

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
HAYDARPAŞA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
2. KULAK BURUN BOĞAZ KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: Prof. Dr. EROL EGELİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN LARENKS
MUKOZASINA ETKİSİNİN HAYVAN MODELİ ÜZERİNDE
HİSTOPATOLOJİK OLARAK İNCELENMESİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. İLDEM DEVECİ

İSTANBUL 2009

ÖNSÖZ

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kulak Burun Boğaz ve Baş-Boyun Cerrahisi Kliniğinde uzmanlık eğitim süremce bilgi ve deneyimlerini esirgemeyip, bize huzurlu bir çalışma ortamı sağlayan Klinik Şefimiz Sn.Prof.Dr.Erol EGELİ'e;

Asistanlığım boyunca desteğini her zaman için hissettiğim Sn.Doç.Dr.Önal GÜRSAN'a;

Geçirdiğim uzmanlık eğitimi süresince hep yanımda olan, bilgi ve tecrübesi ile bize yol gösteren Sn.Op.Dr.Tanju GÖKÇEER'e;

Asistanlığım süresince desteklerini gördüğüm Sn.Doç.Dr.Celil USLU'a;

Asistanlığım boyunca bana her konuda yardımcı olan Sn.Op.Hülya NOŞERİ'e, Sn.Op.Dr.Sema TOROS'a, Sn.Op.Dr.Barış NAİBOĞLU'a, Sn.Op.Dr.Arzu TATLIPINAR'a;

Tezimin hazırlanma sürecinde büyük yardımlarını gördüğüm Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği uzmanlarından Uzm.Dr.Pembegül GÜNEŞ'e;

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deneysel Araştırma ve Hayvan Laboratuvarı çalışanlarına;

Tüm asistanlığım boyunca birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr.Murat ERİMAN'a, Dr. Mehmet SÜRMELE'e, Dr.Mehmet HABEŞOĞLU'a , Dr. Ruhi DURMUŞ'a ve diğer asistan arkadaşlarıma, servisimiz hemşirelerine, hastane personelimize;

Bugünlere gelmemde bana sonsuz emeği geçen ve desteklerini hiç esirgemeyen sevgili anneme ve babama

Bana daima güvenen, hayatıma sevgisiyle anlam katan, her zaman benim yanımda olan, tezimin hazırlanması ve sınav sürecimde bana en büyük desteği sağlayan sevgili eşim Dr.Hande Senem DEVECİ'e ve bana varlığıyla mutluluk ve yaşam sevinci veren oğlum Aybek Ege DEVECİ'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ	1
II.	GENEL BİLGİLER	3
	A. LARENKS ANATOMİSİ	3
	B. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	10
	C. HORMONLAR	14
	D. LETROZOL	18
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	21
	A. HAYVANLAR VE TEDAVİ	21
	B. SIÇANLARDA PKOS OLUŞTURULMASI	21
	C. DOKU ÖRNEKLEME	22
	D. HORMON ANALİZİ	22
	E. İSTATİSTİKSEL İNCELEME	22
IV.	BULGULAR	24
V.	TARTIŞMA	40
VI.	ÖZET	46
VII.	SONUÇ	48
VIII.	KAYNAKLAR	49

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Larenks endokrinolojik değişikliklere oldukça duyarlı bir organdır(1). Larenks, endometriyum, prostat ve meme sekonder seks organları olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmada hormonal etkilerden sonraki ses değişiklikleri larenksin bir sekonder seks organı olarak kabul edilmesini sağlamıştır. Kadınlarda ve erkeklerde çocukluk döneminden yaşlılık dönemine kadar insan sesi; östrojen, progesteron ve androjenlerin etkileriyle yavaş yavaş gelişmektedir. Menstrüel siklus içerisinde ve menopoz döneminde ses kalitesinde ortaya çıkan değişimler de hormonal değişimlerin bir sonucudur. Menopoz döneminde oluşan ses kalitesindeki bozulmanın östrojenin eksikliği ve androjenin rölatif yüksekliği nedeniyle olduğu kabul edilmektedir(2). Solunum yollarındaki seks hormon reseptörlerinin varlığı ve bu organların hormonlara verdiği yanıtlar güncel bir konudur ve bu konuda hala birçok araştırma yapılmaktadır.

Polikistik over sendromu (PKOS) hiperandrojenik kronik anovulasyon ile karakterize, klinikte en sık adet düzensizlikleri, hirsütizm, obezite ve infertilite ile ortaya çıkan bir semptomlar kompleksidir. Fertil çağdaki kadınların yaklaşık % 5-10'unu etkiler. (3)

PKOS'nun bilinen birçok komplikasyonu mevcuttur. Bunlar; infertilite, abortus, hirsütizm, beslenme bozuklukları, metabolik sendrom, obezite, artmış gestasyonel diabet riski, artmış kardiyovasküler hastalık riskidir(4-7). Üreme çağında bu kadar sık görülen kompleks bir hastalığın havayolu üzerine etkileri ve havayolu üzerinde oluşturabileceği komplikasyonlar ve bunların klinik prezentasyonları yeteri kadar aydınlatılmamıştır.

Bizim çalışmamızdaki amacımız üreme çağındaki kadınlar arasında sık görülen, dermatolojik, jinekolojik ve metabolik birçok semptomu neden olabilen bir endokrinolojik bozukluk olup ve bugüne kadar havayolu üzerindeki etkileri hiç araştırılmamış olan PKOS'nun, iatrojenik olarak PKOS oluşturulmuş sıçan larenkslerindeki kısa ve uzun süreli histopatolojik etkilerinin araştırılmasıdır. Literatür gözden geçirildiğinde en çok vokal kordların hormonlara verdiği fizyolojik ve histolojik yanıtlar ve bu bölgenin hormonal reseptörlerinin tespiti ile ilgili çalışmaların ağırlık kazandığını görmekteyiz. Bizim çalışmamızda larenksin sadece

vokal kord bölgesinin değil bir bütün olarak seks hormonlarına karşı olan kısa ve uzun süreli yanıtı histopatolojik olarak incelenmiştir.



II. GENEL BİLGİLER

A. LARENKSİN ANATOMİSİ

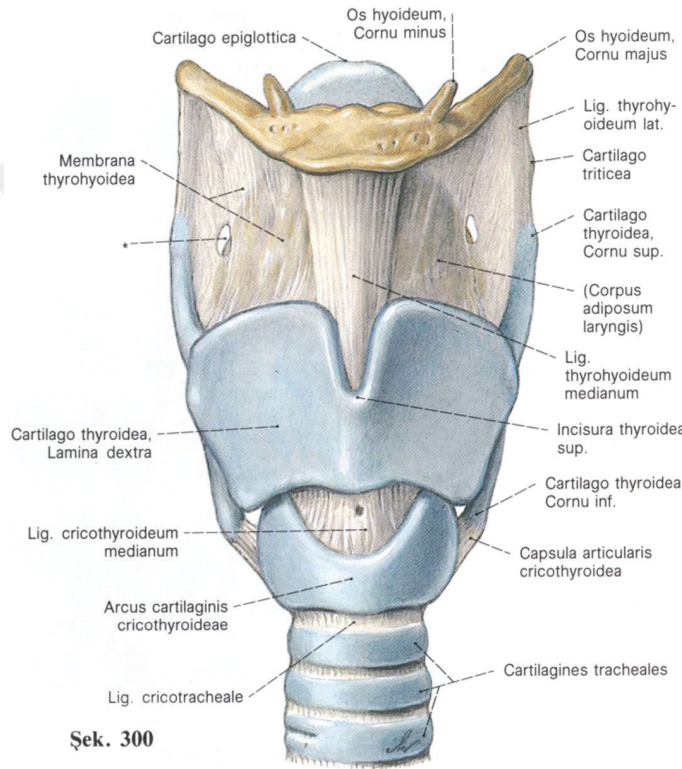
Larenks, solunum yollarının bir parçasını oluşturur. Larenks bir ses organı ve hava için geçiş yoludur. Aynı zamanda sfinkter gibi çalışma mekanizması da vardır (8). Boynun ön orta bölümünde hyoidin altında yer alır. Larenks tepesi aşağıda piramide benzer. Kıkırdak çatısını epiglot, tiroid, krikoid, aritenoid, kornikulat ve kuneiform kıkırdaklar oluşturur. Çevresindeki yapılara ligaman, membran ve adalelerle tutunur (9). Larenksin gelişimi embriyonal hayatın 3–4. haftasında başlar. Trakea ve akciğerleri oluşturacak olan respiratuvar divertikül aşağıya doğru inerken, üst kısım larenksi oluşturmak üzere genişler. Larengeal kıkırdakların gelişmesi ise ancak gelişimin beşinci ayında başlar. Bu kıkırdaklar brankial arklara ait kıkırdaklardan oluşurlar. Tiroid kartilaj 4. ve 6. brankial arktan, aritenoidler, corniculat, cuneiform kartilaj ve epiglot 4.brankial arktan, cricoid kartilaj ise 6. brankial arktan gelişir. Hyoid kemik ise 2 ve 3. brankial arktan orijin alır. Her brankial arkın kendine ait iskelet yapısı, kas yapısı, arterleri ve siniri vardır. Larenks kaslarından kricothyroideus 4.brankial arktan diğer kaslar ise 6. brankial arktan gelişir. 4. brankial arkın siniri n. larengeus superior, 6. brankial arkın siniri ise n. larengeus inferior'dür.

Yeni doğanlarda 1-4. servikal vertebralar arasında yer alan larenks, puberteye kadar yavaşça aşağıya iner ve erişkinde 3 ve 6. servikal vertebralar arasında bulunur. Pubertede kadın larenksi çok az büyürken, erkek larenksi tüm kıkırdakların büyümesiyle daha çok gelişir (8).

Larenks dil kökünün arkasında epiglot ile başlar. Altta trakeanın ilk halkasıyla anastomoz yapan krikoid kıkırdak ile sonlanır. Hyoid larenksin bir parçası olmamakla beraber yakın ilişkide oluşu bu kemiğin klinik önemini artırır. Hyoide tirohyoid membran ve hyoepiglottik membran yapışır. Hyoidin mandibula ve kafatası bağlantılarını stilohyoid ligaman ve digastrik, stilohyoid, mylohyoid, hyoglossus ve geniohyoid adaleler sağlar. Bunlar larenksin boyundaki esas durumunu korudukları gibi yutma ve fonasyonda da hareket etmesine yardımcı olurlar. Üst kenarı serbest olup epiglotun lateral kenarları, ariepiglottik kıvrım,

aritenoid bölge ve interaritenoid aralık tarafından oluşturulur. Alt kenarı krikoidin alt kenarından geçen bir planla sınırlıdır. Anterolateral duvarını tirohyoid membran, tiroidin laminası, krikotiroid adale ve membran, krikoidin ön arkusu yapar. Posterior kenarını ise aritenoidler, interaritenoid aralık ve krikoid laminası oluşturur (9).

1. LARENKSİN KIKIRDAKLARI



Resim 1: Larenksin kıkırdakları (Staubesand J. Larinks. Sobotta İnsan Anatomi Atlası. Türkçe 3. Baskı,1.Cilt, Urban &Schwarzenberg München, 1990)

1.1. Epiglot: Elastik kartilajdan oluşan fibroelastik bir kıkırdaktır. Dil kökü ve hyoidin arkasındadır. Larenksin üst ön duvarının bir parçasını oluşturur (10). Epiglotun anterioru ve dil kökü arasındaki çöküklük *vallekula* olarak adlandırılır.

1.2. Tiroid kıkırdak: Hyalin yapıda olan tiroid kıkırdak larenksin en büyük kıkırdağıdır. Larenksin üst ve ön parçasını oluşturur. Havayolunun açık kalmasını sağlar (9). Tiroid kıkırdağın iç ve dış yüzü, perikondrium ile örtülüdür.

1.3. Krikoid kıkırdak: Tam bir halka şeklindedir. Hyalin kartilajdan oluşmakla birlikte zamanla kalsifiye de olabilir. Tiroid kartilajla orta hatta median krikotiroid ligaman vasıtasıyla eklem yapar (10).

1.4. Aritenoid: Bir çift piramit şeklinde hyalin kıkırdaktır. Krikoid kartilajın posterior arkı ile eklem yapar (10).

1.5. Küneiform kıkırdak (Wrisberg kıkırdağı): Ariepiglotik plika içinde yer alır.

1.6. Kornikulat kıkırdak (Santorini kıkırdağı): İnsanda nonfoksiyoneldir. Aritenoid kıkırdağın tepesinde bulunurlar.

2. LARENKSİN BÖLÜMLERİ

2.1. Supraglottik Bölge

Larenks girişi ile bant ventriküllerin alt kenar arasındaki bölgedir. Bu bölgeye epiglotun larengeal yüzü, ariepiglotik kıvrımlar, bant ventriküller ve larengeal ventriküller dahildir. *Ventriküler bantlar*, larenks vestibülüne doğru uzanan kabartılardır. Üzeri mukoza ile kaplı olup adale lifleri ve müköz glandlar içerirler. Karşılıklı yaklaştıklarında aralarında bir yarık oluşur ve buna *rima vestibuli* denir. Bu kıvrımlar hava yolunu kapatmaya yardım ederler. Ventriküler band ve vokal kord arasındaki girinti *ventrikül* adını alır. Ventriküller vokal kord ve ventriküler bant arasındaki boşluktur. Ön kısmında küçük bir divertikül vardır. Buna ventriküler *appendiks* veya *sakkulus* denir. Larenkste müköz glandların yoğun olduğu yerler: Ventrikül ve sakkül, Epiglotun arka yüzü, ariepiglotik kıvrımın kenarlarıdır(11).

2.2. Glottik Bölge

Vokal kordlar mukoza ile örtülü elastik dokular olup tiroid kıkırdak ile aritenoidin vokal çıkıntısı arasında uzanırlar. Lateral kenarları ventrikül tabanına

bitişik olup, aşağı yönde krikoid düzeyine kadar uzanırlar. Vokal kordların seviyesi aşağı yukarı tiroid kıkırdağın ön kenarının ortasıdır. Vokal kordlar önde tiroide yapıştığı noktada ön komissürde fiksedir. Arkada ise hareketli olan posterior komissür yer alır. Vokal kordlar mukoza ve adale tabakasından oluşur. Mukoza lamina propria ve epitelden oluşur.

2.3. Subglottik bölge

Kord vokallerin altında kalan alandır ve aşağıda krikoid kıkırdağın alt kenarına kadar uzanır. Subglottik bölgede skuamöz epitelden respiratuar epitele geçiş olur.

3. LARENKSİN FONKSİYONLARI VE FİZYOLOJİSİ

3.1. Sfinkter Fonksiyonu

Yutma sırasında larenksin kapanması larenks fizyolojisinin en vital yönü olup sıvı ve katı gıdaların girişinde akciğerleri korur. Solunum ve sindirim yolları farenkste çapraz yapar. Larenksin kapanması ise, rima glottisin kapanması, larenks vestibülünün kapanması ve epiglotun larenks lümenine doğru eğilmesi olmak üzere 3 adımda olur. Glottik kapanma refleksi bir olaydır ve superior larengeal sinirin stimülasyonuna cevap olarak tiroaritenoid kasın aniden kasılmasıdır. Larenks aditusunun şimik, termal ve dokunma ile uyarılması, superior larengeal sinirin elektriksel uyarılmasına eşdeğer şekilde rekürens adduktor dallarını uyarır.

Burada bağ doku, adale ve mukozadan yapılmış ariepiglottik plikaların ve epiglotun arkada aritenoidlere doğru uzanması büyük rol oynar. Ariepiglottik plikalar ayrıca ortaya doğru birbirine yaklaşırlar. Epiglotun yanlarından geçen gıdalar ariepiglottik plika ve hipofarenks lateral duvar arasında oluşan oluktan özofagusu geçerler.

3.2. Solunum Fonksiyonu

Solunum sırasında gereksinime göre larenks girişinin çapı değişir. İnspiryumda kordlar ayrılır. İnspirasyonun derinliğine bağlı olarak glottis aralığı genişler. Diafragma hareketleri ile larenks açılır. Ekspiryumda larenks parsiyel olarak kapanır. İnspirasyondan sonra diyafram gevşemeye başlar. Hipoksi ve

hiperkapnide vokal kord hareketleri etkilenir. Bu işlemler pulmoner reseptörler ve solunum merkezinde vagal eferentlerle sağlanır.

3.3. Fonasyon Fonksiyonu

Larenks ses çıkaran bir organdır. Larenkste sesin meydana gelmesinde çeşitli komponentler rol oynarlar. Bunlar havanın basıncı, vokal kordların gerilmesi, rima glotisin şekli, solunum yollarının durumu, genişliğidir. Baz fiziksel etkenler de olaya katılırlar. Özellikle sinir sisteminin etkisiyle adelerde uzama ve kasılma meydana gelir. Büyük bir kuvvet ile glotis kapanır. Subglottik basınç artar. Glottik ses rezonatör organlarda şekillenir.

Akciğerlerden gelen ekspirasyon havası rimayı kapatan vokal kordlara alttan basınç yapar. Hava basıncı belirli bir düzeye ulaşınca, kordları gergin tutan kasların kuvvetini yener. Kordları yanlara doğru iterek rimayı açar. Vokal adeler izotonik kontraksiyonda iken, ses oluşması için izometrik kontraksiyona geçerler. Havanın rimadan geçmesiyle, alttan gelen basınç azalır. Kordlar eski durumuna geçerek rimayı kapatırlar. Vokal kordların çok kısa aralıklarla ortalama saniyede 400–600 defa yaptıkları ritmik hareketler ve sonunda rimanın aynı şekilde açılıp kapanması, rimadan geçen hava akımında dalgalanma oluşturur. Rimadan geçen hava dalgaları kordlara çarparak onları titreştirir. Böylece ses dalgalar meydana gelir.

3.4. Yutma fonksiyonu

Yutma esnasında adalelerin sfinkter etkisi ile larenks girişi kapanır. Epiglotun yanlarından lokmanın özofagusa kayması sağlanır. Ayrıca yutma sırasında larenksin yükselmesi, lokmanın özofagusa girişine yardım eder. Larenks aditusunun dil kökü altında kalması ile lokma aditusu çaprazlayarak özofagusa gider. Bu esnada vokal kordlar adduksiyon durumuna geçerler. Larenks sfinkterindeki gevşeme trakeaya kaçan partiküller nedeni ile öksürüğe neden olur. Hipofarenkse yabancı madde kaçtığına, sensöryel uyarılarla larenksin sfinkterik fonksiyonu harekete geçer.

Yutma sırasında solunumun durması, farenkse yiyecek girdiğinde dokuzuncu ve onuncu kranyal sinirlerle taşınan, bir refleks harekettir. Bu refleks farenks ve larenks müköz membranında büyük miktarda bulunan end-organ reseptörleri tarafından tetiklenir. Larengeal mukozanın en fazla inerve edildiği bölgeler, epiglotun

larengeal yüzü, ariepiglottik bantlar, ventriküler bantlar ve interaritenoid mesafedir. Glottik sfinkterin kapanması, superior larengeal sinirin internal dalı ile santral olarak taşınan stimulus ile başlatılan refleks bir harekettir. Hyoid kemik larenksle eş zamanlı olarak yukarı ve öne doğru hareket eder. Superior larengeal sinirin elektriksel uyarımı ile yutma hareketi, glottik sfinkterin kapanması ve respirasyonun inhibisyonu meydana gelir. Kapanma gerçek vokal kordların kapanmasıyla başlar, daha sonra ventriküler bantlar birbirine ve epiglotun tabanına yanaşırlar. Posterior komissür, aritenoidlerin karşılıklı yanaşması ve içe doğru rotasyonu ile kapatılır.

O halde yutma sırasında larenks girişini koruyan mekanizmalar şunlardır;

- a) solunum refleksinin inhibisyonu
- b) glottik sfinkterin kapanması
- c) larenksin elevasyonu ve öne doğru yer değiştirmesi ile girişin, dil kökü ile koruma altına alınması
- d) inspirasyon başlamadan önce yenen materyalin farenksten temizlenmesi

3.5. Öksürük Fonksiyonu

Larenks öksürük ve balgamın dışarı atılmasında rol oynar. Öksürük, istemli veya larenks ve alt solunum yollarındaki reseptörlerin uyarılmasına sekonderdir. Öksürüğün üç fazı vardır. İlk faz inspratuvar fazdır. Larenks hızlı ve derin bir inhalasyona izin verecek şekilde genişçe açılır. İstemli öksürük esnasında, inspratuvar eforun derecesi, istenen öksürük şiddetine göre değişebilir. İkinci faz glottisin sıkıca kapanması ve ekspiratuvar kasların güçlü aktivasyonu ile olur. Yalnızca vokal kordların yanaşması hava kaçışını engelleyemeyeceği için, öksürük mekanizmasında ventriküler bantların önemli bir yeri vardır. Artan subglottik basınç, belli noktaya ulaştığında larenks aniden genişçe açılarak, saniyede 6-10lt. hava akımı oluşur.

3.5. Fiksatif Fonksiyonu

Karın ve göğüs kaslarının daha fazla kasılabilmesine olanak vermek amacı ile larenks, kapanarak intratorasik basıncı artırır. Efor gerektiren durumlarda larenksin bu fonksiyonu önemli rol oynar.

4. LARİNKİN HİSTOLOJİSİ

Epiglottisin lingual yüzeyi ve larengial yüzeyin üst kısmı nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile örtülüdür. Yassı epitel, epiglottisin inferior larengial kısmında solunum tipi epitel ile birleşir. Solunum tipi epitel yalancı vokal kordları, ventrikülü ve subglottisi de örtmektedir. Gerçek vokal kordlar nonkeratinize çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Sigara içmeyen erişkinlerin yarısında supraglottik ve subglottik bölgelerdeki silyalı solunum tipi epitel arasında yassı epitel adaları bulunmaktadır. Sigara içenlerde ise larenkteki silyalı solunum tipi epitel sıklıkla tamamen yassı epitel ile yer değiştirebilmektedir (12-14). Larenksin solunum epiteli silyalı kolumnar tiptedir. Kolumnar epitel nükleuslarındaki pozisyon farklılığı epitele psödostratifeye bir görünüm verir. Silyalı epitel değişen kalınlıklarda olabilir. Kolumnar epitelin en alt kısmında küçük, yuvarlak hücrelerden oluşan bazal veya rezerv hücreler bulunur. Yassı epitelyumda dar sitoplazmalı, ovoid nükleuslu, yüzeye dik şekilde dizilenim gösteren bir bazal tabaka vardır. Mitoz normalde bu tabakada sınırlıdır (14). Özellikle siyah ırkta bazal tabakada dentritik melanositler görülebilir (13,14). Yüzeye doğru ilerledikçe yassı epitel nükleusları büyür, daha sferik bir hal alır ve veziküler kromatine sahiptir. Larenksin yassı epiteli beş ila yirmi beş hücre arasında değişen kalınlıklarda olabilir. Larenkte normalde parakeratozis yoktur ancak sigara gibi iritanlara maruziyet parakeratozis odaklarına neden olabilir (14).

Reinke mesafesi gerçek vokal kordların lamina propriası için kullanılan bir terim olup yassı epitel tabanı ile vokal ligament arasında kalan alandır. Bu alan birkaç kapiller içerir ve lenfatiklerden fakirdir. Bu sınırlı vasküler yapı nedeniyle vokal kord karsinomları nadiren bölgesel metastaz yapar (12-15).

Larenksin çoğu yerinde serömüsinöz glandlar bulunur ve bunlar duktuslar vasıtasıyla yüzey epiteli ile ilişkilidir. Duktuslar kolumnar epitel, skuamoz epitel veya her iki tipte epitel ile döşeli olabilir. Bu duktuslardaki epitelde bazal hücre hiperplazisi ya da displazi mevcutsa, tanjansiyenel kesitlerde derin yassı epitel adaları invaziv karsinom ile karışabilir. Glandlar yaşlı bireylerde onkositik metaplazi gösterebilir (13,14).

B. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

1. TANIMI VE PREVALANSI,

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935’ de Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır(16,17). Polikistik over sendromu ile ilgili olarak yapılan ilk yayından 70 yıl sonra, PKOS ile ilgili yapılmış binlerce araştırmaya rağmen hala sendromun tanı kriterleri ve patofizyolojisi konusunda tam bir konsensüs sağlanılamamıştır.

PKOS'lu hastaların çoğu klinisyene adet düzensizliği, androjen fazlalığına bağlı şikayetler ve infertilite şikayetleri ile başvururlar. PKOS tanısı almış kadınların % 96'sında irregüler menstruasyon, % 74'ünde hiperandrojenemi, % 59'unda infertilite şikayeti olduğu bildirilmiştir (18).

2. KLİNİK BULGULAR VE TANISI

PKOS'lu kadınların % 60-74'ü infertilite, % 80-96'sı menstrüel düzensizlik (yaklaşık % 30 disfonksiyonel kanama, % 50 amenore), %70-75'i hiperandrojenizm şikayetleri ile klinisyene başvururlar (18,19).

2.1. Polikistik Overler

Günümüzde modern, yüksek rezolüsyonlu ultrasonografilerin kullanılması ile ovaryan boyut ve morfoloji güvenilir ve non-invaziv olarak saptanabilmektedir. 2004'de alınan konsensüs kararına göre artık polikistik over, 2-9 mm arasında 12 veya daha fazla folikülün varlığı ve/veya 10mL'nin üzerinde over volümü olarak tanımlanmaktadır(20).

Histopatolojik olarak, polikistik overlerde folikül sayısı artmıştır, teka hücre katmanında hipertrofi ve luteinizasyon görülür ve ovaryan tunika kalınlaşmıştır. Ultrason görüntüsü ile histopatolojik değerlendirme arasında iyi bir korelasyon vardır (21).

2.2. İrregüler Menstruasyon

PKOS' da anovulasyon kroniktir; infertilite ve disfonksiyonel uterin kanamaya neden olur. PKOS'lu kadınların çoğunda adet düzensizliği vardır ve bu düzensizlik çoğunlukla oligomenore veya amenoredir.

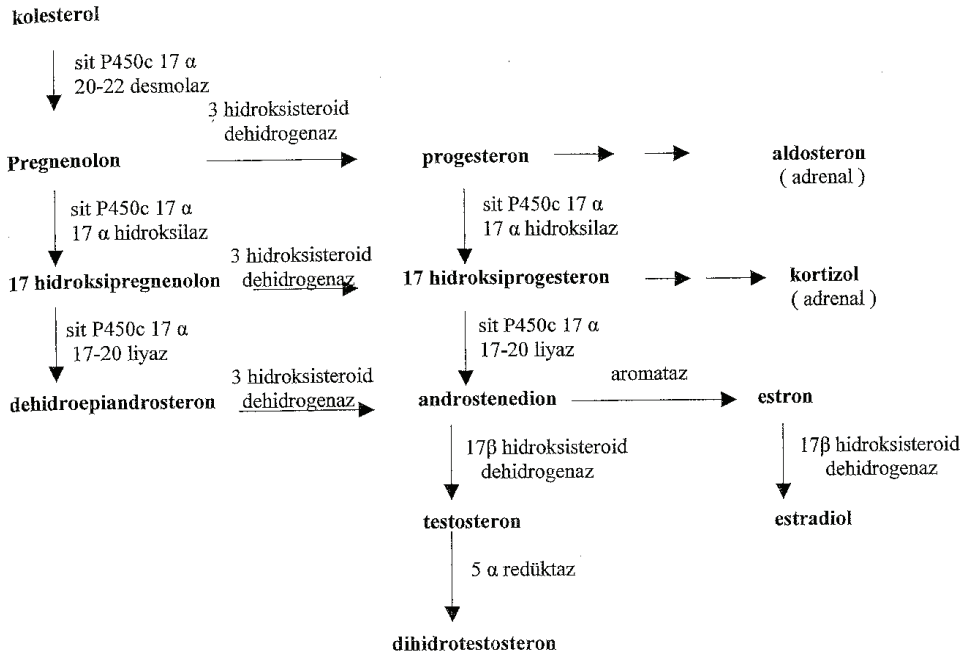
2.3. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadında terminal kılların erişkin erkek dağılımına benzer şekilde, artmasıdır ve hiperandrojeneminin en sık bulgusudur. Hiperandrojenemi biyokimyasal olarak görülse de hirsutizme neden olmayabilir. Dolaşımdaki androjen seviyeleri ile hirsutizm görülmesi arasındaki uyumsuzluktan lokal 5 α -redüktaz enziminin aktivitesindeki kişisel farklılık sorumludur(22).

Androjenik alopesi PKOS'da diğer bulgulara göre daha az görülür. Oligo/anovuluar hastalarda görüldüğünde hiperandrojenemi belirteci olarak kabul edilebilir (20).

Akne, kıl folikülünün inflamasyonudur ve PKOS'lu kadınların yaklaşık üçte birinde görülür. Aknedeki temel problem sebaseöz sekresyonun artmasıdır ve çoğu kez hiperandrojenemi eşlik eder (23).

2.4. Biyokimyasal Hiperandrojenizm



Şekil 1: Androjen Biyosentezi

PKOS hastalarının çoğunda hiperandrojenemi saptanır. Hiperandrojenizm için araştırma; total testosteron, serbest testosteron (veya serbest androjen indeksi) ve adrenal androjenleri yani, 17-hidroksiprogesteron ve Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S)'ı kapsamalıdır (20).

Özellikle obez PKOS olgularında, kandaki testosteronun çoğunu bağlayan ve karaciğerde sentezlenen, Seks Hormon Bağlayıcı Globülin (SHBG) seviyeleri düşük saptanır (24).

Hormonal terapi kullanan hastalarda kan androjen seviyeleri değişmektedir. Hastaların biyokimyasal ve klinik değerlendirmeden ne kadar önce hormon tedavisini bırakmış olmaları gerektiği konusunda tam bir kanıt yoktur (18).

2.5. Yüksek LH/FSH oranı

Lüteinizan Hormon (LH) salınım frekansı ve miktarının artmasına bağlı olarak PKOS'lu hastaların % 60'ında LH seviyeleri yüksek saptanır (20). Obez hastalarda LH seviyesi genelde normaldir (20,24). LH / Folikül Stimulan Hormon(FSH) oranı ise PKOS'lu hastaların % 95'inde yüksektir. Ancak LH/FSH oranının veya LH seviyesinin düşük olması PKOS'u ekarte ettirmektedir.

Bir zamanlar LH/FSH oranının 2 ve üzerinde olması PKOS tanı kriterlerinden biri olarak sayılmakta idi, ancak günümüzde PKOS tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (20).

2.6. PKOS Tanı Kriterleri

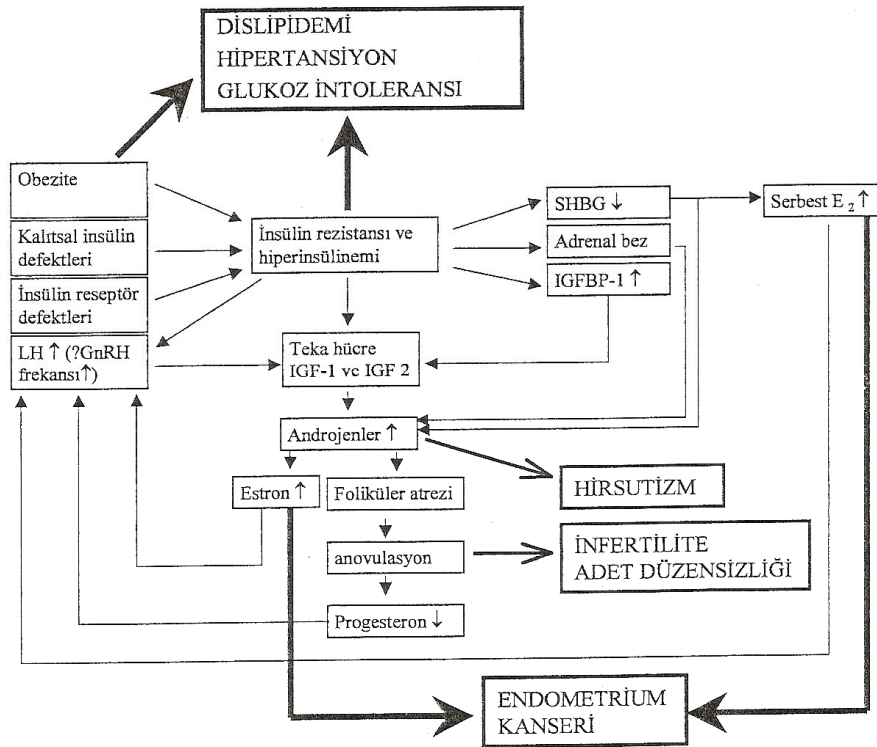
Mayıs 2003' de Rotterdam'da ESHRE (*the European Society for Human Reproduction and Embryology*) ve ASRM(*the American Society for Reproductive Medicine*) sponsorluğunda yapılan konsensüs konferansı sonunda alınan kararlarla PKOS fenotipi genişletildi (20). Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı için diğer etiyolojilerin ekarte edilmesi ile birlikte, aşağıdaki 3 kriterden 2 tanesinin varlığı gereklidir:

- Overlerden en az birinin polikistik over karakteristiklerini taşıyor olması
- Hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal)
- Oligo/anovulasyon

PKOS ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken hastalıklar; androjen salgılayan tümörler, egzojen androjen kullanımı, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, akromegali, primer hipotalamik amenore, primer ovaryan yetmezlik, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, insülinle ilgili genetik bozukluklardır.

2.7. PKOS Etiyolojisi ve Fizyopatolojisi

PKOS birçok farklı semptom ve bulgudan oluşan heterojen bir sendromdur, bazı hastalarda klinik hafif seyrederken, diğerlerinde reproduktif, endokrin ve metabolik birçok problem yaratabilir. Patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte multifaktöriyel ve poligenik olduğu düşünülmektedir (şekil 2).



Şekil 2: PKOS'un patofizyolojisi, klinik semptomları ve uzun dönem risklerinin şematik gösterilmesi (LH: Lüteinizan Hormon, GnRH: gonodotropin releasing hormon, E_2 : Östradiol, IGF: insülin like Growth factor, IGFBP: IGF bağlayıcı protein, SHBG: seks hormon bağlayıcı protein).

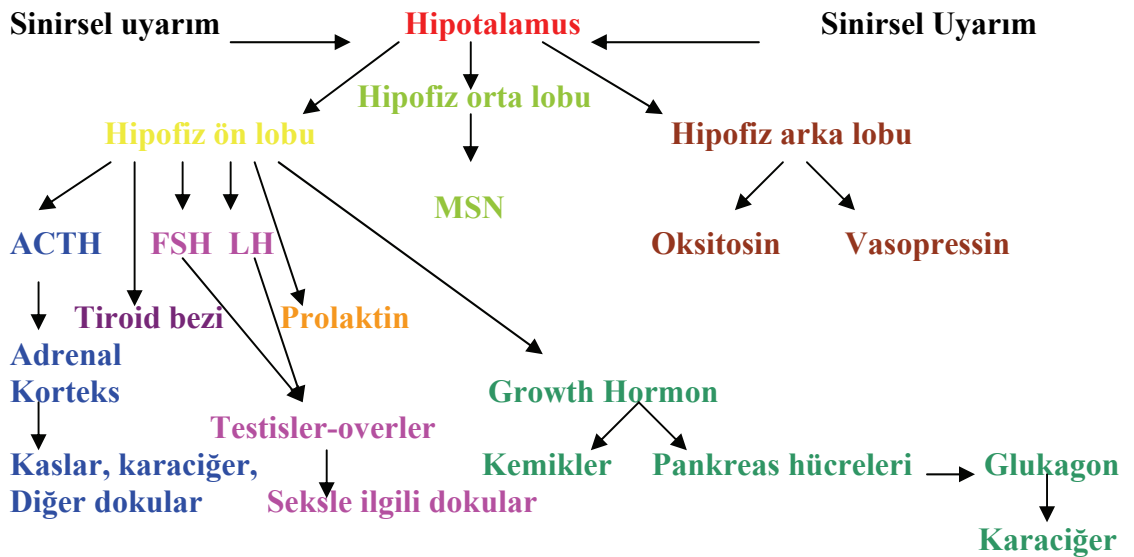
C. HORMONLAR

Özel bezler tarafından kana salgılanan ve kan yolu ile ulaştıkları organ ve dokularda fonksiyon düzenleyici bir etki meydana getiren ve çok düşük miktarları ile görev yapan organik bileşikler "**hormon**" olarak tanımlanır.

1. Hormonların Yapılması, Kana Salınımı ve Etki Şekli

Hormonların yapım ve kana salınımı bir sıra dahilinde kontrol mekanizmasına bağımlı olarak meydana gelir. Hormonlar özel bir bezden kana salınır ve bu yolla etki edeceği hedef dokuya taşınırlar. Hormon sentezi kontrol sisteminin en üst basamağında beyin tabanını teşkil eden "Hipotalamus" yer alır. Hipotalamusa varan herhangi bir sinirsel uyarım, buradan mekanizmayı işleten çok az miktarlardaki özel hormonların salınımına yol açar. Bunlara "Releasing Factor" denir. Salınan bu hormonlar sinir lifleri aracılığı ile beynin orta yerinde bulunan kemik boşluğu içine yerleşmiş bulunan hipofiz bezinin ön lobuna ulaşırlar. Hipotalamustan salınan her salgılama faktörü, hipofiz bezinin ön lobundan özel bir hormonun salınımına yol açar. Sonra bu özel hormonlar hedef dokulara giderek, hedef dokunun kendine özgü hormonların salınımını uyarırlar. Hipotalamus uyarıcı faktörlerin yanı sıra inhibe edici faktörleri de salgılar.

Hipotalamus'un kontrolü altında bulunan hiyerarşik hormonal etki mekanizmasını gösteren şema aşağıya çıkarılmıştır.



2. Hormonların Etki Şekli

Araştırmalar hormonların iki değişik yoldan etkili olduğunu göstermektedir. Bunlardan birincisini "hormon reseptör sistemi", ikincisini ise "hücre içi protein sentez sistemi" oluşturmaktadır.

Özellikle hipofiz ön lob hormonları olan, adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroidi stimüle eden hormon (TSH), luteinleştirilen hormon (LH), folikülü stimüle eden hormon (FSH), arka lob hormonlarından vazopressin, paratiroid hormonu, glukogan, epinefrin, sekretin, hipotalamustan salınan faktörler hormon reseptör sistemi yoluyla etki yapan hormonlardır.

Hücre içi protein sentez yoluyla etki yapan hormonlar, steroid yapıda olan hormonlardır.

4. Seks Hormonları

Seks hormonları kadın ve erkekte, sekonder seks karakterlerinin oluşumuna yol açan, üreme siklusunu, bununla ilgili üretim organlarının büyüme ve gelişimini sağlayan steroid yapıda hormonlardır. Erkek seks hormonları (androjenler) ve dişi seks hormonları (östrojenler) olarak ikiye ayrılır.

4.1. Androjenler

Erkek cinsiyet hormonları olan androjenler 19C. atomu içerirler ve en önemlileri testosteron"dur ve testistedeki leyding hücreleri tarafından sentezlenir. Androjen hormonlar hem asetil Co-A'dan hem kolesterolden teşekkül edebilirler. Kanda %97-99 oranında taşıyıcıya bağlı olarak taşınırlar. Seks hormonları bağlayıcı protein(SHBP) ve albumine taşınırlar. Bağlayıcı protein testosteronun serbest formunu kısıtlar. Aktif şekli serbest formudur. En önemli metaboliti dihidrotestosterondur ve hormonun aktif formudur(25). Adipoz doku ve periferel dokularda testosteron aromatisasyon ile 17 β - östradiole dönüşür. Erkekte östradiol puberte, yaşlılık, kronik karaciğer hastalığı ve hipertiroidi de artar. Serbest testosteron membrandan kolaylaştırmış difüzyon veya pasif difüzyon ile geçer. Sitoplazmada testosteronu dihidrotestosterona (DHT) dönüştüren 5 α redüktaz enzimi mevcuttur. DHT reseptörlere testosterondan daha kuvvetli bağlanır. Androjen

hormonlar erkek cinsiyet organlarının ve sekonder erkeklik cinsiyet karakterlerinin gelişimini sağlarlar. Androjenler spermatogenezi uyarır, erkek tipi davranışı tetikler, hücrel protein sentezini uyarır, kaslarda kreatinin fosfokreatin şeklinde depolanmasını artırır, böbreklerden Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , fosfor retansiyonunu uyarır ve kan hacmini artırır. DHT Hb sentezini ve eritropoezi artırır, kıllanma ve yağ bezlerinin aktivasyonunu artırır. Normal idrarda testosteron bulunmaz, fakat testosteron'un metabolizma ürünleri olan ve androjenik aktivite gösteren bazı diğer bileşikler bulunur. Bu bileşiklerin en önemlisi androsterondur. Bunlar daha sonra sulfatlarla veya glukoronidlerle konjugasyona uğrayarak idrarla dışarı atılır.

4.2. Östrojenler

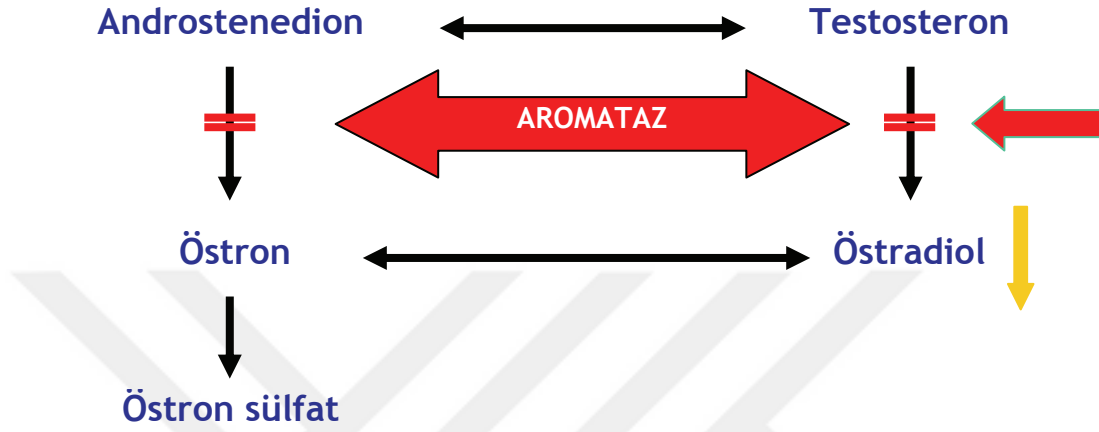
18 karbon atomu içeren dişi cinsiyet hormonlarıdır. Bu hormonlar özellikle overlerde sentezlenir. Başlıca östrojenler; östron, β -östradiol ve östriol'dur. Östrojenlerin sentezinde asetil-Co-A ön maddedir. Bu sentez kolesterol ve androjenler üzerinden geçerek yürür. Overlerde teka hücrelerinde kolesterolden androjenler sentezlenir ve bu androjenlerden granüloza hücrelerinde östrojen sentezlenir. Periferik dokulardan kas, karaciğer ve derialtı yağ dokusunda aromataz aktivitesi vardır. Erkeklerde % 85, kadınlarda menopoz öncesi % 40 ve menopoz sonrası östrojen tamamen bu yolla sentezlenir. Karaciğer sirozu, yaşlanma, hipertiroidi ve obezite aromataz enzim aktivitesini artırır. Östrojen seks hormonu bağlayıcı globulin(SHBG) ile taşınır(26). Aktif formu serbest halidir. Hipofizin gonadotropik hormonlarının etkisiyle salgılanan östrojen hormonlar, dişi cinsiyet organlarını ve sekonder cinsiyet karakterlerini geliştirir, menstruasyonu sağlarlar. Östrojenler kemik yıkılımını engeller, parathormon(PTH) etkisini azaltır, bağırsak hareketliliğini azaltır, karaciğerde faktör II, VII, IX, X sentezini artırarak ve Antitrombin III sentezini azaltarak pıhtılaşmayı artırır. Östrojenler ödem gelişmesini kolaylaştırır, tümör yapıcı etkileri vardır(endometrium hiperplazisi gibi), protein sentezi üzerine anabolik etkileri vardır. Östrojenler karaciğerde glukoronatla glukoronozid ve sulfatla birleşerek suda çözünür bileşikler halinde idrarla dışarı atılırlar. Östrojenlerden başka dişi seks hormonları olarak "korpüs luteum hormonu, relaksin ve plenta laktojen" gibi hormonlar da bulunmaktadır.

4.3. Progesteron

Pregnan türevi olan progesteron 21 karbon atomu içerir. Korpus Luteum adı verilen menstrual siklusun ikinci devresi sırasında meydana gelen hücreler topluluğu geniş ölçüde "progesteron" ve "estrogen" salgılamasına yol açar. Salınan progesteron daha önce estrogen tarafından hazırlanmış bulunan "endometrium" da yumurtanın yerleşmesi için gerekli mukus salgılamasını sağlar. Progesteron gebeliği sağladığı gibi ovariumda yeni bir folikülün olgunlaşmasına engel olur ve süt bezlerini geliştirir ancak süt üretimini engeller. Doğumda hızla azalmasına bağlı olarak laktasyon başlar. Böbreklerden Na^+ geri emilimini azaltır ve aldosteronu artırır. Periferik kan akımını azaltarak vücutta ısı kaybını azaltır ve vücut ısısını yükseltir. Hipnotik etkileri vardır(26).

D. LETROZOL

Aromataz östrojen biyosentezinin son basamağını katalize eder. Aromataz inhibitörleri(Aİ) ise aromatazı inhibe eder ve östrojen sentezini bloke eder(şekil 3).



Letrozol östrojen sentezini baskılayan potent, spesifik, reversibl, nonsteroidal bir 3.kuşak Aİ'dir. Aİ'leri aşağıdaki tablodaki gibi sınıflandırılır(tablo 1).

	NONSTEROİDAL Aİ	STEROİDAL Aİ
1. Kuşak	aminoglutetimid	
2. Kuşak	rogletimid fadozol	formestan
3. Kuşak	vorozol letrozol Anastrozol	ekzemestan

Tablo 1: Aromataz inhibitörleri

1. Farmakodinamik Özellikleri

Tümör dokusunun gelişmesinin östrojen varlığına bağlı olduğu vakalarda östrojen aracılığı ile olan uyarıcı etkilerin giderilmesi, tümör cevabı için bir ön şarttır. Postmenopozal kadınlarda, östrojenler esas olarak adrenal androjenleri (başlıca androstenedion ve testosteron) östron (E1) ve östradiol (E2) e dönüştüren aromataz enziminin aktivitesi sonucu meydana gelirler. Bundan dolayı aromataz enzimini spesifik olarak inhibe etmek suretiyle periferik dokularda ve kanser dokusunun kendisinde östrojen biyosentezi baskılanabilir.

Letrozol bir non-steroidal aromataz enzim inhibitörüdür. Sitokrom P450 enziminin alt ünitesi olan heme kompetitif olarak bağlanmak suretiyle aromataz enzimini inhibe eder; bunun sonucunda bütün dokularda östrojen biyosentezi azalır.

Sağlıklı postmenopozal kadınlarda, tek 0,1, 0,5 ve 2,5 mg dozlarda letrozol serum östron ve östradiol seviyelerini başlangıç değerine oranla sırasıyla % 75–78 ve % 78 baskılar. 48-78 saat içerisinde baskılanma maksimuma ulaşır.

2. Farmakokinetik özellikleri

Letrozol gastrointestinal kanaldan hızla ve tamamen emilir. (ortalama mutlak biyoyararlanım: % 99.9). Besinler emilim hızını biraz azaltır. Fakat emilen miktar değişmez. Emilim hızına olan düşük etkisinin klinik olarak ilişkisi kabul edilmemektedir ve bundan dolayı yemek zamanları dikkate alınmadan letrozol kullanılabilir.

3. Endikasyonları;

- Postmenopozal, hormon reseptörü (östrojen ve/veya progesteron reseptörü) pozitif erken evre meme kanseri olan kadınların adjuvan tedavisinde,
- Postmenapozal, hormon reseptörü (östrojen ve/veya progesteron reseptörü) pozitif daha önce standart (5 yıl süre ile) tamoksifen kullanmış erken evre meme kanserli hastalarda, 5 yıl süre ile uzamış adjuvan tedavisinde,

- Metastatik ve lokal ileri meme kanserli, hormon reseptörü (ER ve/veya PR) pozitif veya hormon reseptör durumu bilinmeyen, postmenopozal durumdaki kadın hastalarda ilk basamak tedavisinde,
- İnfertilitede ovulasyon indüksiyonunda kullanımı endikedir.

Ovulasyon indüksiyonunda aromataz inhibitörlerinin günümüzde kullanılan diğer ajanlara göre büyük avantajı monofoliküler ovulasyon sağlamasıdır. Menstrüel siklusun erken döneminde letrozol kullanımı östrojenik negatif feedbackten hipotalamopituiter aksı kurtararak artmış gonodotropin sekresyonuna ve sonuçta ovuluar folikül gelişiminde stimülasyona yol açar. Bu etki ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan klomifen sitrat ile aynıdır.(27)

III. GEREÇ VE YÖNTEM

A. Hayvanlar ve Tedavi:

8 haftalık sağlıklı ve 4 günlük düzenli estrus siklusu olan 26 adet dişi Albino Wistar sıçan(ortalama vücut ağırlığı 221,05±11.1gr) Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu onayı alınarak hastanemiz deneysel araştırma ve hayvan laboratuvarından sağlandı. Sıçanlar ilaç uygulama zamanları haricinde sıcaklığı 22 ± 2 °C' de, nemi % 65–70 oranında korunan ve 14 saat aydınlık–10 saat karanlık dönemlerine sahip bir ortamda tutuldu. Denekler standart laboratuvar yemiyle beslendi.

B. Sıçanlarda PKOS oluşturulması:

Sıçanlar, biri 6 sıçandan oluşan kontrol grubu, diğer ikisi 10' ar sıçandan oluşan tedavi grupları olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna p.o. 1 mL salin solüsyonu günde 1 kez mikropipet yardımı ile 42 gün verildi(28). Tedavi alan gruplardan birinci gruba 21 gün, ikinci gruba ise 42 gün süreyle günden bir kez p.o. 1mL salin solüsyonu içinde 1mg/kg letrozol çözülerek mikropipet yardımıyla verildi(tablo 2).

GRUPLAR	Sıçan Sayısı	Verilen Tedavi	Tedavi Süresi	Jenerik İsmi
GRUP I (kontrol)	6	1mL salin p.o. (günde 1 kez)	42gün	
GRUP II	10	1mg/kg letrozol + 1mL salin p.o. (günde 1 kez)	21gün	Femera ®
GRUP III	10	1mg/kg letrozol + 1mL salin p.o. (günde 1 kez)	42gün	Femera ®

Tablo 2: Çalışma gruplarındaki hayvan sayıları ve uygulanan preparatlar

C. Doku Örnekleme:

Denekler son letrozol dozunu aldıktan 24 saat sonra 66mg/kg intraperitoneal, 44mg/kg intramüsküler ketamin hidroklorür uygulanarak hayatlarına son verildi. Daha sonra sıçanlar dekapite edildi ve larenksleri diseke edildi. Diseksiyon sonrası histopatolojik inceleme, Haydarpaşa Numune Hastanesi Patoloji Bölümünde, tek bir patolog tarafından yapıldı. Diseksiyon sırasında mukoza bütünlüğü bozulmadan %10'luk formaldehit solüsyonuna kondu ve bir hafta süreyle bekletildiler. Doku fiksasyonu sağlandıktan sonra parafin bloklara gömülen larenks dokularından 5µm'lik kesitler hazırlandı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında 10, 40 ve 60'luk büyütme altında muhtemel histopatolojik değişiklikler açısından incelendi. Değerlendirilen histopatolojik değişiklikler; lamina propria ödemi, lamina propriada vasküler dilatasyon, lamina propriada inflamasyon, skuamöz epitelde inflamasyon, solunum tipi epitelde psödostratifikasyon, solunum tipi epitelde silia kaybı ve solunum tipi epitelde inflamasyon idi.

Sıçanların overleri de %10'luk formaldehit solüsyonuna kondu ve bir hafta süreyle bekletildiler. Doku fiksasyonu sağlandıktan sonra parafin bloklara gömülen overlerden 10µm'luk kesitler hazırlandı. Kesitler Hemotoksilen-Eozin ile boyanarak ışık mikroskobu altında 20 ve 40'luk büyütmede incelenerek Polikistik hale geldikleri görüldü.

D. Hormon Analizi:

Deneklerden son letrozol dozu verildikten 24 saat sonra sakrifiye işleminin hemen öncesinde intrakardiak kan örnekleri toplandı. Alınan numunelerde testosteron ve östradiol seviyeleri enzim immünoassay yöntemi ile (Immulite) analiz edildi.

E. İstatistiksel İnceleme:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve

farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HDS test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrelerin grup içi karşılaştırmalarında paired sample t test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.



IV. BULGULAR

Çalışma Şubat – Nisan 2009 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde 26 rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma 3 grup altında incelendi. Olgular kontrol grubu (Grup I); 3.hafta (Grup II) ve 6.hafta (Grup III) da değerlendirildi.

İlaç tedavisi alan Grup II ve Grup III' teki sıçanların tedavi öncesi ve tedavi sonrası ağırlıkları ölçüldü. Grup II olgularda çalışmaya alınan sıçanların önceki ağırlıkları $228,90 \pm 21,70$ gr, sonraki ağırlıkları ise $229,0 \pm 17,65$ gr idi. Grup III olgularda çalışmaya alınan sıçanların önceki ağırlıkları $213,20 \pm 11,31$ gr sonraki ağırlıkları ise $248,10 \pm 19,34$ gr idi. Önceki ağırlıklar gruplara göre anlamlı farklılık göstermezken ($p < 0,05$) sonraki ağırlıklar ise Grup III olgularda anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p < 0,05$)(tablo 3).

	Grup II (n=10)	Grup III (n=10)	⁺⁺ p
	Ort±SD	Ort±SD	
Önceki Ağırlık	$228,90 \pm 21,70$	$213,20 \pm 11,31$	0,063
Sonraki Ağırlık	$229,0 \pm 17,65$	$248,10 \pm 19,34$	0,033*
⁺⁺⁺ Önc.Ağır.- Son.Ağır.	0,983	0,001**	

⁺⁺ Student t test ⁺⁺⁺ paired samples t test
* $p < 0.0$ ** $p < 0.01$

Tablo 3: Sıçanların ağırlığına göre değerlendirmeler

Çalışmaya alınan üç gruptaki sıçanların tedavi sonrası östrojen ve testosteron kan düzeyleri analiz edildi. Östrojen ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan Tukey HSD testinde Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık görülmezken ($p > 0,05$) Grup I'in östrojen düzeyleri Grup III'ten anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p: 0,016$; $p < 0,05$)(tablo 4).

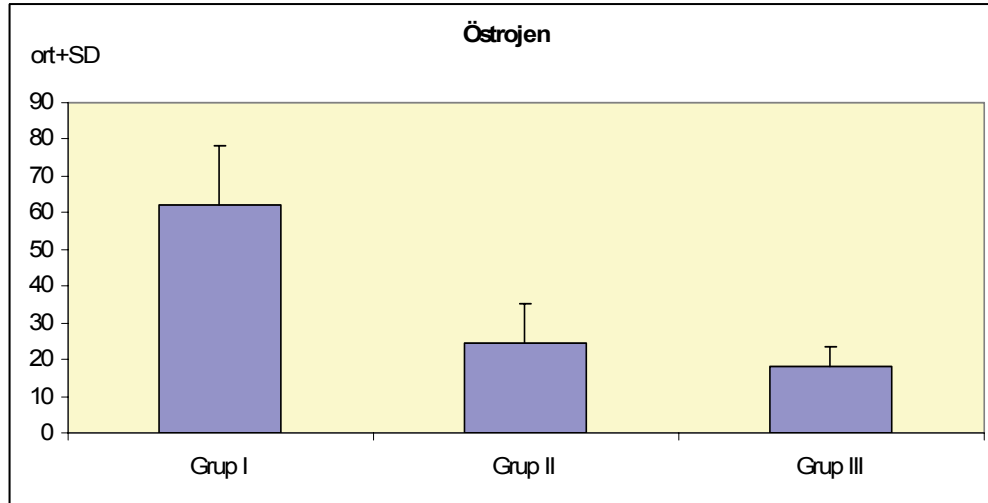
	Östrojen		Testosteron	
	Ort	SD	Ort	SD
Grup I (n=6)	62,0	16,28	117,93	42,20
Grup II (n=10)	24,70	10,44	703,46	446,97
Grup III (n=10)	18,20	5,30	792,90	576,64
⁺ <i>p</i>	0,001**		0,023*	
<i>Gr.1-2</i>	0,508		0,050*	
<i>Gr.1-3</i>	0,016*		0,023*	
<i>Gr.2-3</i>	0,026*		0,900	

⁺Oneway ANOVA

* $p < 0.05$

Tablo 4: Östrojen ve testesteron kan düzeylerinin değerlendirmesi

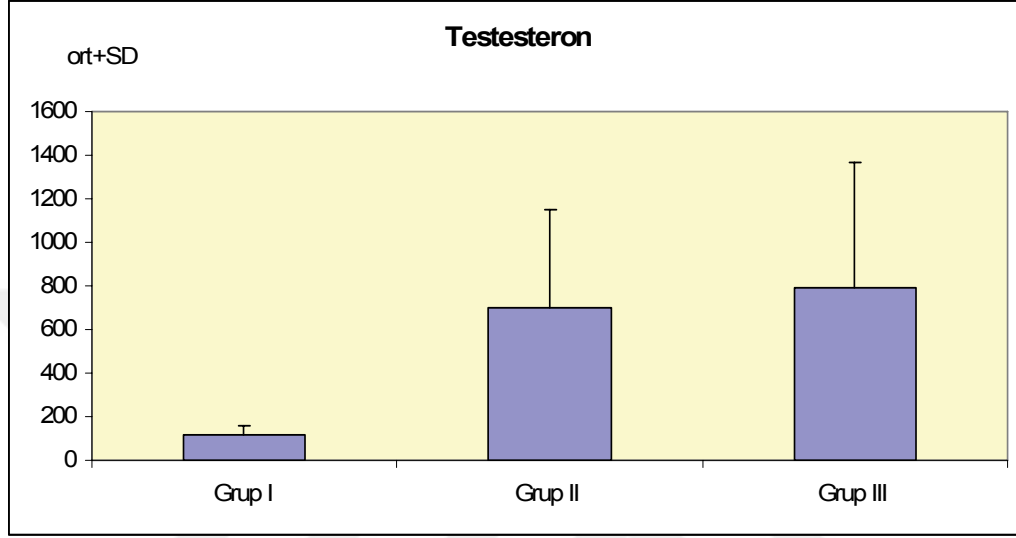
Grup II'nin östrojen düzeyi ise Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptanmıştır ($p:0,026$; $p<0,05$)(tablo 5).



Tablo 5: Östrojen ölçümlerinin dağılımı

Testosteron ölçümleri gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p < 0,05$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için

yapılan Tukey HSD testinde Grup I testosteron ölçümleri Grup II ve Grup III'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı (p:0,050; p:0,023; p<0,05). Grup II ile grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi(p>0,05)(tablo 6).



Tablo 6: Testosteron ölçümlerinin dağılımı

Gruplar arasında karşılaştırılan histopatolojik değişiklikler; lamina propria ödemi, lamina propriada vasküler dilatasyon, lamina propriada inflamasyon, skuamoz epitelde inflamasyon, solunum tipi epitelde psödostratifikasyon, solunum tipi epitelde silia kaybı ve solunum tipi epitelde inflamasyon idi(tablo 7).

Tablo 7: Larenks değerlendirmeleri

Larenks		Grup I(n=6)	Grup II (n=10)	GrupIII (n=10)	p
		n (%)	n (%)	n (%)	
Lamina Propriada Ödem	0	1 (%16,7)	0 (%0)	0 (%0)	0,001**
	1	5 (%83,3)	0 (%0)	0 (%0)	
	2	0 (%0)	6 (%60)	5 (%50)	
	3	0 (%0)	4 (%40)	5 (%50)	
Medyan		1,0	2,0	2,5	

Larenks		Grup I(n=6)	Grup II (n=10)	GrupIII (n=10)	p
Lamina	0	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
Propriada	1	0 (%0)	1 (%10)	1 (%10)	
Vasküler	2	0 (%0)	8 (%80)	5 (%50)	
Dilatasyon	3	0 (%0)	1 (%10)	4 (%40)	
	Medyan	0	2,0	2,0	0,001**
Lamina	0	2 (%33,3)	0 (%0)	0 (%0)	
Propriada	1	4 (%66,7)	0 (%0)	0 (%0)	
İnflamasyon	2	0 (%0)	3 (%30)	2 (%20)	
	3	0 (50)	7 (%70)	8 (%80)	
	Medyan	1,0	3,0	3,0	0,001**
Skuamoz	0	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
Epitelde	1	0 (%9)	9 (%90,9)	10 (%100)	
İnflamasyon	2	0 (%0)	1 (%10)	0 (%0)	
	Medyan	0	1,0	1,0	0,001**
Solunum	1	6 (%100)	1 (%10)	0 (%0)	
Tipi Epitelde	2	0 (%0)	7 (%70)	5 (%50)	
PsödoStratifi	3	0 (%0)	2 (%20)	5 (%50)	
	Medyan	1,0	2,0	2,5	0,001**
Solunum	0	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
Tipi Epitelde	1	0 (%0)	2 (%20)	1 (%10)	
Silia Kaybı	2	0 (%0)	6 (%60)	7 (%70)	
	3	0 (%0)	2 (%20)	2 (%20)	
	Medyan	0	2,0	2,0	0,001**
Solunum	1	6 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	
Tipi Epitelde	2	0 (%0)	8 (%80)	5 (%50)	
İnflamasyon	3	0 (%0)	2 (%20)	5 (%50)	
	Medyan	1,0	2,0	2,5	0,001**

⁺Kruskal Wallis test

**p<0,01

Tablo 8: Larenks parametrelerinin Post hoc değerlendirmeleri

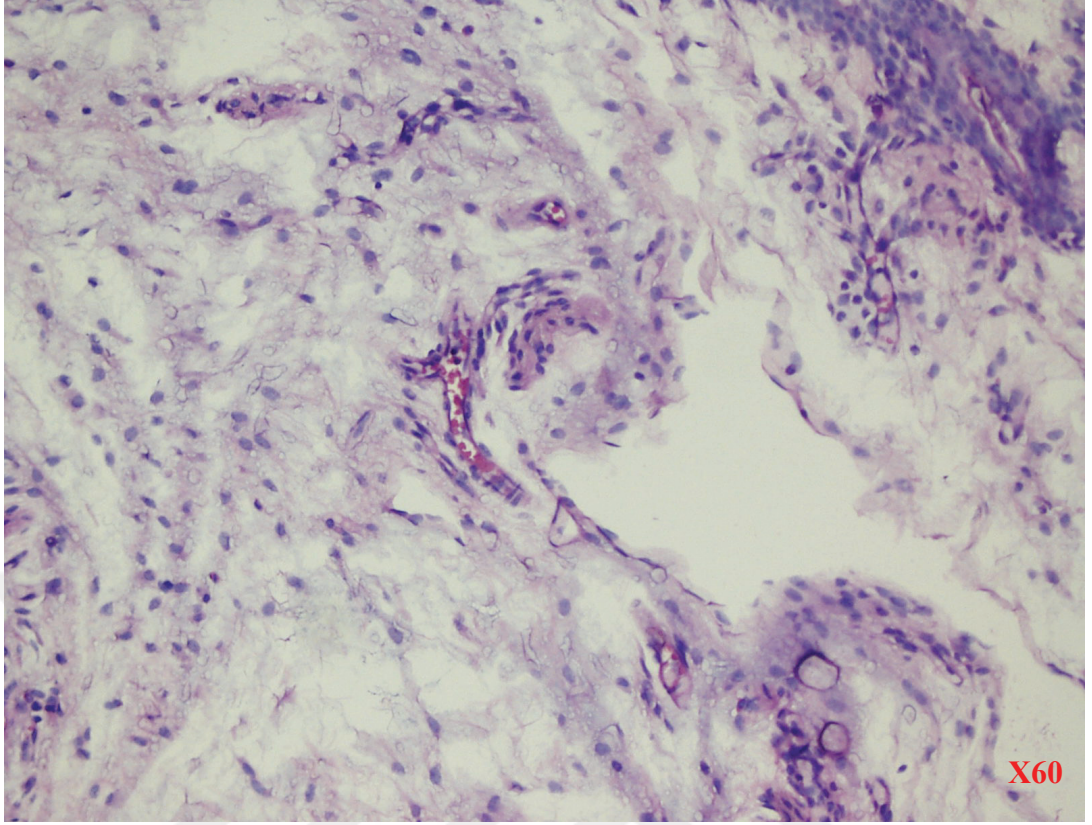
	Lamina Propriada Ödem	Lamina Propriada Vasküler Dilatasyon	Lamina Propriada İnflamasyon	Skuamoz Epitelde İnflamasyon	Solunum Tipi Epitelde PsödoStrati- fikasyon	Solunum Tipi Epitelde Silia Kaybı	Solunum Tipi Epitelde İnflamasyon
<i>Gr.1-2</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
<i>Gr.1-3</i>	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**	0,001**
<i>Gr.2-3</i>	0,661	0,226	0,615	0,317	0,125	0,721	0,170

Post hoc iki grup değerlendirmelerinde Mann Whitney U test kullanıldı.

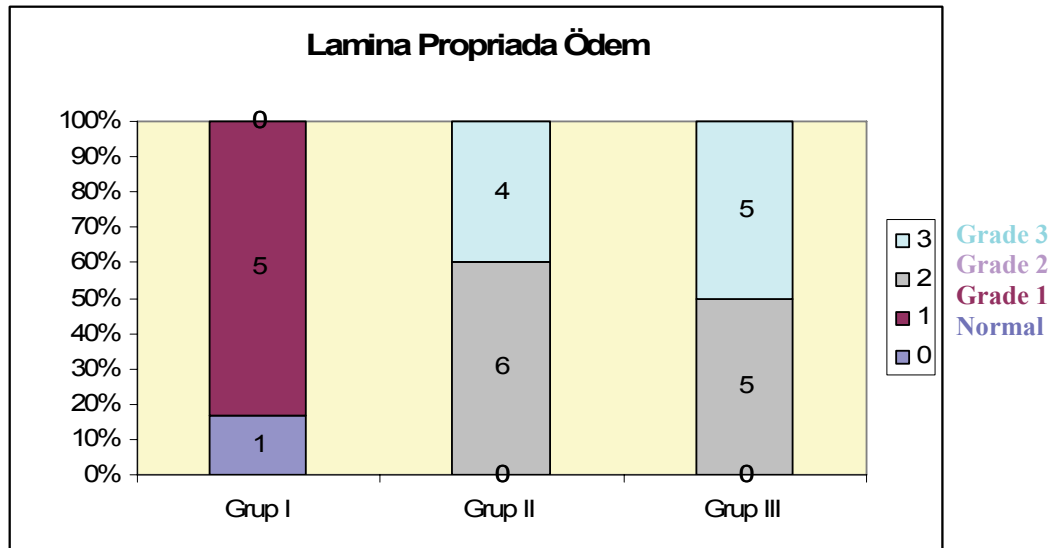
* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Larenks ölçümlerinden *lamina propriada ödem* (resim 2) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Lamina Propriada ödem Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 9).

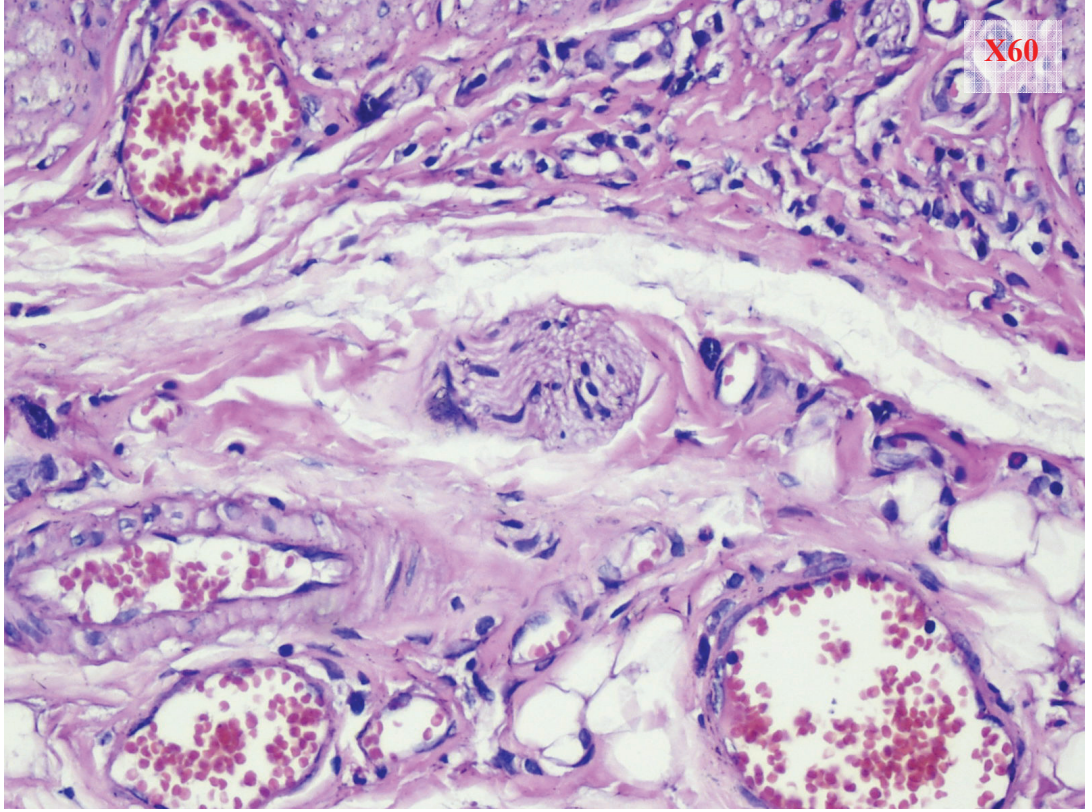


Resim 2: Lamina propria ödemi (grade 3)

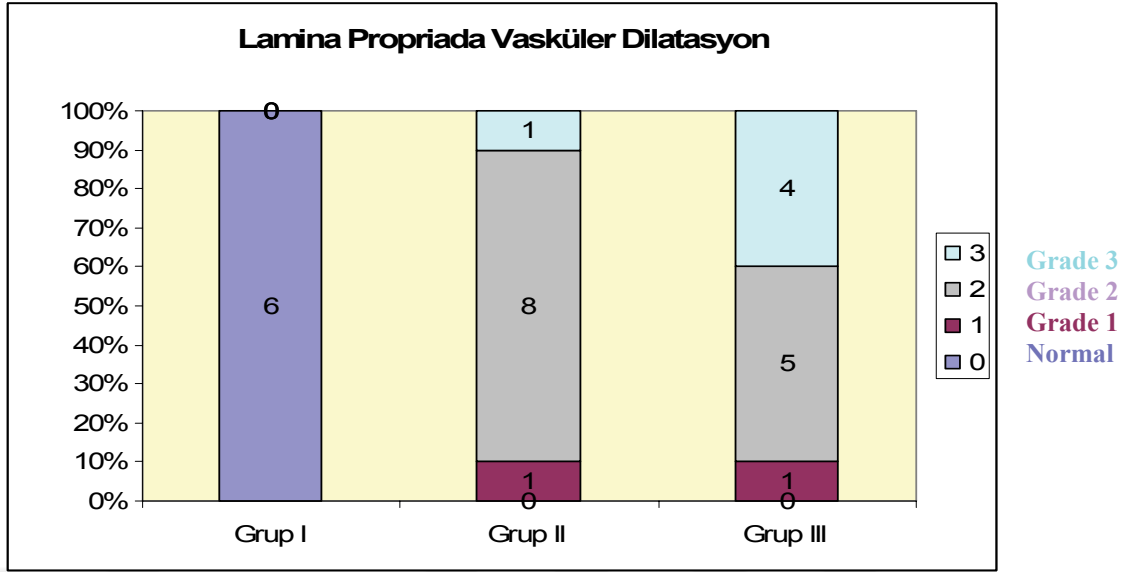


Tablo 9: Grupların Lamina Propriada Ödem durumunun sıçan sayılarına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden Lamina Propriada vasküler dilatasyon (resim 3) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Lamina Propriada vasküler dilatasyon Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$) (tablo 10).

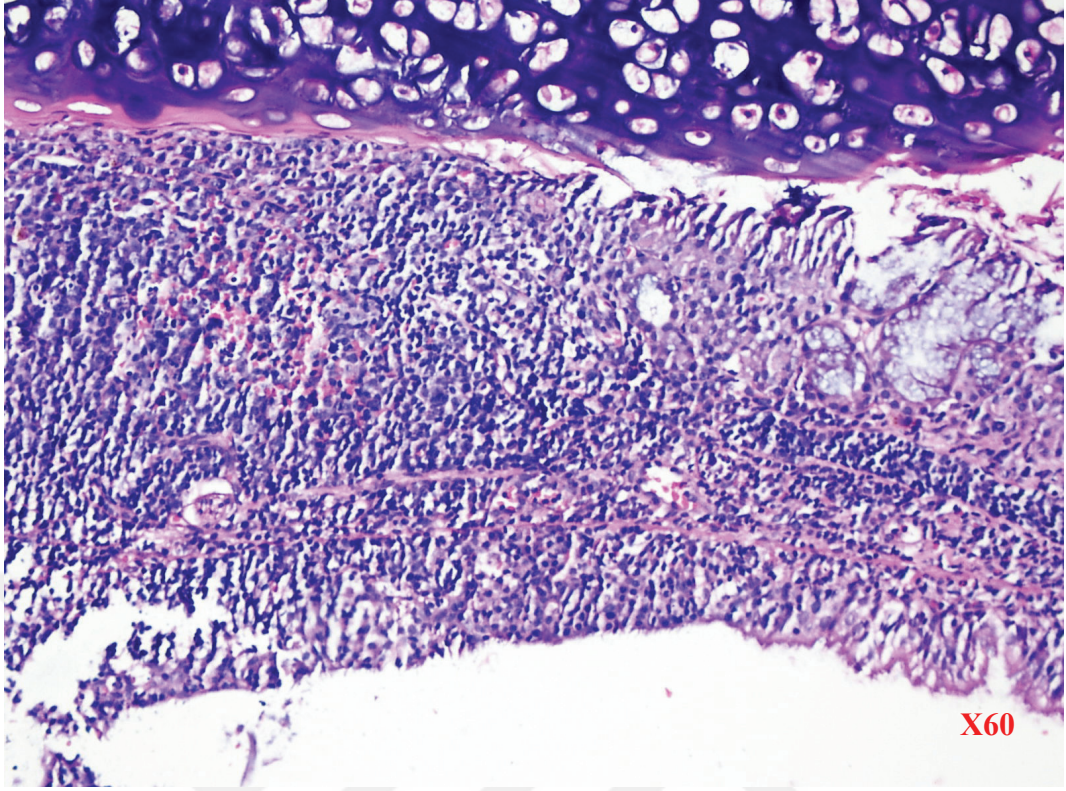


Resim 3: Lamina propriada vasküler dilatasyon (grade 2)

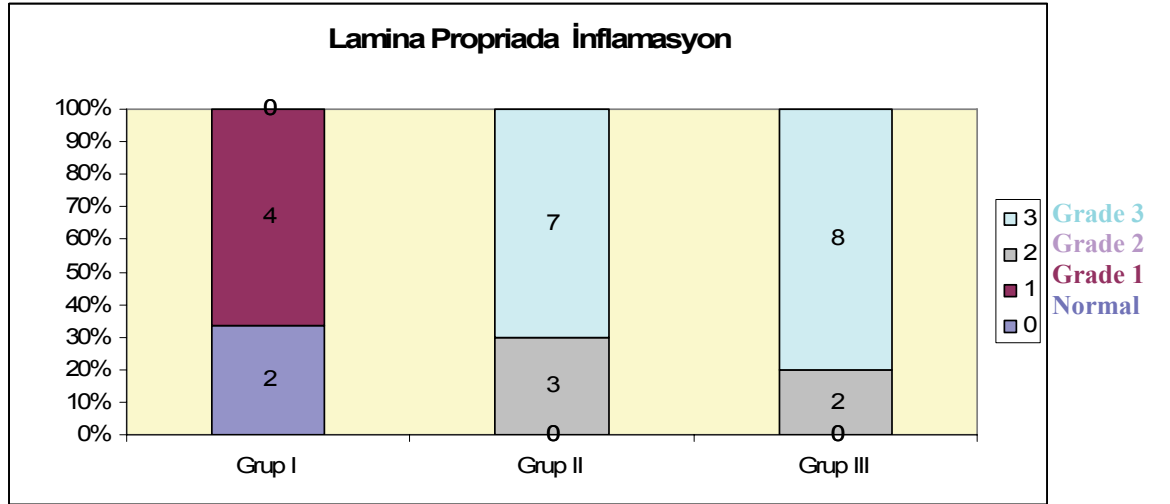


Tablo 10: Grupların Lamina propriada vasküler dilatasyon durumunun sıçan sayısına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden Lamina Propriada inflamasyon (resim 4) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Lamina Propriada inflamasyon Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 11).

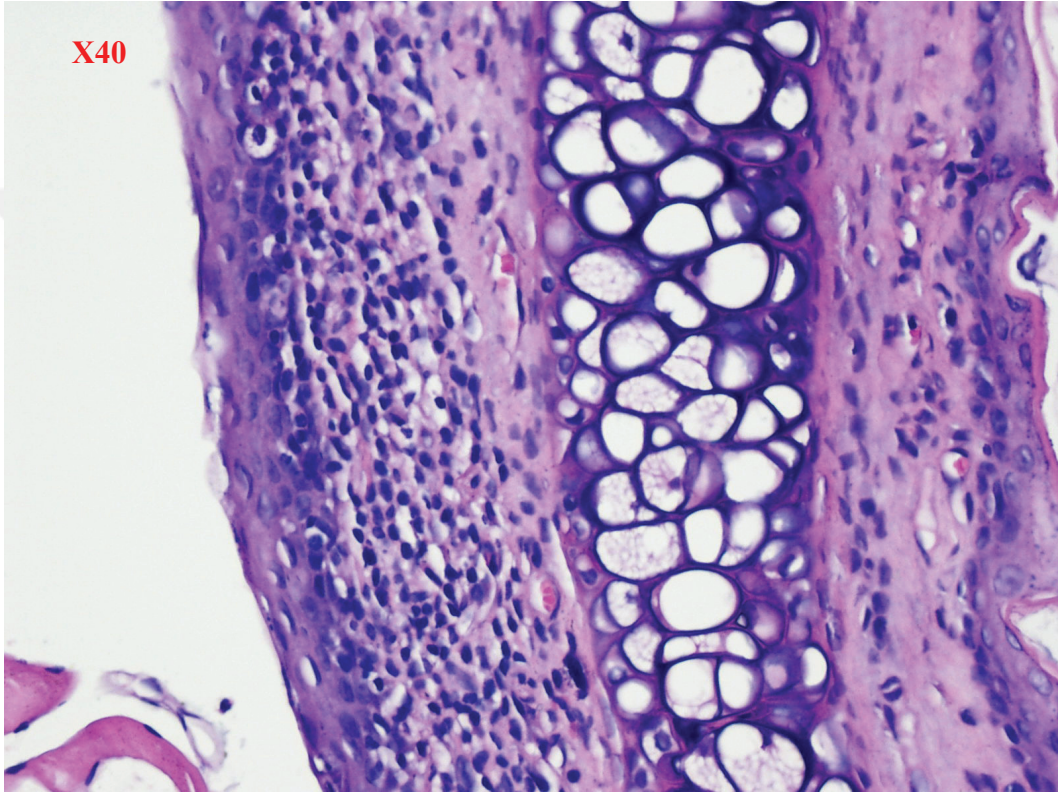


Resim 4: Lamina propriada lenfositten zengin inflamasyon (grade 3)

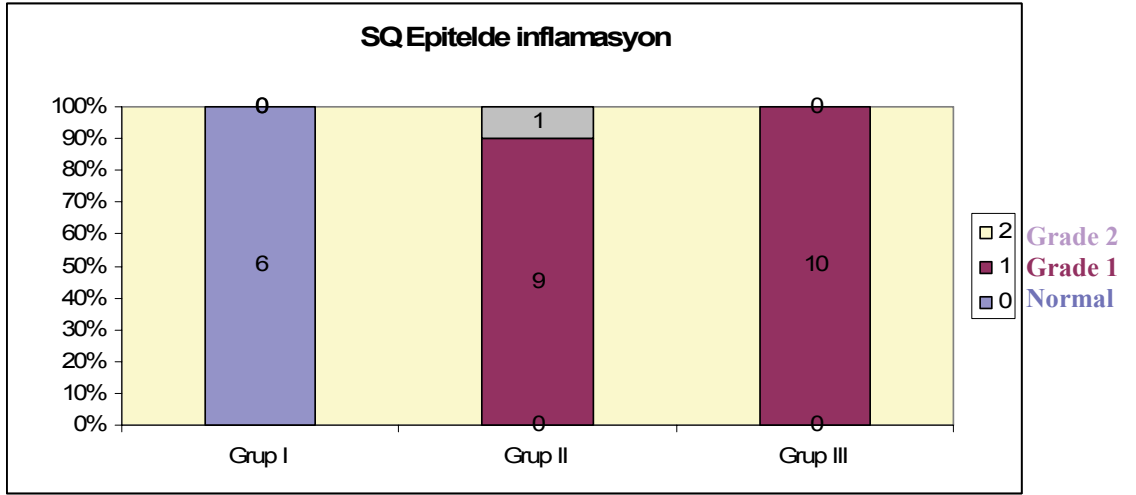


Tablo 11: Grupların lamina propriada inflamasyon durumunun sıçan sayısına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden skuamöz epitelde inflamasyon (resim 5) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Skuamöz epitelde inflamasyon Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 12).

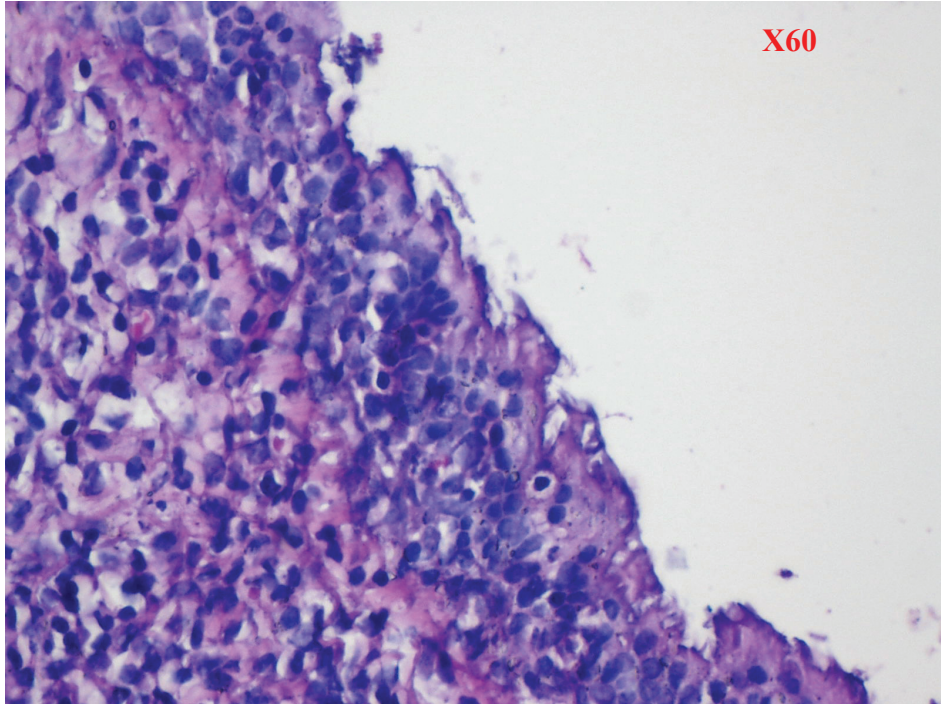


Resim 5: Skuamöz epitelde inflamasyon (grade 1)

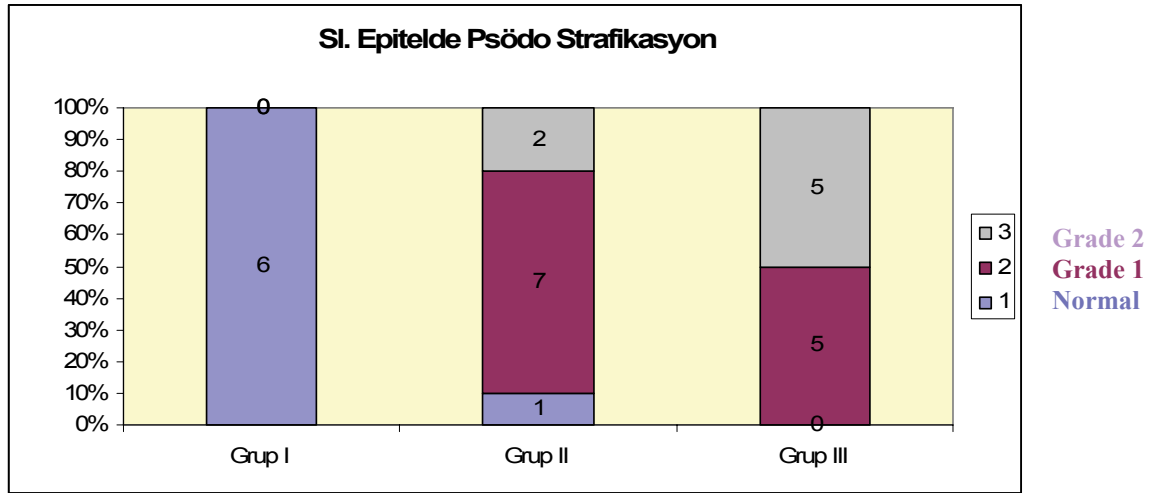


Tablo 12: Grupların skuamoz epitelde inflamasyon durumunun sıçan sayısına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden solunum tipi epitelde psödostratifikasyon (resim 6) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Solunum tipi epitelde psödostratifikasyon Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 13).

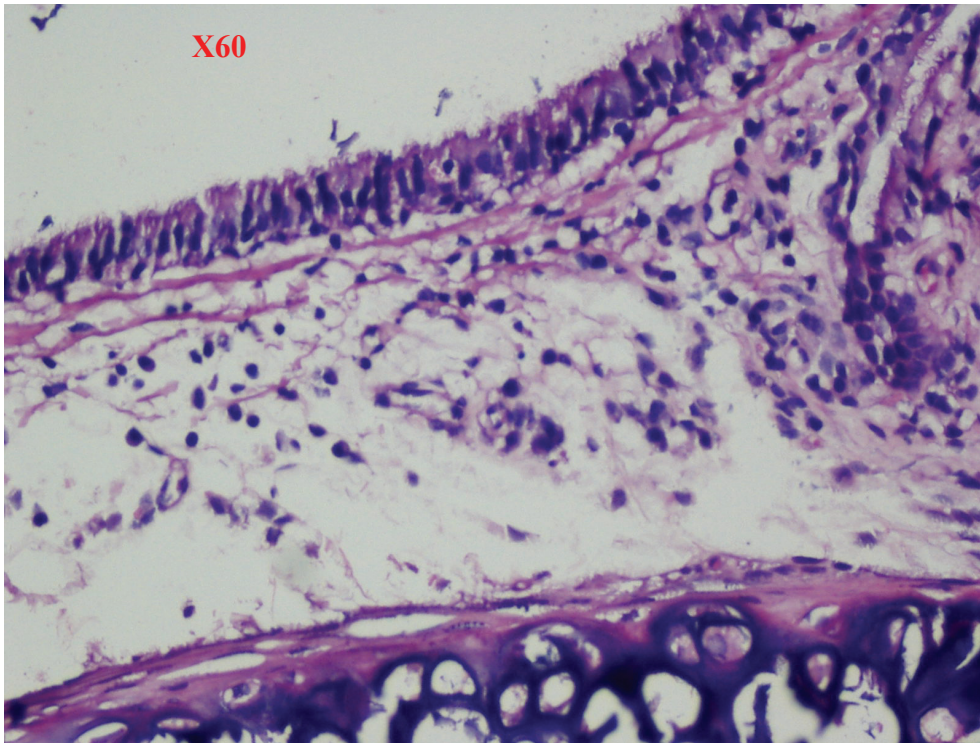


Resim 6: solunum epitelinde psödostratifikasyon (grade 3)

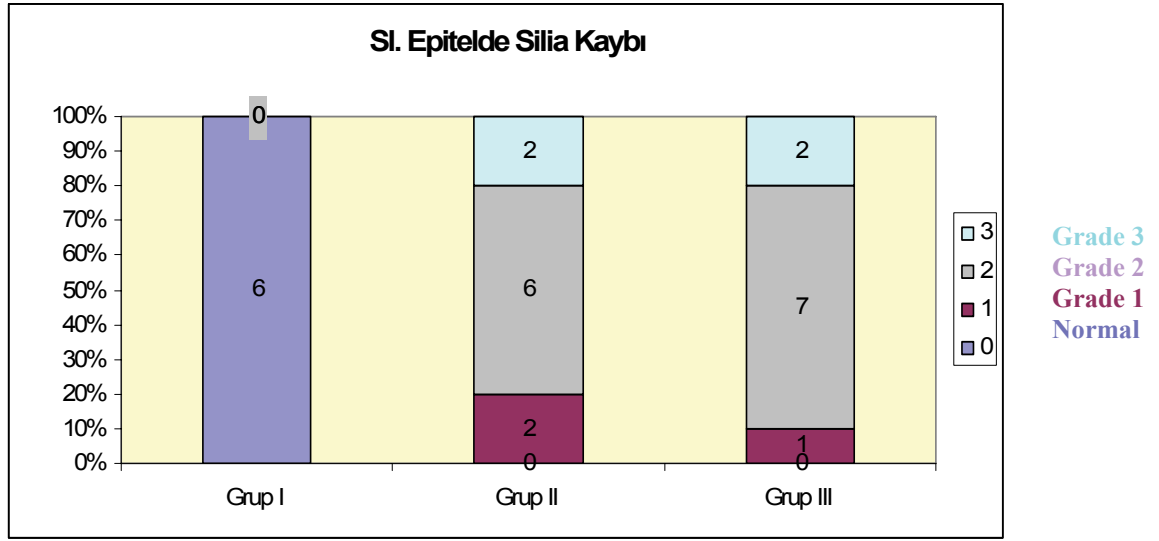


Tablo 13: Grupların solunum tipi epitelde psödostratifikasyon durumunun sığın sayısına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden solunum tipi epitelinde silia kaybı (resim 7) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Solunum tipi epitelde silia kaybı Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 14).

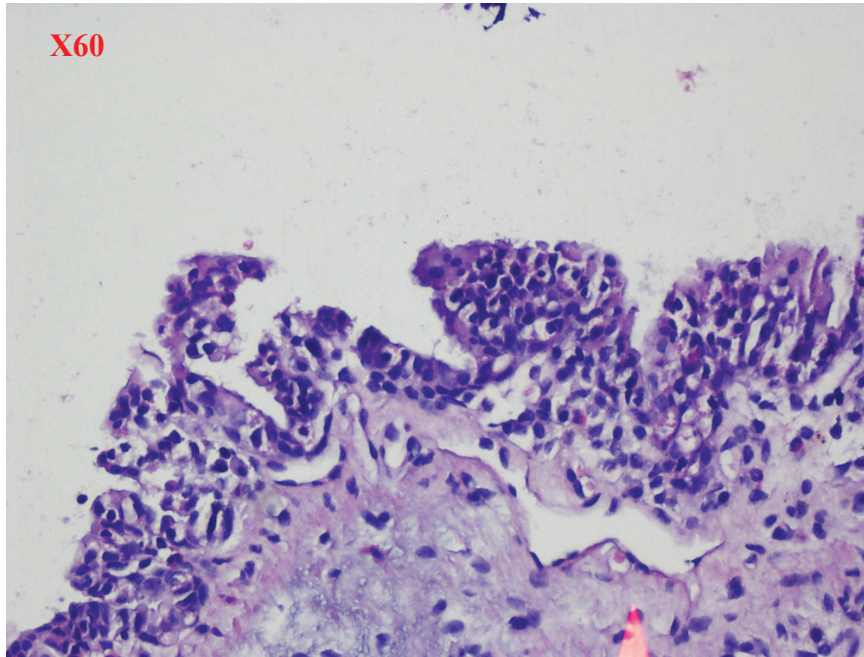


Resim 7: Solunum tipi epitelde silia kaybı (grade 2)

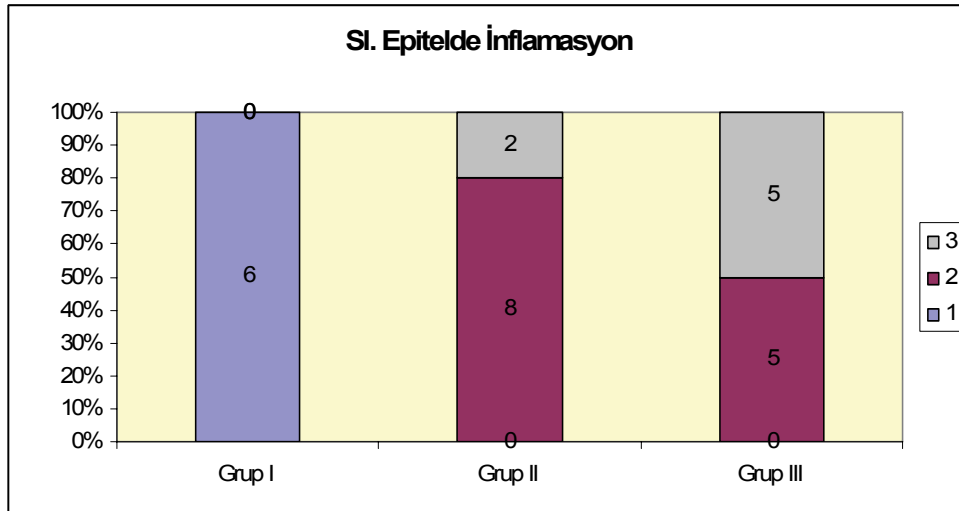


Tablo 14: Grupların solunum tipi epitelde silia kaybı durumunun sıçan sayısına göre dağılımı

Larenks ölçümlerinden solunum tipi epitelde inflamasyon (resim 8) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I'de Solunum tipi epitelinde inflamasyon Grup II ve Grup III'den anlamlı düşük olarak saptandı ($p:0,001$; $p:0,001$; $p < 0,01$). Grup II ile Grup III arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$)(tablo 15).



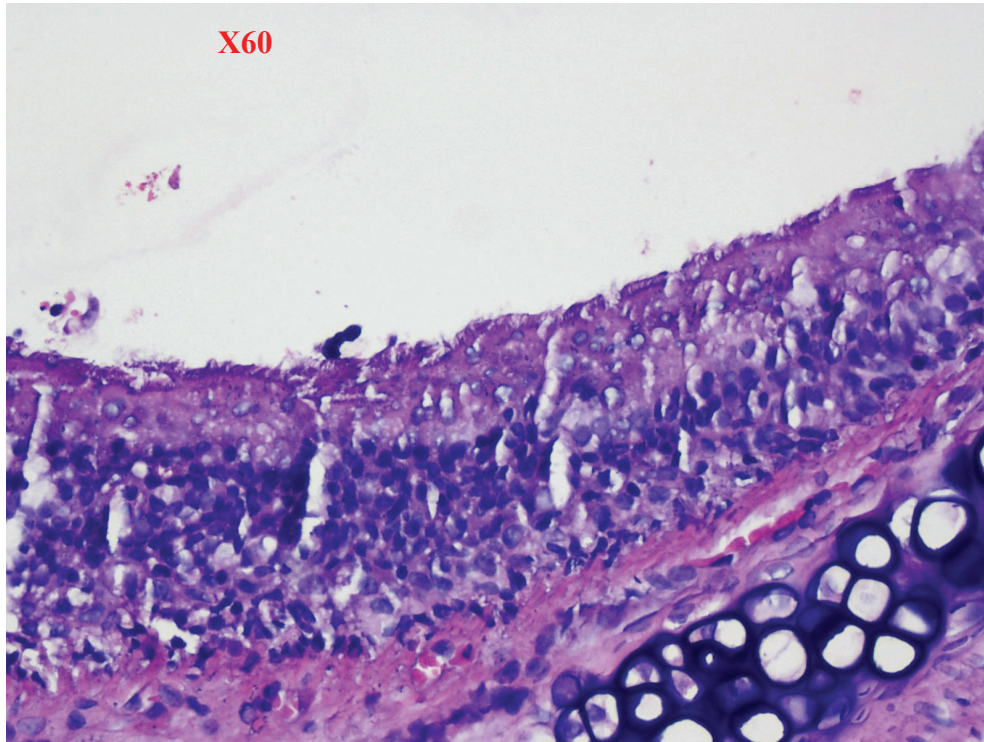
Resim 8: Solunum tipi epitelde inflamasyon (Grade 3)



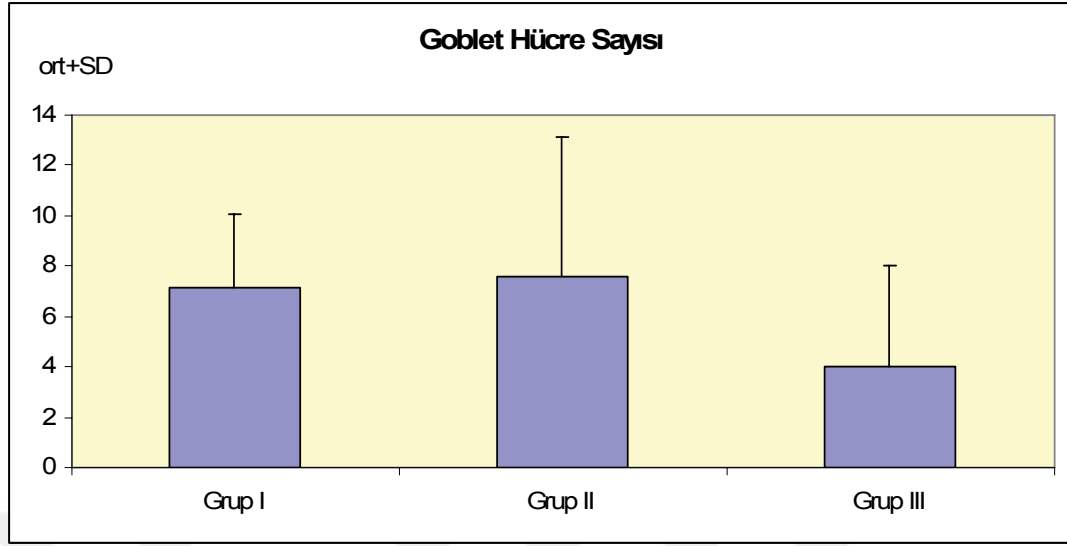
Grade 3
Grade 2
Grade 1

Tablo 15: Grupların solunum tipi epitelde inflamasyon durumunun sıçan sayısına göre dağılımı

Goblet hücre sayısı (resim 9) gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi ($p < 0,01$). Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalarda Grup I ile Grup II arasında anlamlı farklılık görülmezken ($p > 0,05$), Grup III'ün goblet hücre sayısı Grup I ve Grup II'den istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p:0,016$; $p:0,026$; $p < 0,05$)(tablo 16,17)).



Resim 8: Goblet Hücreleri



Tablo 16: Goblet hücre sayısına göre grupların dağılımı

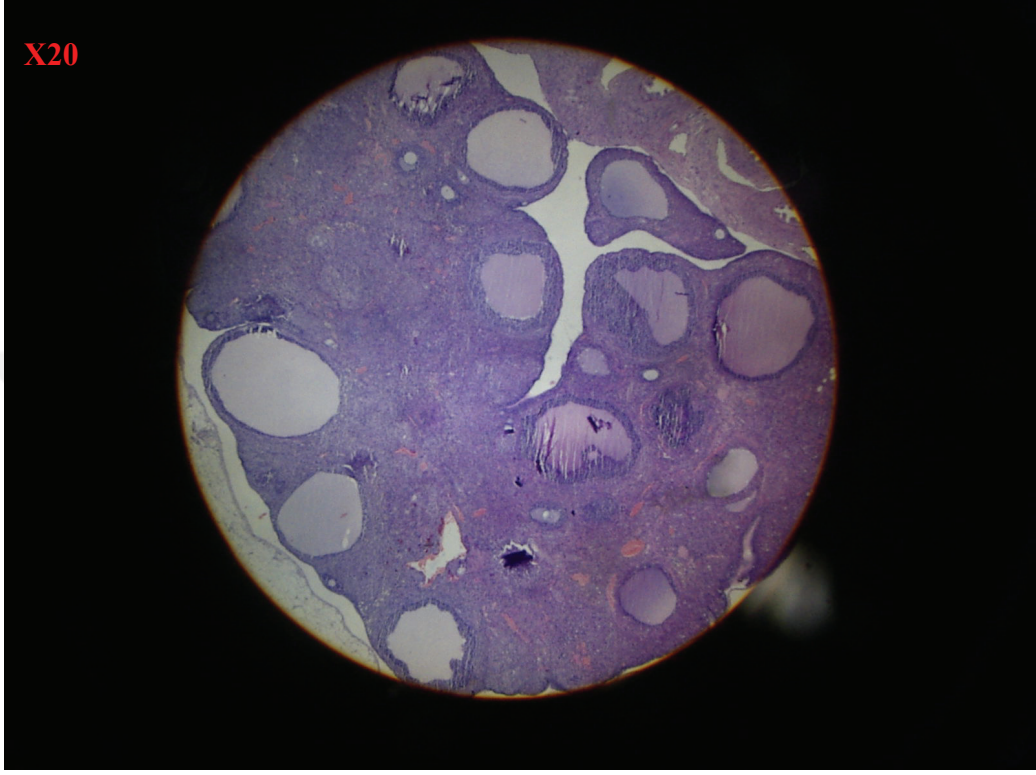
	Goblet Hücre Sayısı		⁺ <i>p</i>
	Ort±SD	Medyan	
Grup I (n=6)	7,16±2,92	6,5	
Grup II (n=10)	7,60±5,52	4,0	0,001**
Grup III (n=10)	4,0±4,02	3,0	
Gr.1-2	0,508		
Gr.1-3	0,016*		
Gr.2-3	0,026*		

⁺Kruskall-Wallis test

***p*<0.01

Tablo 17: Goblet hücre sayılarına göre değerlendirmeler

Sıçanların alınan overlerinin kesitleri hemotoksilen-eosin ile boyanarak 20'lik ve 40'luk büyütmede incelendi. Tüm sıçanların overlerinin Polikistik hale geldiği görüldü(resim 10).



Resim 10: Polikistik over

V. TARTIŞMA :

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin anomalidir(29). PKOS tanısında farklı kriterler kullanıldığından, prevalansı ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları da farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılmış bir çalışmada hastalığın prevalansının %6.5–8 arasında olduğu, ülke genelinde yaklaşık 4 milyon ve dünya genelinde de yaklaşık 105 milyon bayanın bu hastalık etkilendiği tahmin edilmektedir(30). Farklı tanı kriterleri kullanılarak çeşitli coğrafi bölgelerde yapılan çalışmalarda fertil çağıdaki kadınların yaklaşık % 5-10'unun etkilendiği gösterilmiştir(3). Bu çalışmayı yapmaktaki amacımız, üreme çağındaki kadınlar arasında böylesine sık görülen bir endokrinolojik hastalığın havayolu üzerine etkilerinin hiç incelenmemiş olması ve bulacağımız sonuçlarla klinikte sık karşılaştığımız larengeal şikayeti olan hastalar için ayırıcı tanıda hormonal değişikliklerin de düşünülmesi gerektiğini ortaya koymaktı.

Mayıs 2003'de Rotterdam'da ESHRE (*the European Society for Human Reproduction and Embryology*) ve ASRM (*the American Society for Reproductive Medicine*) sponsorluğunda yapılan konsensüs konferansı sonunda alınan kararlarla PKOS fenotipi genişletildi (20). Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı için diğer etiyolojilerin ekarte edilmesi ile birlikte, 3 kriterden 2 tanesinin varlığı gerekmektedir: overlerden en az birinin polikistik over karakteristiklerini taşıyor olması, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmin bulunması ve oligo veya anovulasyon olmasıdır.

Hayvan modeli çalışmalarda PKOS oluşturmak üzere laboratuvar sıçanları persistan estrus (dişi hayvanların seksüel siklusu) meydana getirilerek sıklıkla kullanılmaktadır. Bu hayvanların kısa süreli estrus siklusu (4-5 gün) reproduktif siklusta oluşan çok çeşitli fizyolojik değişiklikleri göstermekte idealdir. Persistan estrus, yetişkin sıçanlarda ardışık iki estrus siklusunun olmaması ile tariflenir(31). Sıçanlarda polikistik over oluşturmak üzere çok çeşitli yöntemler denenmiştir: sürekli ışığa maruziyet (32,33), limbik sistemden GnRH salınımını engellenmesi(34-37), neonatal androjenasyon (38-41), ekzojen östrojen uygulanması(42), antiprogesterinlerin kullanımı(43), hipotiroidik sıçanlara HCG (human chorionic

gonadotropin) verilmesi (44) veya aromataz inhibitörlerinin kullanılması bunlardan bazılarıdır.

Letrozol oldukça spesifik ve güçlü bir nonsteroidal aromataz inhibitörüdür(28). Vücuttaki tüm dokularda östrojen biyosentezinde azalmaya neden olur(45). Kafalı ve ark.nın yaptığı çalışmada, sıçanlarda letrozol kullanımının hem testosteron, hem de LH seviyelerinde belirgin artışa ve androjen substratlarının östrojene dönüşümünün bloklanmasıyla ilgili androjen birikimine neden olduğu gösterilmiştir(46). Ayrıca FSH konsantrasyonunun yükselmesi, östrojen ve progesteron düşüklüğü görülmüştür. Bu hormonal profil PKOS'un değişik türlerdeki hormonal profili ile uyumludur(47). Letrozolün kolay ulaşılabilir olması, oral ve günde tek doz kullanılabilmesi, gonadotropin preparatlarına göre daha ucuz olması, hayvanlarda birçok yönden insan PKOS'una benzer tablo oluşturması nedeniyle son dönem yapılan hayvan modeli çalışmalarda PKOS oluşturmak için tercih edilmektedir (28,46,47). Buradan yola çıkarak dişi sıçanlar üzerinde yaptığımız çalışmamızda PKOS oluşturmak için letrozol tercih edilmiştir. Bizim çalışmamızdaki her iki tedavi grubundan alınan testosteron kan seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış olarak görüldü. 1.grubun kan östrojen seviyeleri kontrol grubuna göre düşük olmasına rağmen kan östrojen seviyelerindeki bu düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken uzun süreli letrozol kullanan ikinci grubun kan östrojen seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulundu. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu görüldü. Ayrıca sıçanların overlerinin histopatolojik incelemesinde polikistik hale gelmiş oldukları izlendi. Bu bulgular çalışmamızda uygun PKOS modelinin oluşturulduğunu kanıtlamış oldu.

Seks hormonlarının, oküler yüzeyin anatomik ve fonksiyonel yapısı üzerine lakrimal glandda, konjonktivada, goblet hücreleri ve bunların müsin içeriklerinde, meibomian glandları ve korneada değişikliklere yol açarak etki ettiği uzun süredir bilinmektedir(48-50). Bonini S. ve ark.nın yaptığı çalışmada hiperemi, artmış goblet hücre yoğunluğu, foliküler reaksiyon, mukus hipersekresyonu ve punktat keratopati ile ilişkili kaşınma, kuruma, kontakt lens intoleransı ve yabancı cisim hissi PKOS'u olan kadınlarda % 94 oranında görülmüştür(29). Bizim çalışmamızda ise goblet hücre sayılarının uzun süreli ilaç kullanan grupta kontrol grubuna ve kısa süreli ilaç kullanan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı tespit edildi. Goblet

hücrelerinin azalmış olması üst havayolundaki mukusun akışkanlığının ve yapısının değişmesine neden olmaktadır. Mukus yapısının değişmesi ise üst havayolunun silier hareketlerinde bozulmaya neden olabilir. Silier fonksiyonlarında bozulma olması klinikte bu hastalarda artmış üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarına, bu enfeksiyonların iyileşme sürecinde uzamaya ve havayollarının mikropartiküllerden temizlenmesinde bozukluğa yol açabilir. Mund E. ve ark.'nın, 1 yıldan uzun süredir kuru öksürüğü olan kadınlarda yapmış olduğu çalışmada, bu hastalarda bronkoalveolar lavajda CD4 lenfositlerinin arttığını bulmuşlardır(51). Bu artmış T helper lenfosit fonksiyonlarının bir sonucu olarak bu hastaların normal enfeksiyonlara aşırı reaksiyon verdiklerini tespit etmişler(51). Kronik öksürüğü olan bu hastaların menapoz döneminde olduğunu veya fertil çağda olanlarda ise infertilite, spontan düşük, irregüler menstrasyon gibi altta yatan bir hormonal bozukluğa işaret eden şikayetleri olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızı destekler niteliktedir. Bizim çalışmamızda da tüm larenkste lenfositten zengin yoğun bir inflamasyon mevcuttu. Solunum epitelinde özellikle inflamasyonun yoğun olduğu bölgelerde daha fazla olmak üzere silia kaybı tespit edildi.

İnsan larenksi steroid hormonlar için hedef bir organdır. Tuohimäki ve ark.(52) radiolabeled androjenleri kullanarak 51–75 yaş arası larengeal karsinoması olan hastalarda krikoid ve aritenoid kartilajlarda androjen reseptörlerini göstermişlerdir. Reiner ve ark.'ları(53) neoplastik larengeal dokuda otoradyografik olarak androjen ve östrojen α reseptörlerini bulurken progesteron reseptörlerini gösterememişlerdir. Buna karşın normal larengeal dokuda hiçbir reseptörün varlığını gösterememişlerdir. Yapılan birçok çalışmada hormonal etkilerden sonra ortaya çıkan ses değişikliklerinin de doğruladığı gibi insan larenksi, meme dokusu, endometrium ve prostat gibi sekonder bir seks organıdır(2). Schneider B.ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma göstermiştir ki menapoz döneminde sesteeki bozulma, azalmış östrojen ve rölatif olarak artmış androjen düzeylerine bağlı olarak oluşmaktadır(54). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde östrojenin seviyelerinin düştüğü ve androjen seviyelerinin yükseldiği bir hormon profili oluşturulmuştur.

Son dönemde yayınlanmış çalışmalarda bildirildiği üzere, hormon tedavisinin yan etkisi olarak seste birçok değişiklik meydana gelmektedir(55-57). Seks hormonlarının larenks üzerindeki lokal etkilerini anlayabilmek için bu hormonların

reseptörlerinin varlığının larenkste gösterilebilmesi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Schneider B. ve ark.nın (2) yaptığı çalışmada 15 kadavradan (9 erkek, 6 kadın) alınan vokal kordların immünohistokimyasal incelemesinde östrojen α , progesteron ve androjen reseptörleri larengial dokuda gösterilememiştir. Newman ve ark.(58)nın her iki cinsiyette kadavralarda yaptığı immünohistokimyasal çalışmada östrojen ve androjen reseptörlerini hem sitoplazma hem de nükleusta, progesteron reseptörlerini ise sadece sitoplazmada göstermiştir. Rios ve ark(1) vokal kord epitelinde özellikle bazal tabakadaki hücrelerde olmak üzere hem nükleus hem de sitoplazmada progesteron reseptörlerini gösterirken östrojen reseptörlerini gösterememişlerdir. Newman ve ark(58) 'nın aksine östrojen reseptörlerini göstermemelerini kendi çalışmalarına 15 yaş altı ve 40 yaş üstü kadınları dahil etmemiş olmalarına bağlamaktadırlar. Çünkü Newman ve ark(58) östrojen reseptörlerini sadece 15 yaş altı hastalarda bulmuştur.

Larenks üzerine östrojenin etkili olmasına rağmen reseptörlerinin net olarak gösterilememesi bu reseptörlerin farklı lokalizasyonda yerleşmiş olabileceğini düşündürmektedir(1). WU ve ark.(59) ise östrojen reseptörlerinin larenks intrinsek kaslarının içinde nöromuskuler sinapslarda bulunabileceğini savunmaktadırlar.

Caruso ve ark.'nın (55) çalışmasında hormon replasman tedavisi(HRT) almayan menapozal kadınlarda vokal kord epitelinde atrofi ve distrofi bulgularına rastlamışlardır. Bu bulguların HRT ile düzeldiğini görmüşlerdir. Bu sonuç vokal kord epitelinin hormonal dalgalanmalardan etkilendiğinin bir kanıtıdır. .

Ses değişiklikleri, çocukluktan ergenliğe ve yaşlılığa kadar hormonal etkilerin bir sonucu olarak meydana gelmektedir. 20 yıldan fazladır giderek artan sayıdaki yayınlarda seks hormonlarının kortikal, motor, nöral ve duyuşal süreçlerde etkileri olduğu gösterilmiştir. Higgins ve Saxman (60), ovarian hormon dalgalanmalarının nörotransmitter seviyelerini etkileyerek larengial kontrolü sağlayan motor ve duyuşal süreçleri değiştirdiğini öne sürmüşlerdir.

Literatürdeki çalışmalar larenksin seks hormonlarına yanıt verdiği konusunda hem fikir olmasına rağmen bunun tam olarak hangi mekanizmalarla olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. Çalışmalarda yoğun olarak reseptörler aranmış ve vokal kordlar üzerinde durulmuştur. Bizim ise çalışmamızda oluşturduğumuz hormon profilinin larenkste bölgesel olarak değil tüm larenkste etkiler oluşturduğunu

gözlemledik. Histopatolojik incelemelerimizde larenkste özellikle lenfositten zengin yaygın bir kronik inflamatuvar sürecin oluştuğunu gördük. İnflamatuvar sürecin larenksin hem skuamoz epitelinde hem solunum tipi epitelinde hem de lamina propriasında yoğun olarak ve lenfositten zengin olduğunu tespit ettik. Solunum tipi epiteldeki ve skuamoz epiteldeki inflamasyon her iki tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede artmıştı. Her iki tedavi grubu arasında ise solunum epitelindeki ve skuamoz epitelindeki inflamasyon açısından anlamlı fark bulunmadı.

Progesteronun klinik önemi vazodilatasyon, kanama ve epitel yüzeyinde lubrikasyonda değişikliklere yol açmasıdır. Progesteron hücre membranındaki su transportunu etkileyerek epitel yüzeyindeki lubrikasyonu etkileyen en önemli faktördür(61). Progesteronun mevcut mikrovasküler yatağı etkileyerek yeni damar oluşumunu uyardığı bilindiğinden bunun larenkste de etkili bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir (1). PKOS'ta progesteron seviyelerinin düşmüş olması hücre membranında su transportunun ve epitel lubrikasyonun bozulmasına ve bu da bizim lamina propriada bulmuş olduğumuz ödemin oluşmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Androjenlerin vücutta su ve tuz tutulumunu artırdığı, protein sentezini uyardığı, vaskülarizasyonu uyardığı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da lamina propriada kontrol grubuna göre her iki tedavi grubunda anlamlı derecede artmış vasküler dilatasyon tespit edildi. Tedavi gruplarının arasında ise istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Lamina propriada artmış inflamasyon mevcuttu ve her iki tedavi grubundaki inflamasyon kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu. Her iki tedavi grubu arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Lamina propria incelemelerimizde her iki tedavi grubunda artmış ödem mevcuttu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak bu artış anlamlı olarak bulundu. Ancak her iki tedavi grubu arasında lamina propria ödemi açısından anlamlı istatistiksel fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar artmış androjen düzeyine ve azalmış östrojen düzeyi nedeniyle ve Higgins ve Saxman(60) da yapmış olduğu çalışmada bildirdiği gibi bu hormonal dalgalanmaların nörotransmitter seviyelerini etkileyerek motor, nöral ve duyuşal süreçleri değiştirip bu yaygın etkilerin oluşmasını tetiklemiş olabilir. Tespit etmiş olduğumuz bu histopatolojik değişiklikler klinikte hastalarda sıkça görülen yutma

güçlüğü, boğazda takılma ve kuruluk hislerinin oluşmasına katkıda bulunuyor olabilir. Bu şikayetleri olan hastalarda hormon profillerinin incelendiği çalışmalarla bu bulgularımız desteklenebilir.

Akçam ve ark'.nın izole hipogonadotropik hipogonadizmli hastalarda yaptıkları çalışmada hastaların androjen tedavisi öncesi ve sonrasındaki ortalama vokal frekanslarına (OVF) bakmışlardır. Tedavi sonrasında OVF'ları normal düzeye gelmiştir(62).

Yayınlanan bir vaka sunumunda cinsiyet değişikliği nedeniyle her 2 ayda bir intramusküler olarak testosteron tedavisi alan bir bayan şarkıcının laringostroboskopik görüntüsü ve ses analizleri tedavi öncesi ve tedavi sonrası yapılmış ve hastanın ortalama ses frekansında anlamlı değişiklik bulunmuştur(63). Bayan hastalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi androjene maruz kalma androglotti oluşumuna sebep olur(64). 4 hafta testosteron kullanılması histolojik olarak tiroaritenod kas liflerinde hipertrofi ve hiperplaziye, epitelyal parakeratoza ve skuamoz metaplaziye ve seromüsinöz glandlarda hipertrofiye neden olurken bu değişimler 8 haftadan sonra kalıcı hale gelir(65). Bizim çalışmamızda, Talaat M. ve ark'larının(65) yaptığı bu çalışma ile uyumlu olarak skuamoz epitelde inflamasyonun her iki tedavi grubunda da kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olduğunu ancak iki tedavi grubu arasında anlamlı fark olmadığını gördük. Solunum epitelinde artmış psödostratifikasyon her iki tedavi grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştı ancak her iki tedavi grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Bu konuda ispatlanmış veriler olmamasına rağmen tespit etmiş olduğumuz epitel psödostratifikasyonu artmış androjen seviyelerinin kadın larenkslerinde prekanseröz süreçleri tetikleyebileceğini akla getirmektedir.

Daha önce bahsettiğimiz çalışmalar doğrultusunda literatür gözden geçirildiğinde seks hormonlarının, larenks üzerine farklı mekanizmalarla etkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu durum çeşitli larenks bozukluklarının anlaşılmasında ve tedavisinde önemlidir. Bu çalışmalardan ve bizim çalışmamızdan çıkan sonuçlar larengeal şikayetleri olan hastalarda hormon profilinin de gözden geçirilmesinin de gerekliliğini ortaya koymaktadır.

VI. ÖZET

Son yıllarda yapılan çalışmalarda larenksin seks hormonlarına yanıtı konusuna oldukça yoğunlaşmış olup bu konuda birçok teori öne sürülmektedir. Larenksin endokrin değişikliklere oldukça duyarlı bir sekonder seks organı olduğu kabul edilmektedir. Biz çalışmamızda üreme çağındaki kadınlar arasında sık görülen endokrinolojik bir hastalık olan PKOS'un larenks üzerine olan etkilerini histopatolojik olarak inceledik.

Çalışmamızı albino-wistar cinsi dişi sıçanlar üzerinde gerçekleştirdik. Sıçanların menstrüel sikluslarının kısa olması reproduktif siklusta oluşan çeşitli fizyolojik değişiklikleri göstermek için idealdir. Bu nedenle çalışmamızı tümü sağlıklı dişi olan 26 sıçan üzerinde gerçekleştirdik. Sıçanlar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba 42 gün süreyle günde bir kez 1ml p.o.salin verildi. İkinci gruba 21 gün süreyle günde bir kez 1mg/kg letrozol 1 ml salin içinde çözülerek p.o. verildi. Üçüncü gruba 42 gün süreyle günde bir kez 1 mg/kg letrozol 1 ml salin içinde çözülerek p.o. verildi. Tedavi sonunda sıçanlar sakrifiye edilerek larenks mukozasındaki değişiklikler histopatolojik olarak incelendi.

Mikroskopik olarak goblet hücre sayısı, lamina propria ödemi, lamina propriada vasküler dilatasyon, lamina propria inflamasyonu, skuamoz epitel inflamasyonu, solunum tipi epitelde inflamasyon, solunum tipi epitelde psödostratifikasyon ve solunum tipi epitelde silia kaybı incelendi. İncelemede goblet hücre sayısı uzun süre ilaç kullanan 3. grupta istatistiksel olarak azalırken ikinci grupta anlamlı değişiklik tespit edilmedi. Bu bulgu PKOS'un mukus yapısı ve özelliklerini değiştirdiği, bunun da üst e alt havayollarının enfeksiyonlara karşı olan savunma mekanizmasını etkileyebileceği düşünüldü. Her iki tedavi grubunda da lamina propriada yaygın ödem, inflamasyon ve vasküler dilatasyon istatistiksel olarak anlamlı düzeyde saptandı. Her iki tedavi grubunda hem solunum tipi epitelde hem de skuamoz epitelde istatistiksel anlamlı olarak inflamasyon görüldü. Tüm bu bulguların ışığında larenkste lenfositten zengin, kronik bir inflamatuvar sürecin mevcut olduğunu gösterdik. Bu kronik inflamasyon klinikte boğazda takılma hissi, yutma güçlüğü, kronik öksürük ve boğazda kuruluk gibi şikayetleri olan hastalarda etiyolojik nedenler araştırılırken hormonal değişikliklerin de göz önünde bulundurulması gerektiğini ortaya koydu. Ayrıca yapılan histopatolojik

incelemelerde solunum tipi epitelde psödostratifikasyon izlendi. Artmış psödostratifikasyon yüksek androjen düzeylerinin dişi larenkslerinde prekanseröz lezyonlara yol açabileceğini düşündürdü.



VII. SONUÇ

Çalışma Şubat – Nisan 2009 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi KBB kliniğinde 26 rat üzerinde gerçekleştirildi. Çalışma 3 grup altında incelendi. Olgular kontrol grubu (Grup I); 3 hafta ilaç tedavisi alan grup (Grup II) ve 6 hafta ilaç alan grup (Grup III) olarak değerlendirildi. Çalışma sonunda elde edilen veriler bir bütün olarak değerlendirildiğinde, larenks mukozasının PKOS'dan olumsuz yönde etkilendiği anlaşıldı.

- PKOS'un larenks epitelindeki goblet hücre sayısını ve silia sayısını azalttığını tespit ettik.
- PKOS'un larenkste lamina propriada ödemi, lamina propriada vasküler dilatasyonu, lamina propriada inflamasyonu arttırdığını tespit ettik.
- PKOS'un larenkste hem solunum tipi epitelde hem de skuamoz epitelde inflamasyona neden olduğunu gördük.
- PKOS'un larenkste solunum tipi epitelde artmış psödostratifikasyona neden olduğunu gördük.

Bizim sonuçlarımız ve literatür gözden geçirildiğinde larengeal hastalıkların etiolojisi araştırılırken hormonal hastalıkların da ayırıcı tanı da mutlaka düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamız hayvan modeli bir histopatolojik çalışma olup bu konuda yapılacak klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

VIII. KAYNAKLAR

1. Rios OA, Duprat Ade C, Santos AR: Immunohistochemical searching for estrogen and progesterone receptors in women vocal fold epithelia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008 Jul-Aug;74(4):487-93
2. Schneider B, Cohen E., Stani J. ve ark: Towards the Expression of Sex Hormone Receptors in the Human Vocal Fold. *Journal of Voice* Vol:21.No.4.pp. 502 – 507.
3. Cannina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprad.* 2003;18:2289-93.
4. Harris C, Cheung T. *PCOS Diet Book.* Thorsons Publishing, London, 2002; p:368.
5. Kiddy, D S et aL. Differences in clinical and endocrine features between obese and nonobese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 cases'. *Clinical Endocrine* 1989;213-220.
6. Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji.* 2. basım, Nobel Tıp Kitapevi s.329-330. İstanbul 2001.
7. Smith S. Polycystic Ovary Syndrome. *Postgraduate Obstetries&Gynecology* 2005; 25: 1-7.
8. Çimen A. Larenks anatomisi. *Anatomi, Uludağ Üniversitesi basımevi, Bursa,* 1995; Beşinci baskı:332-6
9. Kaya S. Larenksin anatomisi ve fizyolojisi. *Larenks Hastalıkları, Bilimsel tıp yayınevi Ankara,* 2002; Bölüm 1,2:19-75.
10. Graney D.O., Flint P.W., *Anatomy of the larynx/hypopharynx* In Cummings CW, Fredrickson JM, Harker LA, Krause CJ, Schuller DE, Richardson MA, editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 3'rd ed. St.Louis, Mosby, 1998; (8):1823-34
11. Ömür M., Dadaş B. Larenks. *Klinik Baş Boyun Anatomisi, Ulusal tıp kitabevi, İstanbul,* 1996; 1. cilt:101-25.
12. Gnepp DR. *Diagnostic Surgical Pathology of the Head and Neck.* 1st ed. Philadelphia: WB Saunders, 2001:1-78.

13. Rosai J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 9th ed. Toronto: Mosby Inc, 2004:335-48.
14. Sternberg SS. Histology for Pathologists. In: Mills SE, Fechner ER. Larynx and Pharynx. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1997:391-403.
15. Mills SE, Carter D et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. In: Kirchner JA, Carter D. Pathology of the Larynx. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:1007-31.
16. Sartor BM, Dickey RP. Polycystic ovarian syndrome and the metabolic syndrome. *Am J Med Sci.* 2005;330:336-42
17. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:781-5
18. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2006;61: 125-35
19. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003;24:633-67.
20. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81:19-25.
21. Saxton DW, Farquhar CM, Rae T, Beard RW, Anderson MC, Wadsworth I. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:695-9.
22. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1807-12
23. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18:671 -83.
24. Bhatia V. Insulin resistance in polycystic ovarian disease. *South Med J.* 2005 ;98 :903- 10.
25. Murray R.K., Mayes PA., Granner DK., Rodwell VW. Harper's in

- Biyokimyası, 22.baskı Barış Kitabevi konu: 49, s:630-631.
26. Murray R.K., Mayes PA., Granner DK., Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası, 22.baskı Barış Kitabevi konu: 51, s:656-665.
 27. Ercan M. Aygen, Züleyha Güzel, Tuncay Özgün: Polikistik over sendromlu infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda letrozolün kullanımı. Erciyes Tıp Dergisi 2007; 29(3): 195-200.
 28. Kilic-Okman T, Kucuk M, Altaner S. : Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate on ovarian follicles, endometrium, and hormone levels in the rat. Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1330-2.
 29. Bonini S, Mantelli F, Moretti C,: Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. Am J Ophthalmol. 2007 May;143(5):763-771. Epub 2007 Mar 23.
 30. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. Fertil Steril 2005;83:1343-1346.
 31. Singh KB.: Persistent estrus rat models of polycystic ovary disease: an update. Fertil Steril. 2005 Oct;84 Suppl 2:1228-34.
 32. Singh KB. : Persistent estrus: an experimental model of the polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol Surv. 1969 Jan;24(1):2-17.
 33. Lambert HH. Continuous red light induces PE without retinal degeneration in the albino rat. Endocrinology 1975;97:208-10.
 34. Ma YJ, Kelly MJ, Rönnekleiv OK: Pro-gonadotropin-releasing hormone (ProGnRH) and GnRH content in the preoptic area and the basal hypothalamus of anterior medial preoptic nucleus/suprachiasmatic nucleus-lesioned persistent estrous rats.. Endocrinology. 1990 Dec;127(6):2654-64.
 35. Edwards HE, Burnham WM, Ng MM, Asa S, MacLusky NJ.: Limbic seizures alter reproductive function in the female rat.Epilepsia. 1999 Oct;40(10):1370-7.
 36. Edwards HE, MacLusky NJ, Burnham WM.: The effect of seizures and kindling on reproductive hormones in the rat. Neurosci Biobehav Rev. 2000 Sep;24(7):753-62.

37. Prata Lima MF, Baracat EC, Simões MJ.: Effects of melatonin on the ovarian response to pinealectomy or continuous light in female rats: similarity with polycystic ovary syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2004 Jul;37(7):987-95. Epub 2004 Jun 22.
38. Arai Y, Yamanouchi K, Mizukami S.; Induction of anovulatory sterility by neonatal treatment with 5 beta-dihydrotestosterone in female rats. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1981 Apr;96(4):439-43.
39. Ota H, Fukushima M, Maki M.: Endocrinological and histological aspects of the process of PCO formation in the rat treated with testosterone propionate. *Tohoku J Exp Med.* 1983 Jun;140(2):121-31.
40. Jones HM, Vernon MW, Rush ME.: Systemic studies invalidate the neonatally androgenized rat as model for polycystic ovary disease. *Biol Reprod* 1987;36:1253-65.
41. Ota H, Wakizaka A, Fukushima M, Maki M. : Enhanced ovarian gonadotropin receptors in the testosterone induced pco in rats. *Tohoku J Exp Med.* 1986 Mar;148(3):313-25.
42. Mahajan DK.: Polycystic ovarian disease: animal models. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:705-32.
43. Sanchez-Criado JE., Sanchez A., Ruiz A.: Endocrine and morphological features of cystic ovarian condition in antiprogesteron RU486 in rats. *Acta Endocrinol (Copenh)*1993;129: 237-64.
44. Bagavandoss P, England B, Asirvatham A, Bruot BC.: Transient induction of PCO-like syndrome in immature hypothyroid rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;219:77-84.
45. Dowset M. Drug and hormone interactions of aromatase inhibitors. *Endocr Rel Cancer* 1999;6:181-5.
46. Kafali H, Iriadam M, Ozardali I, Demir N.: Letrozole-induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Arch Med Res.* 2004 Mar-Apr;35(2):103-8.
47. Baravalle C, Salvetti NR, Mira GA, Pezzone N, Ortega HH.: Microscopic characterization of follicular structures in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome in the rat. *Arch Med Res.* 2006 Oct;37(7):830-9.

48. Azzarolo AM, Eihausen H, Schechter J. Estrogen prevention of lacrimal gland cell death and lymphocyte infiltration. *Exp Eye Res* 2003;77:347-354.
49. Gao J, Lambert RW, Wickham LA: Androgen control of secretory component mRNA levels in the lacrimal gland. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;52:239-249.
50. Gollub Eg, Waksman H, Goswami S.: Mucin genes are regulated by estrogen and dexamethasone. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;217:1006-1014.
51. Ester Mund, MD; Birger Christensson, MD, PhD; Reidar Grönnberg, MD, PhD; and Kjell Larsson, MD, PhD, FCC: Noneosinophilic CD4 lymphocytic Airway Inflammation in Menopausal Women With Chronic Dry Cough. *Chest* 2005;127:1714-1721.
52. Tuohimaa PT, Kallio S, Heinijoki J.: Androgen receptors in laryngeal carcinoma. *Acta Otolaryngol* 91:149-154.
53. Reiner Z, Cvrtila D, Petric V : Cytoplasmic steroid receptor in cancer of the larynx. *Arch Otol Rhino Laryngol* 245:47-49.
54. Schneider B, van Tratsenburg M. Hanke G, Bigenzahn W, Huber J. Voice impairment in the menopause. *Menopause*. 2004;11:151-158.
55. Caruso S, Roccasalva L. Sapienza G, Zappala M, Nucifora G, Biondi S. Laryngological aspects in women with surgically induced menopause who were treated with transdermal estrogen replacement therapy. *Fertility Sterility*. 2000;74: 1073-1079.
56. Pattie MA, Murdoch BE. Theodoms D. Forbes K. Voice changes in women treated for endometriosis, and related conditions: the need for comprehensive vocal assessment. *J Voice*.1998;12:366-371
57. Lindholm P, Vilkmann E. Raudaskoski T Suvanto Luukkonen E, Kauppila A. The effect of postmenopause and postmenopausal HRT on measured voice values and vocal symptoms. *Maturitas*. 1997;28:47- 53.
58. Newman SR, Butler J, Hammond EH, Gray SD. : Preliminary report on hormone receptors in the human vocal fold. *J Voice*. 2000 Mar;14(1):72-81.
59. Wu KH, Tobias MI, Kelley DB. Estrogen and laryngeal synaptic strength in *Xenopus laevis*: opposite effects of acute and chronic exposure. *Neuroendocrinol* 2001;74:22-32

60. Higgins MB, Saxman JH. Variations in vocal frequency peiurbation acro", the menstrual cycle. *J Voice*. 1989;3: 233-243.
61. Richard C, Gao J, Brown N, Reese J. Aquaporin water channel genes are differentially expressed and regulated by ovarian steroids during the periimplantation period in the mouse. *Endocrinology* 2003;144(4):1533-41
62. Akcam T, Bolu E, Merati AL, Durmus C, Gerek M, Ozkaptan Y.: Voice changes after androgen therapy for hypogonadotropic hypogonadism. *Laryngoscope* 2004 Sep;114(9):1587-91.
63. Damroe E.: Quantifying the impact of androgen therapy on female larynx. *Auris Nasus Larynx* 36(2009) 10-112.
64. Furst-Recktenwald S, DoIT HG, Rosanowski F. Andraglottia in a young female adolescent with congenital adrenal hyperplasia and 21-hydraxylase deficiency . *J Ped Endo Met* 2000;13:959-62.
65. Talaat M, Talaat AM, Kelada I, Angelo A, Elwany S, Thabert H. Histological and histochemical study of effects of anabotic steroids on the female larynx. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1987;96:468-71.