

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI
BAŞKAN: PROF. DR. NİYAZİ AŞKAR

PKOS MODELİ GELİŞTİRİLMİŞ SIÇANLARDA
ANJİOTENSİN RESETÖR II BLOKERİ LOSARTANIN
TEDAVİSİNİN ETKİLERİNİN HİSTOLOJİK VE
BİYOKİMYASAL PARAMETRELERLE GÖSTERİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

HAZIRLAYAN
DR. NİGAR KARİMLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İSMAİL METE İTİL

İZMİR-2016

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, başta anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Niyazi AŞKAR olmak üzere tüm değerli hocalarıma destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemedikleri için en içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım olarak bana çalışmalarımında yol gösteren, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof. Dr. İSMAİL METE İTİL'e vermiş olduğu emekten dolayı çok teşekkür ederim.

Bu tezin tasarım ve sürdürülme aşamasında, materyalin temininde, preparatların değerlendirilmesinde histolojik analiz işlemlerinin gerçekleştirilmesinde büyük yardımını gördüğüm Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Oytun ERBAŞ'a, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr.Dilek TAŞKIRAN'a ve değerli meslektaşım Uzm. Dr. Levent Akman'a teşekkürlerimi sunarım.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, deneyim ve yardımlarıyla bu alanda yetişmemde büyük katkısı olan çok değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. A. Mete ERGENOĞLU'na, Sayın Doç. Dr. A. Özgür YENİEL'e, Sayın Uzm. Dr. Dr. Levent AKMAN'a ve Sayın Uzm. Dr. Çağdaş ŞAHİN'e, ayrıca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarım, klinik hemşire ve personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak bu alanda yetişmemde emeği olan, özellikle cerrahi becerilerimi geliştirmemde büyük katkılarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Teksin ÇIRPAN, Sayın Prof. Dr. M. Coşan TEREK ve Sayın Prof. Dr. Sermet Sağol'a teşekkürlerimi sunarım.

Yoğun çalışma sürecimde sonsuz sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, varlıkları ve destekleri ile bana hayatım boyunca güç veren değerli eşim Fahriy'e, aileme ve arkadaşlarım Pervane Seyidova, Gülhan Gündüz ve Seda Akgün'e sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. NİGAR KARİMLİ

İÇİNDEKİLER

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
KISALTMALAR	v
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı Ve Tarihçesi	3
2.2. Etyopatogenez	6
2.3. Laboratuvar Bulguları.....	12
2.4. Klinik Bulgular	13
2.5. PKOS Ve Uzun Dönem Etkileri.....	23
2.6. PKOS'un Tanısı.....	30
2.7. PKOS'un Tedavisi	33
2.8. Anjiotenzin II antogonistleri.....	37
2.9. Renin-anjiotensin sistemi ve PKOS	38
3. MATERYAL VE METOD	40
4. BULGULAR	42
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇ	46
7. KAYNAKLAR.....	47

TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1: Anjiotensin reseptörlerinin kadın üreme organlarındaki yeri.

Tablo 2: Antral Folikül Sayısının Normal grup, PKOS ve salin alan grup ve PKOS ve D vitamini alan grup karşılaştırılması

Tablo 3: Primer, sekonder, tersiyer folikül sayısının karşılaştırılması.

Tablo 4: Plazma AMH, IGF, MDA düzeyleri. * $p<0.05$, (normal ve PCOS + salin grubu karşılaştırılması), # $p<0.05$ (PCOS + salin grubu ve PCOS + losartan grubu) karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: Polikistik over ultrasound görüntüsü

Şekil 2: PKOS etyolojisi ve sendromun ortaya çıkardığı metabolik sorunlar

Şekil 3: Polikistik over sendromunda hormonal kısır döngü ve sonuçları

Şekil 4: Ferriman-Gallwey skorlama skalası

Şekil 5: Hematoksilen & Eosine, x 10 büyütme over dokusu.

KISALTMALAR

A	:	Androstenedion
ACTH	:	Adrenokortikotropin hormon
ADA	:	Amerikan Diyabet Enstitüsü
AMH	:	Antimülleryan hormon
AF	:	Antral folikül
BGT	:	Bozulmuş glukoz toleransı
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron sülfat
DHT	:	Dihidrotestosteron
DM	:	Diabetes mellitus
E2	:	Östradiol
FGIR	:	Açlık glukoz / insülin oranı
FGS	:	Ferriman-Gallwey skorlaması
FSH	:	Follikül stimulan hormon
GDM	:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GnRH	:	Gonadotropin releasing hormon
HOMA	:	Homeostasis model assessment
HDL	:	Yüksek dansiteli lipoprotein
IL-6	:	İnterlökin-6
İD	:	İnsülin direnci
LDL	:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	:	Lüteinizan hormon
MDA	:	Malondialdehit
OGTT	:	Oral glukoz tolerans testi

PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PON1	:	Paroksanaz 1
PKO	:	Polikistik over
PKOS	:	Polikistik over sendromu
PPAR-γ	:	Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gama
PRL	:	Prolaktin
RAS	:	Renin-anjiotensin sistemi
SHBG	:	Seks hormonu bağlayan globulin
SOD	:	Superoksid dismutaz
sT	:	Serbest testosteron
T	:	Testosteron
TSH	:	Tiroid stimulan hormon
tT	:	Total testosteron
TZD	:	Tiazolidinedion
VKİ	:	Vücut kitle indeksi
VLDL	:	Çok düşük dansiteli lipoprotein
WHR	:	Bel/kalça oranı

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (1). PKOS santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bezler ve ekstrasgladuler dokular arasındaki ilişkinin bozulmasıyla, üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyirli ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (2).

Sendrom oligo-anovulasyon, adet düzensizliği, hirsutizm, akne, infertilite gibi bulgularla karşımıza çıkmaktadır. Fakat son yıllarda etyopatogenezinde insülin direncini (İD)'nin rolünün ortaya konması ve obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisinin gösterilmesiyle konunun önemi daha iyi anlaşılmıştır ve tedavide yaklaşımlar buna yönelik olarak dikkate alınmaya başlamıştır.

Metabolik bir sendrom olarak kabul edilen PKOS'da değişik çalışmalara göre %30-70 oranında insülin direncine (İD) rastlanmaktadır ve dolayısıyla bu kadınlarda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler sistem hastalıklarının riski de artmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskini arttıran en önemli neden; insülin direnciyle birlikte, endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyondur.

İnsülin direnci eksojen ya da endojen insüline karşı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Bu tanımlama insüline karşı biyolojik yanıt olarak, insülinin metabolik etkileri yanında (karbohidrat, protein, lipit metabolizması ile ilgili) mitojenik etkilerini (büyüme, farklılaşma, DNA sentezi, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi üzerine olan etkileri) de kapsamaktadır. İnsüline karşı in vivo biyolojik yanıtlar, insülinin konsantrasyonuna, insülin salınım hızına veya birkaçında gerçekleşebilecek bir aksama sonuçta organizmanın insüline subnormal yanıt vermesi ile sonuçlanır (3,4).

Bu nedenle insülin direnci, birçok organ sistemini etkileyen ve ciddi metabolik defektlere yol açan kompleks hücresel bir bozukluktur. Kısaca insülin direnci hem endojen hem de eksojen insüline normal biyolojik yanıtın bozulması, ya da hücre, doku veya

organizmanın kantitatif olarak normal yanıtının ortaya çıkması için gerekli insülin miktarının normalden fazla olduğu bir durum olarak tanımlanabilir (5,6).

PKOS'lu vakaların yaklaşık %10 'unda ID tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda ID'nin patofizyolojisi henüz tam olarak netlik kazanmamıştır. Azalmış insülin duyarlılığının yanı sıra, PKOS'lu obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut ID'yi kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre disfonksiyonu nedeniyle olamamaktadır. PKOS'lu kadınların kilo vermesi ID'yi önemli derecede iyileştirmesine rağmen beta hücre disfonksiyonunu düzeltememektedir. Bu durum beta hücre disfonksiyonunun PKOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir. PKOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir. İnsülin stimülasyonuna cevap olarak adipositlerde insülin bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi olaylarda azalma saptanması kusurun "post-reseptör" düzeyde olduğunu göstermektedir.

PCOS'lu kadınlarda renin ve anjiotensin salınımı granuloza ve teka hücrelerinde artmaktadır. Bu hastalarda plazmada sağlıklı kadınlara göre pro-renin düzeyi daha yüksektir. Anti-hipertensif ajanlar olarak bilinen ARB klasik etkisine ek olarak, bu olgularda tip 2 diyabet riskini azalttığı bildirilmiştir. İnsülin dirençli vakalarda insülin duyarlılığını artırdığı, adipositlerde ve yağ dokularında lipid metabolizması iyileştirildiği gösterilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIMI VE TARİHÇESİ

Polikistik over sendromu santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağıının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (7).

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael Leventhal tarafından kadınlarda anovulasyon ile ilişkili bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle genel kabul görmüştür.

Bu sendrom; dördü obez, amenoreik, hirsutik ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlanmıştır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein-Leventhal Sendromu demişlerdir. Bu hastaların over dokularının $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ ' ü kadarlık kısmına kama rezeksiyon yapıp, tümünde menstruel siklusun normale döndüğünü, ikisinde de gebelik sağlandığını belirtmişlerdir (2).

1958'de McArthur, Ingersoll ve Worchester bu tanımlanan hasta grubunda idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlar ve sonraki yıllarda yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır.

Yen; 1980'de polikistik over (PKO) olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu tespit etmiştir. Serum LH/FSH oranının LH lehine bozulması 1980'li yıllarda tanıda yer almıştır.

Fox ve Robinson'un yaptıkları çalışmalar sonunda LH/FSH oranı yerine serum düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır.

Saurberi ve Cooperberg tarafından 1981'de ilk kez USG'de 'polikistik over' görünümü tarif edilmiştir. Daha sonra transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımı ile değerlendirme yapmanın daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (8).

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir. Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümünün olması tanı koymak için yeterli değildir. Bugün PKOS'un iki tanımı genel kabul görmektedir. İlki 1990 yılında U.S National Institutes of Health (NIH)'e bağlı National Institutes of Child Health Human Disease (NICHD) konsensusunda kararlaştırılmıştır. Buna göre PKOS'un majör kriterleri şöyledir:

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

Diğer tanım ise 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından yapılmıştır.

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri *

1. Oligo-anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

*Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir (9).

Son olarak 2006 yılında Androgen Excess Society tarafından yeni bir düzenleme önerilmiş ve hiperandrojenizm olmadan PKO görünümü ile oligo-amenore varlığı tanısız kabul edilmemiştir.

Androgen Excess Society tanı kriterleri

1. Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over) (10)

Overlerin büyüklüğü veya morfolojisi bu tanılamada yer almamakla birlikte, anovulasyon ve hiperandrojenizm gibi endokrin anormalliklerle polikistik over (PKO) görünümünün birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. PKO; Adams ve ark. tarafından tanımlandığı gibi USG ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir (9). Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili çalışmalarda, bu oran %17-23 oranında bildirilmiştir. Ancak bu kadınların sadece % 10'unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar vardır.



Şekil 1. Polikistik over ultrasonografi görüntüsü

PKOS'un tanısını koymak için USG' de PKO görünümünün yanında bazı klinik (Oligomenore/amenore, obezite, hiperandrojenizm, akne, hirsutizm, alopesi) ve biyokimyasal parametrelerin (Serum total testosteron veya serbest testosteron, LH, insülin düzeylerinin artması gibi) de bulunması gerekmektedir (9). USG' de yalnızca PKO

görünümünün olması, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlarda tanı için yeterli değildir. Çünkü, USG'de PKO görünümü; androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan tip konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, hipotroidi gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'dir (11).

Ayrıca, PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir.

Polikistik over sendromu ayırıcı tanısı yapılırken; androjen yüksekliği ve anovulasyon ile birlikte olan klinik durumlar, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi göz önünde bulundurulmalıdır.

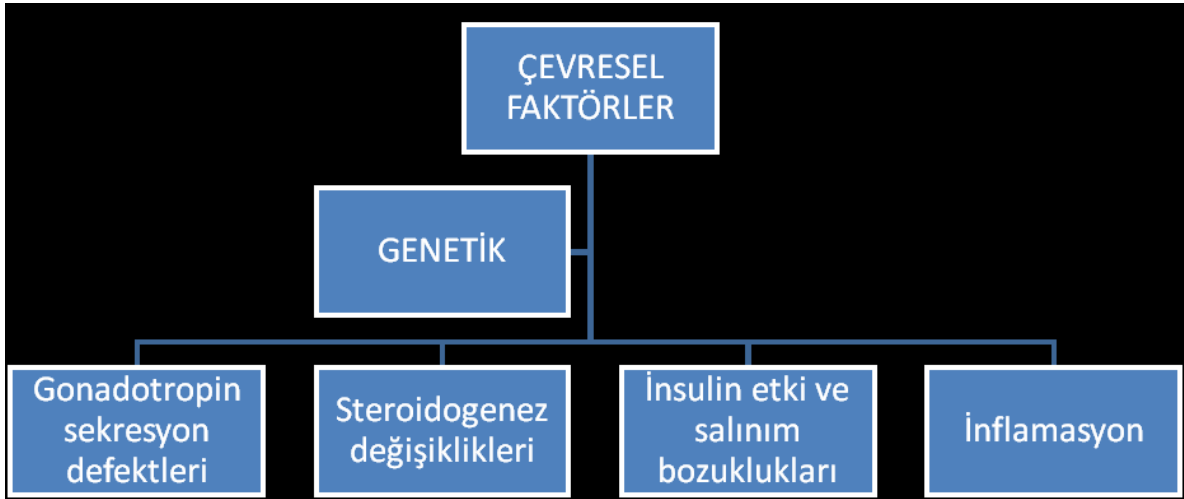
Dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) ve dehidroepiandrostenodion (DHEA) düzeyleri androjen salgılayan tümörlerde çok yükselmektedir. Konjenital adrenal hiperplazi ile ayırıcı tanı periferik kanda 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile yapılabilir. Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif "feedback" etkisini engeller, adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. PKOS ile ayırıcı tanıda PRL düzeyleri de önemlidir. PKOS'da %3-12 oranında orta düzeyde PRL yüksekliği görülmektedir. Cushing sendromu, devamlı olarak kortizol sekresyonu fazlalığıdır. Tanıda bazal şartlarda en faydalı ölçümler 24 saatlik idrarda kortizol miktarı (10-90 µg/24 saat) ve gece plazma kortizol düzeyidir (< 15 µg/dL) (12).

2.2.ETYOPATOGENEZ

Menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif "feedback" etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış folliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Follikülün gelişmesi ile follikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan folliküler duyarlılığı

devam ettirir. Bu da folliküler mikroçevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif "feedback" etki ile de, siklus ortasında LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (12).

PKOS'da etiyojoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir problem olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.



Şekil 2. PKOS etiyojijisi ve sendromun ortaya çıkardığı metabolik sorunlar

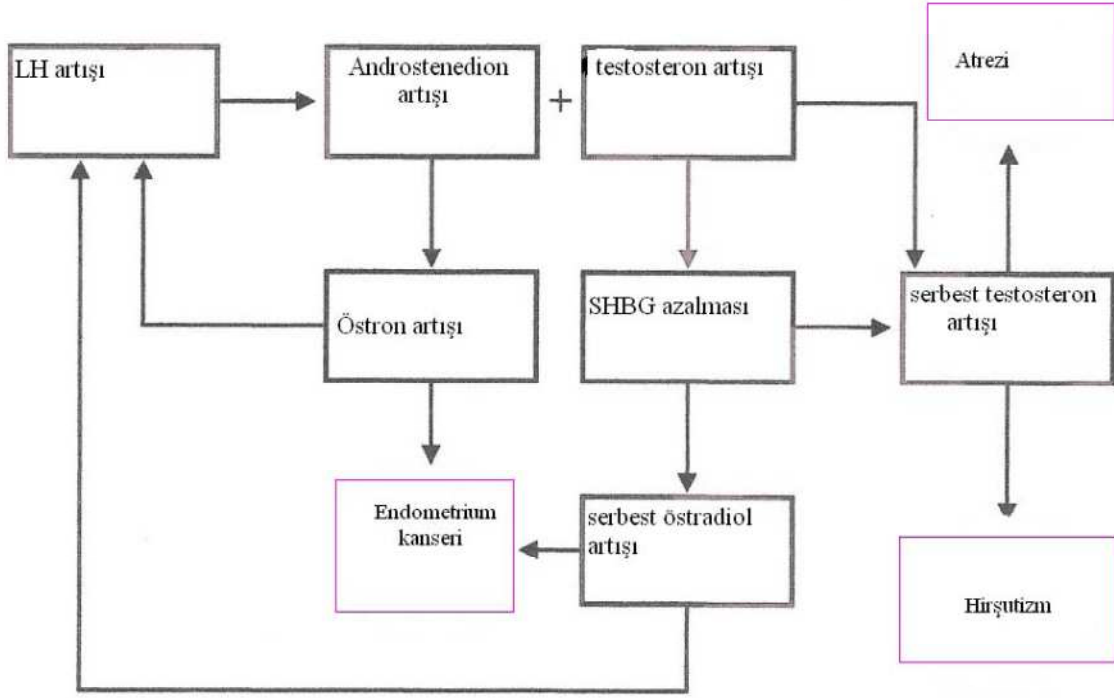
a.Gonadotropin sekresyon defektleri: PKOS' da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls sıklığının artışı, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (13). PKOS'lu hastalarda LH'nın aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (14). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif geri-denetim etkisi ile, artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol aldığı düşünülen iki mekanizmadır (15).

b.Steroidogenez değişiklikleri: PKOS'da over / adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır (16). Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri, ekstrasglandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten SHBG'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır.

Artmış androjenler, over içerisinde normal folikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Gerçekten kısır döngünün bir başka yönü olan lokal androjen bloğu, sürekli anovulasyonun devam etmesinin ana nedenlerinden biridir.

Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5-alfa metabolitlerine dönüşmektedir. Normalde oluşan, bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmakta, bu da nedeni artmış

androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır (12). Şekil 3’de PKOS’deki kısır döngü gösterilmiştir.



Şekil 3. Polikistik over sendromunda hormonal kısır döngü ve sonuçlar

LH:Luteinizan hormon **SHBG:**Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS’ lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenodion ve 17-OH-P saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen ekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH’nın selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (16). Teke hücrelerine insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (17). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH’da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS’lu hastaların %20-50’sinde artmış DHEAS seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir

(18). Ancak ACTH düzeyleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden farklılığın ACTH' ya yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'da DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (19). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

c.İnsülin etki ve salınım bozuklukları: İnsülin anabolik etkili bir hormon olup başlıca etkileri hücreye glukoz ve aminoasit girişini, lipogenez ve mitogenezi arttırmaktır. Karaciğerde glukoneogenezi ve glukojenolizi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini baskılayarak, glukozu kas ve yağ dokusu gibi periferik dokulara taşıyarak glukojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere okside olmasını sağlar. İnsülin bu etkilerini insülin reseptörleri aracılığıyla yapar. İnsülin reseptörü, 2 alfa ve 2 beta birimlerinden oluşmuş bir heterodimerdir. Alfa birimleri ekstrasellülerdir, insülini bağlar. Beta birimleri ise membran boyunca olup, intrasellüler bölümü tirozin kinaz enzimatik aktivitesi içerir. Tirozin kinaz aktivitesi insülin etkisinin büyük çoğunluğundan sorumludur. İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) büyüme hormonu etkilerinde bir ara madde olarak keşfedilmiştir. Gün için büyüme hormonunun birçok dokuda etkilerini IGF-1 aracılığı ile yaptığı kabul edilmektedir.

IGF-1 karaciğerde üretilen ve 12. kromozom tarafından kodlanan 70 aminoasitli bir polipeptiddir. Kanda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1) ile taşınır. IGF-1 ve IGF-2'nin reseptörleri farklıdır. IGF-1 reseptörleri insülin reseptörleri ile benzerlik gösterir. Pek çok hücrede DNA sentezini arttırarak mitojenik etki yapar. IGF-2 ise embriyonik ve fetal gelişim üzerine etkilidir (20-21). Erken folliküler dönem gonadotropinlerden bağımsızdır ve bu dönemde lokal büyüme faktörleri gereklidir. Özellikle IGF-1'in bu dönemde etkili olduğuna dair pek çok çalışma vardır. IGF-1'in inaktivasyonu ile follikül gelişiminin preantral dönemde durduğu gösterilmiştir (22). PKOS' da birçok alanda IGF-1 artmıştır. Bu artış LH ve FSH'ya over cevabını arttırır. Buna bağlı olarak gelişen follikül sayısı artar, fakat bunu atrezi izler.

PKOS'da IGFBP-1'in azalması da IGF-1'in etkilerini arttırır. IGF-1 ve insülin androjen üretimini arttırır. IGF-1'in insülin ile benzer etkisi granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini arttırır (23).

İnsülin direnci (İD), belli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır (24). İnsülin direnci (İD) ve beraberinde kompanzatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (25). PKOS'da İD'nin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan İD ölçüm metodları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir. Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. İlk kez 1980 yılında Burghen ve ark. (26) tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonu bulunmuş ve ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında İD gösterilmiştir. Ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS' da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (27).

Ayrıca her PKOS hastasında İD olmadığı gibi İD ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz (28). PKOS'da İD ve hiperinsülinemi over androjen sentezini ve ayrıca SHBG düzeyinde azalmayla, serbest testosteron düzeyini arttırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (27).

d. Genetik faktörler: PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (29). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu kızların annelerinde ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (30). Ayrıca tüm birinci derece yakınlarında insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz hemostaz bozukluklarının görülme riski yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (30). PKOS gelişiminde rol

oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak patofizyolojiyi anlamamızı kolaylaştıran bu alt gruplar arasında birbiriyle iç içedir. Anahtar olaylar İD, artmış androjenler, anormal gonadotropin dinamiğidir. Bazı olgularda ailesel bir yatkınlık genetik bağlantıyı düşündürmekle beraber aday genler hala belirlenememiştir.

2.3.LABORATUVAR BULGULARI

Laboratuvar bulgularında özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır. Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg Testesteron (T) üretilir. %50'si Androstenedionun (A) periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenal salgılanır. DHEAS'ın neredeyse tamamı, DHEA'nın ise %90'ı adrenal kaynaklıdır.

Dolaşımdaki testesteronun %69'u SHBG, %30'u albumine bağlı % 1'i ise serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albumine bağlı kısma bağlıdır. DHEA, DHEAS ve A ise belirgin şekilde proteine bağlı değildir ve rutin immünassay testler biyolojik aktif düzeylerini yansıtır. T için durum farklıdır, rutin testler bağlı olan ve olmayan total T düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri, artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer. Östrojen ve tiroid hormonu ise SHBG düzeylerini artırır. Hirsutizmi olan kadınlarda artmış T ve A'un kaynağının over olduğu gösterilmiştir.

Testler arasında farklılıklar olması ve farklı popülasyonlarda normal değerlerin farklılık göstermesine rağmen tanımı gereği PKOS'da androjen düzeyleri ölçülür. Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest T düzeyi ve serbest androjen indeksidir ($SA_i = \frac{\text{total testosteron mol / L}}{\text{SHBG (nmol / L)}} \times 100$). PKOS'lu kadınların yaklaşık %60-80'inde artmış androjen düzeyleri ölçülür. Genelde serbest T düzeyleri yükselmiştir. Total T ölçümünün katkısı azdır. A ölçümü hiperandrojenemik olarak tanımlananların sayısını %10 kadar artırır. DHEAS, PKOS'lu kadınların %25'inde

normal değerlerin üzerinde ölçölür (18). DHEA ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androgen Excess Society 2006 raporunda (18) serbest T dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir. Total T düzeylerinin 200 ng/dL nin üzerinde olması over ve adrenal tümör araştırılmasını, DHEAS düzeylerinin normalin iki katından yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir.

Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler faz 17-(OH)-P ölçümü ise PKOS'un geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide 17-(OH)-P düzeyinin erken foliküler fazda < 3ng/ ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/ml olması, 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing Sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, Dekametazon supresyon testi ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin (PRL) ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünölmesi gereken durumlardır. PKOS'da %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde PRL yüksekliği görölabilir. Tiroid hastalıklarında menstürel düzensizlikler görölabilir ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar.

2.4. KLİNİK BULGULAR

PKOS ile ilgili pek çok farklı görüş vardır ve tanıyı kesin olarak belirleyen sınırlar tam olarak ortaya konulamamıştır. Klinisyenlerin çoğu PKOS'u gördüklerinde kesin olarak tanımlayabildikleri konusunda hemfikirdirler, ancak bir kısım klinisyen idiopatik hirsutizm, idiopatik hiperandrojenemi, kronik anovulasyon, hipotalamik amenore gibi PKOS'un değişik spektrumunda yer alan diagnostik tanımları tartışmalı bulmaktadır.

Semptomlar menarşla başlamaktadır, ancak hastalığın klinik gidişini birçok farklı faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülmekte iken, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. Orta ve ileri derecede PKO'ları olan bazı vakalarda ovaryan disfonksiyona sebep olacak kadar adipoz doku birikinceye kadar semptom görülmeyebilir (31). Bu hastalarda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (32).

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az mens görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androgenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androgenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (33).

PKOS'da anahtar bulgu, anovulasyon olup, olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir. Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur. Olgularda obezite varlığının çok değişkenlik gösterdiği ve tanısal değerinin bulunmadığı ortaya çıkmaktadır. Bununla birlikte VKİ arttıkça, T düzeyi de arttığından aşırı kilolu anovulatuvar kadınlarda hirsutizm daha sıktır. Alopesi ve akneye de hiperandrojenizm neden olmaktadır.

2.4.1. Kronik Anovulasyon

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, irregüler menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir.

PKOS'un tedaviye ihtiyaç gösteren semptomlarından birisi şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski mevcuttur. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek takip etmek mümkün olsa da ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların belirlenmesinde hassas etkili olup olmadığı kesin değildir. Maligniteye dönüşüm

riski nedeniyle PKOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir.

Kronik anovulasyonlu PKOS'da anormal follikülogenezis olur. Sonuç olarak, bu hastalarda kaçınılmaz biçimde infertilite şikayeti oluşacaktır. Nadiren, spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir. Ancak oluşan gebeliklerde spontan abortus, gestasyonel DM ve gebelikte hipertansif durumlara yatkınlık artmıştır (12,34).

Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları arasında, amenorenden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri, infertilite ve endometrial kanser riskinden başka, hirsutizm, akne, muhtemelen meme kanseri riskinde artış ve kardiovasküler sistem hastalıklarında artış gibi etkiler sayılabilmektedir.

2.4.2. Hiperandrojenizm

PKOS, androjen fazlalığının ve hirsutizmin en sık rastlanan nedenidir. Bu hastalar tüm hirsutizmlilerin %65-85 gibi bir çoğunluğunu oluştururlar (35,36). PKOS'lu hastalarda virilizasyon veya maskulinizasyon yoktur veya minimaldir. Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidradenitis süpürativa da görülebilir. Hirsutizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarda, tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs, meme ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir. Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebasöz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır.

Sık olmamakla birlikte PKOS'da, virilizasyon (örn; maskulinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilir. Klinik hiperandrojenizm hızlı ve şiddetli gelişmişse, androjen üreten tümör oluşumunu ekarte etmek için ileri inceleme yapılmalıdır.

Kadınların bir kısmı anti-androjen tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kıl giderici tüm kozmetik metotlardan fayda görürler ve bu yöntemlerle yeniden kılınma tekrarlamamaktadır. Bunun aksine antiandrojenler kıl sayısını azaltmayıp gelişim oranını azaltmaktadır.

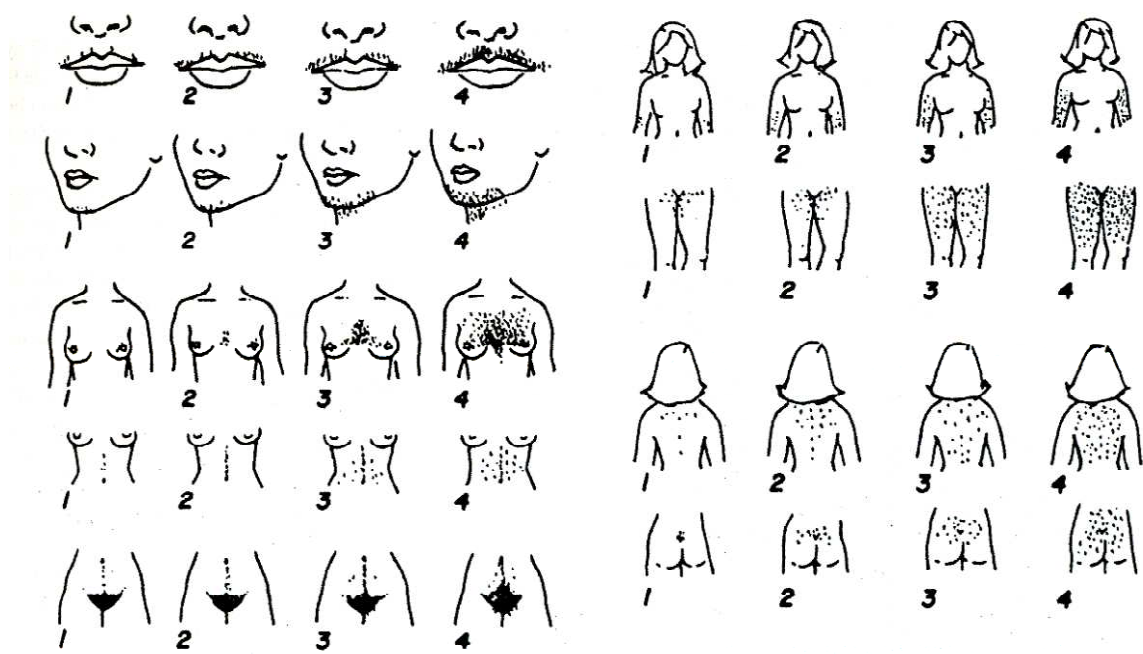
Yaklaşık olarak testosteronun yarısı androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testostereona adrenal gland ve overler hemen hemen eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl follikülleri ve derideki pilosebase birim gibi birçok duyarlı dokuda major androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır.

Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (37). Hirsutizimli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılabilir (38). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir (Şekil 4). Bu bölgeler yüz (özellikle bıyık ve sakal bölgesi), göğüs, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam 8'in üzerindeki değerler genellikle hirsutizm olarak değerlendirilir. Hirsutizm hafif, orta, şiddetli olarak 3 gruba ayrılabilir. Hafif hirsut kadınlarda tek alan skoru 0-2 olup tipik olarak yüzde, göğüs ve alt abdomende, ince ve renkli kıllar bulunur. Orta derecede hirsutizmde, tek alanda 1-3 skorlarına rastlanır. Bu grupta kol-bacakta, yüzde, göğüste, abdomende ve perinede kaba, renkli, uzayabilen kıllar vardır. Şiddetli hirsutizmde ise skor 3-4 ve üstü olup tüm sakal bölgesinde ve geri kalan androjene duyarlı alanlarda kalın ve renkli kılların varlığıdır.

2.4.3. Obezite ve Diyabet

Genellikle PKOS'lu kadınlar normal kadınlara göre daha obezdirlir. Obezite ile PKOS'un semptomlarının daha kötüleştiği klinik bir tecrübedir. Obezite, batı toplumlarında giderek artan prevalansı olan bir patolojidir.

VKİ obezitenin en yaygın kullanılan indeksidir (kg/m²). Vücut yağı ile anlamlı bir ilişkisi vardır. Total vücut yağ kitlesi fiziksel metodlarla da değerlendirilmiştir (deri katlantısı kalınlığı, su altı ağırlığı, DEXA dansitometre, MR, infrared spektroskopisi gibi). Yağ dokusunun dağılımının da önemli olduğu ve bu metodlarla değerlendirilebileceği bildirilmektedir. Ancak en basit klinik metod bel/kalça çevresi oranının ölçümüdür. İnfertilite üzerine çalışmalar çoğunlukla ağırlık veya VKİ'ye dayanmaktadır (39). Vücut kompozisyonu ve dağılımına ilişkin veriler çok azdır. Bununla beraber genel tıp literatüründe periferik obezitenin de sağlığı olumsuz etkilediği şeklinde bilgiler bulunmaktadır.



Şekil 4. Ferriman-Gallwey skorlama skalası

Polikistik over sendromu olan kadınlarda VKİ normal kabul edilen sınırın genelde üzerindedir. Obezite, dağılımına göre santral veya periferik olabilir. Santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), apolipoprotein B seviyelerine sahiptir, HDL ise düşüktür (41).

Yüksek WHR'nin (bel/kalça oranı) daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite sıklığıyla birlikte olduğu gösterilmiştir. Santral obezitede WHR fazladır. WHR'nin belirlenmesi, vücudun üst bölümünün alt bölümüne oranı hakkında fikir edinebilmenin bir yoludur. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülmektedir. Kadınlarda 0.85 ve altındaki değerler normal kabul edilir. WHR 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur.

PKOS gibi hiperandrojenik obezitede, androjenlerin artmış üretimi menstrüel düzensizlikle birlikte. Östrona çevrilen androstenedion miktarı total vücut ağırlığına bağlı olarak değişiklik gösterir (39). Obezite ve aşırı kilonun menstrüel disfonksiyona anlamlı bir katkıda bulunduğu görülmektedir.

Yayınlarda; VKİ ve infertilitenin artmış insidansı arasında bir bağ olduğu görülmektedir (40). Kilo fazlalığı, artmış abortus riski ile de birlikte. Genel olarak PKOS'lu kadınların, PKOS olmayanlara göre daha yüksek oranda abortus riskine sahip olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç kısmen de olsa, PKOS'daki yüksek LH konsantrasyonu sonucunda bozulmuş oosit ve embriyo kalitesine bağlanmıştır.

Artmış VKİ ile DM arasındaki ilişki konusunda çok miktarda yayın vardır. PKOS olan olgularda önemli bir glukoz intoleransı riski vardır. Yapılan bir çalışmada VKİ'i 30 kg/m²'nin üzerindeki 20-30 yaş arasındaki tüm kadınların %18'inde glukoz metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. PKOS'u olan kadınların %15' inde başlangıç çalışmasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diabete dönüş görülmektedir (42). Bu değişimin hemen hepsinin artan obezite ile bağlantılı olabileceği ve kilo alımının önlenmesinin anormal glukoz toleransının azaltılmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir. Şu anki verilere göre; PKOS'lu kadınlar

gebeyken gestasyonel diabet olmaya daha eğilimlidir ve gebelikte glukoz intoleransı olan pek çok kadın PKOS özelliklerine sahiptir.

Obezite ve PKOS'u olan hastaların sıkı kalori kısıtlaması sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybı durumunda insülin, insülin-like growth faktör, SHBG ve menstrüasyonda değişiklikler gözlemlenmiştir. Menstrüel düzen sağlanmış, hirsutizm düzelmiştir. Bazı hastalarda spontan gebelikler de görülmüştür (43).

2.4.4. İnfertilite:

Klasik olarak PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha komplekstir. LH ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (39,44). Ovulasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PKOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye direnç gösteren hastalarda ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemi azaltıcı akut bir diyet kısıtlaması tedavinin etkinliğini artıracaktır (45,46).

2.4.5. Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İlk kez 1980 yılında PKOS ile hiperinsülineminin ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Daha sonra 1980'li yılların ortalarında ise PKOS'lu hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) bir tarama testi olarak önerilmiştir (47). Günümüzde PKOS ile insülin direnci arasındaki ilişki artık daha iyi bilinmektedir.

PKOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İD; endojen ve eksojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanır. PKOS'lu vakaların %43-76'sında İD tespit edilmiştir. Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyonuna nazaran daha fazla olduğu yapılan birçok çalışmada bildirilmektedir (48,49,50).

Çoğu çalışma, obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınların, aynı yaş ve kilolu normal kadınlara göre daha fazla İD ve hiperinsülinemi gösterdiğini ortaya koymuştur. Azalmış

insülin sensitivitesinin yanı sıra, PKOS'lu obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin direncini kompanze edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır. Bu defekt, ailede diabet hikayesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazladır. PKO'lu kadınların kilo vermesi insülin direncini önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir (26,27).

PKOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir. İnsülin stimülasyonuna cevap olarak, adipositlerde insülin bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi gelişen olaylarda azalma saptanması defektin postreseptör seviyede olduğunu göstermektedir (26,27,51). PKOS'lu obez kadınların yaklaşık yarısında insülin reseptörü otofosforilasyonunda defekt olduğu görülmüştür. Bu kadınlarda stimüle edilmemiş insülin reseptöründe hali hazırda önemli derecede fosforilasyon mevcuttur. Fakat insülin reseptörüne bağlandığında ek bir fosforilasyon olmamaktadır. Bazal stimüle edilmemiş fosforilasyon serin kalıntılarında oluşmakta ve normal tirozin fosforilasyonu azalmış gibi gözükmemektedir (51). Obez hiperandrojenemik PKOS'lu vakaların %50'sinde İD'nin dermatolojik bir bulgusu olan akantosis nigrikansa rastlanmaktadır.

PKOS'lu vakalarda artan over kökenli androjen artışından P450c17alfa sitokrom enzim sistemindeki bozukluk suçlanmaktadır. Bu enzim sistemindeki bozukluğun; uygunsuz LH uyarısı sebebiyle olduğu ileri sürülmüşse de, insülin benzeri büyüme faktörlerinin (İGF) etkisiyle teka hücrelerinden LH artışı olabileceği de iddia edilmektedir (52,53). Obez hiperinsülinemik ve insülin direnci bulunan kadınların tümünde hiperandrojenemi bulunmaması sebebiyle insülinin sitokrom P450c17alfa kompleksini kalıtsal yolla uyarabildiğini düşündürmektedir. Son yıllarda serin fosforilasyonunun androjen yapımında anahtar rol oynayan P450c17alfa enzim kompleksinin çalışmasını düzenlediği tespit edilmiş olup PKOS'lu hastalarda tek bir bozukluğun hem insülin direnci hem de hiperandrojenemiye neden olabileceği düşünülse de PKOS'lu vakaların yarısında tirozin otofosforilasyonunun normal olması bu kadınlarda insülin direncinin mekanizmasının multifaktöriyel olabileceğini akla getirmektedir (54).

Hiperinsülineminin oranı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açısını açıklayan iki mekanizma daha vardır:

1. Hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezinin inhibisyonu.
2. İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein-1'in (İGFBP-1) sentezinin inhibisyonu.

İnsülinin IGFBP-1'in intrafolliküler seviyesini azaltarak indirekt etki ile serbest IGF-1'in intrafolliküler konsatrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. IGF-1 ovaryan intertsiyel hücrelerince LH'ın indüklediği androjen sentezinin potent stimülatörüdür (55).

2.4.5.1. İnsülin Sensitivitesinin değerlendirilmesi

İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları; bazal insülin düzeyi, hiperglisemik glukoz klemp tekniği, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, oral glukoz tolerans testi ve homeostasis model assessment (HOMA)'dır. Ancak pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/ insülin oranı ve oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile HOMA'dır.

A-Bazal insülin düzeyi: İnsülin direncinin belirlenmesinde çok daha basit bir yöntem olarak açlık insülin düzeylerinin de insülin direncinin bir kriteri olabileceği gösterilmiştir. Bazal insülin düzeyi, her toplum için farklılıklar gösterir. Standardize edilmiş bir eşik değer bulunmamaktadır. Ancak bazı çalışmalarda 8 IU/ml üzeri, bazı çalışmalarda ise 15 IU/ml üzeri insülin direnci olarak kabul edilmiştir. Bazal insülin düzeyleri de öglisemik klemp tekniği ile korelasyon göstermektedir.

B- Açlık glukoz / insülin oranı (FGIR): Pratikte sık kullanılır. Açlık sonrasında alınan glukoz ve insülin seviyelerinin oranıdır. Her toplum için farklılık arz eder. Oranın düşük olması, insülin direnci varlığını gösterir. Pek çok çalışmada 4.5'in altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda ID'nin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite

gösterdiği bildirilmiştir. Glukoz mmol/L olarak alındığında 0.33'ün altındaki değerler ID'yi göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (42).

C- Hiperglisemik glukoz klemp tekniği: Metabolize edilen glukozun insüline oranı ile insülin duyarlılığı hesaplanır (metabolize glukoz / insülin) (55).

D- Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği: İnsülin infüzyon sistemine iv olarak glukoz infüzyonu verilmesinde hastanın öglisemik sınırlarda tutulması prensibine dayanır. İD'yi belirlemede altın standarttır. Kullanılan diğer testlerin sensitivite ve spesifitesini belirlemek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem zor uygulanması, invaziv olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir (55).

E- İntravenöz insülin tolerans testi: Sonuç ne kadar yüksekse insülin direnci o kadar azdır.

F- Oral glukoz tolerans testi ve Homeostasis Model Assesment: OGTT karbonhidrat metabolizmasını değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan testtir. Test esnasında ölçülen plazma insülin ve glukoz seviyeleri, pankreatik beta hücrelerinin insülin sekresyonunu ve dokuların insüline cevap kabiliyetini yansıttığından dolayı, beta hücre fonksiyonlarını ve insülin duyarlılığını değerlendirmek için de sıkça kullanılır. 75 veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'nci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz / insülin oranı bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'nci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi (ISI 0,120) çıkartılabilir (56).

120 dakika sonraki glukoz cevabının değerlendirilmesi:

Normal < 140 mg/dL

Bozulmuş 140-199 mg/dL

İnsüline bağımlı olmayan diabet > 200 mg/dL

120 dakika sonraki insülin cevabının değerlendirilmesi:

ID olabilir 100-150 MU/mL

ID 151-300 MU/mL

Aşırı ID > 300 MU/mL

HOMA beta hücre fonksiyonu ve İD hakkında bilgi veren, diğer tekniklere göre daha basit ve ucuz olması nedeniyle yaklaşık 30 yıldır kullanılan bir yöntemdir. Açlık glukozu ve insülin konsantrasyonunun aritmetik örneklemesinden faydalanılarak insülin duyarlılığı belirlenir. (Açlık insülin x açlık glukoz) / 22.5 formülüyle hesaplanır. HOMA indeksinin değeri ID ile doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise ID'de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, açlık kan şekeri / insülin değerine göre önemli bir üstünlüktür. HOMA skorunun bazı yayınlarda 2,5 ve bazı yayınlarda ise 2,8'in üzerinde olması İD ile ilişkilendirilmiştir (49). Normal kişilerde bu oran 2'nin altındadır. HOMA ile İD tespit edilen kişilerde OGTT ile normal glukoz toleransı saptansa bile hayatlarının ilerleyen zamanlarında Tip 2 DM gelişimi açısından risk taşıdıkları söylenebilir (57).

2. 5. PKOS VE UZUN DÖNEM ETKİLERİ

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik ve endokrin bozukluğun uzun dönem etkilerinin ortaya çıkması ve sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle PKOS'lu hastaların uzun süreli takipleri çok önem kazanmıştır.

2.5.1. Abdominal Obezite Ve Dislipidemi

PKOS'da ortaya çıkan obezitenin nedeni hala bilinmemekle beraber farklı serilerde %10 ile %75 arasında değişebilen oranlarda obezite varlığı bildirilmektedir. Obez olan hastaların daha düşük LH, SHBG, DHEAS, dihidrotestosteron, IGF-1 ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerine, buna karşılık daha yüksek LDL (düşük dansiteli

lipoprotein) düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir (60). Epidemiyolojik çalışmalarda PKOS'lu hastalarda yağ dağılım paterni, vücut ağırlığından bağımsız olarak diabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon, hiperkolesterolemi ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından risk göstermektedir.

PKOS'lu kadınlarda menopoza yaklaşırken santral bir obezite görülür. Bu Santral / visseral obezite de; İD ve aterojenik lipoprotein paterni ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda artan yaş ile ilişkili artmış kardiyovasküler risk nedeniyle kan basıncı, serum lipitleri ve insülin ölçümleri üzerinde durulmalıdır. Klasik PKOS'da hiperandrojenizm ve diğer hormonal bozukluklarla beraber bozulmuş lipid profili görülür (58,59).

PKOS'lu kadınların karakteristik bir dislipidemiye sahip olup olmadıkları tartışmalı bir konu olmakla beraber, yapılan çalışmalarda genellikle bu grup kadınların düşük HDL kolesterol ve yüksek trigliserid düzeylerine sahip oldukları bildirilmektedir (61). Bununla birlikte Legro ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda, HDL düzeyinin yüksek bulunduğu bildirilmiştir (62). Çalışmalarda daha sıklıkla gösterilmiş olan ve aterojenik lipid profili olarak anılan, yüksek trigliserid (TG), LDL ve VLDL düzeyleri ile beraber düşük HDL düzeyleri bu hastalarda var olan insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkilendirilmektedir. İnsülin arteriyel doku ve yağ dokusunda asetil-KoA'nın yapımını ve glukoz ile trigliseridin girişini artırarak lipogenezi uyarmaktadır. Kardiyometabolik sendromda ortaya çıkan yüksek TG ve düşük HDL düzeyleri, insülinin kolesterol ester transfer proteini üzerindeki etkileri sonucu ortaya çıkmaktadır. Bu protein kolesterolün HDL'den VLDL'ye transferini ortaya çıkarmakta ve sonuçta Apolipoprotein A katabolizması gelişmektedir (63,64).

İnsülinin yanı sıra testosteron da abdominal yağ hücrelerinde lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak etki etmektedir. Vurgulanması gereken bir önemli nokta, insülin direnci gibi dislipideminin de PKOS'da yalnızca obezite varlığında değil, obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da görülebildiğidir (65).

2.5.2. Kemik Metabolizması

Hipotalamik orjinli amenorelerde osteopeni sık bir bulgudur. PKOS'lu kadınlarda normal iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

PKOS'lu kadınlarda düşük östradiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik prosesler kemik kütlesini korur. PCOS'lu kadınlarda kilo fazlalığı eğilimi vardır ve vücut ağırlığı kemik kütlesinin güçlü bir belirteçidir. Androjen fazlalığı olan popülasyonlarda VKİ ve androjenler arasındaki ilişki trabeküler kemikte (lumbar spina, femur başı) kortikal kemikten (radius, total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan normal adet gören kadınlarda gözlenmiştir. Yeterli östrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yaparlar. Östrojen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PKOS' lu kadınlar osteopeni riski altında olabilir.

Hiperandrojenik kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi androjenlerin bir sonucudur demek için henüz erkendir. Kemik dansitesindeki artış dolaşımdaki fazla androjenlerin periferik konversiyonu sonucu oluşan östronun zayıf östrojenik etkileri ile ilgili olabilir. Alternatif olarak düşük veya normal total östrodiol seviyesine rağmen serbest östrodioldeki artış, SHBG supresyonu nedeniyle de olabilir. Bu durum özellikle obez hiperinsülinemik PKOS'lu kadınlarda görülür.

PKOS'da kemikteki pozitif etkilerden kısmi olarak sitokinler (interlökin-6), growth faktörler (IGF-1 ve 2, TGF-beta) veya diğer hormonlar (insülin) da sorumlu olabilir (66).

2.5.3. Kanser Riskleri

Çalışmaların birçoğunun kontrollü çalışma olmaması ve sendromu tanımlamak için kullanılan tanı kriterlerinin farklılıklar içermesi nedeni ile şu ana kadar PKOS ile kanser ilişkisini destekleyen güçlü kanıtlara rastlanmamıştır. Ancak mevcut veriler ışığında

özellikle başta endometrial kanser olmak üzere PKOS ile jinekolojik kanserlerin ilişkisini göz ardı etmek mümkün değildir.

Obezite, uzun süreli anovulasyon nedeni ile karşılanmamış östrojen maruziyeti, nulliparite, infertilite endometrium kanseri riskini arttıran faktörlerden bazılarıdır. DM ve HT hastalarında endometrium kanseri daha fazla görülmektedir. Bu yüzden amenoresi olan hastalara en az üç ayda bir endometrial dökülmenin sağlanması önerilmiştir (114).

PKOS'lu kadınlarda artmış endometrium kanseri riskinden sorumlu olduğu düşünülen mekanizma uzamış anovulasyon ve takibinde progesteron ile karşılanmayan, devam eden östrojen sekresyonudur. Karşılanmamış östrojene maruziyet endometrial hücrelerde mitotik aktivitenin artmasına, DNA replikasyon hatalarının artmasına ve sonucunda malign fenotip ortaya çıkmasına neden olmaktadır (67).

PKOS'un bir özelliği olan LH hipersekresyonunun endometrium kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilmiştir. Endometrium adenokarsinomlarında LH ve hCG reseptörleri aşırı ekspresyon edilirler (68). Konishi ve ark. yaptığı çalışmada, LH ve hCG reseptörlerinin aşırı ekspresyonunun, genç anovulator kadınlarda gelişen endometrial hiperplazi ve kanser ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (69).

Diyabetes mellitusun endometrial kanser için bir risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bu ilişki nispeten obeziteye bağlı olabilir fakat hiperinsülineminin spesifik etkisine dair kanıtlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalarda endometrial kanserli kadınlarda, endometrial stromada insülin bağlanma bölgeleri bulunmuş ve plazma insülin konsantrasyonları artmış olarak gösterilmiştir (70). PKOS'da artan insülin ve IGF-1 konsantrasyonları in vitro olarak endometrial kanser hücrelerinin büyümesini hızlandırır (71).

PKOS ile over kanserleri arasındaki doğrudan ilişkiyi ortaya koymaya yönelik çok az sayıda çalışma vardır. Over kanseri gelişmiş 31 kadın, yaş ve menopozal durum olarak eşleştirilmiş 62 kontrol vakası ile karşılaştırıldığında tanı öncesi androstenodion ve dehidroepiandrosteron seviyelerinin belirgin olarak yüksek saptanması androjenlerin overyan karsinogenezde rol oynadığını desteklemektedir (72). Obezite ve epitelyal over

kanseri arasındaki ilişkiyi açıklamaya çalışan çalışmaların sonucu çelişkili olup bazı çalışmalarda pozitif bir korelasyon saptanmışken diğer bazı çalışmalarda saptanmamıştır.

Meme kanseri ve PKOS arasındaki doğrudan ilişkiye dair literatür verileri oldukça çelişkilidir. Androjenin AR-pozitif kanser hücrelerini direkt uyarması, östrojen pozitif hücrelerin uyarımı, aromatazin insülin tarafından uyarılması ile testesteronun doku içinde östradiole aromatazasyonu ve hiperandrojenik kadınlarda azalmış SHBG düzeyleri nedeni ile artmış serbest östrojen düzeyleri PKOS'da artmış meme kanseri riskini açıklayabilir. 'Cholesterol sidechain cleavage enzyme' kodlayan CYP11A geni promoter bölgesindeki bir polimorfizmin meme kanseri ve PKOS ilişkisinden sorumlu olabileceği bulunmuştur (73).

Sonuç olarak mevcut veriler ışığında genel bir tarama veya önleyici tedavi önermek doğru gözükmemektedir. Bu konuda yapılması gereken risk faktörlerini ortaya koymak ve yüksek risk altındaki hastaları belirlemektir.

2.5.4. Kardiyovasküler Hastalık Ve Metabolik Sendrom

PKOS, insülin direnci, obezite, aterosklerotik dislipidemi ve hipertansiyon ile karakterizedir. Metabolik sendrom, artmış kardiyovasküler hastalık (KVH) ve tip 2 DM riski ile ilişkilidir (74). Metabolik sendrom prevalansı, PKOS olan kadınlarda %45, yaş olarak eşleştirilmiş kontrol grubundaki kadınlarda ise %4 olarak bildirilmiştir (75). PKOS'lu kadınlarda artmış KVH sıklığı için kesin kanıtlar olmasa da, PKOS, metabolik sendrom için çeşitli endokrin özellikleri paylaşır (76,77). Ancak, Dahlgren ve ark. (1992) PKOS olan kadınlardan oluşan küçük bir grupta, miyokard infarktüsü için rölatif riski 7.4 saptamışlardır (78). Başka bir 10 yıllık izlem çalışması, aşırı kilolu PKOS olan beyaz ırkta kadınlarda KVH için rölatif riski 5,91 olarak göstermişlerdir (79). Böylece kanıtlar PKOS olan kadınların tanımlanabilir ve tedavi edilebilir KVH faktörleri olabileceğini göstermektedir (80). Kardiyolojik, kardiyovasküler risk belirteci olarak kabul gören plazma asimetrik dimetilarginin, retinol bağlayıcı protein-4 ve leptin düzeyleri, genç ve obez PKOS'lu kadınlarda artmıştır (81).

İnsülin direnci / hiperinsülineminin bir sendrom topluluğu olduğu bulunması ile günümüzde bu bozukluğa metabolik sendrom ya da dismetabolik sendrom denilmektedir. Kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörü olması nedeniyle tanısal kriterlerin belirlenmesi önemlidir. Aşağıda belirtilen kriterlerden en az 3 kriterin varlığında tanı doğrulanmaktadır (82). İnsülin düzeyini azaltan ilaçlarla tedaviye aday olacak hastalar aşağıdaki tanısal kriterler takip edilerek seçilebilir.

Kadınlarda metabolik sendromun tanı kriterleri:

Bel çevresi >88 cm

Trigliserid düzeyi > 150 mg/dl

HDL kolesterol < 50 mg/dl

Açlık glukoz düzeyi: 110-126 mg/dl

TA > 130/85 mmHg

Metabolik sendrom bileşenlerine ek olarak, diğer subklinik hastalık belirteçleri de PKOS ve KVH arasında bağlantı oluşturur. PKOS'lu kadınların sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu için artmış sıklığa ve artmış internal ve eksternal karotid arter sertliğine sahip oldukları bulunmuştur (83). Ayrıca birçok çalışma ateroskleroz gelişiminde erken olay olarak tanımlanan endotel disfonksiyonun, etkilenmiş kadınlarda daha fazla olduğunu göstermiştir (84,85).

PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalar bu kadınlarda makrovasküler hastalık ve tromboza yatkınlık bulunduğunu göstermiştir (86). Bu hastalarda artmış plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) düzeyleri bildirilmiştir (87). PKOS'da görülen PAI-1 artışı, VKİ'den bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda artmış PAI-1 düzeyleri doğrudan insülin direnci ile orantılı bulunmuştur (88). Nitekim hiperinsülineminin PAI-1 düzeylerini

artırarak ve fibrinolizisi azaltarak protrombotik bir duruma neden olduğu daha önce de bildirilmiştir (89).

PKOS'da aterosklerozun ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde İD anahtar rol oynar. Bunun sonucu olarak PKOS'lu kadınlar ileri yaşlarında hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler risklerle PKOS'lu olmayan kadınlara göre daha sık karşı karşıyadırlar (90).

2.5.4.1 PKOS'da Kardiyovasküler risk ve hiperinsülinizmi değerlendirmek için biyolojik markerlar:

- a. Açlık hiperinsülinemisi
- b. OGTT esnasında artmış insülinemi
- c. Düşük glukoz / insülin oranı
- d. Azalmış serum HDL–kolesterol seviyesi ve lipid profili, artmış TG
- e. Serum SHBG seviyesinde azalma

Artmış oksidatif stresin PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir. Oksidatif stresin doku hasarına yol açma mekanizmalarından biri de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehid (MDA), hücrenin yapı ve fonksiyonunu bozabilir. Paraoksinaz 1 (PON1), okside lipoproteinler üzerindeki lipid peroksidleri hidrolize edip HDL ve LDL' yi oksidatif stresin etkilerinden koruyan ve HDL'nin antioksidan etkilerinden kısmen sorumlu bir enzimdir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalarda uygulanan metformin tedavisinin, PON1 aktivitesini artırıp, MDA düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (91).

PKOS doğurganlık çağındaki genç kadınların hastalığı olup, bu dönemdeki hastalar yüksek kardiyovasküler riske sahip olsalar da, bu dönemde major kardiyak olay beklenmemektedir. Hastaların uzun yıllar boyunca takibi ise, pek çok zorluk taşımalarının yanı sıra, bu uzun süreç boyunca hasta kontrol edilemeyecek başka risk faktörlerine maruz kalabileceğinden, tek başına PKOS'a ait riskin belirlenmesi mümkün olamayabilir.

Asemptomatik PKOS'lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak, monitörize etmek uygun ve ekonomik görülmemekle birlikte diyet, egzersiz, sigara bırakımı teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir. Östrojen-progesteron tedavisi ve insülin sensitize edici ajanlar kullanılabilir.

2.6.PKOS'UN TANISI

Görüntüleme Yöntemleri

Transvajinal ultrasonografideki gelişmeler overlerin boyut ve şekli ile birlikte follikül ve stromanın da görüntülenmesine olanak sağlamıştır. PKO; ultrasonografi ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde follikül görünümü olarak tanımlanmıştır. Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran % 17-23 oranında bildirilmiştir. Bu kadınların % 10'unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar vardır (12).

PKO'da oluşan histolojik değişiklikler şunlardır (92):

- Yüzey alanı iki kat artmıştır.
- Over hacmi 2-8 kat artmıştır.
- Aynı sayıda primordial follikül vardır. Ancak büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül sayısı normalin yaklaşık 2 katıdır.
- Kortikal stromada 1/3 kat, subkortikal stromada 5 kat artış vardır.
- Over hilus hücre hiperplazisi normalden 4 kat fazladır.

Multifolliküler overler PKO ile karıştırılmamalıdır. PKO, normal overler ve multifolliküler overlerden daha büyük olması, daha fazla follikül içermesi ve hipertrofik stroması ile ayrılmaktadır. Stromal hipertrofi ve hiperekomenite PKO ve multifolliküler overleri ayırmada en güvenilir ultrasonografik belirti olarak kabul edilmektedir (93).

Tamamda kullanılan ultrasonografik kriterler eksternal ve internal olmak üzere ikiye ayrılır. Eksternal morfolojik bulgular: ovarian alan ve volümün artması, yuvarlak indeks (ovarian genişlik / uzunluk) artışı, uterin genişlik / ovarian uzunluk oranının azalmasıdır. Internal morfolojik bulgular ise, çok sayıda periferal dağılımlı mikrokist (<10 mm), ovarian stromanın artmış ekojenitesi ve ovarian stromanın yüzeyinin artmasıdır (31).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile PKO'nun görüntülenmesinde ultrasonografiden daha fazla bilgi sağlanamamaktadır. MRG, şiddetli hiperandrojenizm gibi zor vakalarda hasta obez veya bakire ise yardımcı olmaktadır. MRG'nin ana rolü virilizan over tümörlerinin dışlanması sağlamaktır (94).

Renkli Doppler ultrasonografisi, over stromasındaki vaskularizasyon ağının tespitini sağlamaktadır. Kan akımı, erken folliküler fazda PKOS'lu hastalarda (%88) normal hastalara (%50) göre daha sık olarak görüntülenir ve artmış gibi görünmektedir. PKOS'da artmış stroma komponenti, artmış sistolik hız ve azalmış pulsatilite indeksi ile beraberdir. Şimdiye kadar PKOS'da Doppler ultrasonografinin tanısallık faydasını gösteren bir veri elde edilememiştir. Ama son veriler, gonadotropin tedavisinde ovarian hiperstimulasyonu tahmin etmede yararlı olabileceği yönündedir (95).

Hormon Analizleri

Androjenik hormonlar: Terminal kılların büyümesini stimüle eden, ses ve kas yapısında değişikliklere, klitoral büyümeye ve meme hacminde küçülmeye neden olan hormonlardır. En iyi bilinenleri testosteron ve androstenediondur. DHEA-S ise önemli bir androjen prekürsörüdür.

1. *Testosteron:* Kadında normal testosteron konsantrasyonu 20 ila 75 ng/dL arasındadır. Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir bağlantı yoktur. Çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha güçlü bir metaboliti olan DHT' dir. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (>80 ng/dL) anovulasyonlu ve hirsutizimli kadınlarda bulunur. Total testosteron düzeyinin >200 ng/dL olduğu olgularda tümör araştırması yapılması önerilmektedir (96).

2. *Androstenedion*: Adrenal bez ve overler tarafından eşit olarak üretilir. Testosterondan daha az potenttir. Ancak aşırı konsantrasyonlarda androjenlerin biyolojik etkinliğini gösterir.

3. *Dehidroepiandrosteron*: DHEA ve sülfat formunun hemen tamamı adrenal bez tarafından üretilir. DHEA hızla metabolize olur ve bu nedenle düzeyinin ölçülmesi tam olarak adrenal bez aktivitesini göstermez. DHEA-S ise bunun tersine daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir ve adrenal bez aktivitesini gösterir. DHEA'nın normal değerleri 38 ile 338 mg/dL arasındadır.

Luteinizan Hormon: PKOS'lu kadınlarda, sıklıkla serum LH düzeyleri yükselmiş, FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH / FSH oranı artar. Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazili kadınlar genellikle normal bir LH / FSH oranına sahiptir.

Prolaktin: PKOS'lu vakaların %10-30'unda prolaktin (PRL) yükselmiş olabilir (>30ng/mL).

Bu bilgiler ışığında PKOS'da;

1. Androstenedion ve testosteron gibi primer olarak over tarafından salgılanan biyolojik olarak en aktif androjenlerin dolaşımdaki düzeyleri artmıştır.
2. Vakaların yaklaşık %50' sinde DHEA ve DHEA-S gibi adrenal androjenler artmıştır.
3. Östron (E1) seviyesi E2 düzeyinden daha yüksektir, normal E1 / E2 oranı tersine dönmüştür.
4. Olguların yaklaşık 2/3' ünde LH artmıştır, hemen tamamında FSH baskılanmıştır.
5. Ovulasyon yokluğunda progesteron düzeyleri sürekli düşük seyreder.
6. Serum insülin düzeyinde belirgin artış vardır.
7. Olguların %25' inde prolaktin düzeyinde artma olduğu saptanmıştır.

2.7. PKOS' UN TEDAVİSİ

PKOS'lu hastalarda tedavi amaçları; androjen seviyelerini azaltmak, endometriumu korumak, normal vücut kilosuna erişmeyi sağlamak, uzun dönemde kardiyovasküler riskleri azaltmak, hirsutizm ve insülin direncini tedavi etmek, ovulasyonu indüklemektir. Tedaviyi yönlendirmede, fertilité isteğine göre tedavi seçenekleri hastayla birlikte değerlendirilip karar verilmelidir. Bu amaçlara yönelik olarak öncelikle yaşam tarzı modifikasyonunu sağlanması önerilmektedir. Bu hastalarda bilinen en etkin tedavi zayıflamadır. Kilo kaybı ve düzelmiş endokrin profil ile ovulasyon ve sağlıklı bir gebelik ihtimali artacaktır. Mevcut kilonun %10 kadarı verilmelidir. Kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı azalır, SHBG düzeyleri artar. İnsülin düzeylerinde azalma olur (97).

PKOS tedavisinde aşağıdaki grup ilaçlar kullanılır:

Antiandrojenler

Spiranolakton: Aldosteron antagonisti, potasyum tutucu diüretik olup hirsutizm tedavisinde de kullanılır (98). Ovaryan ve adrenal androjen sentezini inhibe eder. Androjenlerin periferik androjen reseptörlerine bağlanmalarını bloke eder ve 5 alfa redüktaz inhibisyonu yapar. En sık görülen yan etkileri; menstruel düzensizlik, hiperkalemi, geçici poliüri, baş dönmesi ve bulantıdır. Daha çok periferik hiperandrojenizmi olan hastalarda, kombine oral kontraseptiflerin santral etkileri yetersiz kaldığında periferik etkisi nedeni ile kombine olarak verilir.

Siproteran asetat: T ve DHT'nin etkisini hücre içi reseptörlere bağlanarak bloke eden güçlü bir progesterondur. LH salınımını inhibe ederek, ovaryan T sekresyonunu azaltır, androjenlerin klirensini artırır, periferik düzeyde androjen etkisini antagonize eder. Akne ve hirsutizm tedavisinde sık kullanılır (98). Yan etkileri; hepatotoksisite, kilo artışı, ödem, kişilik değişiklikleri, açlık insülin ve lipid düzeylerinde hafif artıştır.

Flutamid: Esas olarak prostat hipertrofisi ve prostat kanserinde kullanılan saf antiandrojenidir. T ve DHT'nin reseptörlere bağlanmasını yarışmalı olarak inhibe eder. En önemli yan etkisi hepatotoksitedir. Tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenmelidir. Ancak düşük dozlarda bu yan etkinin az olduğu ve hirsutizmde etkili olduğu gösterilmiştir (99).

Bikalutamid: Yapısı testesterona benzeyen antiandrojen bir ilaçtır. Testesteronun reseptör bağlanmasını bloke eder. İlk olarak prostat kanserinde kullanılmıştır. Literatürde yapılan tek çalışmada bikalutamid hirsutizm tedavisinde etkili bulunmuştur (101).

Finasterid: Kıl folikülleri üzerine en güçlü androjen aktiviteye sahip olan DHT'nin T'den dönüşümünü sağlayan 5 α -redüktaz enziminin inhibitörüdür. Hirsutizm ve PKOS' da etkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (102,103). Yan etkileri; hafif gastrointestinal bozukluklar, baş ağrısı, kuru cilt ve libidoda azalma yapmasıdır.

Ketokonazol: 17-20 desmolaz enzim aktivitesini inhibe ederek adrenal ve ovaryan androjen sentezini engeller. 400 mg/gün dozunda 6 hafta içinde hirsutizmde tedavi edici etkiye sahiptir. Hepatotoksik etkisi, adrenokortikal supresyon ve adrenal kriz riski yüzünden androjenlerin kronik baskılanmasında tercih edilmemektedir (31).

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar

PKOS'un insülin direnci ile ilişkili olması, Tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından atmış riske sahip olması önemli klinik bulgulardır. Bu durum gösteriyor ki; PKOS sadece infertilite ya da kozmetik bir problem değil, daha çok önemli bir genel sağlık problemidir. Bu nedenle PKOS'a yönelik herhangi bir tedavi sadece ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizmi hedef almamalı aynı zamanda metabolik sendrom ile ilişkili komorbiditeleri de hedef almalıdır. Bundan dolayı PKOS'da İD'nin önemi fark edildikten sonra insülin duyarlılığını arttıran ilaçların kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaçlar metformin ve tiazolidinedionlardır.

Metformin: En eski ve dünyada hala en çok kullanılan insülin hassaslaştırıcı, biguanidler sınıfından oral antidiyabetik ajandır. Direkt etkisi karaciğerde glukoneogenezi azaltıp, glikojenolizisi artırarak glukoz üretimini azaltmak, kas ve yağ dokusunda glukoz alımını arttırmak, intestinal glukoz emilimini azaltmaktır (104). Hiperandrojenizm üzerine olan etkisini; karaciğer tarafından üretilen SHBG yapımını arttırıp, bunun sonucunda serbest T düzeylerini azaltarak sağlar. Ayrıca sitokrom P450c-17 α aktivitesinin etkisini kısıtlayarak adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (105). Böylece metformin; daha düşük T seviyesi, artmış SHBG, menstrüel siklusta düzelme, hirsutizm skorunda azalma, kilo kaybı, ovulasyon üzerine olumlu etki, gebelik boyunca kullanımında ise ilk trimesterde spontan düşük ve GDM insidansında azalma sağlar. Metforminin aynı zamanda metabolik sendrom parametreleri üzerine açlık plazma insülin düzeylerinde anlamlı düşme, trigliserid ve LDL kolesterolde azalma, HDL kolesterolde artma, fibrinolitik sistem ve inflamasyonla ilişkili olarak PAI-1, lipoprotein(a), endotelin, CRP' de azalma (104,105) gibi olumlu etkileri bildirilmiştir. PKOS'lu kadınlarda 6 aylık metformin tedavisini takiben endotel fonksiyonlarında düzelme tespit edilmiştir (106). PKOS'da kullanım dozu 1000-2000 mg/gündür. En sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma ishal, şişkinlik gibi gastrointestinal sistem semptomlarıdır.

Tiazolidinedionlar(TZD): Glitazonlar olarak da adlandırılan bu grup, insülin hassaslaştırıcı oral antidiyabetiklerdendir. Bir nükleer reseptör olan, peroksizom proliferatör aktive edici reseptör gamaya (PPAR- γ) bağlanan sentetik ligandlardır. TZD'ların PPAR- γ 'yı aktive etmesi sonucunda özellikle kas ve yağ dokusunda insülin duyarlılığı artar, yağ hücrelerinin diferansiyasyonu stimüle olur (104). Troglitazon bu grubun ilk ilacıdır ancak idiosenkrotik hepatotoksisite nedeniyle Mart 2000'de piyasadan kaldırılmıştır. Troglitazon ile PKOS' lu hastalarda serum insülin, LH ve androjen seviyelerinde düşme, ovulasyon oranlarında artış tespit edilmiştir (115). Troglitazonun kaldırılması ile TZD'lar ile yapılan çalışmalar bu grubun diğer üyeleri olan pioglitazon ve rosiglitazonla yapılmıştır. Rosiglitazon ile yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda İD ve glukoz toleransında düzelme, LH değişikliklerinden bağımsız olarak ovaryan androjen üretiminde azalma, T düzeylerinde azalma ve spontan ovulasyon sağlanmıştır (107). Rosiglitazon tedavisi ile adiponektin

düzeylelerinde artma, endotel fonksiyonlarında düzelme, düşük düzeydeki kronik inflamasyonda gerileme, trigliserid ve PAI-1 seviyelerinde düşme tespit edilmiştir (108,109). En önemli yan etkileri kilo artışı ve hepatotoksitesidir. 2010 da kardiyovasküler etkileri açısından riskli bulunmuş ve kullanımı kısıtlanmıştır. Pioglitazon ile yapılan çalışmalarda SHBG' de artış, T düzeylerinde azalma, insülin direncinde düzelme tespit edilmiştir (110,111). Bu ilaçları kullanan hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin periyodik takibi yapılmalıdır.

Oral kontraseptifler

Polikistik over sendromunda uzun dönem kontrol için kullanılır. Hirsutizm ve akne tedavisinde halen en popüler tedavi araçlarıdır. Oral kontraseptifler dolaşımdaki LH ve FSH düzeyini baskılayarak overde androjen yapımını azaltırlar (112). Henüz tam olarak anlaşılammış bir mekanizmayla adrenal androjen üretimini de azaltmaktadırlar. KOK içerisindeki etinil estradiol karaciğerde SHBG sentezini artırır, bu sayede serbest androjen düzeyleri de azalır. Kullanılan KOK'un içerdiği progestin, norgestimat, desogestrel, gestoden ya da drospirenon gibi androjenik yan etkisi olmayan bir progestin olmalıdır. Oral kontraseptiflerdeki progestinler derideki 5 α redüktaz aktivitesini de inhibe eder. Klinik olarak yanıt alınması aknede yaklaşık 2 ay, hirsutizmde ise yaklaşık 6-12 ay sürebilir.

GnRH agonistleri

Ovaryan androjen sentezi LH etkisi ile olduğundan GnRH agonistleri tedavisi ile hipofiz supresyonu hirsutizmin gerilemesini sağlar. PKOS'lularda 4 hafta süreyle günlük kısa etkili GnRH agonisti kullanan kadınlarda ovaryan steroidogeneziste belirgin baskılanma olur. Ovaryan androjen üretiminin baskılanması, hirsutizmde belirgin düzelmeye yol açar. Osteoporoz riski nedeni ile 6 aydan uzun süreli tek başına kullanımı önerilmemektedir.

Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavide ya "wedge" rezeksiyon ya da "drilling" kullanılabilir. "Wedge" rezeksiyonda overin en kalın kısmından yarısını medulla dokusunun oluşturduğu over dokusu çıkarılır. "Drilling" ise over stromasında laser ya da koter ile termal hasar oluşturulmasıdır. Her iki işlem sonrasında normal menstrüel sikluslar, gebelik, hormon değerlerinde düzelmeye gibi olumlu sonuçlar elde edilebilmektedir (34,113). Laparoskopik ovaryan drilling işlemi ile 3-6 ay arasında gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalar karşılaştırıldığında sonuçları benzerdir (113).

İnfertilite Tedavisi

Polikistik over sendromlu hastalarda ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Siklusun 3-5. günlerinde başlanarak 5 gün süreyle 50 mg/gün CC verilir. Günlük doz klinik yanıtı göre 200 mg' a kadar artırılabilir. CC ile ovulasyon sağlanamazsa FSH tedavisi veya GnRHa + FSH tedavisi denenebilir. Tedaviye yanıt şansının artırılabilmesi için insüline duyarlılığı arttıran oral antidiyabetik ilaçlar da (metformin, tiazolidinedionlar) kullanılabilir.

2.8 Anjiotenzin II antogonistleri

2.8.1. Renin-anjiotensin sistemi ve angeotensin reseptör blökerleri

Renin-anjiotensin sisteminin (RAS) çeşitli fonksiyonları vardır, en önemlisi, kan basıncı ve damar içi hacim ile ilişkilidir (Şekil 1-8) (116). Anjiotensin II, RAS ta anahtar rolü oynayan bir hormondur. Etkisini iki farklı reseptörleri ile göstermektedir, AT1 ve AT2. AT1 kalp, beyin, böbrek ve karaciğer gibi çeşitli organlarda (117), AT2 ise adrenal korteks, uterus ve overlerde bulunurlar (142). AT2 reseptörlerinin kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve beyin iskemilerinin regülasyonunda rolü vardır (118,119). Pankreasın kan akımını oksijen seviyesini ve pro-insulin biyosentezini RAS karbonhidrat

metabolizmasını regüle ediyor. Bu ise dolayısı ile aktif oksijen formlarının oluşmasına neden oluyor. Ve sonuç olarak beta hücrelerinin sekresyon bozukluklarına ek olarak pankreas beta-hücrelerinin apoptozu ve fibrozuna neden olmaktadır. Bu da RAS ve DM arandaki korelasyonu oluşturmaktadır(120). Anjiotensin enzim dönüştürücüleri inhibitörleri (ACE-I) ve anjiotensin reseptör blokerleri (ARB) RAS'ı inhibe edebilir.

ARB'nin birkaç terapötik avantajı vardır özellikle over ACE-I'in üzerinde (121). ACE-I ise anjiödem ve öksürük gibi yan etkileri ile ilgilidir. (122). ARB grubundan yaygın olarak kullanılan ilaçlar valsartan, losartan, telmisartan, kandesartan'dır. Bu ilaçlar tip 1 reseptör blokerleri olup anti-hipertansif özellikleri ile tanınırlar. Yapılan bazı çalışmalara göre bu ilaçlar insüline duyarlılığı artırdıkları için anjiotensin II blökerleri insüline duyarlılığı ve direnci azaltmaktadırlar.(123,124)

2.8.2 Renin-anjiotensin sistemi ve üreme sistemi

Anjiotensin reseptörleri kadın üreme organlarında bulunmaktadır. Bunların yeri aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1)(125).

2.9 Renin-anjiotensin sistemi ve PKOS

PCOS'lu kadınlarda renin ve anjiotenzin salınımı granuloza ve teka hücrelerde artmaktadır. Bu hastalarda plazmada sağlıklı kadınlara göre pro-renin düzeyi daha yüksektir. Anti-hipertansif ajanlar olarak bilinen ARB'ler klasik etkilerine ek olarak, bu olgularda tip 2 diyabetin riskini azalttıkları bildirilmiştir. İnsülin dirençli vakalarda insülin duyarlılığını artırdığı, adipositlerde ve yağ dokularında lipid metabolizması iyileştirildiği ortaya konulmuştur. İnsülin duyarlılığını artıran mekanizmalardan biri de adipositlerin artmasıdır. Adipositler adipokin grubundan olup beyaz adipositler tarafından üretilip adiposit differansiyasyonunu indüklemektedirler (126). PPAR'ın bu süreçte rolü büyüktür (127). Bu maddeler, bağımsız bir şekilde, PPAR'leri etkinleştirebilir. Belirli yeni pleiotropik eylemlerini gösteren AT1Rs engelleme onların insülin duyarlılaştırıcı anti-

diyabetik etkileri (128) için potansiyel bir mekanizma sağlar. Birinden diğerine ARB'lerin fizikokimyasal özelliklerine bağlı telmisartanın yüksek lipofilik özelliği onu lirbesartan ve aktivitesi daha düşük olan losartandan daha aktif hala getirir. Bu aktivasyon TZD'nin tam agonistleri ile karşılaştığında parsiyel agonistlerinde saptanmıştır (127,129). Bu ise sıvı tutma ve periferik ödem ve ilişkili olan yan etkileri ile kendini göstermektedir. Anjiotensin reseptörlerinin bu tür aktivitenin engellenmesi tablo 1'de özetlenmiştir (130).

TABLO I. Ajiotensin reseptörlerinin kadın üreme organlarındaki yeri.

Component	Tissue/specimen	Cell type	Species
Prorenin	Ovary	Theca-interstitium Follicular fluid Theca cells	Rat Human Human
	Myometrium		Human
	Endometrium/decidua		Human
Renin	Ovary	theca-interstitium corpus luteum theca cells	Rat Cattle, pig Human
	Myometrium		Human
	Endometrium/decidua		Human
Angiotensinogen	Ovary	Follicles, Corpus Luteum Follicular fluid	Rat Human
	Endometrium		Human
Angiotensin converting Enzyme	Ovary	Corpus luteum, Granulosa cells	Rat
	Fallopian tube	Epithelium	Sheep
	Uterus		Human
Angiotensin II	Ovary	Corpus luteum	Rat
		Follicular fluid	Human
Angiotensin II Receptors	Ovary	Atretic follicles Luteal cells Theca cells	Rat Rat Cattle
		Fallopian tube	Epithelium
	Uterus	Muscle cells	Rat

MATERYAL-METOD:

Ortalama 8-12 haftalık Sprague-Dawley türü dişi sıçanlar (n=21); standart koşullarda (21-22 C, %55-65 nemli ortamda, 12 st aydınlık-12 st karanlıkta) hazır pellet sıçan yemi ile beslendi ve su içimi serbest bırakıldı (ad libitum). Aynı beslenme koşullarını paylaşan olgular çalışmaya dâhil edildi. 14 sıçana PCOS modeli oluşturuldu, 7 sıçan normal kontrol olarak çalışmaya alındı ve herhangi bir işlem uygulanmadı.

14 sıçana ise PCOS (Polikistik over sendromu) modeli oluşturmak için subkutan olarak, 7,5 mg dihidrotestosteron (5 α -DHT) içeren (günlük doz 83 mcgr) ve 90 gün sürekli salınım yapan pelletler (Innovative Research of America, Sarasota, FL) yerleştirildi. Bu doz PCOS'lu hastaların hiperandrojenik durumlarını taklit edecek şekilde belirlenmiştir. 90 günün sonunda, PCOS modeli oluşturulan sıçanlardan vajinal sürüntü alındı ve siklus arrestinin olduğu bazal, parabazal hücre hakimiyeti ile belirlendi. Daha sonra DHT verilen sıçanlar (n=14) randomize bir şekilde 2 gruba (n=7) ayrıldı. 1. grup sıçanlar plasebo grubu olarak belirlenip, 1 ml/kg izotonik NaCl, 2. grup sıçanlara tedavi olarak 10 mg/kg losartan (Cozaar 50 mg tablet, MSD) 4 hafta süre ile 1 ml izotonik içinde çözülüp gavaj ile uygulandı.

Daha sonra tüm sıçanlardan anestezi altında serumda çalışılacak parametreler için kan örneği alındı ve tüm sıçanlara bilateral ooforektomi uygulandı. Sonrasında sıçanlar servikal dislokasyon ile sakrifiye edildi.

Ooforektomi materyallerinde histolojik kesitlerinde foliküler yapı (antral folikül sayısı) değişiklikleri incelendi.

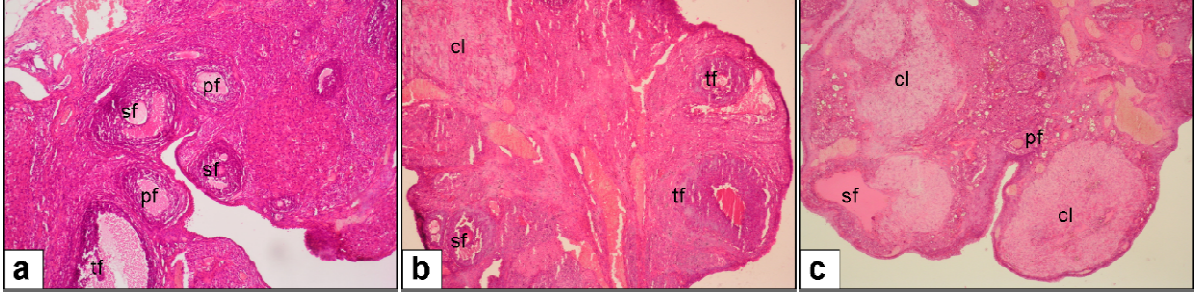
Kan örneklerinde ELISA tekniği ile AMH (anti mullerian hormon), IGF-1 (Insulin benzeri büyüme faktörü) ve lipid peroksidasyon göstergesi olan malondialdehit düzeylerine bakıldı.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel açıdan verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 15.0 istatistik paket programı kullanıldı. Grupların değişkenlerinin parametrik özelliklerinin karşılaştırmasında tek yönlü ANOVA, grupların parametrik olmayan özelliklerinin karşılaştırmasında ise Mann Whitney U testi uygulandı.



BULGULAR:



Şekil 5: Hematoksilen & Eosine, x 10 büyütme over dokusu.

a)Normal over, b) PCOS plasebo salin grubu, c) PCOS, losartan tedavi grubu.

cl: Korpus luteum, tf: tersiyer folikül, pf:primer folikül, sf:sekonder folikül.

Tablo 1: Primer, sekonder, tersiyer folikül sayısının karşılaştırılması. *p<0.01, ** p<0.000 (normal ve PCOS + salin grubu karşılaştırılması), # p<0.01, ## p<0.000 (PCOS + salin grubu ve PCOS + losartan grubu) karşılaştırılması

	Normal	PCOS + salin	PCOS + losartan
Primer Folikül Sayısı	26.2 ± 4.5	10.7 ± 1.4 *	21.5 ± 1.6 ##
Sekonder Folikül Sayısı	19.8 ± 1.6	7.8 ± 0.8 **	13.1 ± 1.4 #
Tersiyer Folikül Sayısı	3.8 ± 0.9	9.4 ± 1.4 *	2.6 ± 0.5 #

Histolojik olarak, PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre over dokusunda primer ve sekonder folikül sayısı azalmış, tersiyer folikül sayısı artmıştır. Losartan tedavisi PCOS lu alan sıçanlarda, salin grubuna göre over dokusundaki primer ve sekonder folikül sayısı artmış, tersiyer folikül sayısı anlamlı azalmıştır (Tablo 1).

Tablo 2: Plazma AMH, IGF, MDA düzeyleri. * $p < 0.05$, (normal ve PCOS + salin grubu karşılaştırılması), # $p < 0.05$ (PCOS + salin grubu ve PCOS + losartan grubu karşılaştırılması)

	Plazma AMH (ng/ml)	Plazma IGF (pg/ml)	Plazma MDA (μ M)
Normal	4.35 ± 0.72	2.65 ± 0.49	0.17 ± 0.022
PCOS ve salin	11.08 ± 0.56 *	4.63 ± 0.44 *	0.19 ± 0.045
PCOS ve Losartan	6.62 ± 1.53 #	4.97 ± 0.66	0.18 ± 0.027

PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre AMH anlamlı olarak artmıştır. Losartan tedavisi PCOS lu alan sıçanlarda($p=6.62 \pm 1.53$), plasebo salin grubuna göre AMH seviyesi anlamlı azalmıştır ($p=11.08 \pm 0.56$)(Tablo 2).

PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre IGF anlamlı olarak artmıştır($p=4.63 \pm 0.44$). Losartan verilen PCOS grubunda($p=4.97 \pm 0.66$), plasebo salin alan grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 2).

PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl)(0.19 ± 0.045)alan sıçanlarda, normal gruba(0.17 ± 0.022) göre plazmada oksidan stres belirteci malondialdehit (MDA) değişmemiştir. Losartan verilen PCOS grununda($p=0.18 \pm 0.045$), plasebo salin alan grup($p=0.19 \pm 0.045$) arasında plazma MDA miktarında anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 2).

TARTIŞMA:

Antimüllerian hormon (AMH) gelişmekte olan preantral ve erken antral folikülde granuloza hücresi tarafından sentezlenir (131). Plasma AMH düzeyi ile antral folikül sayısı arasında pozitif bir ilişki vardır (132,133). Anovulasyon sonucu antral folikül sayısında artma plazma seviyesinde AMH yükselmeye neden olur(133). Plasma AMH ölçümü yüksek duyarlılık ve özgüllükte PCOS tanısını koymada kullanılmaktadır(133,134). Deneysel olarak PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre AMH anlamlı olarak artmıştır.

Losartan anjiyotensin 2 reseptör blokörü olarak eden etki eden ve antihipertansif olarak kullanılan bir ilaçtır. Losartan tedavisi verilen sıçanlarda salin grubuna göre AMH azalması ve antral folikül sayısında azalma mevcuttur. Bu etkiler PCOS'ta losartanın tedavi edici etkinliğini göstermektedir. Losartanın farklı hastalık modellerinde antiinflamatuvar etkileri gösterilmiştir (135). Losartan endometrioziste gelişen peritoneal inflamasyonu azaltmış ve odacıkların küçülmesine neden olmuştur (136). Losartan antioksidan özellikler sahiptir (137). Yaşlanmaya bağlı gelişen oksidan strese azalma oluşturur (138). Ayrıca losartan diyabete bağlı gelişen sinir hasarına karşı sitoprotektif etkiler göstermektedir (139). PCOS modelinde testesterone bağlı oluşan folikül toksisitesi üzerine losartanın benzer mekanizmalarla koruyucu etkisi olduğu düşünülmüştür.

PCOS'ta artmış renin anjiyotensin aldesteron sistemi aktivitesi mevcuttur (140). Aldesteron reseptör blokörü olan spironolakton PCOS tedavisinde tek başına veya metformin ile beraber kullanılmaktadır (141). PCOS'ta düşük dereceli sistemik inflamasyon hastalığın fizyopatolojisinde temel etkidir (142). Losartanın antiinflamatuvar etkileri PCOS bağlı gelişen düşük dereceli sistemik inflamasyonun azalmasında katkıda bulunmuştur. İnflamasyon PCOS'ta anovulasyonun en önemli sebeplerinden biridir (143). Çalışmamızda losartan tedavisine bağlı antiinflamatuvar ve renin anjiyotensin aldesteron sisteminin bloke edilmesi, ovulasyon oluşmasına ve PCOS tedavisine önemli katkı sağlamış olabilir. Farklı antiinflamatuvar maddelerin PCOS tedavisinde kullanımı tedavi edici etkilere sahiptir (133,143).

PCOS lu kişilerin plazmalarında insulin rezistansına bağlı IGF-1 düzeyi artmıştır (144). IGF hem LH etkisini potansiyalize ederek hem de preantral folüküle doğru olgunlaşmayı hızlandırarak PCOS fizyopatolojinde görev yapar. Çalışmamızda da, PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre IGF anlamlı olarak artmıştır. Losartan verilen PCOS grubunda, plasebo salin alan grup arasında plazma IGF miktarında anlamlı fark bulunamamıştır.

PCOS lu kişilerde oksidan stress ve buna bağlı komplikasyonlar (ateroskleroz gibi) artmıştır (145). Ancak bizim çalışmamızda, PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre plazmada oksidan stres belirteçleri MDA değişmemiştir. Losartan verilen PCOS grubunda, plasebo salin alan grup arasında plazma MDA miktarında anlamlı fark bulunamamıştır.

PCOS ta anovulasyona bağlı antral folikül sayısı artmaktadır (146). Histolojik olarak, PCOS modeli geliştirilen ve plasebo salin (%0.9 NaCl) alan sıçanlarda, normal gruba göre over dokusunda primer ve sekonder folikül sayısı azalmış, tersiyer folikül sayısı artmıştır. Losartan tedavisi alan PCOS'lu sıçanlarda, salin grubuna göre over dokusundaki primer ve sekonder folikül sayısı artmış, tersiyer folikül sayısı anlamlı azalmıştır. Bu histopatolojik bulgu losartanın ovulasyonu artırdığı yönünde yorumlanmıştır.

SONUÇ:

PCOS düşük dereceli inflamasyonla karakterize insulin rezistansının eşlik ettiği anovulasyon ve over disfonksiyonu durumudur. Losartan muhtemel antiinflamatuvar ve renin anjiotensin aldesteron yolunu bloke edici özelliği ile PCOS modelinde histopatolojik olarak ovulasyonu artırıp, PCOS tanı belirteçleri AMH da azalma oluşturmuştur. PCOS'ta losartan tedavisi ile ilgili literatürdeki ilk çalışmadır. Klinik çalışmalarla yaptığımız deneysel çalışma desteklenmelidir.



KAYNAKLAR :

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
2. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *AJOG*,1935;29,181.
3. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Exp Biol Med* (Maywood) 2001;226:13-26.
4. Samuel VT, Shulman GI. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell* 2012;148:852-71.
5. Christos Matzoros. Insulin resistance: Definition and clinical spectrum. <http://www.uptodate.com> 2012.
6. Insulin resistance. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/insulin+resistance>.
7. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1980;12:177-181.
8. Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 1999;84(6): 1897-9.
9. Adams J, Polson D, Frank S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*, 1986;293:355-359.
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(11):4237-45.

11. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP, Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women, *Clin Endocrinology*,1999; 151:779.
12. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and The Polycystic Ovary *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2005;465-491.
13. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective.*Clin Endocrinology* 1989;31:87-120.
14. Rebar R,Judd HL,Yen SS, et all. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome.*J Clin Invest* 1976;57:1320-9.
15. Kaiser UB,Sabbagh E, Katzenellenbogen RA,et all. A mechanism for the diferential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone.*Proct Natl Acad Sci USA* 1995;92:12280-4.
16. Gilling Smith C,Willis DS,Beard RW,et all. Hypersecretion of androstenodione by isolated thecal cells in from polycystic ovaries.*J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1158-65.
17. Nahum R,Thong KJ,Hillier SG.Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro.*Hum Reprod* 1995;10:75-81.
18. Moran C,Knochenhauer E,Boots LR,et all. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism:relation to age and body mass.*Fertil Steril* 1999;71:671-4.
19. Yildiz BO, Woods KS,Stanczyk f,et all. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome.*J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5558-62.
20. Talbott EO, Guzieck DS, Suttentoy Tyrell K. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2414-21.

21. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111: 607-13.
22. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2000;85: 2767-74.
23. Anttilla L, Karjala K, Penttilla RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92:13-6.
24. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(5):1241-7.
25. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-74.
26. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
27. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
28. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8:649-56.
29. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998;53:217-56.
30. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2031-6.

31. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001.
32. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. J Clin Endocrinol Metab 1961; 22:325-38.
33. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:1929-35.
34. Çiçek N, Akyürek C, Çelik Kaya H, Desdicioğlu R. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.
35. Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. Fertil Steril 1981;273:305.
36. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. AJOG 1981;140:815.
37. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Barza JR. Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. Fertil Steril 1981;(36):326-32.
38. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assesment of body hair in women JCEM 1961;24:1440.
39. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage BJOG 1993;100:1082-1089.
40. Grodstein F, Goldman, MB and Cramer, DW. Body mass index and ovulatory infertility. Epidemiology 1994;5:247-50.
41. Plymate SR, Farriss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1981;52:1246-8.

42. Legro RS, Dodson N'C, Dunaif A. PGOS: a recent cur of reproductive age glucose intolerance poorly detected by fasting blood glucose levels. Proceeding of the Endocrine Society 80th Annual Meeting, New Orleans, La, June, 1998; 24-28.
43. Kiddy, DS, Hamilton-Fairley, D, Bush, A. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 1992; 31: 757-63.
44. Curry TE, Dean DD., Sanders SL. The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989; 54: 501-521.
45. Franks S, Polycystic ovary syndrome, *NJEM* 1995; 333: 853.
46. Baird DT. Induction of ovulation - cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol*, 1990; 4: 639-650.
47. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-6.
48. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-146.
49. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 785-789.
50. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.
51. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *TRENDS in Molecular Medicine* 2006; 12: 324-332.

52. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis JD. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20 lyase (CYP 17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000;141:2735-2742.
53. Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or IGF-1) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2000;141:3983-3992.
54. Dunaif A, Xia J, Book C, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblast and skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;96:801-810.
55. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al. Insulin regulation of insulin like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese human. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355-1360.
56. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.*1979.237(3):E214-23.
57. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Yenigün M, Altuntaş Y (Editörler). Her Yönüyle Diabetes Mellitus, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:839-52.
58. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis Model Assesment is more reliable than the Fasting Glucose/ Insulin Ratio and Quantitative Insulin Sensitivity Check Index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115(4):E500-503.
59. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4797–802.

60. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 447-53.
61. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, et al. Early endocrine, Metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS): comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4682-8.
62. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37(12):1595-607.
63. Legro RS, Kusanagi AR, Dunaway A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-13.
64. Swenson TL. The role of the cholesteryl ester transfer protein in lipoprotein metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1991;7(3):139-53.
65. Chen YD, Sheu WH, Swislocki AL, Reaven GM. High density lipoprotein turnover in patients with hypertension. *Hypertension* 1991;17(3):386-93.
66. Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intraabdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(6):1358-64.
67. Dagogo-Jack S, al-Ali N, Qurtom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2821-5.
68. Akhmedkhanov A, Zeleniuch-Jacquotte A, Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives. *Ann NY Acad Sci* 2001;943:296-315.

69. Lincoln SR, Lei ZM, Ackermann DM. The expression of human chorionic gonadotropin/human luteinizing hormone receptors in human endometrial and myometrial blood vessels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 76: 1140-4.
70. Yamamoto S, Nanbu K, et al. Increased expression of LH/hCG receptors in endometrial hyperplasia and carcinoma in anovulatory women. *Gynecol Oncol* 1997;65(2):273-80.
71. Bershtein LM, Gamaiunova VB, Kvachevskaia Iu O, Tsyrlina EV, Kovalenko IG. The nature of hyperinsulinemia (insulin resistance) in endometrial carcinoma: of plasma levels of insulin and c-peptide. *Vopr Onkol* 2000;46(2):191-5.(45) 46.
72. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1):6-12.
73. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC, et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *J Am Med Assoc* 1995 Dec 27;274(24):1926-30.
74. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling Smith C, Conway GS, et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997;6(3):397-402.
75. Schneider J., Gabriel MD., Christine MD., Samia MD. The metabolic syndrome in women. *Cardiology in review*, November/December 2006; 14; 286-291.
76. Ford, E.S., Giles, W.H. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Medical Association*;2002; 287(3),356-359.
77. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. 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;51:415-22.

78. Rebuffe-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Bjorntorp P. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 1989;21:391–7.
79. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994;61:455–60.
80. Tallbot E., Guzick D., Clerici A., Berga S., Kulter L. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. American Heart Association, April 1995.
81. Mosca L., Appel LJ., Benjamin EJ. Evidence based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *J Am. Coll Cardiol* 2004; 43: 900-21.
82. Yildizhan R., Ilhan GA., Yildizhan B., Kulusari A., Adali E., Bugdayci G. Serum retinol binding protein 4, leptin and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2011, 96: 246-50.
83. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome, 2006.
84. Lakhani K, Constantinovici N, Purcell WM, Fernando R, Hardiman P. Internal carotid artery haemodynamics in women with polycystic ovaries. *Clin Sci (Lond)* 2000;98:661–5.
85. Orio FJ, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696–701.
86. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:576–80.

87. Orio F, Jr., Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3696-701.
88. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69:236-41.
89. Tarkun I, Canturk Z, Aslan BC, et al. The plasminogen activator system in young lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004;51:467-72.
90. Potter van Loon BJ, Kluit C, Radder JK, et al. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993;42:945-9.
91. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endoc Rev* 2003;24:302-12.
92. Koçer D, Baskol G, Bayram F. Biochemical Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *Turkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):28-3.
93. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein Leventhal ovary and of so-called hyperthecosis. *Obstet Gynecol* 1982;37:59-77.
94. Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ, Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries: transvaginal US study. *Radiology* 1992;183:421-3.
95. Kimura I, Togashi K, Kawakami S. Polycystic ovaries: implications of diagnosis with MR imaging. *Radiology* 1996;201:549-52.
96. Agrawal R, Conway G, Sladkevicius C. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler flow velocities in in vitro fertilization: prevalence to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 1998;70:651-8.

97. Horton R, Hawks D, Lobo R. 3 alpha,17 beta –androstenediol glucuronide in plasma: A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J Clin Invest* 1982;69:1203.
98. Gomel V. Polikistik Over Sendromu (çeviri: Demirtaş E,Yaralı H). Attar E, Ata B (Editörler). Gomel'in Jinekolojisi Nobel Tıp kitab evleri 2007.s.293-304.
99. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101:995-1007.
100. Müderris II, Bayram F, Güven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). *Gynecol endocrinol* 2000 Feb;14(1):38-41.
101. Müderris II, Bayram F, Özcelik B, Guven M. New alternative treatment in hirsutism: bicalutamide 25 mg/day. *Gynecol Endocrinol* 2002;16(1):63-6.
102. Bayram F, Müderris II, Sahin Y, Kelestimur F. Finasterid treatment for one year 35 hirsute patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(3):195-7.
103. Bayram F, Müderris II, Güven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 2002 Oct;147(4):467-71.
104. Bayram F, Müderris II, Güven M, Kelestimur F. Comparison of high-dose finasteride (5 mg/day) versus low-dose finasteride (2.5 mg/day) in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 2002 Oct;147(4):467-71.
105. Pasquali R, Gambineri R. Insulin –sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006;154:763-775.
106. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003;80(2):255-8. Review.
107. Orio F.Jr., Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal weight women with polycystic

- ovary syndrome: Results of a 6- month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6072-6076.
108. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin alone and combination on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:402.e1-402.e11.
109. Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007;156:263-269.
110. Tarkun I, Çetinarslan B, Türemen E, et al. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;153:115-121.
111. Garmes HM, Tambascia MA, Zantut-Witmann DE. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005 ;21:317-323.
112. Ortega-Gonzalez C, Luna S, Hernandez L, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1360-1365.
113. Azziz R. The hyperandrogenic-insulin resistant-acanthosis nigricans (HAIRAN) syndrome: Therapeutic response. *Fertil Steril* 1994;61:570-2.
114. Kadowaki S, Norman AW. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J Clin Invest* 1984;73:759-66.
115. Meirrow D, Schenker JG. The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update* 1996;2(1): 63-75.

116. Towfighi A, Ovbiagele B. Partial PPAR agonist angiotensin receptor blockers. Potential multipronged strategy in stroke prevention. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26:106-112.
117. Unger T, Chung O, Csikos T, et al. Angiotensin receptors. *J Hypertens Suppl* 1996; 14:S95-S103.
118. Chung O, Unger T. Angiotensin II receptor blockade and end organ protection. *Am J Hypertens* 1999; 150:150 S-156S.
119. Nio Y, Matsubara H, Murasawa S, et al. Regulation of gene transcription of angiotensin-II receptor subtype in myocardial infarction. *J Clin Invest* 1995; 95:46-54.
120. Fournier A, Achard JM, Boutitie F, et al. Is the angiotensin-II type 2 receptor cerebroprotective? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:182-189.
121. Guizack DS. Cardiovascular risk in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):3694-3695.
122. Leung PS, Carlsson PO. Pancreatic islet rennin angiotensin system: its novel roles in islet function and diabetes mellitus. *Pancreas* 2005;30(4):293-298.
123. De Gasparo M, Catt KJ, Inagai T, et al. International union of pharmacology, XXIII: the angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52:415-472.
124. Rao RH. Pressor doses of angiotensin II increase hepatic glucose output and decrease insulin sensitivity in rats. *J Endocrinol* 1996; 148:311-318.
125. Ogihara T, Asano T, Ando K, et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling. *Hypertension* 2002; 40:872-879.
126. Vinson GP, Saridogan E, Puddefoot JR, Djahanbakhch O. Tissue renin-angiotensin systems and reproduction. *Hum Reprod* 1997; 12(4):651-662.

- 127.Chrysant SG, Chrysant GS. The pleiotropic effects of ARBs. *J Clin Hypertens* 2006; 8(4):261-268.
- 128.Israili ZH. Clinical Pharmacokinetics of angiotensin II receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens* 2000; 14: S73-S86.
- 129.Zanchi A, Perregaux C, Maillard M, et al. The PPAR- γ agonist pioglitazone modifies the vascular sodium-angiotensin II relationship.
- 130.Pershad Singh HA. Treating the metabolic syndrome using ARBs that selectively modulate PPAR- γ . *Int J Biochem Cell Biol* 2006; 38:766-781.
- 131.Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod.* 2004;10:77–83.
- 132.Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BC. Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:318–323.
- 133.Ergenoglu, M., et al., Effects of Resveratrol on Ovarian Morphology, Plasma Anti-Mullerian Hormone, IGF-1 Levels, and Oxidative Stress Parameters in a Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci*, 2015. **22**(8): p. 942-7.
- 134.Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, Duhamel A, Catteau-Jonard S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod* 2011;26:3123–3129.
- 135.Liu, T.J., et al., AT1R blocker losartan attenuates intestinal epithelial cell apoptosis in a mouse model of Crohn's disease. *Mol Med Rep*, 2015.

136. Cakmak, B., et al., Regression of experimental endometriotic implants in a rat model with the angiotensin II receptor blocker losartan. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015. **41**(4): p. 601-7.
137. Donmez, G., et al., The effects of losartan and enalapril therapies on the levels of nitric oxide, malondialdehyde, and glutathione in patients with essential hypertension. *Jpn J Physiol*, 2002. **52**(5): p. 435-40.
138. Lin, C.H., et al., Losartan improves measures of activity, inflammation, and oxidative stress in older mice. *Exp Gerontol*, 2014. **58**: p. 174-8.
139. Cavusoglu, T., et al., The protective effect of losartan on diabetic neuropathy in a diabetic rat model. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2015. **123**(8): p. 479-84.
140. Arefi, S., S. Mottaghi, and A.M. Sharifi, Studying the correlation of renin-angiotensin-system (RAS) components and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOs). *Gynecol Endocrinol*, 2013. **29**(5): p. 470-3.
141. Diri, H., et al., Comparison of spironolactone and spironolactone plus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, 2015: p. 1-4.
142. Liu, M., et al., Serum levels of TSP-1, NF-kappaB and TGF-beta1 in polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients in northern China suggest PCOS is associated with chronic inflammation. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015.
143. Bulut, G., et al., Effects of jnk inhibitor on inflammation and fibrosis in the ovary tissue of a rat model of polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015. **8**(8): p. 8774-85.
144. Berker, B., et al., Increased insulin-like growth factor-I levels in women with polycystic ovary syndrome, and beneficial effects of metformin therapy. *Gynecol Endocrinol*, 2004. **19**(3): p. 125-33.

- 145.Sathyapalan, T., et al., Atorvastatin reduces malondialdehyde concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012. **97**(11): p. 3951-5.
- 146.Broekmans FJ, de ZD, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: practical recommendations for better standardization. *Fertil Steril* 2010;94:1044–1051.

