

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

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
İNSULİN DİRENCİ İLE
HOMOSİSTEİN VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ
DR. VOLKAN TURAN

DANIŞMAN
DOÇ. DR. FATİH ŞENDAĞ
İZMİR – 2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
KISALTMALAR.....	3
ÖNSÖZ.....	5
ÖZET.....	6
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	7
2. GENEL BİLGİLER.....	9
2.1. Polikistik over sendromu.....	9
Epidemiyoloji ve Tarihçe.....	9
Polikistik over ve anovulasyon.....	9
Tanı.....	11
Etiyoloji.....	12
Hiperandrojenizm ve Hirsutizm.....	13
Obesite.....	14
Hiperinsülinemi ve İnsülin rezistansı.....	15
İnfertilite.....	17
Hiperprolaktinemi.....	17
Uzun dönem sağlık riskleri.....	18
İnsülin rezistansı ve insülin sensitivitesinin değerlendirilmesi..	19
2.2. Homosistein.....	23
2.3. Antioksidan ve oksidan sistemi.....	25
Malonildialdehit ve konjuge dienler.....	27
Antioksidan sistemler (Superoksit dismutaz ve katalaz).....	28
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR.....	35
5. TARTIŞMA.....	38
6. SONUÇLAR.....	43
7. KAYNAKLAR.....	44

Kısaltmalar

PKOS:	Polikistik over sendromu
PKO:	Polikistik over
LH:	Luteinize hormon
FSH:	Folikül stimüle edici hormon
USG:	Ultrasonografi
GnRH:	Gonodotropin salgılatıcı hormon
E ₂ :	Östradiol
DHEA:	Dihidroepiandrostenedion
E ₃ :	Östron
SHBG:	Seks hormon bağlayıcı globulin
IGF-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP-1:	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
PAI-1:	Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
DM:	Diabetes mellitus
DHT:	Dihidrotosteron
DHEAS:	Dihidroepiandrostenedion sülfat
BMD:	Vücut kitle indeksi
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL:	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT:	Hipertansiyon
HAIR-AN:	Hiperandrojenizm - insülin rezistansı - akantozis nigrikans
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
CRH:	Kortikotropin salgılatıcı hormon
KAH:	Konjenital adrenal hiperplazi
TSH:	Tiroid uyarıcı hormon
OH:	Hidroksil
H ₂ O ₂ :	Hidrojen peroksit
MDA:	Malondialdehid
TBA:	Tiyobarbiturik asit
CO ₂ :	Karbondioksit
CAT:	Katalaz
SOD:	Süperoksit dismutaz

TBARS: Tiyobarbitürik asit reaktif maddeler
ROS: Reactive oxygen species= Reaktif oksijen türevleri
O₂⁻: Süperoksit
LPO: Lipid peroksidasyonu
NO: Nitrik oksit
Hcy: Homosistein
tHcy: Total Homosistein
KVH: Kardiovasküler Hastalık
HPLC: Yüksek Performanslı Likit Kromatografi
HOMA: Homeostatik model değerlendirme
NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus

ÖNSÖZ

Başta Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Onur BİLGİN olmak üzere, değerli öğretim üyelerine ve sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma uzmanlık sürem boyunca bana gösterdikleri yakın ilgiden ve yardımlarından dolayı teşekkür ederim.

Tez çalışmalarım sırasında, yardımlarını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Fatih ŞENDAĞ'a; tez çalışmalarımın her aşamasında bana her türlü desteği sunan Ege Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm. Dr. Ebru SEZER teşekkürü bir borç bilirim.

Bugünlere gelmem de sonsuz emekleri olan sevgili anneme, babama ve aileme desteklerinden dolayı çok teşekkür ederim.

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA İNSULİN DİRENCİ İLE HOMOSİSTEİN VE OKSİDATİF STRES ARASINDAKİ İLİŞKİ

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromlu hastalarda insulin direnci ile homosistein ve oksidatif stres arasındaki ilişkinin saptanması

Yöntem: EÜTF Kadın Hastalıkları polikliniğinde takip edilen ve PKOS tanısı konulan hastaların insulin dirençleri HOMA değerine göre hesaplanarak insulin direnci olan (n=26) ve olmayan (n=32) olmak üzere iki ayrı gruba ayrıldı. Gruplar arasındaki plazma homosistein düzeyleri ve oksidatif stres markırı olarak kullanılan malonildialdehit yanı sıra antioksidan enzimler olan katalaz ve superoksit dismutaz seviyeleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Polikistik over sendromlu olup insulin direnci bulunan hastaların ortalama yaş ve vucut kitle indeksleri sırasıyla 25,7±4,9 yıl, 24,7±4,1 (kg/m²) saptanırken; insulin direnci olmayan hastalarda 23,4±5,1 yıl, 22,8±4 (kg/m²) bulunmuştur. Hastaların %58' inin soygeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve kalp hastalıklarından en az birisi mevcuttu. PKOS'lu hastalarda insulin direnciyle homosistein arasında bir ilişki saptanmadı. İnsulin direnci saptanmayan PKOS hastalarında ortalama homosistein düzeyi 10,9±5,5 micromol/litre saptanırken bu değer insulin direnci olan hastalarda 9,3±3,4 micromol/litre saptanmıştır (p=0,226). Oksidatif stres açısından gruplar değerlendirildiğinde insulin direnci olmayan grupta MDA düzeyi 294±48 nmol/g saptanırken diğer grupta 359±26 nmol/g saptanmıştır (p<0,05). Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesinde SOD düzeyleri insulin direnci olmayan ve olan gruplarda sırasıyla 3700±410 U/mg ve 2907±401 U/mg saptanırken (p<0,05), CAT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiki bir anlamlılık saptanmamıştır (p=0,06).

Tartışma: PKOS'lu insulin direnci yüksek olan hastalarda saptanan yüksek oksidatif stres değerleri infertilite ve ileride gelişebilecek sekonder kronik hastalıkların öncüsü olabilir.

Kardiovasküler hastalıklar açısından bir risk faktörü olan homosistein ise diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insulin direncinden bağımsız olarak normal değerlerde saptanmış ve PKOS'lu hastalarda olası tromboembolik olaylarda rolü yokmuş gibi gözükmemektedir.

Anahtar sözcükler: PKOS, homosistein, oksidatif stres

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu, Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır. Değişik derecelerde adet düzensizliği, hirsutismus, akne ve obezite ile seyreden bir sendromdur. Reprodüktif dönem kadınlarında en sık görülen endokrinopatidir. Prevalansı %6-8 civarındadır. Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ektraglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak en sık 15-30 yaşlarda ortaya çıkabilen, kronik seyreden ve yıllar içerisinde yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kompleks bir hastalıktır.

Hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı ile seyreden, uzun dönemde ise; infertilite, rekürren spontan abortus, hiperlipidemi, Tip2 DM, HT ve koroner ateroskleroz, endometriyum hiperplazisi ve endometriyum kanseri gibi durumlara neden olabilir. Bu hastalarda tıbbi ya da cerrahi tedavi seçenekleri kullanılmaktadır (1).

Son zamanlarda serum homosistein seviyesi ile KKH riski arasında bağlantı olduğu iddia edilmiştir. Birçok çalışmada hiperhomosisteinemi, KKH için bağımsız bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Homosistein, protein yapısına girmeyen, metioninin demetilasyonu ile oluşan bir aminoasittir. Genetik ve beslenmeyle ilgili nedenlerle serum homosistein düzeyi artar. Serum homosistein seviyesi arttıkça KKH riskinin de anlamlı oranda arttığı bildirilmiştir. Ayrıca hiperhomosisteinemi, prematüre ve ileri damar hastalığı riskini arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bağımsız bir kardiyovasküler risk belirteci olan homosistein düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (2,3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış serbest oksijen radikallerinin ve lipid peroksidasyonun, birçok hastalığın patogeneğinde rol aldığını göstermektedir. Miyokard enfarktüsü gibi kardiyolojik hastalıklar, nörolojik hastalıklar, astım, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi romatolojik hastalıklar, kanser ve yaşlanma dahil birçok hastalığın oksidatif stres ile ilişkisi gösterilmiştir (4).

Polikistik over sendromu metabolik ve endokrin bir hastalıktır. Bu çalışmada polikistik over sendromlu hastalarda insulin direnci ile homosistein ve oksidatif stres arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Epidemiyoloji ve Tarihçe

PKOS, değişik derecelerde adet düzensizliği (oligomenore, amenore), hirsutizm, akne ve obezite ile seyreden, ilk belirtileri erken ergenlik çağında ortaya çıkan bir sendromdur (5).

PKOS; reproduktif dönem kadınlarında en sık görülen endokrinopatidir.

Prevalansı farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak %6-8 civarındadır. Bu hastaların %50- 65'i obezdir, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diabetes mellitus mevcuttur (6,7).

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (Amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardır (8). Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdir. Bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış ve polikistik over sendromu, metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir.

Polikistik over ve anovulasyon

Menstruasyonun hemen öncesinde ve sırasında, östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisinin ortadan kalkması ile hipofiz ön lobundan FSH sekresyonu artar. Bu artış foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler sensitiviteyi devam ettirir ki bu da folikül gelişiminin tamamlanması için gerekli olan, androjenik ortamın östrojenik ortama dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivin'in birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de, midsiklus LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte östradiol seviyelerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH seviyeleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon seviyeleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve

yeni bir siklus oluşur. Bu mekanizma, overle hipotalamik hipofizer aks arasında mesaj iletimini sağlayan klasik hormonlar (LH, FSH, E2 ve inhibin gibi) ve foliküldeki olayların koordinasyonunu sağlayan otokrin-parakrin faktörlerce (IGF II, İnhibin ve aktivin gibi) düzenlenir (1).

Normal sıklısta hormonların dalgalanma göstermesine rağmen, persiste anovulasyon durumunda gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri sabit seyretmektedir. Persiste anovulasyonlu kadınlarda ortalama günlük östrojen ve androjen üretimi artmış LH stimülasyonuna bağlıdır. Bu kadınlarda LH seviyeleri, hipofizin releasing hormon stimülasyonuna olan duyarlılığının artması ve GnRH pulsatil salınımının sıklığının artmasına bağlı olarak artmıştır. Artmış testosteron, androstenedion ve DHEA direkt olarak overden salgılanırken, PKOS'lu kadınların %50'sinde artmış olan DHEAS adrenal kaynaklıdır. Artmış adrenal androjen üretiminin bazı kadınlarda artmış P450c 17–20 liyaz aktivitesine, bazı kadınlarda ise anovulasyon sonucu oluşan sekonder yanıtla bağlı olduğu düşünülmektedir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak seks hormonu bağlayıcı globülinin (SHBG) karaciğerde yapımı azalmıştır. Sonuçta; polikistik overe özgü kısır bir döngü oluşur. Erken gelişim döneminde bir kısmı atreziye uğramış birçok folikül mevcuttur ve androjen sentezi ile serum östrojen düzeyinde artış gözlenir.

Tanı

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir.

Ultrasonografide (USG) polikistik over görünümünün olması tanı koymak için yeterli değildir (9).

1990 NIH Konferansı, PKOS'u açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlamıştır, yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (10).

1. Oligo-anovülasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. İlgili olabilecek diğer patolojilerin (androjen salgılayan tümörler, geç başlayan tip KAH, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları) ekarte edilmesidir.

Tablo 1. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

<u>1990 NIH tanı kriterleri</u> 1. Kronik anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <u>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri</u> 1. Oligo-anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.
--

Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir (11). Normal kadınların da %8-25'inde PKO görüntüsüne rastlanabilmektedir (12). Bu yüzden tanısal olarak PKO görüntüsünün kullanılmasından şiddetle kaçınılması önerilmiştir (13,14).

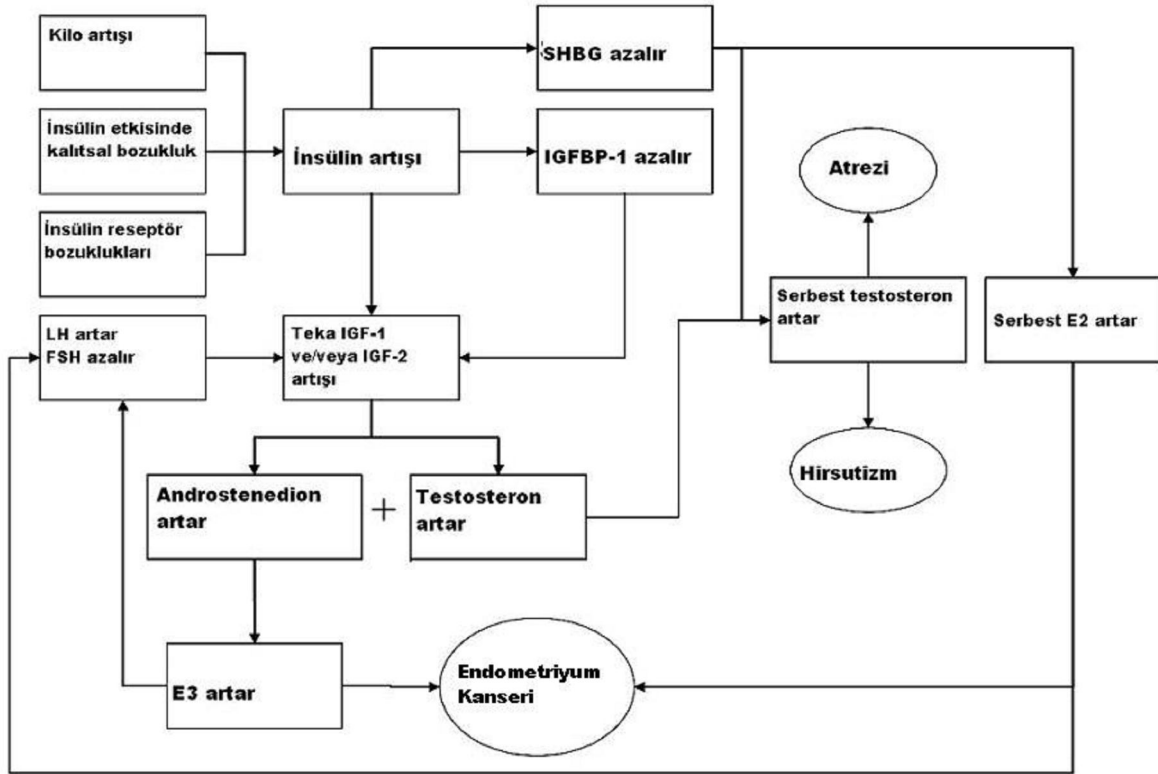
Etiyoloji

PKOS etiyolojisinde çeşitli teoriler öne sürülmektedir. Santral (LH) hipotez; LH puls ve amplitüdünde artış ve LH/FSH oranında yükseklikle karakterizedir. LH sekresyonundaki artış hiperandrojenizme neden olmaktadır (15,16).

Periferal (ovaryan ya da adrenal) hipotezde ise ovarian ya da adrenal intrinsek defekt androjen üretiminde artışa yol açar ve anovülasyon oluşur. Mekanizması over ve adrenal bezde p450c17 alfa fonksiyonunda düzensizlik ve otokrin, parakrin defekte bağlı FSH aktivitesinde over düzeyinde blokajdır. Ayrıca granuloza hücrelerinde üretilen, lokal olarak foliküler gelişimi destekleyen inhibin B eksikliği de anovülasyona yol açar (17,18).

Son olarak insülin/IGF hipotezine göz atarsak insülin reseptöründe postreseptör defekt sonucu gelişen insülin direnci ve hiperinsülinemi SHBG inhibisyonuna ve serbest androjen miktarında artışa yol açar. Ayrıca hiperinsülinemiye bağlı olarak ovarian steroid yapımında direk stimülasyon meydana gelir. LH ve insülin sinerjistik etkiyle teka hücrelerini stimüle

eder. IGF 1-2' deki artış da LH stimulasyonuyla teka hücrelerinde androjen sentezindeki artış ve IGFBP-1 sentezinde supresyonla sonuçlanır (19,20) .



Şekil 1: PKO'da insülin/IGF1-2 etkisi

Hiperandrojenizm ve hirsutizm

Hiperandrojenemi hastaların yaklaşık yarısında mevcuttur. LH; overin teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır, SHBG'nin azalması da serbest androjen formlarını artırır. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte, DHT; kıl follikülleri ve derideki pilosebace birim gibi, birçok duyarlı dokuda major androjenidir. Hirsutizmde, total ve serbest testosteron yüksekliği, ovaryan hiperandrojenemi bulgusudur. Androstenedion düzeyleri de genelde artar ve ovaryan orjinlidir. DHEA ve DHEAS adrenal kökenlidir, yüksek olabilir. Periferde testosteron ve DHT'a dönüşür. Androjenler periferde östrojene dönüşür ki; bu E₃ formudur. LH/FSH yüksekliği %75 saptanır. Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni; anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir.

Hirsutizm; kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene duyarlı alanlarında, tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanır. Androjene duyarlı alanlar denilince: dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar,

karnın alt kısmı, linea alba, sırt, meme ve areolası, ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları, intergluteal bölge, uyluk iç kısmı ifade edilmektedir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Kadınların ortalama olarak %70'i hirsutizm sergilerken, daha azı ise aknelidir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılabilir. Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Bu bölgeler androjene duyarlı olan bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam 8'in üzerindeki değerler hirsutizm olarak değerlendirilir. Hirsutizm hafif, orta, şiddetli olarak gruplandırılabilir (21).

PKOS, androjen fazlalığının ve hirsutizmin en sık rastlanan nedenidir. Bu hastalar tüm hirsutizimli kadınların %65-85 gibi bir çoğunluğunu oluştururlar (22,23).

Obezite

Obezite; PKOS'lu kadınlarda sık görülür ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişiklikler düzelebilmektedir. Bu değişiklikler şunlardır: periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonu, serbest E₂ ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan, SHBG düzeylerinde azalma ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış. PKOS olan kadınlarda vücut kütle indeksi normal kabul edilen sınırın genelde üzerindedir. Şişmanlık genelde santral obezite şeklindedir (24). Santral obezitede bel/kalça oranı fazladır (>0.85). BMD, obesitenin en yaygın kullanılan indeksidir. BMD; ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle hesaplanır (kg/m²) (25). BMD aralıkları genellikle şu şekilde tanımlanmıştır; normal ağırlıkta (19.1-24.9 kg/m²), yüksek kilolu (25-29.9kg/m²) ve obez (>30kg/m²). Obez ve santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, E₃, insülin, trigliserid, LDL, apolipoprotein-B seviyelerine sahiptir. HDL ise düşüktür. Yüksek bel/kalça oranının, daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir. Obezite ve PKOS'u olan hastaların, sıkı kalori kısıtlaması sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybı durumunda insülin, IGF-1, SHBG ve menstrüasyonda değişiklikler gözlemlenmiştir. Menstrüel düzen sağlanmış, hirsutizm düzelmiştir. Bazı spontan

gebelikler de görülmüştür.

PKOS'u olan kadınların %15'inde başlangıç çalışmasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diabete dönüş görülmektedir. PKOS'lu olguların başlangıçta normal glukoz toleransı gösterdikleri halde, aynı hastalarda yılda %3'lük bir artışla, bozulmuş glukoz toleransı veya DM'a dönüş saptanmıştır (26). Bu değişimin, hemen hepsi artan obezite ile bağlantılı olabileceğinden, kilo alımının önlenmesi anormal glukoz toleransının azaltılmasında yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS'lu kadınlar gebeyken gestasyonel diabetes olmaya daha eğilimlidir ve gebelikte glukoz intoleransı olan pekçok kadın PKOS özelliklerine sahiptir. Ayrıca spontan abortus, fetal anomali, HT gibi gebelik komplikasyonları artmıştır.

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı

1980 yılında ilk kez Burghen ve ark. PKOS ile hiperinsülinizm ilişkisini rapor etmişlerdir. İnsülin rezistansı; endojen ve eksojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanır. PKOS'lu vakaların %43-76'sında insülin rezistansı tespit edilmiştir. Bu kadınlarda Tip 2 DM sıklığında artış ve %5-30 oranında glukoz intoleransı saptanmıştır (27).

İnsülin reseptör sayısında veya afinitesinde azalma görülmektedir; insülin aktivitesinde bir postreseptör defekt olabileceği de öne sürülmüştür. PKOS'lu kadınların %50 kadarında; insülin bağlanmasını takiben, azalmış insülin reseptör tirozin otofosforilasyonu ve artmış serin fosforilasyonu gözlenmiştir. Serin fosforilasyonu sonucu, postreseptör etki inhibe olur, glukoz transportu yapılamaz. PKOS'da, beta hücre disfonksiyonu da vardır. Postprandiyal insülin sekresyonunun pulsatilitesi normal, fakat amplitüdü azalmıştır. Bu durum Tip 2 DM'da da mevcuttur. PKOS'ndaki yüksek DM prevalansının, insülin sekresyonundaki defektten ileri geldiği düşünülmüştür. Yani, mevcut insülin rezistansını kompanze edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre disfonksiyonu nedeniyle olamamaktadır. Hedef organlardaki rezistanstan dolayı da hiperinsülinemi görülmektedir. İnsülin overden östrojen, androjen, progesteron sentezini artırır.

Hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açışını açıklayan iki mekanizma vardır: Bunlar:

-Hepatik SHBG sentezinin inhibisyonu

-IGFBP-1 sentezinin inhibisyonudur.

Androjenlere olan etkisini IGF-1 (ve/veya IGF-2) üzerinden yaptığı düşünülmektedir. IGF-1, teka hücrelerinin LH'ya cevabını artırır. İnsülin, teka hücrelerinde IGF-1 reseptörüne bağlanır, IGF-1 reseptörlerinin aktive olması, androjen sentezini artırır. Yüksek insülin düzeylerinin, IGFBP-1 düzeyini azaltması da, serbest IGF-1'in artmasına neden olur. İnsülin SHBG seviyesini azaltarak serbest testosteron miktarını artırır.

Hiperinsülinemiye bağlı olarak, plazma yağ asiti düzeylerinde değişiklikler meydana gelmektedir. Plazma serbest yağ asitlerini baskılayabilecek insülin seviyeleri sağlanamadığı durumlarda, serbest yağ asitleri düzeyindeki artış, karaciğerde glukoz yapımını arttırmakta ve hiperglisemiye sonuçlanmaktadır. Ayrıca; trigliserit, LDL seviyesinde yükselme, HDL kolesterol seviyesinde düşme, ateroskleroza bağlı kalp damar hastalıkları ve yüksek tansiyon ortaya çıkmaktadır. Bu kadınlarda cilt lezyonları, akantozis nigrikans (hiperkeratoz, papillomatozis ve artmış pigmentasyon ile karakterize mukokutanöz bir erüpsiyondur.) görülebilmektedir. Daha sonradan ise HAIR-AN sendromu tanımlanmıştır (28).

İnfertilite

Klasik olarak PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha kompleksdir. LH ayrıca, bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (29,30). Ovulasyon indüksiyonu ve yardımcı üreme teknikleri PKOS'lu infertil hastalarda tedavi amacıyla uygulanmaktadır. Kilo vermeye rezistans gösteren hastalarda, ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiyi azaltıcı bir diyet kısıtlaması, tedavinin etkinliğini arttıracaktır (31,32,33).

Hiperprolaktinemi

Prolaktin gen ekspresyonu ön hipofiz laktotrop hücrelerinde, desidualize endometriyumda ve myometriyumda meydana gelir. İnsanlarda ana fonksiyonu laktasyonu başlatmak ve devam ettirmektir. 1985'den bugüne, PKO'lu hastalarda hiperprolaktinemi sıklığı %3,2 ile %12,5 arasında değişiklik göstermiştir. PKO olan ve olmayan kadınlarda, intravenöz dopamin uygulanması ile her iki grupta da serum LH

ve prolaktin seviyelerinde düşme görülür, bu da gösteriyor ki; PKOS'lu tüm olgularda anormal LH sekresyonu ile ilişkili hipotalamik dopamin varlığında sonuç hiperprolaktinemidir. Gerçekte, PKOS'lu tüm hastalarda LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış görülür, fakat sadece birkaç hastada prolaktin artışı görülmektedir.

Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'lu kadınlarda, hiperandrojenizm ve obezite nedeni ile dislipidemi, disfibrinojenemi gelişebilir ve bundan dolayı koroner arter hastalığı riski artar. İnsülin rezistansı da dislipidemiye katkıda bulunur. HDL/LDL oranı azalır, trigliseritler artar (34,35). Çalışmalarda, PKOS olan kadınların yaklaşık % 70'inde lipid düzeylerinin sınırdan yüksek olduğu bulunmuştur. PKOS'da fibrinolitik aktivite bozulur, PAI-1 seviyesi artar. Bu artış insülin direncine bağlıdır. Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar PAI-1 seviyesini de azaltır.

HT sıklığı artmıştır. İnsülin rezistansının HT'a da neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle sistolik kan basıncı artar.

PKOS olan kadınlarda glukoz intoleransının daha fazla olduğu bildirilmiştir (36).

Reproduktif dönemlerinde glukoz intoleransı sıklığı; %30-35, Tip2 DM sıklığı; %7-10 olarak bulunmuştur (37).

Kronik anovulasyon ve karşılanmamış östrojen etkisine bağlı olarak endometriyum hiperplazisi ve endometriyum kanseri gelişebilmektedir. Endometriyum kanseri gelişiminde; obezite, uzun süreli karşılanmamış östrojen etkisi, nulliparite, HT, Tip 2 DM ve infertilitenin rol oynadığı bilinmektedir ki; bu durumlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilidir (38).

PKOS'nun meme kanserinde bir risk faktörü olduğuna dair kesin bulgu yoktur.

Epidemiyolojik çalışmalar; hiperandrojenik kadınlarda (plazma SHBG seviyesinde azalma, serbest testosteron ve serum östrojenlerinde artmayla) meme kanseri riskinin artabileceği yolundadır. Son zamanlarda, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı, meme kanseri için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (39).

PKOS ve over kanseri birbiri ile ilişkili olabilir. 426 kanser vakası ve 4081 kontrol grubu üzerinde yapılan vaka kontrollü bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda epitelyal over kanserinin 2.5 kat arttığı saptanmıştır (40).

PKOS'lu kadınların daha yüksek östrojen seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Androjenlerin periferik aromatzasyonu ve SHBG azalması sonucunda

artan serbest E₂ nedeniyle, dolaşımdaki östrojenler kemik mineral kitlesine koruyucu etki yaparlar.

İnsülin Rezistansı ve İnsülin Sensitivitesinin değerlendirilmesi

Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi görülebilir ancak tüm hiperandrojenik PKOS'lu kadınlar hiperinsülinemik değildir. Obez kadınlarda hem hiperinsülinemi daha sıktır hem de androjenik etkiler daha yoğundur. Obez olmayan hiperinsülinemik kadınlarda DM gelişme riski daha düşük ve daha geç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (41).

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin sensitivitesini değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir. Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir. Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur, bunlar:

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi
2. İnsülin tolerans testi: ITT
3. İnsülin sensitivitesi testi: IST
4. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme: CIGMA.

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insülin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
4. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı (AG\Aİ)
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Klemp teknikleri ve insülin yükleme testleri:

Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği:

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılır ve aynı anda öbür koldan glukoz infüze edilirken, sık sık plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit düzeyde tutulmaya çalışılır (42).

İnsülin rezistans derecesi işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır; başka bir deyişle, işlem sırasında doku tarafından alınan glukoz ne kadar az ise, o hastada insülin rezistans derecesi o kadar yüksektir.

İnsülin sensitivite testi:

3 saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemesiyle beraber sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline direnç derecesini yansıtmaktadır. Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damara giriş gerektirmektedir. Bu testte glukojenik hormonlar artabileceğinden yanlış sonuçlar verebilir, bunu önlemek amacıyla somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin İV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir. Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler:

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi (FSIVGTT):

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır, bu nedenle kullanışlı değildir.

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi (CIGMA):

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50. ;55. ve 60'inci dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır.

Oral glukoz tolerans testi:

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'ninci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak insülin sensitivite indeksi çıkartılabilir (43,44,45).

Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insülin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 μ U'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistant olarak kabul edilir. Bunun yanı sıra 13 μ U'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (46).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı:

1998'den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (μU/mL) oranı, gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (47). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment:

HOMA indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3,8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir. Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir (48).

Quantitative Insülin Sensitivity Check Index (QUICKI):

QUICKI= $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (49).

2.2. HOMOSİSTEİN

Homosistein (Hcy) ilk olarak 1932 yılında Butz ve Du Vigneaud tarafından tanımlanan sülfür içeren bir aminoasittir (50,51). Hcy metabolizmasındaki bazı enzim defektleri sonucu ciddi biçimde artmış Hcy seviyeleri ile seyreden ve homosisteinüri denilen hastalık ortaya çıkmaktadır.

Bu hastalarda prematüre kardiyovasküler olayların yüksek oranda görülmesi yüksek Hcy düzeylerinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği teorisini ortaya çıkarmıştır. İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek Hcy düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (52,53).

Serbest sülfhidril grubu taşıyan bir aminoasit olan Hcy diyetle alınmaz, proteinlerin yapısına katılmaz ve sadece metiyonin metabolizmasının bir ara ürünü olarak vücutta oluşturulur.

Hcy'nin metilasyonla metiyonine dönüştürülmesi B₁₂, transsülfürasyonla sisteine dönüştürülmesi ise B₆ vitaminine bağımlı enzimatik reaksiyonlardır.

Normal koşullarda Hcy üretimi ve metabolizması arasında sıkı bir denge mevcuttur.

Artmış üretim durumunda Hcy hücrelerden atılır ve serumda veya idrarda tespit edilebilir (54).

Yetişkinlerde normal plazma total homosistein (tHcy) düzeyi 10 µmol/ L civarındadır. Hcy %70 oranında albumine bağlı olarak taşınırken, %30'u disülfid bağlar yapmış halde serbest olarak bulunur. Hcy kısaltması genellikle hem serbest homosistein, hem de oksidize formlarını anlatmakta kullanılır. Total homosistein (tHcy) denildiğinde ise plazma veya serumun redüktan bir madde ile karşılaştırılması sonucu tüm formların sülfhidril şekillerine dönüştürülmesi sonucu elde edilen konsantrasyon ifade edilmektedir. Tüm tHcy ölçüm metodlarının ortak noktası disülfid bağlarını kırarak redükte hcy ölçümlerinin yapılmasına olanak tanıyan bir redüktan maddenin kullanılmasıdır. En sık kullanılan tHcy ölçüm yöntemi, yüksek performanslı likit kromatografi (HPLC) ve floresan tanımlama yöntemidir.

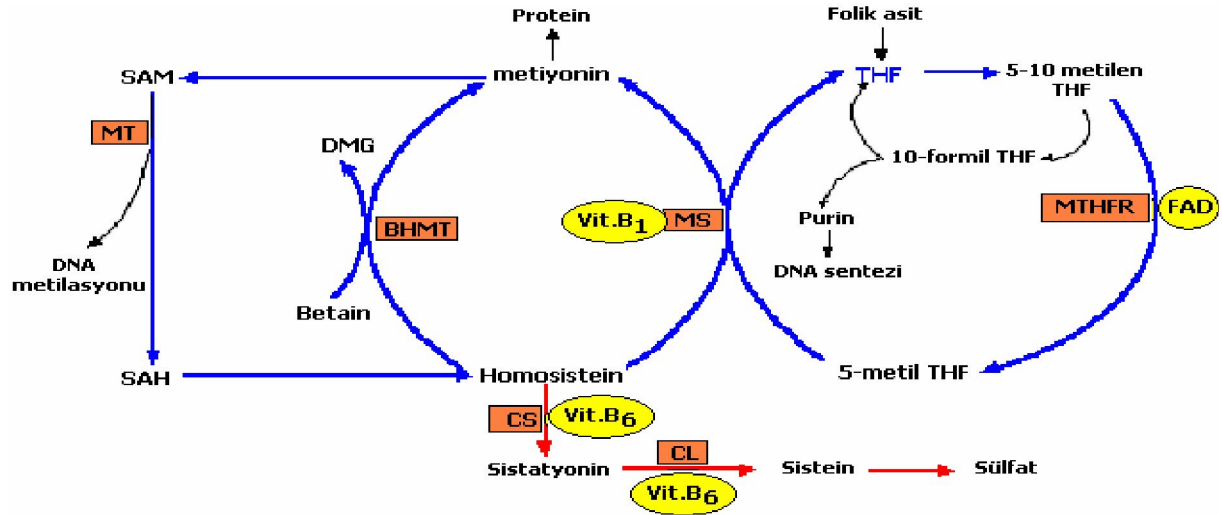
Hiperhomosisteinemi kanda Hcy konsantrasyonunun artmasıdır. Hafif formda tHcy düzeyi 15-30 µmol/ L, orta formda 30-100 µmol/ L, ağır formda ise 100 µmol/ L' nin üzerindedir (55).

Total Hcy düzeyi, kişilerin genetik yapısı cinsiyet, yaş, hormonal durum, diyet, vitamin eksikliği veya vitamin preparatlarının kullanımı, fiziksel aktivite, çeşitli ilaçlar ve bazı hastalıklar gibi pek çok faktörün etkileşimi ile oluşmaktadır. Serum kolesterol düzeyleri, kan

basıncı, sigara, diyabet ve renal fonksiyonlarla tHcy düzeyleri arasında da belirlenmiş bir ilişki mevcuttur.

Gözlemsel çalışmalar plazma tHcy düzeylerinin KVH için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve hafif artmış tHcy düzeylerine yol açan genetik nedenlerin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir. Hcy düzeyleri ile, insülin rezistansı ile ilişkisi iyi bilinen PKOS arasındaki ilişki güncel çalışmalarla gösterilmiştir (56,57).

İnsülin düzeylerinin hepatik sistasyon B sentetaz aktivitesini inhibe ederek tHcy düzeylerini etkilediği bildirilmiştir. Bazı klinik durumlarda tHcy düzeyleri ile insülin seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (58). NIDDM olan veya hipertansiyona ilaveten insülin rezistansı olan hastalarda tHcy seviyeleri artmıştır (59). Obezite ve hiperinsülineminin sıkça görüldüğü PCOS'un geç komplikasyonları; Tip 2 DM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla her ikisinin reproduktif kayıp, vasküler hastalıklar ve insülin rezistansı ile ilgisi düşünüldüğünde, tHcy düzeylerinin PKOS'ta artacağı hipotezi mantıklı görünmektedir (60).

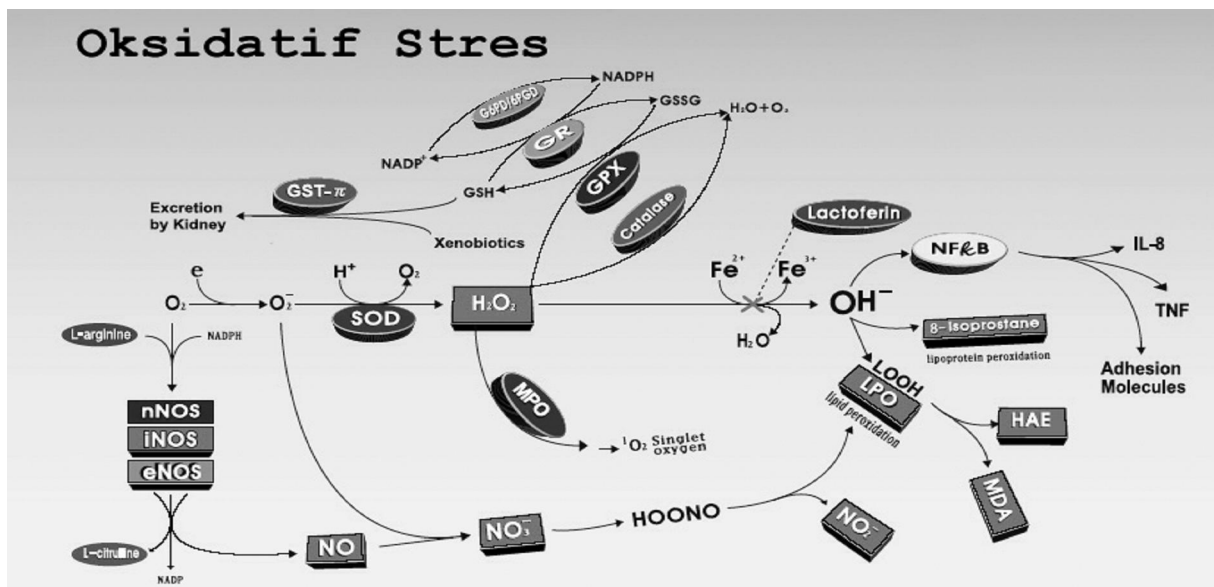


Şekil 2. Homosisteinin transsülfürasyon ve remetilasyon metabolize yolları. (MTHFR: Metilentetrahidrofolat redüktaz, MS: Metiyonin sentetaz, CBS: Sistatyonin b sentetaz, CL: Sistatyonin g liyaz, BHMT: Betain homosistein metil transferaz, MT: Metil transferaz, SAM: S-adenozil metiyonin, SAH: Sadenozil homosistein, THF: Tetrahidrofolat, DMG: Dimetilglisin).

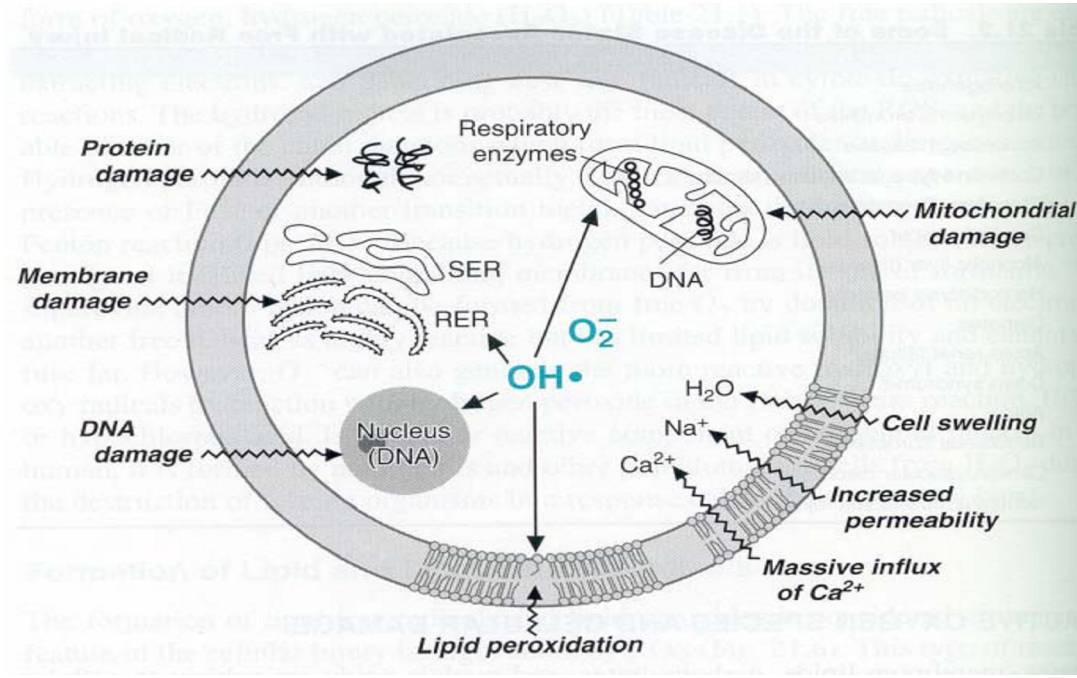
2.3. ANTİOKSİDAN-OKSİDAN SİSTEMİ

Biyolojik yapılar, özellikle membranlar, yüksek oranda doymamış yağ asidi içermektedir. Doymamış yağ asitleri bir radikal başlatıcının ya da serbest oksijenin varlığında oksidasyona uğramaktadır. Lipid peroksidasyonu, serbest radikaller tarafından başlatılan ve zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren kimyasal bir olay olarak tanımlanmaktadır. Lipid peroksidasyonundaki asıl etkili radikalın hidroksil radikali (OH) olduğu kabul edilmektedir. Bu radikal superoksit radikalinden veya H₂O₂'ten demirin katalitik etkisi altında oluşmaktadır.

Serbest radikal etkisi ile yağ asidi zincirinden hidrojen atomunun uzaklaşması, bu yağ asit zincirinin radikal niteliği kazanmasına neden olmaktadır. Daha sonra lipid radikalının moleküler oksijen ile tepkimeye girmesi ile lipid peroksit radikali meydana gelmektedir. Bu lipid peroksit radikali de zar yapısındaki çok doymamış yağ asitlerini etkileyerek yeni lipid radikallerinin oluşumunu sağlamakta, kendileri de açığa çıkan hidrojen atomlarını alarak lipid hiperoksitlerine dönüşmektedir. Lipid peroksidasyonu lipid hidroperositlerinin aldehid ve diğer karbonil bileşkelere dönüşmesi ile sona ermektedir. Lipid peroksidasyonun son aşamasında oluşan bileşkelere biri malondialdehid. Malondialdehid peroksidasyona uğramış olan poliansature yağ asitlerinden oluşan 3 karbonlu bir bileşiktir. Malondialdehid miktarı tiyobarbiturik asit testi (TBA) ile ölçülmekte ve bu yöntem lipid peroksid düzeylerinin saptanmasında kullanılmaktadır.



Şekil 3: Oksidatif stres ve antioksidan mekanizma (NO:Nitrik oksit, H₂O₂: Hidrojen peroksit, MDA: Malonildialdehit, MPO: Myeloperoksidad, SOD: Superoksit dismutaz, NOS: Nitrik oksit sentetaz, LPO: Lipid peroksidad, Fe: Demir, H₂O: Su)



Şekil 4: Oksidatif stresin hücre üzerine etkileri (RER: Granüllü endoplazmik retikulum, SER: Düz endoplazmik retikulum, Ca: Kalsiyum, Na: Sodyum, H₂O: Su)

Malondialdehid ve Konjuge Dienler

Peroksidasyona uğramış olan poliansatüre yağ asidlerinden oluşan reaktif bileşiklerden biri olan üç karbonlu malondialdehid (MDA) bir ketoaldehiddir. Araşidonik asidden, birçok lipoksidden, hidroperoksidlerden, endoperoksidlerden, prostaglandinlerden ve tromboksanlardan oluşabilen MDA'nın ana kaynağı doymamış yağ asidlerinin peroksidasyonudur .

Birçok makromolekül ile hızlı bir şekilde tepkimeye giren ve çok reaktif bir bileşik olan MDA, serbest olarak ya da farklı doku bileşenleri ile kompleks oluşturmaktadır. Doku lipid peroksidasyonu sonucu oluşan MDA hücresel düzeyde metabolize edilir. Karaciğer aldehid dehidrogenazı tarafından enzimatik yıkıma uğrayan MDA, CO₂'e metabolize olmakta ya da mitokondriyal yolda yıkılabilmektedir. İdrarda asid ile hidrolize edilebilen formda küçük miktarlarda ekskrete edilir. Eritrosit membranının aminofosfolipid organizasyonunu bozan MDA, hücre hasarında ve yaşlanma pigmenti olan lipofusinlerin oluşumunda etkili olduğu gösterilmiştir. MDA'nın mutajenik olduğu ve kimyasal karsinojen gibi davrandığı da bilinmektedir (61).

Biyolojik örneklerde lipid peroksidasyonunun ve serbest radikal aktivitesinin belirlenmesinde kullanılan en kolay ve yaygın yöntem, MDA'nın tiobarbitürik asid (TBA) ile tepkimesidir (62). Lipid peroksidasyonunun belirlenmesi için kullanılan ve spesifik olmayan bir yöntem olmasına rağmen TBA tepkimesi, MDA üretiminin iyi bir göstergedir. Bu tepkime MDA ile TBA arasındaki etkileşime dayanır. Asidik koşullarda TBA ile birlikte ısıtılan örnek sonuçta 532 nm dalga boyunda absorbans veren pembe bir ürün oluşturur. TBA tepkimesinin spesifitesi yöntemin hassasiyeti kadar yüksek değildir. Bunun nedeni TBA'nın MDA dışında albumin, periodat ile okside olan glikoproteinler, pirimidinler gibi bazı bileşiklerle de renkli ürünler oluşturabilmesidir. Ayrıca TBA testinin kaynatma aşamasında daha önce oluşmuş olan lipid hidroperoksidlerinin yıkılımı sonucunda artefakt bir MDA üretimi olmaktadır. Okside lipidlerde bulunan 2,4-alkadienler ve 2-alkenaller de TBA ile pozitif sonuç vermektedir. HPLC, serbest MDA ölçümünde en güvenilir yöntemdir.

Karbon merkezli lipid radikaller kendilerini stabilize eden bir düzenlemeye uğradıktan sonra konjuge dien olarak adlandırılırlar ve bu ürünler 234 nm dalga boyunda karakteristik bir absorpsiyon bandı oluştururlar. Deney hayvanlarından elde edilen dokularda ve saflaştırılmış lipid sistemlerde bu absorbansın tayini önemli bir indeks olarak kullanılmaktadır.

Antioksidan sistemler

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, ortadan kaldıran veya kısmen azaltan bazı mekanizmalar bulunmaktadır. Doğrudan etki ile oksidanları inaktif hale getiren ve bu etkilerinde dört farklı mekanizma kullanan maddelere “antioksidanlar” adı verilmektedir. Bu mekanizmalar;

1. Çöpçü etkisi: Oksidanları tutma ve zayıf bir moleküle dönüştürme şeklinde bir etki olup enzimler bu mekanizma ile hareket etmektedirler.
2. Bastırıcı etkisi: Bir hidrojen aktararak oksidanları etkisiz hale getirme etkisidir. Vitaminler ve flavanoidler bu şekilde etki eder.
3. Onarma etkisi
4. Zincir koparma etkisi: Oksidanları bağlayarak işlevlerinin önlenmesidir. Ağır minerallerin hemoglobin, seruplazmin ile doğrudan oksidanları bağlayarak etkisiz hale getirmek etkisidir. Okside edilebilen substrata göre daha düşük düzeylerde bulunan ve substratın oksidasyonunu geciktiren veya inhibe eden maddelerdir (63,64).

Doğal antioksidanlar ve antioksidan özelliğe sahip ilaçlara ek olarak günümüzde lipid düşürücü ilaçlar arasında olan probukol ve statinler ile kalsiyum antagonistleri antioksidan etki açısından yoğun olarak araştırılmaktadır (65) .

Süperoksid Dismutaz

Süperoksidin protonlanmış formu olan HO_2 ile doğrudan oksitleme, bakır (Cu^{+2}) ile demir (Fe^{+2}) gibi metallerle veya seruloplazminle katalizlenen tepkimeler ve $\text{NO}\bullet$ ile $\text{O}_2\bullet$ – arasındaki tepkimelerde oluşan reaktif peroksinitritler aracılığıyla LDL değişikliğe uğramaktadır. Damar duvarındaki $\text{O}_2\bullet$ – kaynakları arasında endotel hücreleri, düz kas hücreleri, makrofajlar ve adventisyal fibroblastlar yer almaktadır (66).

Süperoksid anyon radikallerine karşı ana savunma aracı olan süperoksid dismutaz (SOD), süperoksidin hidrojen perokside dismutasyonunu katalizleyen bir metalloenzimdir. Genetik olarak 21. kromozomda lokalizedir (67) .

SOD tarafından katalizlenen tepkimenin hız sabiti $2 \times 10^9/\text{ms}$ 'dir. Hücre içi SOD aktivitesindeki artış dioksijenin toksisitesine karşı gelişen bir direnç artışına neden olur.

Memeli dokularının oksijeni metabolize eden tüm hücrelerinde süperoksid dismutaz [Cu/Zn SOD (SOD 1)], [Mn SOD (SOD 2)] ve [ekstrasellüler SOD (ecSOD veya SOD 3)] olmak üzere üç farklı formda bulunur (68). Doku yerleşimleri farklılık gösteren bu izoformlardan Cu/Zn SOD sitozolde, MnSOD mitokondride ve adından da anlaşılacağı gibi ecSOD hücre dışında bulunmaktadır. Cu/Zn SOD ve MnSOD, total SOD aktivitesinin çoğunluğunu oluştururlar, ancak ecSOD aktivitesi damar duvarında diğer dokulara göre 100 kat fazla bulunmaktadır (69).

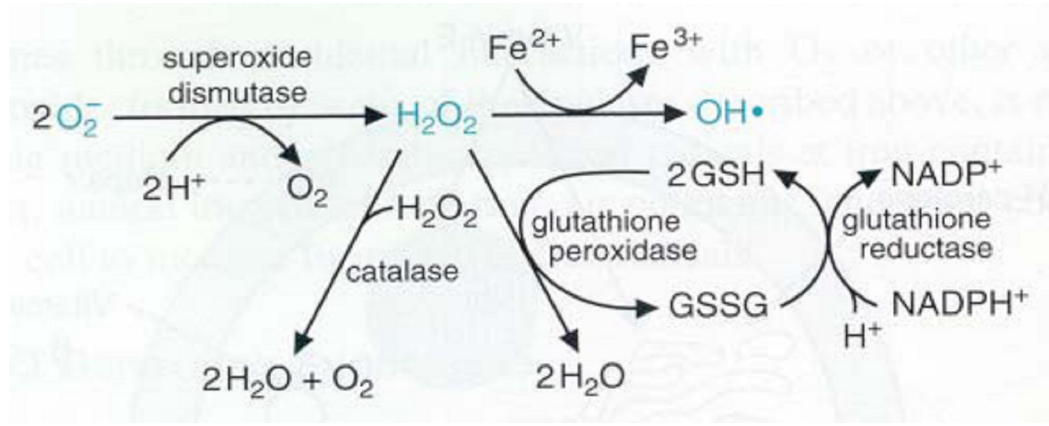
Molekül kütlesi 31.2 kDa olan Cu/Zn SOD, yapısındaki her bir dimerik protein için birer molekül bakır ve çinko içerir. Çinko stabiliteyi sağlamakta, bakır ise aktiviteden sorumludur. Yapıdan çinkonun ayrılması geri dönüşümsüz, bakırın ayrılması ise geri dönüşümlüdür. Bu izoform karaciğer, beyin, testiste en yüksek, akciğer ile pankreasta ise en düşük konsantrasyonlarda bulunur. MnSOD kalp, karaciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonlardadır. Bu iki izoform arasındaki bir diğer önemli fark, Cu-Zn SOD izoformunun siyanürle inhibe olması, Mn SOD izoformunun ise inhibe olmamasıdır (70).

Sekretuar bir Cu/Zn içeren süperoksid dismutaz olan ve pek çok hücre yüzeyinde bulunan ecSOD başlıca sağlıklı damar düz kas hücrelerinde üretilmektedir. Endotel hücrelerinin ecSOD üretmediği gösterilmiştir. Bu güçlü antioksidan enzim endotel hücreleri yüzeyindeki heparan sülfatlara bağlanarak endotel hücresine alınabilmektedir. Damar düz kas hücrelerinde üretilen bu enzim, komşu endotel hücrelerine geçmektedir. EcSOD disülfid bağıyla bağlanmış iki dimerden oluşan bir tetramer yapısındadır. Her alt ünite 34 kDa ağırlığındadır.

Dört bölgeden oluşan ecSOD proteininin birincisi hücreden sekrete edilmesini sağlayan amino ucu sinyal peptididir. Sitozolik Cu/Zn Süperoksid dismutaz ile farklılık gösteren ikinci

bölgenin Asn-89 amino asidi, N-bağılı glikozilasyon bölgesidir ve bu proteinin çözünürlüğünü büyük ölçüde artırır. Üçüncü bölge çinko ve bakırı bağlayan aktif gövdedir (amino asid 96-193) ve Cu/Zn SOD ile %50 homoloji gösterir. Dördüncü bölge heparin bağlama bölgesini de içeren karboksil terminal bölgesidir. Pozitif yüklü kalıntılar içeren bu bölge, heparan sülfat glikozaminoglikanlarına bağlanmayı sağlamaktadır (71,72,73).

Eritrositlerde SOD tayini için kalorimetrik, immünolojik ve palografik yöntemler vardır. İmmünolojik yöntemler daha hassas olmalarına karşın uygulama güçlüğü ve pahalılığı nedeniyle rutin kullanımlar için uygun değildir. Epinefrinin otooksidasyonu ve nitroblutetrazoliumun (NBT) indirgenmesi temeline dayanan kalorimetrik yöntem sıklıkla kullanılmaktadır (74).



Şekil 5: Antioksidan enzimlerin etki mekanizması

Katalaz

Sığır karaciğerinde yapılan çalışmalar sonucunda katalazın yapısal olarak 248 kDa molekül kütleinde olduğu ve kovalent olmayan bağla bağlı protoporfirin IX Fe (hem) grubu içeren bir hemoprotein olduğu gösterilmiştir. Mukoz, kemik iliği, enzim, membran, böbrek, kan, karaciğerde ve eritrosit dışında özellikle peroksizomlarda yüksek miktarda bulunur. Katalaz hidrojen peroksidi, yüksek hızlı tepkimelerde katalitik tepkime ile düşük hızlı veya yüksek elektron alıcısı konsantrasyonlarının bulunduğu ortamlarda peroksidatif tepkime ile suya çevirerek ortamdan uzaklaştırmaktadır (70).

Oksidanların GSH-Px aktivitesini bastıracak düzeye ulaştığında mitokondrial katalaz, membran hasarına neden olan hidrojen peroksidin etkisini önler. Son çalışmalarda sıçan kalp mitokondrisinde lipid peroksidasyonuna karşı katalazın koruyucu rol oynadığı saptanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

Ege Üniversitesi Etik Kurulu onayıyla ve hastalardan onam belgesi alınarak daha önce bahsedilen polikistik over sendromu tanı kriterlerini karşılayan Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları Polikliniği ve İnfertilite bölümünde takip edilen 58 hastada (n=58) açlık insülin seviyesi ve açlık glukoz düzeyleri saptandıktan sonra insülin direnci olup (n=26) olmamasına göre (n=32) 2 gruba ayrıldı. Hastalardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Hastaların yaşları, özgeçmiş, soygeçmiş, kilo, boy, alışkanlıkları sorgulandı. Kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların $\text{kg} / \text{boy} (\text{m}^2)$ formülüne göre 'Body mass indexi' (BMI) hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/m^2 ve üzeri olarak kabul edildi. İnsülin rezistansı HOMA indeksi (açlık insülin x açlık glukoz) / konstant) ile hesaplandı. Açlık glukoz değeri mg/ dl olarak hesaplandığından konstant 450 olarak alındı ve sınır değeri 2,4 olarak alındı (48).

Homosistein, B_{12} , folik asit düzeyleri belirlendi. Homosistein referans aralığı 5-15 micromol/litre olarak alındı. Açlık plazma homosistein ölçümü için alınan örnekler serumları ayrılarak -20 derecede saklandı. Hcy ölçümü için tüm serumlar aynı anda 'Mikroplate Enzyme Immünoassay' (ELISA) yöntemi ile çalışıldı.

20-35 yaş arasındaki PKOS hastalarında; herhangi bir ovarian, adrenal neoplazm, pitüiter hastalık veya konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer patolojilerin yokluğunda hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulgularının bulunmasıyla hastalar belirlendi. Kronik hastalığa sahip olanlar, sigara kullananlar, B_{12} ve folik asit eksikliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aşağıdaki metotlarla oksidatif stres ve antioksidan enzim düzeyleri hesaplandı.

Malondialdehid Ölçümü: Homojenatlardaki Malondialdehid düzeyinin belirlenmesinde, spektrofotometrik olarak tiyobarbitürik asid reaktif maddelerinin varlığının ölçülmesi yöntemi kullanılmıştır. Homojenat üzerine TBA (Tiyobarbitürik asid) eklendikten sonra 100°C 'de 20 dakika kaynatılarak 2000 rpm 10 dakika santrifüjlendikten sonra süpernatantta 532 nm dalga boyunda kalorimetrik ölçüm yapıldı. 1,1,3,3-Tetraetoksipropan ile hazırlanan standart grafikten malondialdehid hesaplanarak sonuçlar nmol/g doku olarak ifade edilmiştir.

Katalaz ölçümü: Homojenatlar fosfat tampon ile 1/100 dilue edilerek hidrojen peroksidin katalaz tarafından parçalanması temeline dayalı ultraviole spektrofotometrik yöntem ile düzeyleri tayin edilmiştir. Taze hazırlanan 30 mM H_2O_2 içeren fosfat tampon çözeltisi üzerine

örnek eklenerek 240 nm dalga boyunda absorbansın azalması 15 saniye ara ile 2 dakika boyunca okunmuş ve lineer regresyonlara göre her bir analiz için en uygun absorbanslar bulunarak, k değeri ve enzim miktarı hesaplanmıştır. Sonuçları standardize etmek için; veriler U/gr protein enzim aktivitesi olarak ifade edilmiştir.

Süperoksid Dismutaz ölçümü: Homojenatlar fosfat tampon ile 1/100 dilue edilerek pH:10.2’de epinefrinin adenokroma otooksidasyonu temeline dayalı kolorimetrik yöntem ile SOD düzeyleri hesaplandı. 2 mL karbonat tampon üzerine örnek ve %0,55 epinefrin çözeltisinden eklenerek absorbans artışı 15 saniye ara ile 3 dakika boyunca 480 nm dalga boyunda izlendi. Enzimin epinefrinin adenokroma otooksidasyonunu inhibe etme yüzdesi hesaplandıktan sonra standard grafikten elde edilen veriler U/mg protein olarak değerlendirildi.

İstatistik

Verilerin analizi SPSS 15 for Windows paket programı kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arasındaki değerlendirmelerde oneway ANOVA ve Student T Test yöntemleri kullanılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı alınmıştır.

4. BULGULAR

İnsülin dirençli PKOS hastalarına göz attığımızda bu hastaların %16'sı BMI'si 30 kg/m^2 ' den yüksek hastalar oluştururken, %40'ı $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ arasında saptandı. İnsülin direnci olmayan hastalarda ise bu değerler sırasıyla %10 ve %28 olarak bulundu.

PKOS' lu hastaların doktora başvuru şikayetleri evli olup olmamalarına göre değişiklik gösterdi. Evli olmayan hastaların %60'ında hem tüylenme hem de adet düzensizliği şikayeti mevcutken, %25 hasta sadece adet düzensizliği, %15 hasta ise sadece tüylenme artışı şikayetiyle başvurdu. Evli olan hastalarda ise en sık başvuru nedeni çocuk istemi olup, hastaların %25'i spontan gebe kalmıştı. Doğum yapan hastalardan 2 hasta ise klomifen sitrat kullanılarak ovulasyon indüksiyonuyla intrauterin inseminasyon sonrasında gebe kalmıştı.

PKOS'lu hastaların %58' inde soygeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve kalp hastalıklarından en az birisi mevcuttu. Hipertansiyon %38 sıklıkla en fazla izlenirken bunu %24 ile diabetes mellitus, %18 ile kalp ve damar hastalıkları ve %9 ile tiroid hastalıkları izlemekteydi. Ailesinde diabet öyküsü bulunan hastaların %71'ini insülin dirençli polikistik over sendromlu hastalar oluşturmaktaydı.

PKOS'lu hastaların minör tanı kriterlerinden biri olan LH/FSH>2 oranı, bizim çalışmamızda hastaların %54'ünde mevcuttu. Tüm hastalarda prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeylerine baktığımızda sırasıyla %18 ve %8 hastada yüksek saptandı.

Normal popülasyonda %5-10, venöz trombozlarında %10-25 oranında saptanan homosistein yüksekliği bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direncinden bağımsız olarak toplam 4 hastada izlendi ve bunların insülin direnciyle olan ilişkisi incelendiğinde istatistiki açıdan anlam teşkil etmedi. Bu 4 hastanın 2 'si insülin dirençli PKOS hastasıydı ve ortak özellikleri soygeçmişlerinde en az bir metabolik hastalığa sahip birey bulundurmalarıyla beraber BMI'sinin 25 kg/m^2 ' nin üzerinde olmasıydı.

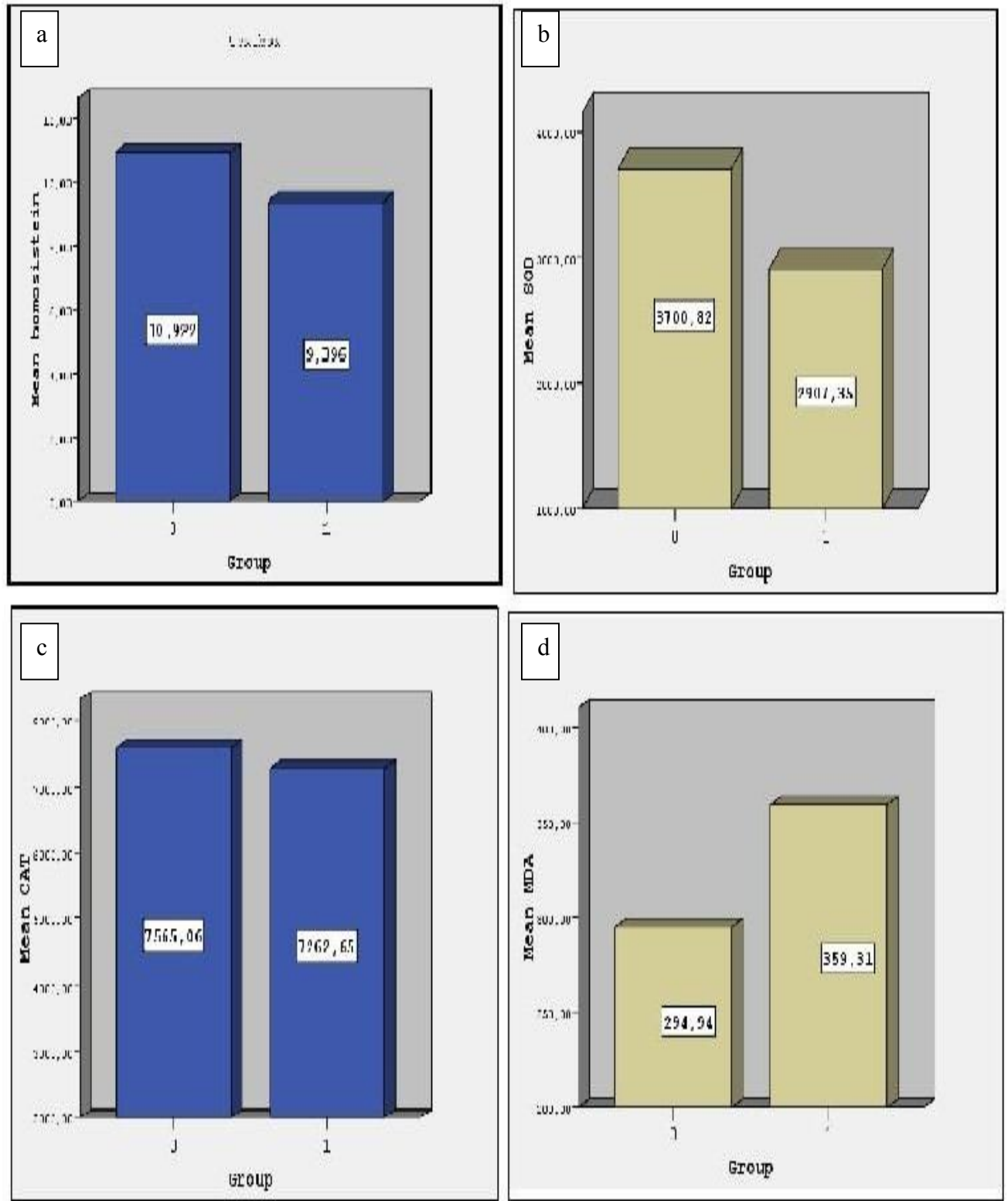
İnsülin direnci saptanmayan PKOS hastalarında ortalama homosistein düzeyi 10.9 ± 5.5 micromol/litre saptanırken bu değer insülin direnci olan hastalarda 9.3 ± 3.4 micromol/litre saptanmıştır. ($p=0.226$)

Oksidatif stres açısından gruplar değerlendirildiğinde insülin direnci olmayan grupta MDA düzeyi 294 ± 48 nmol/g saptanırken diğer grupta 359 ± 26 nmol/g saptanmıştır ($p<0.05$). Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesinde SOD düzeyleri açısından insülin direnci olmayan ve olan gruplarda sırasıyla 3700 ± 410 U/mg ve 2907 ± 401 U/mg saptanırken ($p<0.05$), CAT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiki bir anlamlılık

saptanmamıştır ($p=0,06$). Grupların özellikleri ve gruplar arası parametreler aşağıdaki tabloda ve şekilde gösterilmiştir (Tablo 2 ve Şekil 6)

PKOS'lu hastalar (n=58)	İnsülin dirençli hastalar (n=26)	İnsülin direnci olmayan hastalar (n=32)	<i>P</i> Değeri
Ortalama Yaş	25,7±4,9 yıl	23,4±5,1 yıl	$p=0,294$
Ortalama BMI	24,7±4,1 (kg/m ²)	22,8±4 (kg/m ²)	$p=0,090$
Homosistein düzeyi	9,3±3,4 micromol/litre	10.9±5,5 micromol/litre	$p=0,226$
CAT düzeyi	7262±562 U/g	7565±628 U/g	$p=0,060$
SOD düzeyi	2907±401 U/mg	3700±410 U/mg	$p=0,000$
MDA düzeyi	359±26 nmol/g	294±48 nmol/g	$p=0,000$

Tablo 2: PKOS'lu hastalarda oksidatif stres ve homosistein düzeylerinin insülin direnciyle olan ilişkisi. Değerler aritmetik ortalama ± standart deviasyonu ifade etmektedir. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı alınmıştır.



Şekil 6 İnsulin direnci olmayan (Grup 0) ve insulin direnci olan (Grup 1) PKOS'lu hastalardaki homosistein (a) ; SOD (b) ; CAT (c) ve MDA (d) düzeylerinin karşılaştırılması. MDA ve SOD düzeylerindeki farklılıklar gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

5. TARTIŞMA

PKOS'lu hastalarda yüksek oranda obezite, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, hiperandrojenemi, dislipidemi, plazminojen aktivator inhibitörü artışı, kan basıncı artışı izlenebilmesi, hem endokrinolojik hem de metabolik bir hastalık olduğunu göstermektedir. PKOS'u olan kadınların %15'inde başlangıç çalışmasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diabete dönüş görülmektedir (75). PKOS'lu olguların %43-76'sında insülin rezistansı tespit edilmiştir. Bu kadınlarda Tip 2 DM sıklığında artış ve %5-30 oranında glukoz intoleransı saptanmıştır (76).

Günümüz literatüründe insülin rezistans sendromu ve PKOS o kadar çok bir arada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki terim birbiri yerine kullanılır olmuştur. Ancak PKOS'lu kadınların hepsinde metabolik sendrom görülmeyebilir (77). PKOS, ovulatuvar bozukluklar, hiperandrojenizm, infertilite ve artmış gebelik kaybı ile seyreden yaygın bir endokrinopatidir. Obezite ve hiperinsülinemi de PKOS'da sıkça rastlanan bulgulardır. PKOS'un geç komplikasyonları NIDDM, hipertansiyon, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler hastalıklardır. Dolayısıyla her ikisinin reproduktif kayıp, vasküler hastalıklar ve insülin rezistansı ile ilişkisi düşünüldüğünde, hcy düzeylerinin PKOS'ta artacağı hipotezi mantıklı görünmektedir.

İlk olarak Yaralı ve ark. PKOS'lu kadınlarda Hcy düzeylerinin daha yaşlı, BMI eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu sonuç, diyastolik disfonksiyon, plazma insülin ve ürik asit düzeyleri ile de korelasyon göstermektedir (56).

Morgante ve arkadaşları ise küçük bir grupta yaptıkları çalışmada Hcy düzeylerinin PKOS'ta yüksek olmadığını bildirmiştir (78).

İnsülin sensitivitesinin araştırıldığı pekçok çalışmadan bazılarında insülin konsantrasyonları ile homosistein düzeyi ilişkili olarak bulunmuş, bazılarında ise bu ilişki gösterilememiştir.

Giltay ve arkadaşları sağlıklı nonobez kadınlarda artmış homosistein düzeylerinin artmış insülin düzeyleri ile birlikte görüldüğünü saptamıştır. Ancak Rosolova ve arkadaşları sağlıklı kişilerde beklenmedik biçimde homosistein düzeyleri ve insülin rezistansı arasında ters bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (79,80).

Sills ve arkadaşları normal ve PKO görüntüsüne sahip overleri olan kadınlar arasında plazma Hcy düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Ancak bu çalışma, hastaları sadece over morfolojisine göre ayırmış, sendromun diğer özellikleri göz önünde bulundurulmamıştır (81).

Schachter ve arkadaşları (57) PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı kontrollerde insülin rezistansı ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında, hastaların %45,2'sinin BMI'sinin 27'den fazla olduğunu göstermiştir. Yüksek BMI, PKOS'lu hastalarda IR ile yüksek oranda birliktelik gösteriyordu. IR indeksleri obez PKOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre anlamlı ölçüde yüksekti ancak her ikisi de normal overli gruba göre daha insülin rezistant idi. Tüm gruplarda artmış LH/FSH yüksek oranda PKOS ile birlikte idi. Yaş ise herhangi bir klinik veya biyokimyasal parametre ile ilişkili bulunmadı. Hcy düzeyleri HOMA ve insülin düzeylerinden etkilenirken, PKOS tanısı ve BMI, Hcy düzeyini etkileyen bağımsız faktörler değildi. Hatta obez olmayan grupta Hcy düzeyleri daha yüksekti. Genel olarak bakıldığında PKOS'lu hastaların %34 'ünde serum homosistein düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur.

Yılmaz ve arkadaşları da bu çalışmayı destekleyen bir çalışma yapmışlar ve homosistein düzeyini azaltarak hastalar üzerinde kardiovasküler risk ve üreme sonuçları üzerinde olumlu etkiler elde edilebileceğini idda etmişlerdir (82). Yine başka bir çalışmada PKOS'lu hastalarda obes olsa da olmasa da artan insülin direncinin ve artan plazma homosistein düzeylerinin kardiovasküler olaylar için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (83).

Bizim çalışmamızda ise homosistein düzeyleri hastaların insülin direncinden ve vücut kitle indeksinden bağımsız tüm gruplarda normal popülasyonla aynı düzeylerde bulunmuştur. Fakat belki de bu denge ileri yaşlarda bozulmaktadır. Çalışmamıza 35 yaş üzerindeki PKOS'lu hastalar dahil edilmemiştir.

Sabuncu ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmaya 27'si PKOS'lu hasta ve 18 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Hasta grubun yaş ortalaması $26,7 \pm 6,6$, kontrol grubunun $28,8 \pm 7,8$ saptanmış ve 45 kadının hiç birinde kronik hastalık, kardiyak hastalık, gebelik herhangi bir ilaç tedavisi mevcut değildir. Bunların yanında karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları normaldi. PKOS'un tanısı, oligomenore ve yükselmiş serum total ve serbest testosteron kombinasyonu ile konmuştur. Tüm hastalarda USG incelemelerinde PKOS'lu hastalara uygun bulgular kaydedilmiştir. Hipofizer, adrenal ve over kökenli diğer hirsutizm ve hiperandrojenemi sebepleri (prolaktinoma, cushing sendromu, KAH, androjen sekrete eden tümörler) dışlanmıştır. Kontrol grubundaki bireyler 27 ile 35 gün arasında normal menstruel sıklıslara ve normal serum total ve serbest testosteron, DHEAS seviyelerine sahiptilerdi. Ayrıca hiçbirisinde hirsutizm mevcut değildir. Hastalarda serum açlık glukoz, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, ürik asit, açlık insülin, total testosteron, SHBG, DHEAS, MDA, glutatyon redüktaz, glutatyon peroksidaz, SOD gibi anti oksidan sistemlere bakılmıştır. Ayrıca hastalara

oral glukoz tolerans testi yapılarak insülin intoleransı değerlendirilmiştir. Sonuç olarak; hasta grupta glukoz ($p=0.01$) ve insülin ($p<0,001$) seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek seviyelerde bulunmuştur. Ayrıca hasta grupta kontrole göre yüksek MDA üretimi gözlemlendi ($p=0,009$). Antioksidan enzim olan SOD hasta grupta yüksek bulunurken ($p=0,048$), glutatyon peroksidaz açısından iki grup arasında farklılık gözlemlenmedi (84).

Matkovics ve ark. (85) diabetik hastalarda katalaz aktivitesini yüksek bulurken; Kedziora-Kornatowska ve ark. (86) da kontrol grubu ile diabetik grupta katalaz aktivitesi yönünden fark olmadığını göstermişlerdi.

Kesavulu ve ark. (87) MDA ile kan glukozu ve HbA1c arasında pozitif korelasyon bulmuştur. Bir başka çalışmada Tip 2 DM'da antioksidan ve LPO durumu incelenmek üzere; 21'i erkek 38 Tip 2 DM'lu ve 10'u erkek 18 sağlıklı kontrol grubu incelemeye alınmıştır. Hiç bir grupta sigara ve alkol alımı söz konusu değildi. Tip 2 DM olan hastalar; diabetik komplikasyonu olan 17 hasta ve olmayan kalan 21 hasta olmak üzere 2 gruba bölündü. Her grupta biyokimyasal olarak açlık glukoz, MDA, katalaz, SOD, albümin, glutatyon peroksidaz, seruloplazmin, HbA1c, transferin gibi markerlar çalışılmıştır. Diabetik iki grup arasında sonuçlar yönünden anlamlı fark elde edilmezken; serum glukoz, HbA1c, katalaz, seruloplazmin değerleri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca albumin, transferin, glutatyon peroksidaz ise kontrol gruba göre düşüktür. HbA1c-MDA ve MDA-glukoz arasında her iki diabetik grupta pozitif korelasyon izlenmiştir. Bu çalışmada MDA değeri tüm diabetik hastalarda kontrol gruba göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Katalaz aktivitesi de yüksek bulunurken, SOD değerlerinde kontrol gruba göre değişiklik olmamıştır. Glukozdaki yükseklik de kayda değer tarzdadır (88).

Karadeniz ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları çalışmada PKOS ile oksidatif stres parametreleri arasında bir ilişki saptamamış fakat bunu PKOS' lu hastaların genç olmasına ve obez olmamasına bağlamışlardır (89).

2009 yılına ait, obez olmayan, endotelyal bozukluk olmaksızın genç PKOS'lu hastalarda, oksidatif stres değerlendirmesi yapılan bir çalışma yayınlanmıştır. 31 PKOS'lu ve 23 sağlıklı kontrol grubu arasında MDA, SOD, NO değerlendirmesinde: MDA ve SOD değerleri anlamlı yüksek bulunurken ($p<0.001$), NO sonuçlarında fark bulunamamıştır ($p>0.05$) (90).

Çalışmamızda insülin dirençli PKOS hastalarında diğer çalışmaları destekleyecek şekilde MDA düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunurken; SOD düzeyleri azalmış, CAT düzeyleri

ise hemen hemen aynı bulunmuştur. SOD düzeyinin anlamlı olarak düşük olması insulin dirençli PKOS hastalarında antioksidan sistemin zayıfladığını düşündürülebilir.

Oksidatif stresi önleme ve oksidatif stresin fertilité ve metabolik bazı hastalıklardaki rolleri açısından daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

- * PKOS'lu hastaların %56'sının vucut kitle indeksi 25 kg/m^2 ' den fazlaydı.
- * PKOS'lu hastaların %58' inin soygeçmişinde hipertansiyon, diabetes mellitus, tiroid hastalıkları ve kalp hastalıklarından en az birisi mevcuttu.
- * PKOS'lu hastaların minör tanı kriterlerinden biri olan LH/FSH>2 oranı, bizim çalışmamızda hastaların %54'ünde mevcuttu.
- * Tüm hastalarda prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeylerine baktığımızda sırasıyla %18 ve %8 hastada yüksek saptanmıştır.
- * 20-35 yaş arası polikistik over sendromlu hastalarda homosistein düzeyiyle insülin direnci arasında bir ilişki yoktur ($p=0,226$) ayrıca genel olarak bakıldığında PKOS'lu hastalardaki homosistein yüksekliği oranı normal populasyonla benzerdir.
- * Oksidatif stres açısından gruplar değerlendirildiğinde insulin direnci olmayan grupta MDA düzeyi $294 \pm 48 \text{ nmol/g}$ saptanırken diğer grupta $359 \pm 26 \text{ nmol/g}$ saptanmıştır ($p<0,05$). Antioksidan enzimlerin değerlendirilmesinde SOD düzeyleri insulin direnci olmayan ve olan gruplarda sırasıyla $3700 \pm 410 \text{ U/mg}$ ve $2907 \pm 401 \text{ U/mg}$ saptanırken ($p<0,05$), CAT düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiki bir anlamlılık saptanmamıştır ($p=0,06$).

7. KAYNAKLAR

1. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
2. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3); 157-62
3. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med*, 1997; 337:230-236
4. Sentman ML, Brannström T, Westerlund S, Laukkanen MO, Yla-Herttuala S, Basu S, Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase deficiency and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1477-1482
5. Pang S. Hirsutism, polycystic ovary syndrome and menstrual disorders. *Pediatric Endocrinology*, Lifshitz F, (ed) 4th ed. New York, Marcel Dekker, 2003; p:277-309.
6. Ojaniemi M, Pugeat M. An adolescent with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2006;155 Suppl 1:p:149-152.
7. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2006;25:p:254-255 p:146-153.
8. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J Obstet Gynecol*. 1935;29:p:181-191
9. Adams J, Polson D, Frank S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*, 1986;293:355-359
10. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
11. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 2000; 74:547
12. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1999;78:137
13. Nobel F, Dewailley D. Puberty and polycystic ovary syndrome: the insulin/Insulin-like growth factor hypothesis. *Fertility and Sterility*, 1992;58:655-663
14. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP, Polycystic ovaries and associated

- clinical and biochemical features in young women, *Clin Endocrinology*, 1999; 151:779
15. Rebar R, Judd HL, Yen SCC, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1976;57:p:1320
 16. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28:p:295-324
 17. Qin K, Rosenfeld LR. Role of cytochrome p450c17 in PCOS. *Mol and Cell Endocrinol*. 1998;145:p:111-121
 18. Welt CK, Taylor AE, Martin KA et al. Serum inhibin B in polycystic ovary syndrome: Regulation by insulin and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:p:5559-5565
 19. Park KH, Kim JY, Ahn CW et al. PCOS and insulin resistance. *Int. J. of Gynecol and Obstet*. 2001;74:p:261-267
 20. Poretsky L, Cataldo N, Rosenwaks Z et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*. 1999;20:p:535-582
 21. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assesment of body hair in women *JCEM*. 1961;24:p:1440
 22. Coulam CB, Annegers JF, Kraz JC. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *OG*. 1983;61:p:403
 23. Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia. *Fertil Steril*. 1981;273:p:305
 24. Plymate SR, Fariss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981;52:p:1246-1248
 25. Hollman M, Runnebaum B, Gerhard. Impact of waist-hip-ratio and body-massindex on hormonal and metabolic parameters in young obese women. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1997;21:p: 476-483
 26. Pettigrew R, Hamilton –Fairley D. Obesity and female reproductive function. *Br Med Bull*. 1997;53:p:341-358
 27. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD et al. Prospective analysis of the insülin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992;41:p:715
 28. Dunaif A, Gren G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insüli action and hperandrogenism: clinical histological and biochemical findings. *JCEM*. 1991;73:p:590
 29. Balen AH, Tan SL, Jacobs HSWY. Hypersecretion of luteinising hormone: a

- significant cause of infertility and miscarriage. BJOG. 1993;p:1082-1085
30. Çakar O. Polikistik overli kadınların kız kardeşlerinde hiperinsülineminin hiperandrojenizm ile olan ilişkisinin araştırılması. Uzmanlık Tezi. 2005.
31. Baird DT. Induction of ovulation –cost effectiveness and future prospects. Bailliere’s Clin Obstet Gynaecol. 1990;4:p:639-650
32. Hornnes P. Recombinant human follicle –stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth, estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization Group anovulatory woman. Fertil Steril. 1993;60:p:724-726
33. Lanzone A. Successful induction of ovulation and conception with combined gonadotropin releasing hormone agonist plus highly purified follicle stimulating hormone in patients with polycystic ovarian disease. JCEM. 1987;65:p:1253-1258
34. Talbott EO, et al. 1995. Coronary heart disease risk factors in women with PCOS. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995.-15: 821-826
35. Talbott EO et al. Cardiovascular risk in women with PCOS. Obstet Gynecol. 2001;28:p:111-133
36. Dunaif A, Graf M, Mandeli J et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. J Clin Endocrinol Metab. 1987;65:p:499-507
37. Ehrmann D et al. Insulin secretory defects in PCOS: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent DM. J. Clin Invest. 1995; 96:p:520-527
38. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S. Endometrial carcinoma ovarian dysfunction –a risk factor in young women . EJOGRB 1991;41:p:143-150
39. Gammon MD, Thompson WD et al. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. American Journal of Epidemiology. 1991;134:p:818-824
40. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E et al. Epitelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obstetrics and Gynecology. 1996;88:p:554-559
41. Ovesen P, Moller J, Ingerslev HJ, Jorgensen JOL, Mengel A, Schmitz O, Alberti KGMM, Moller N, Normal basal and insulin-stimulated fuel metabolism in lean women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 1993; 77:1636
42. Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. J Clin Endocrinol Metab.

2001;86:5457-5464.

43. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369.

44. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22:1462-1470.

45. Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;47:177-184.

46. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 1998;169:537-540.

47. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:2694-2698.

48. Hatun Ş.Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003; 7(2): 023-026

49. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-147.

50. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM, Brattström L. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med* 1999;246:425-454

51. Butz LW, du Vigneaud V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem* 1932; 99: 135-142.

52. McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis: Development and current status. *Atherosclerosis Rev* 1983; 11: 157-246.

53. D'Angelo A, Mazzola G, Crippa L, Fermo I, D'Angelo SV. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease. *Haematologica* 1997; 82: 211-219.

54. Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, Malinow MR, Andersson A, Allen RH. Total homocysteine in plasma or serum. Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993; 39: 1764-1779.

55. Kang S-S, Wong PWK, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-298.

56. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bükülmez O, Akgül E, Oto A. Diastolic disfunction and increased serum homocystein concentrations may contribute to increased

cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 2001;76; 511-515

57. Schachter M, Raziel A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-el R. Insulin Resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated homocysteine. *Human Reproduction*, 2003;18; 721-727,

58. House JD, Jacobs RL, Stead LM, Brosnan ME, Brosnan JT. Regulation of Hcy metabolism. *Adv. Enzyme regulation*. 1999; 39;69-91

59. Sheu WH, Lee WJ, Chen YT. Plasma Hcy concentrations and insulin sensitivity in hypertensive subjects. *Am. J Hypertens*. 2000; 13:14-20

60. Craig LB, Ke RW, Kutteh WH. Increased prevalence of insulin resistance in women with a history of recurrent pregnancy loss. *Fertil. Steril* 2002; 78:487-490

61. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease. *Free Radical Biol Med*. 2000;28(12):1685-1696

62. Holley AE, Cheeseman KH. Measuring free radical reactions in vivo. *Brit Med Bull*.1993;49(3):494-505

63. Girgin Ferhan.Yaşlanmada MAO inhibitörlerinin sıçan kalp dokusunda oksidan stres ve antioksidan sistemlere etkileri. Doktora Tezi.1996

64. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem*.1998;35:181-200

65. Donetti E, Soma M R, Barberi L, Paoletti R, Fumagalli R, Roma P, Catapano A L. Dual effects of the antioxidant agents probucol and carvedilol on proliferative and fatty lesions in hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis*, 1998; 141: 45-51

66. Sentman ML, Brannström T, Westerlund S, Laukkaanen MO, Yla-Herttuala S, Basu S, Marklund SL. Extracellular superoxide dismutase deficiency and atherosclerosis in mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1477-1482

67. Chan PH. Role of oxidants in ischemic brain damage. *Stroke*. 1996;27(6):1121-1128

68. Ozgocmen S;Kaya Huseyin;Fadıllıoğlu Ersin;Aydoğan Rabia;Yılmaz Zümrüt.Role of antioxidant systems, lipid peroxidation, and nitric oxide in postmenopausal osteoporosis. *Journal Title Molekular and cellular biochemistry* 2007 vol :295 ;1-2:45-52

69. Stralin P, Karlsson K, Johansson BO, Marklund SL. The interstitium of the human arterial wall contains very large amounts of extracellular superoxide disutase *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995;15:2032-2036

70. Onur E. Defibrotidin aterojenik diyet uygulanan tavşanlarda beyin ve böbrek serbest radikal ve antioksidanlara etkisi. Uzmanlık tezi.1999

71. Oury D, Crapo JD, Valnickova Z, Enghild JJ. Human extracellular superoxide dismutase is a tetramer composed of two disulphate-linked dimers: a simplified high -yield purification of extracellular superoxide dismutase. *Biochem J.* 1996;317:51-57
72. Nilsson J. Absence of EC-SOD does not promote atherogenesis in mice. Have we lost yet another player? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1387-1388
73. Landmesser U, Drexler H. Toward understanding of extracellular superoxide dismutase regulation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1367-1368
74. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the oxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol Chem.* 1972;247(10):3170-3175
75. Legro RS, Dodson NC, Dunaif A. PGOS: reproductive age glucose intolerance poorly detected by fasting blood glucose levels. *Proceeding of the Endocrine Society 80th Annual Meeting.* New Orleans. 1998; p:24-28
76. Lambert-Messerlain GM, Hall JE, Sluss PM. Relatively low levels of dimeric inhibin circulate in men and in women with polycystic ovary syndrome using a specific two site enzyme linked immunosorbent assay *JCEM.* 1994; 79:p:75
77. Legro R, polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocrine Reviews,* 2003; 24(3): 302-312
78. Morgante G, La Marca A, Setacci F, Setacci C, Petraglia F, De Leo V. The cardiovascular risk factor homocysteine is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypoestrogenism. *Gynecologic and Obstetric Investigation,* 2002;53:200-203
79. Giltay EJ, Hoogveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Assheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, nonobese subjects. *Atherosclerosis* 1998; 139:197-198
80. Rosolova H, Simon J, Mayer O, Racek J, Dierze T, Jacobsen DW. Unexpected inverse relationship between insulin resistance and serum homocysteine in healthy subjects. *Physiol Res* 2002; 51: 93-98
81. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL, Bralley JA, Tucker I. Plasma homocysteine, fasting insulin and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynecol Res* 2001; 27: 163-168
82. Yilmaz N et al. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome *J Obstet Gynecol* 2008 Jun 34(3):384-91
83. Yilmaz M et al Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005 May; 20(5):258-63
84. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary

syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease *Clinical Biochemistry*. 2001;34:p: 407–413

85. Matkovics B, Varga SI, Szabo L, Witas H. The effect of diabetes on the activities of the peroxide metabolism enzymes. *Horm Metab Res*. 1982;14:p: 77–79

86. Kedziora-Kornatowska KZ, Luciak M, Blaszczyk J, Pawlak W. Lipid peroxidation and activities of antioxidant enzymes in erythrocytes of patients with non-insulin dependent diabetes with or without diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13:p:2829–2832

87. Kesavulu MM, Rao BK, Giri R, Vijya JS, Subramanyam ACH. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme status in type 2 diabetics with coronary heart disease. *Diabetes Res Clin Prac*. 2001;53:p:33–39

88. Memisoğulları R, Taysı S, Bakan E, Capoglu D. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct*. 2003;21:p: 291– 296

89. Karadeniz M et al. Insulin resistance in young patients with PCOS, the relationship between oxidative stress markers and carotid intima media thickness. *Acta Obstetricia et Gynecologica*. 2009;88:p:612 -617

90. Kuşçu NK, Var A. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in nonobese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88:p:612-617