

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
SİPROTERON ASETAT+ETİNİL ÖSTRADIOL TEDAVİSİ İLE,
METFORMİN İLE KOMBİNE SİPROTERON ASETAT+ETİNİL
ÖSTRADIOL TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU YAPAR TAŞKÖYLÜ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR.SEMİN FENKÇİ

DENİZLİ – 2009

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
SİPROTERON ASETAT+ETİNİL ÖSTRADIOL TEDAVİSİ İLE,
METFORMİN İLE KOMBİNE SİPROTERON ASETAT+ETİNİL
ÖSTRADIOL TEDAVİSİNİN OKSİDATİF STRES ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. BURCU YAPAR TAŞKÖYLÜ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR.SEMİN FENKÇİ

DENİZLİ – 2009

Doç. Dr. Semin Fenkçi danışmanlığında Dr. Burcu Yapar Taşköylü tarafından yapılan “Polikistik Over Sendromlu kadınlarda Siproteron Asetat+Etinil Östradiol tedavisi ile metformin ile kombine Siproteron Asetat+Etinil Östradiol tedavisinin oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması” başlıklı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN Prof. Dr. Ali Keskin

ÜYE Doç. Dr. Fulya Akın

ÜYE Doç. Dr. Belda Dursun

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

13....04/2010

Prof. Dr. Zeynep AYBEK
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANI

TEŞEKKÜR

Tezimi, hayatım boyunca bana sonsuz güven ve başarı duygusu aşılayan, daima desteklerini yanımda hissettiğim sevgili anneme ,babama ve kardeşime adıyorum...

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük katkısı bulunan, bana her türlü eğitim olanağı sağlayan, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma ve tezimin her aşamasında fikirleriyle destek olan Doç.Dr. Semin Fenkci'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık hayatımın acı, tatlı her anında yanımda olan eşim Dr. Özgür Taşköylü'ye en derin sevgilerimi ve teşekkürlerimi gönderiyorum.

Tezin tüm aşamasında yardımlarını esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Özer Öztekin, Doç. Dr. İ. Veysel Fenkci; Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Yrd. Doç. Dr. Yaşar Enli, Dr. Şahika Özen'e, Halk Sağlığı Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Mehmet Zencir'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez jürimde bulunan ve tezimin tamamlanmasında değerli fikirleri ile katkıda bulunan sayın hocalarım Prof.Dr.Ali Keskin'e ,Doç.Dr.Fulya Akın'a,Doç.Dr. Belda Dursun'a saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum .

Dr. Burcu Yapar Taşköylü

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
TANIM.....	2
TANI KRİTERLERİ.....	2
PATO FİZYOLOJİ.....	3
OKİDATİF VE ANTİOKSİDATİF SİSTEM	8
GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
BULGULAR.....	15
TARTIŞMA.....	24
SONUÇ.....	33
ÖZET.....	35
ABSTRACT.....	36
KAYNAKLAR.....	37

TABLÖLAR ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Tablo -1 PCOS ve kontrol hastalarının karşılaştırılması	15
Tablo -2 PCOS tanısı olan hastalarda insülin direnci olan ve olmayan grupların karşılaştırılması	16
Tablo -3 İnsülin direnci saptanan PCOS'lu hastaların tanı sırasında ve tedavi sonrası dördüncü ay değerlerinin karşılaştırılması	17
Tablo -4 İnsülin direnci saptanmayan PCOS'lu hastaların tanı sırasında ve tedavi sonrası dördüncü ay değerlerinin karşılaştırılması	18
Tablo -5 PCOS'lu hastalardan BMI< 25 olan olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılması	19
Tablo -6 PCOS'lu hastalardan BMI< 25 olan olgular ile BMI ≥ 25 olan olguların karşılaştırılması	19

ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

	Sayfa No
Şekil -1 MDA düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği	20
Şekil -2 GSH düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği	20
Şekil -3 SOD düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği	21
Şekil -4 MPO düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği	21
Şekil -5 MDA ile bel çevresi korelasyon grafiği	22
Şekil -6 GSH ile testosteron korelasyon grafiği	23
Şekil -7 SOD ile testosteron korelasyon grafiği	23

KISALTMALAR

PKOS	Polikistik over sendromu
ROS	Reactive oxygen species
SHBG	Sex hormone binding globulin
GSH	Glutathione
SOD	Superoxide dismutase
GSH-Px	Glutatyon peroksidaz
LH	Luteinizing hormon
GnRH	Gonadotropin releasing hormon
FSH	Follicle-stimulating hormon
OK	Oral kontraseptif
IGF-1	İnsulin like growth factor 1
IRS	İnsulin receptor subtrate
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
BMI	Body mass index
PUFA	Polyunsaturated fatty acid
MDA	Malonyldialdehyde
MPO	Myeloperoxidase
DHEAS	Dehydroepiandrosterone sulfate
NFkB	Nuclear factor kappa B
HOMAIR	Homeostasis model assessment of insulin
DM	Diyabetes Mellitus
IGFBP-1	İnsulin-like growth factor binding protein1
FGS	Ferriman-Gallwey skoru

GİRİŞ

Polikistik over sendromu; (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda görülen hiperandrojeminin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, overlerde polikistik görünüm ve oligo-anovulasyonla karakterize heterojen bir hastalıktır (1). Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %7'sinde görülmektedir (2). Polikistik over sendromlu hastalarda reproduktif sorunların yanı sıra; obezite, hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi, hipertansiyon ve artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. Bu komplikasyonların patogenezi net olarak aydınlatılamamakla birlikte artmış oksidatif stresin de rol oynadığına dair veriler bulunmaktadır (3).

Tüm aerobik hücrelerde reaktif oksijen radikalleri olarak bilinen süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit ve hidroksil radikaller oluşmaktadır. Reaktif oksijen radikallerinin (ROS) biyolojik sistemlere zarar vermelerine oksidatif stres denmektedir. Aerobik hücrelerde antioksidan sistemin de bulunması nedeniyle; oksidatif stress ROS üretimi ile inaktivasyonu arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Endojen antioksidanlar olarak glutatyon (GSH), süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GSH-Px) bulunmaktadır. Antioksidan sistemdeki dengenin bozulması aterosklerotik hastalıklarda ortak faktör olarak tespit edilmiştir (4).

Polikistik over sendromu patogenezinde insulin direnci belirgin rol oynaması nedeniyle tedavide insulin duyarlılığını artıran ajanlar kullanılmaktadır. Metformin glikoneogenezi ve glikojenolizi suprese ederek ve glikojen sentezini artırarak hepatik glukoz üretimini azaltmasının yanı sıra periferik dokuları da etkileyerek insulin direncini azaltmaktadır. Metforminin polikistik over sendromunda insulin direncini kırarak hiperandrogenemiye azalttığı ve reproduktif sorunlar üzerine de olumlu etki yaptığı gösterilmiştir (5).

Bu çalışmanın amacı; PKOS'lu hastalarda siproteron asetat + etinil östradiol tedavisinin yanına eklenecek olan metformin tedavisinin oksidatif stres üzerinde ne derecede etkili olduğunun belirlenmesidir.

GENEL BİLGİ

TANIM

1935 yılında Stein ve Leventhal; bilateral polikistik overler ile amenore, oligomenore, hirsutizm ve obezite arasında ilişki olduğunu tanımlamışlardır. 1980'lerin başlarında bu sendromun yalnızca over morfolojisi ile ilgili bir hastalık olmadığı; patogeneğinde insülin direncinin yattığı, kardiyovasküler sonuçların da eşlik ettiği sistemik bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Bu dönemden sonra patogeneзде rol oynayan, obeziteden bağımsız olan insülin direnci pek çok araştırmacının dikkatini çekmiştir.

Polikistik over sendromu; menstruel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi ve ovaryan değişikliklerle karakterize, insülin direncinin de rol oynadığı, endokrinolojik, metabolik ve kardiyovasküler olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojen bir hastalıktır (6). Polikistik over sendromu genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligomenore-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır.

TANI KRİTERLERİ

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 1)Oligo-anovulasyon
- 2)Klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3)Overlerde polikistik görünümün saptanması

Rotterdam konsensus kriterinden 2/3'si mevcut olanlarda PKOS tanısı konulur. PKOS tanısı konulmadan önce hastanın hiperprolaktinemi, hipotiroidi, nonklasik adrenal hiperplazi, over ve adrenal tümörler, Cushing sendromu olup olmadığı araştırılmalı ve bu tanılar ekarte edilmelidir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN PATOFİZYOLOJİSİ

Polikistik over sendromu etyopatogenezinde; genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, hiperinsulinemi rol oynamaktadır (7). Asıl neden bilinmemesine rağmen klinik özellikleri ile bağlantı kurularak birtakım hipotezler ortaya konulmuştur. Bunlar:

1. LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt
2. İnsülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi.
3. Hiperandrojenizm ve adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasındaki bozukluk.
4. İntraovaryan faktörler.

1-Primer nöroendokrin defekt:

Polikistik over sendromunda hipotalamus–hipofiz–over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Luteinizan hormon pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (8).

Polikistik over sendromu olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup; bunlar yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleridir. Luteinizan hormon hipersekresyonu PKOS için karakteristik bir özelliktir. Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş olan östradiol (E2); hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını artırarak LH 'nın pulsatil salınımının artmasına neden olabilir.

Luteinizan hormon ; teka hücrelerinde androjen sentezini düzenlerken, FSH granüloza hücrelerinin aromataz aktivitesini düzenler. Bu suretle androjenik prekürsörlerden ne kadar östrojen sentezleneceği belirlenir. Luteinizan hormon konsantrasyonu FSH'ya göre artarsa overler öncelikle androjen sentezlerler. PKOS' lu kadınlardaki artmış LH düzeyinin fazla androjen üretimininden sorumlu olduğu

söylenir. (9).Oral kontraseptif kullanılarak LH'nın supresyonu dolaşımdaki testosteron ve androstenedionun miktarını azaltır.

2-İnsülin direnci ve hiperinsülinemi

İnsülin direnci; glukozun hedef hücreleri olan kas ve yağ dokuları tarafından alımında azalma olarak tanımlanır. İnsülin direnci durumunda; dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen yeterli biyolojik cevap oluşmamaktadır. Son yıllarda PKOS etiyopatogenezinde en çok suçlanan neden periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuvar hiperinsülinemidir. Polikistik over sendromlu olgularda insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir (10). Polikistik over sendromlu obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan birçok çalışmada; aynı yaş ve ağırlıktaki kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; daha fazla insülin direnci ve hiperinsülineminin olduğu ve insülin direncinin sendromun yaygın bir özelliği olduğu gösterilmiştir (11).

İnsülin direnci; normal yanıtı sağlamak için gereken insülin düzeyinin normalden fazla olduğu bir durumdur. Bu durum pankreas beta hücrelerinden insülin salgısının artmasına ve kompensatuvar hiperinsülinemiye neden olur. Eğer beta hücrelerinin kompensatuvar yanıtı azalırsa göreceli ya da mutlak insülin yetmezliği ve sonucunda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM oluşur.

Genel olarak insülin direncinin nedenleri 3 grupta toplanabilir (12) :

- 1- Anormal hücre salgı ürünleri
 - a) Anormal insülin molekülleri
 - b) Proinsülin-insülin dönüşümündeki patoloji
- 2- Dolaşımda insülin antagonistlerinin bulunması
 - a) Kontrainsülinler hormonlarda artış
 - b) Anti-insülin antikorların varlığı
 - c) Anti-insülin reseptör varlığı
- 3- Hedef organ defekti
 - a) İnsülin reseptör bozukluğu
 - b) Reseptör sonrası bozukluğu

İnsülin direncinin mekanizması ne olursa olsun PKOS’ da insülin direnci; genellikle hiperandrojenizmin ve anovulasyonun ana yapısal nedeni olarak kabul edilmektedir. Hiperinsülinemi, PKOS’ da overleri doğrudan uyarak ya da dolaylı olarak LH salgısını uyarak androjen üretimini arttırmaktadır. Bununla beraber IGFBP-1 yapımını azaltarak, SHBG salgı ve salınımını engelleyerek de bu üretime katkıda bulunmaktadır. İnsülin; adrenal androjen sentezini de arttırmaktadır (13). İnsan overleri özgün insülin reseptörüne sahiptir (14). İnsulinin granüloza hücrelerinde doğrudan etkisiyle aromataz etkisini arttırması daha az belirgin, dolaylı etkisiyle FSH aracılı östradiol yapımını arttırması daha belirgindir (15).

İnsulinin etkileri (9) :

1. Direkt olarak ovaryan steroidogenezi uyarır.
2. Steroidogenezi uyarmada LH ve FSH ile sinerjik etki gösterir.
3. ACTH adrenal duyarlılığı artırır.
4. LH sentez ve pulsatesini artırır.
5. LH ‘ya teka hücre duyarlılığını artırır.
6. Adrenal ve ovaryal 17 alfa hidroksilaz ve 17–20 liyaz aktivitesini artırır.
7. İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düzeyini azaltır.
8. Ovaryan IGF–1 reseptörlerinde up regulasyon yapar.
9. Hepatik SHBG sentezini inhibe eder.
10. Ovaryan büyüme ve kist oluşumunda FSH ve HCG (human koryonik gonadotropin) ile sinerjik etki gösterir.

Öglisemik klemp tekniği ile PKOS’ da insülinle sağlanan glukoz taşınmasında bozukluk olduğu gösterilmiştir (16). Kas dokusu; insülin aracılı glukoz transportunun sağlandığı dokulardan biridir. Hiperandrojenemi kas dokusunu arttırmaktadır. Ancak beden kitle indeksi (BMI) oranları aynı olsa bile PKOS hastalarında sağlıklı popülasyona göre artmış insülin direnci saptanmaktadır (17). Bazal hepatik glukoz salınımı ve bu glukozu suprese etmek için salınan insülin miktarı obez PKOS hastalarında yüksektir (18).

İnsülin reseptörü, iki alfa ve beta dimer yapılarının birbirine disülfid bağları ile bağlandığı heterotetramerden oluşmaktadır (19). Alfa subuniti ekstraselüler olup, ligand bağlayıcı kısmı bulunmaktadır. Beta kısmı ise hücre içine doğru uzanmakta

olup, sitoplazmik kısmı tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. İnsulin reseptörü tirozin kinaz reseptör ailesine aittir. Reseptöre ligand bağlanması ile tirozin yapılarında otofosforilasyon olmakta ve intraselüler sinyal iletimi başlamaktadır (20). İntraselüler sinyal iletiminde rol alan insülin reseptör substratın 1(IRS-1) ve (IRS-2) intraselüler sinyal iletiminde rol oynadığı bilinmektedir (21). Protein kinaz C yolu ile insülin reseptörünün serine fosforilasyonu; insülin direncinin patogenezinde önemli rol oynamaktadır.

İnsülin direnci PKOS' lu kadınlarda kas ve yağ dokusunda daha belirgin olmak üzere aynı zamanda insülinin over dokusundaki azalmış duyarlılığı ile karakterizedir (22). Paradoks olarak teka hücreleri insüline karşı hassasiyetini korumakta ve hiperinsülinemi ovaryan fonksiyonları etkilemektedir (23). İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda; insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır. Hiperinsülinemi ile ilişkili olarak ovaryan androjen sekresyonu uyarılmakta ve anormal follikül gelişmekte; bu da disfonksiyonel ovaryan menstrüel aktiviteye yol açmaktadır (24). Hiperinsülinemi karaciğer tarafından sentezlenen iki önemli bağlanma proteininin sentezinin azalmasına yol açar. Bunlar insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein (IGFBP-1) ve SHBG'dir (25). IGFBP-1; IGF-1 ve IGF-2'yi, SHBG seks steroidlerini, özellikle androjenleri bağlar. Bu bağlayıcı proteinlerdeki azalma biyolojik olarak aktif olan serbest androjenlerin konsantrasyonunun artmasına yol açar. Hem IGF-1 hem de IGF-2; IGF reseptör yolu ile LH' nın stimüle ettiği androjen artışına neden olmaktadır. İnsülin teka hücrelerinden androjen üretiminde LH ile sinerjistik etki gösterir (26). İnsülin direncinin veya duyarlılığının gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Pratikte en sık kullanılan, açlık insülin düzeyi, açlık glukoz/insülin oranı ve OGTT (Oral glukoz tolerans testi) ile HOMA-IR'dır (Homeostasis model assessment of insülin resistance) (27).

3-Hiperandrojenizm ve insülin direnci

Polikistik over sendromdaki insülin direnci mekanizması; insülin reseptöründeki tirozinin serin fosforilizasyon ile sinyal iletiminde defekt olmasına bağlanmaktadır (28). İnsulin reseptöründeki serin fosforilizasyonun yanı sıra adrenal

ve overdeki P450c17c enziminde de serin fosforilasyonu olmakta; 17–20 liyaz aktivitesi ve androjen üretimi artmaktadır (29).

İnsulin serbest testosteron düzeyini artırmakta; bunu da iki mekanizma ile gerçekleştirmektedir. 1) Overden testosteron öncüllerinin (androstenedion) sentezini artırmaktadır. 2) Testosteron bağlayıcı globulin sekresyonunu azaltmaktadır.

Androjenler erkekte primer ve sekonder seks karakterlerinin, kadınlarda ise bazı sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur. Kadınlarda adrenal androjenler; kolesterolden kortizol sentezi sırasında yan ürün olarak ortaya çıkar. Overdeki androjenler ise östrojenin prekürsörleridir (30). Kolesterol, steroid biyosentezinde prekürsörüdür. Kolesterolün çoğu dolaşımdaki düşük dansiteli lipoproteinden sağlanır (31). Biyolojik olarak en önemli androjen testosteron ve metaboliti olan dihidrotestosterondur (32). Testosteron dolaşımda bağlı ve serbest olmak üzere iki formda bulunur. Testosteronun serbest formu biyolojik olarak aktiftir. Yaklaşık olarak % 98-99'u SHBG, kortizol bağlayan globulin veya nonspesifik albumin ve diğer proteinlere bağlı olarak bulunur ve biyolojik olarak inaktiftir. SHBG üretimi insülin ve BKI artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Östrojen zıt etkiye sahiptir. SHBG üretimini arttırır, serbest testosteron düzeylerini azaltır. Testosteronun ovaryan sekresyonu LH etkisi ile teka hücrelerinden olmaktadır. Adrenal androjen sekresyonu ise adrenokortikotropik hormon tarafından uyarılır (32).

4-İntraovaryan faktörler

Polikistik over sendromlularda; FSH' nın tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamamaktadırlar. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı anda gelişim paternine girmektedir. Folliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırmaktadır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile androjen sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi ise normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indüklemektedir (29).

OKSİDATİF VE ANTİOKSİDATİF SİSTEM

Serbest radikaller, dış yörüngelerinde bir ya da daha fazla sayıda eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküllerdir. Eşleşmemiş elektronlarından dolayı fazlasıyla reaktiftirler (33).

Reaktif oksijen türleri (ROS) ve serbest radikaller organizmada normal şartlar altında devamlı olarak oluşmaktadır. Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler. Biyolojik sistemlerdeki en önemli serbest radikaller oksijenden oluşan radikallerdir (süperoksit anyonu, hidroksil radikali OH·gibi). Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta gelişmiş olan savunma mekanizmaları “antioksidan savunma sistemleri” olarak bilinirler.

Hücre içi serbest radikal toplayıcı, süpürücü enzimler asıl antioksidan savunmayı sağlamaktadır. Bu enzimler; süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon-S-transferaz, glutatyon redüktaz, katalaz ve sitokrom oksidaz enzimleridir.

Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit Dismutaz enzimi süperoksidin, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizler. Bu enzim çok sayıda doku ve organizmada bulunur ve yüksek reaktiviteye sahip süperoksit radikalinin zararlarından hücreyi korur. Süperoksit Dismutaz'ın ısıya direçli ve katalitik olarak aktif olan metal kısmı bakırdır. Bu katalitik etkiyi histidindeki imidazol halkası ile etkileşerek gösterir, reaksiyon için gerekli olan protonlar imidazol halkasından sağlanır (34). Süperoksit Dismutaz aktivitesi; oksijen kullanımı yüksek olan dokularda fazladır ve doku parsiyel O₂ basıncı artışı ile artar. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından fazla miktarda süperoksit üretimi olmasına rağmen bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit düzeyleri düşük kalmaktadır.

Malonildialdehid (MDA)

Serbest radikaller, biyomoleküllerin lipid, protein, DNA, lipoproteinler, serbest amino grup asitler, nükleik asitler, karbohidratlar, enzimler ve bağ doku gibi önemli yapıları üzerine etki ederler (35).

Lipidler; biyolojik moleküler içinde reaktif oksijen türlerinin yıkıcı etkilerine en fazla maruz kalan moleküllerdir. Hücre membranı serbest oksijen radikalleri ile hızla reaksiyona girebilen çoklu doymamış yağ asitlerinden (fosfolipidler, glikolipidler, gliseritler ve steroller) oldukça zengindir. Membrandaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymamış bağları serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluştururlar. Poliansatüre yağ asitleri' nin (PUFA) oksidatif yıkımı "lipid peroksidasyonu"olarak adlandırılır ve oldukça zararlıdır. Bu şekilde meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür. Lipid peroksidasyonu; kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerleyerek; serbest radikaller için devamlı bir kaynak sağlar.

Malonaldialdehid oldukça reaktif bir dialdehit olarak; proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle inter ve intra-moleküler köprüler kurmakta böylece biyolojik moleküllerin yapılarında değişikliklere neden olmaktadır. Bu yapısal değişiklikler immun sistem tarafından tanınarak bir takım otoimmun cevapların ortaya çıkmasına yol açmaktadır.

Glutasyon (GSH)

Redükte glutasyon; glutamik asit, sistein ve glisin içeren bir tripeptiddir ve aktif bir sülfidril (-SH) grubuna sahiptir. GSH' nin büyük bir kısmı karaciğerde sentezlenmektedir. Vücutta enzimatik olmayan önemli bir antioksidan olan GSH, OH⁻ ve singlet oksijenin temizleyicisidir (36).

Organizmada serbest radikallerin oluşum hızı ile bunların ortadan kaldırılma hızı bir denge içerisinde ve bu durum oksidatif denge olarak adlandırılmaktadır. Serbest radikal oluşum hızında artma ya da ortadan kaldırılma hızında bir düşme bu dengenin bozulmasına neden olur. "Oksidatif stres" olarak adlandırılan bu durum özetle; serbest radikal oluşumu ile antioksidan savunma mekanizması arasındaki dengenin bozulması olarak tarif edilebilir.

Polikistik over sendromlu olgularda görülen hiperinsülinemi, insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun bir sonucu olarak uzun dönemde hipertansiyon, lipid anormallikleri, azalmış fibrinolizis ve vazodilatasyon, miyokard infarktüsü, Tip 2 DM ve endometrial kanser sıklığında artış izlenmektedir (32).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM ETKİLERİ

1.Obezite: PKOS’lu kadınlarda obezite yaygın bir durumdur ve obezitenin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi normal kişilerde de çok iyi bilinmektedir (37). Artmış yağ dokusu; özellikle visseral yağ dokusu, hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir (8). Obez PCOS’lu kadınlarda ,obez kontrollere göre LH ve androjen düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Polikistik over sendromlu kadınlarda insülin direncinin kilo verme veya ilaçlarla azaltılması metabolik anormalliklerin düzeltilmesinde etkilidir (38).

2. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus: Polikistik over sendromu artmış diyabet ve bozulmuş glukoz tolerans riski ile ilişkilidir ve insülin direncine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (39). Polikistik over sendromlu kadınların glukoz intoleransı yönünden araştırılmaları rutin olarak önerilmektedir. Genelde olguların açlık glukoz seviyeleri tipik olarak normal sınırlardadır. Polikistik over sendromlu kadınlarda glukoz intoleransının belirlenmesinde bazal ve 2. saat glukozla, uyarılmış glukoz seviyeleri; açlık glukoz düzeylerinden daha değerlidir (40).

3. HT ve vasküler disfonksiyon: Yapılan çalışmalarda PKOS’ lu kadınların hepsinde olmamakla birlikte azalmış vasküler kompliyans ve endotelyal disfonksiyon bulunmuştur (8). İnsülin direncini azaltıcı tedavilerin PKOS’ lu kadınlarda vasküler endotelyal disfonksiyonu düzeltebileceğine ait veriler bulunmaktadır (41).

4. Koroner ve diğer vasküler olgular: Birçok çalışmada PKOS’ lu kadınlarda artmış plazma trigliserid konsantrasyonu, artmış düşük dansiteli lipoprotein ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein ile karakterize anormal lipoprotein profili gösterilmiştir. Polikistik over sendromlu kadınlarda plazma aktivatör inhibitör–1 ve endotelin–1 seviyeleri artmıştır. Bütün bu anormallikler sonunda PKOS’ lu kadınlarda koroner arter ve diğer vasküler hastalıkların sıklığında artma ile birlikte; artmış mortalite ve morbidite söz konusudur. Metabolik bozukluklar artan androjen seviyelerinden daha çok; artan yağ dokusu ve insülin metabolizmasındaki bozukluklarla daha fazla ilişkili olarak görünmektedir (11).

6. Kanslerle ilişkisi: Polikistik over sendromlu kadınlarda endometriyal hiperplazi ve karsinom sıklığı artmıştır. Bu büyük oranda ovulasyon sonrası sekretuar endometriumda; progestronun indüklediği proliferasyon ve diferansiasyonun yokluğunda; endometriyal dokunun östrojen (özellikle östron) tarafından persistan stimölasyonu ile ilişkilidir (8).

GEREÇ VE YÖNTEM

OLGU SEÇİMİ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları ve Endokrinoloji kliniklerine başvuran 30 PKOS tanısı konulan hasta çalışmaya alınmıştır. Rotterdam konsensus kriterinden 2/3'si mevcut olanlarda PKOS tanısı konulması hedef alınmıştır. Buna göre; i) oligo-anovulasyon, ii) hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, iii) pelvik ultrasonografik (USG) olarak polistik overlerin görülmesi kriterleri değerlendirilmiştir. İnsülin sekresyonu veya aktivasyonunu ve lipoprotein metabolizmasını etkileyen ilaç kullanım öyküsü olanlar, hipertansiyonu, sigara içim, diyabeti, enfeksiyon hastalığı ve Cushing sendromu ya da androjen salgılayan tümörleri, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemiye içeren endokrinolojik hastalığı olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ultrasonografik ve hormonal olarak normal saptanan ve herhangi bir ilaç kullanım öyküsü olmayan hastalar arasından seçilen 20 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm olguların hastaneye kabulünden sonra ayrıntılı medikal öyküleri alınıp, genel fizik muayeneleri yapılmıştır. Olgu ve kontrol grubunun jinekolojik ve pelvik USG değerlendirmeleri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılmıştır. Olgu ve kontrol grubunda yaş, BKİ, bel çevresi (BÇ), bel/kalça oranı (BKO), sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB), Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru değerlendirilmiştir. Tüm hastalara OGTT, serumdan total testosteron, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS), luteinize hormon (LH), follikül stimule edici hormon (FSH), glukoz, insülin, trigliseride (TG), total kolesterol (TC), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) bakılıp; düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) seviyeleri Friedewald formülüyle saptanmıştır. İnsülin direnci homeostasis model assessment (HOMA-IR) skoruyla hesaplanarak belirlenmiştir (açlık insülin konsantrasyonu (mIU/L) x açlık glukoz (mmol/L)/22,5) (7). HOMA-IR skorunun 2.7 ve üzerinde saptanması insülin direncinin olduğunu göstermektedir.

Hasta ve kontrol grubunda tanı anında kan örnekleri alınarak oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Polikistik over sendromlu olgulardan insülin direnci saptanan olgulara siproteron asetat- etinil estrodiol tedavisine ek olarak 2x1 gr metformin eklenerek prospektif değerlendirilmeye alınmıştır. 4 ay sonrasında olguların biyokimyasal analizleri ve antropometrik değerlendirmeleri tekrar yapılmıştır.

BİYOKİMYASAL ANALİZLER

Malondialdehid (MDA) :MDA' nın serum düzeyleri Ohkawa metoduyla belirlendi (42). 0.50 ml serum 1.50 ml tiobarbiturik asid (%0.80), 1.50 ml asetik asid (pH 3.5, %20), 0.20 ml sodium dodesil sulfat (%8.10) ve 0.50 ml distile su ile karıştırıldı. Karıştırma işlemi sonrası, tüm örnekler ve standartlar 100 C de 1 saat ısıtıldı. Absorbans 532 nm de kayıt edildi ve MDA standartlarından elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Sonuçlar nmol/ml olarak belirtilmiştir.

Superoksid dismutaz (SOD) :Superoksid dismutaz (SOD) aktivitesi Winterbourn ve ark. metoduna gore belirlendi (43). Etanol ve kloroform ile karışım ve hemoliz sonrası, örnekler santrifüj edildi ve supernatant SOD aktivitesini belirlemede kullanıldı. 0.05 ml supernatant; 0.20 ml EDTA+NaCN, 0.10 ml nitro-blue tetrazolium (NBT) (1.50 mM), 0.05 ml riboflavin (0.12 mM), 2.60 ml fosfat tamponu (0.02 M) ile karıştırıldı. Reaksiyon karışımını içeren test tüpleri sallanarak karıştırılıp; oda sıcaklığında floresan altında 15 dakika bekletildi. SOD aktivitesi spektrofotometrik olarak; nitro-blue tetrazolium'un (NBT) 560 nm de spektrofotometrik olarak indirgenmesinin inhibisyonu değerlendirilerek saptandı. Sonuçlar U/gHb olarak verildi.

İndirgenmiş glutatyon (GSH) : GSH belirlenmesi Moron ve ark. tarafından belirlenen prosedürün modifiye şekliyle saptandı. (44). Deproteinasyon solusyonu (sodyum klorid, metafosforik asit, EDTA and distile su)ile hemoliz ve filtrasyon sonrası, 0.40 ml filtrat 1.60 ml Na₂HPO₄ (0.30 M) solusyon ve 0.20 ml Ellman

reaktifi (DTNB; dithiodinitrobenzoik asit, sodyum sitrat, distile su) ile karıştırıldı. Absorbans 412 nm’ de kaydedilerek, sonuçlar $\mu\text{mol/gHb}$ olarak belirtildi.

Myeloperoksidaz (MPO): Myeloperoksidaz (MPO) aktivitesinin belirlenmesi için, Knigh ve ark. metodu kullanıldı (45). Kan örnekleri santrifüj edildi ve supernatant enzim aktivitesinin belirlenmesi için kullanıldı. 0.05 ml serum; H_2O_2 (%0.01) and o-dianizidine (%1) içeren 1.45 ml 100 mM fosfat tamponu ile karıştırıldı. MPO aktivitesi enzimin o-dianizidin indirgemesi özelliği temel alınarak saptanıldı. İndirgenmiş o-dianizidin düzeyi spektrofotometre ile 460 nm dalga boyunda saptandı. Sonuçlar U/L olarak verildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 10.0 paket program kullanılmıştır. Tüm veriler ortalama \pm standart sapma aralığında verilmiştir. İstatistiksel analizler Mann-Whitney, Wilcoxon testi ,tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ve Spearman korelasyon analizi kullanılarak yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmamızda 30 polikistik over sendromu olan hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmanın başlangıcında PKOS' lu hastalar ile kontrol grubu arasında antropometrik veriler ve biyokimyasal analizler arasındaki farklılık değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo-1'de gösterildi (Tablo 1).

Tablo –1 : PKOS ve kontrol hastalarının karşılaştırması

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=20)	p
Yaş (yıl)	23.70 ±6.60	23.80 ±4.80	AD
SKB (mmHg)	103.60 ±11.30	103.80 ±11.50	AD
DKB (mmHg)	70.90 ±9.30	73.20 ±10.70	AD
BMI (kg/m ²)	25.40 ±6.40	24.00 ±1.50	AD
BÇ(cm)	83.30 ±12.90	76.40 ±6.30	AD
FGS	15.60 ±8.70	5.40 ±1.30	0.00
Glukoz (mg/dl)	91.10 ±7.60	89.50 ±10.80	AD
İnsulin (µIU/ml)	10.70 ±7.00	6.30 ±1.70	0.01
HOMAIR	2.30 ±1.70	1.40 ±0.30	AD
T.kolesterol (mg/dl)	167.67 ±33.50	152.93 ±27.20	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	45.32 ±10.27	46.80 ±8.84	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	101.57 ±28.32	87.60 ±23.38	0.03
Trigliserid (mg/dl)	103.86 ±47.40	94.86 ±42.87	AD
Testosteron(ng/ml)	50.79 ±25.36	38.66 ±13.23	AD
SHBG(nmol/L)	36.81 ±39.11	35.03 ±18.62	AD
DHEAS(µg/dl)	254.64 ±110.19	241.42 ±107.21	AD
Ürik asit(mg/dl)	3.80 ±1.00	2.30 ±0.70	0.00
MDA(mmol/l)	2.73 ±0.42	2.39 ±0.38	0.00
GSH(µmol/gHb)	3.32 ±1.19	4.15 ±2.00	AD
SOD (U/gHb)	778.60 ±530.30	886.50 ±382.70	AD
MPO (U/L)	456.40 ±526.30	301.20 ±331.52	AD
FSH (Miu/ml)	5.70±1.60	7.20±1.35	0.00
LH (mIU/ml)	6.50±3.20	4.80±1.36	0.02
Östrojen (pg/ml)	56.50±8.42	43.60±9.92	AD

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.

Analizde; PKOS hastalarında kontrol grubuna göre FGS skorunda, insülin değerinde, LDL’de, ürik asit değerinde ve MDA’da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Ardından PKOS’lu hastalarda insülin direnci olan grup ile insülin direnci olmayan olgular birbirleriyle karşılaştırıldı (Tablo 2).

Tablo –2 : PKOS tanısı olan hastalarda insülin direnci olan ve olmayan grupların karşılaştırılması

	İnsulin direnci(-) PCOS (n=15)	İnsulindirenci(+) PCOS (n=15)	p
Yaş (yıl)	23.40±4.10	23.80±8.90	AD
SKB (mmHg)	101.50±10.20	106.70±10.40	AD
DKB (mmHg)	69.80±9.20	72.10±10.60	AD
BMI (kg/m ²)	22.30±4.30	29.50±5.40	0.00
BÇ (cm)	77.20±10.80	91.40±10.30	0.00
FGS	15.60±7.50	16.30±9.70	AD
Glukoz (mg/dl)	89.10±7.50	93.40±7.70	AD
İnsulin (µIU/ml)	6.70±3.20	15.30±8.60	0.00
HOMAIR	1.40±0.70	3.50±1.90	0.00
T.kolesterol (mg/dl)	171.50±37.90	163.93±26.10	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	46.20±9.32	43.70±11.50	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	106.40±29.32	96.50±27.45	AD
Trigliserid (mg/dl)	93.66±52.50	115.86±39.46	AD
Testosteron(ng/ml)	49.79±20.36	51.66±31.43	AD
SHBG(nmol/L)	43.80±43.50	27.30±31.10	0.01
DHEAS(µg/dl)	245.19±90.50	266.20±133.30	AD
Ürik asit(mg/dl)	3.40±1.20	4.30±0.92	0.01
MDA(mmol/l)	2.60±0.41	2.80±0.43	AD
GSH(µmol/gHb)	3.30±1.30	3.20±1.06	AD
SOD (U/gHb)	805.20±449.42	744.30±630.40	AD
MPO (U/L)	514.30±382.50	382.40±335.30	AD

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.

İnsulin direnci olan grupta beden kitle indeksi, bel çevresi, SHBG, ürik asit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında oksidatif stres enzim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Polikistik over sendromu tanısı alan 30 hastanın insülin direnci olan 15 tanesine metformin + Siproteron Asetat + Etinil Östradiol, diğer 15 PCOS'lu olguya sadece Siproteron asetat + etinil östradiol tedavisi verildi. Çalışmanın prospektif ayağında PKOS'lu olgularda verilen tedavilerin etkinlikleri karşılaştırıldı (Tablo 3,4).

Tablo –3: İnsulin direnci saptanan PCOS'lu hastaların tanı sırasında ve tedavi sonrası dördüncü ay değerlerinin karşılaştırılması

	Tanı sırasında	4. ay değerleri	p
SKB (mmHg)	106.50±11.50	98.70±8.80	0.00
DKB (mmHg)	72.50±10.40	66.60±7.40	AD
BMI (kg/m ²)	29.30±6.70	29.40±6.70	AD
BÇ (cm)	91.20±11.80	90.10±11.00	AD
FGS	17.80±9.70	13.60±9.70	0.03
Glukoz (mg/dl)	93.60±8.70	89.50±9.40	0.05
İnsulin (µIU/ml)	15.30±8.70	15.40±7.50	AD
HOMAIR	3.50±2.00	3.20±1.50	AD
T.kolesterol (mg/dl)	166.70±26.50	178.40±37.30	0.04
HDL kolesterol (mg/dl)	44.30±12.80	47.20±13.70	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	98.70±27.70	106.10±27.50	0.04
Trigliserid (mg/dl)	117.70±41.80	128.20±60.80	AD
Testosteron(ng/ml)	51.77±34.85	48.83±28.40	AD
SHBG(nmol/L)	30.10±34.94	32.10±34.50	0.05
DHEAS(µg/dl)	253.15±142.40	303.32±169.22	AD
Ürik asit(mg/dl)	4.20±0.94	3.90±1.03	AD
MDA(mmol/l)	2.80±0.45	1.14±0.64	0.00
GSH(µmol/gHb)	3.30±1.11	3.80±1.92	AD
SOD (U/gHb)	821.30±653.42	530.40±251.62	AD
MPO (U/L)	446.20±331.50	148.32±247.20	0.00

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.

Tablo –4: İnsulin direnci saptanmayan PCOS’lu hastaların tanı sırasında ve tedavi sonrası dördüncü ay değerlerinin karşılaştırılması

	Tanı sırasında	4. ay değerleri	p
SBK (mmHg)	100.20±10.30	98.70±7.40	AD
DKB (mmHg)	70.40±9.40	64.60±8.40	0.04
BMI (kg/m ²)	23.20±4.10	23.30±4.70	AD
BÇ (cm)	79.20±11.30	79.40±11.80	AD
FGS	14.50±5.60	14.40±6.50	AD
Glukoz (mg/dl)	91.70±6.40	89.40±7.30	0.04
İnsulin (µIU/ml)	7.10±3.40	6.40±2.30	AD
HOMAIR	1.50±0.86	1.30±0.57	AD
T.kolesterol (mg/dl)	177.40±33.40	192.70±35.20	0.04
HDL kolesterol (mg/dl)	47.30±10.20	51.40±13.30	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	111.70±28.40	120.40±30.35	AD
Trigliserid (mg/dl)	93.56±45.46	105.76±39.20	AD
Testosteron(ng/ml)	49.60±22.20	39.66±14.43	AD
SHBG(nmol/L)	39.20±40.10	71.80±68.70	0.00
DHEAS(µg/dl)	253.10±93.40	241.30±98.40	AD
Ürik asit(mg/dl)	3.37±1.10	3.17±0.72	AD
MDA(mmol/l)	2.74±0.45	1.10±0.26	0.00
GSH(µmol/gHb)	2.97±1.08	3.54±1.64	AD
SOD (U/gHb)	799.60±440.45	634.50±141.42	AD
MPO (U/L)	674.72±720.65	156.50±175.82	0.00

p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.

Tedavi ile oksidatif stresde gerileme olup olmadığı incelendi. Her iki grupta tedavi sonrasında tedavi öncesine göre MDA ve MPO enzimlerinde anlamlı azalma olduğu saptandı.

Sadece OK alan ve OK+ metformin tedavisi alan grupların verileri karşılaştırıldığında; dördüncü ay sonunda gerek biyokimyasal veriler gerekse de oksidatif stres göstergeleri açısından tedavi grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı izlendi.

Polikistik over sendromu tanısı alan hastalardan BMI<25 olan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bazal insulin değerleri arasında fark saptanmadı. BMI<25 olan PCOS'lu olgularda kontrol grubuna göre GSH'nın düşük olduğu saptandı. (Tablo 5).

Tablo –5: PCOS'lu hastalardan BMI< 25 olan olgular ile kontrol grubunun karşılaştırılması

	BMI<25 olan PCOS 'lu olgular (n=15)	Kontrol (n=20)	p
Glukoz (mg/dl)	90.53±5.87	92.00±13.80	0.70
İnsulin (µIU/ml)	7.71±3.64	6.60±2.00	0.36
HOMAIR	1.61±0.81	1.59±0.72	0.86
MDA(mmol/l)	2.67±0.46	2.36±0.40	0.53
GSH(µmol/gHb)	3.01±0.96	4.08±1.98	0.04
SOD (U/gHb)	775.78±434.69	883.21±343.54	0.43
MPO (U/L)	685.85±719.10	290.17±328.04	0.09

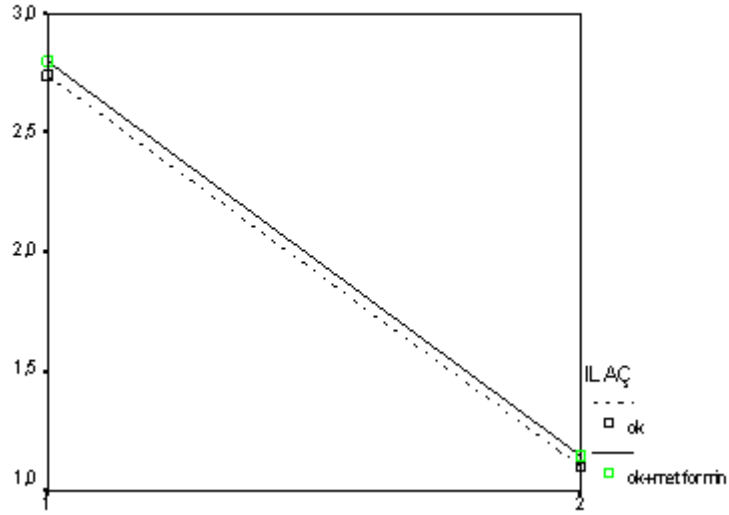
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.

Polikistik over sendromu tanısı alan hastardan BMI< 25 olan olgular ile BMI \geq 25 olan olguları karşılaştırdık. Obez polikistik over sendromlu olgularda zayıf polikistik olgulara göre bazal insulin düzeyi yüksek saptandı. Her iki grup arasında oksidatif stres göstergeleri arasında fark saptanmadı. (Tablo 6).

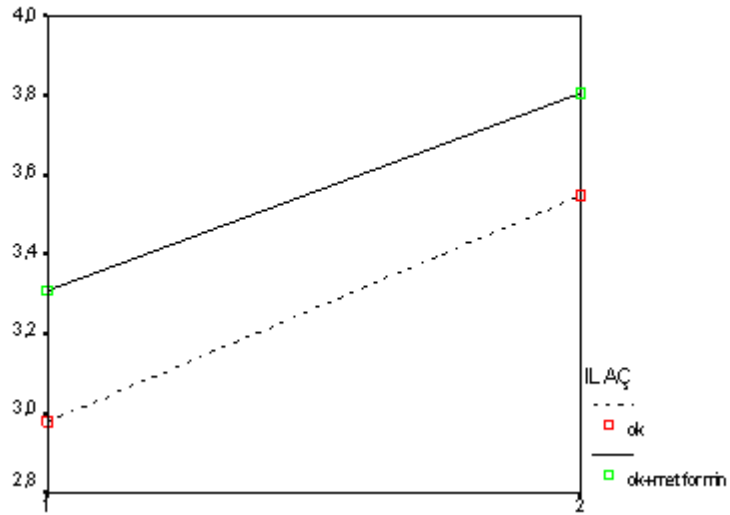
Tablo –6: PCOS'lu hastalardan BMI< 25 olan olgular ile BMI \geq 25 olan olguların karşılaştırılması

	BMI<25 olan PCOS 'lu olgular (n=15)	Kontrol BMI \geq 25 olan PCOS 'lu olgular(n=15)	p
Glukoz (mg/dl)	90.53±5.87	94.80±8.28	0.32
İnsulin (µIU/ml)	7.71±3.64	15.12±9.21	0.00
HOMAIR	1.61±0.81	3.42±2.19	0.00
MDA(mmol/l)	2.67±0.46	2.84±4.21	0.27
GSH(µmol/gHb)	3.01±0.96	3.27±1.22	0.22
SOD (U/gHb)	775.78±434.69	845.70±618.61	0.58
MPO (U/L)	685.85±719.10	434.98±324.93	0.47

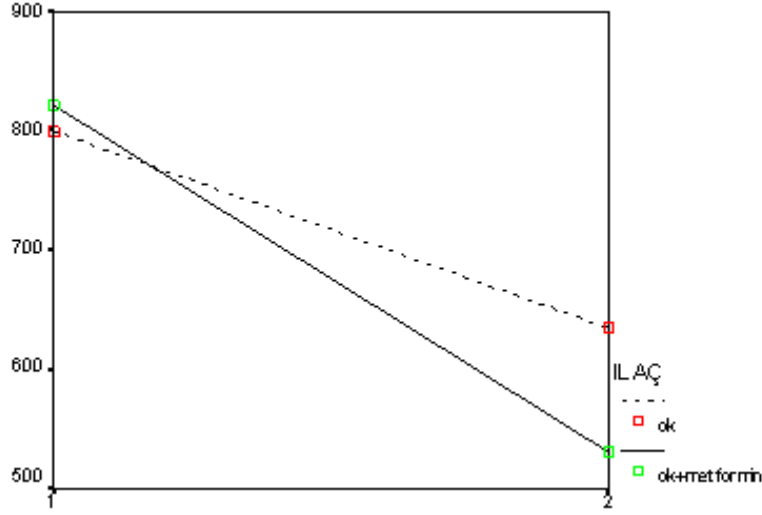
p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir. AD: Anlamlı değil.



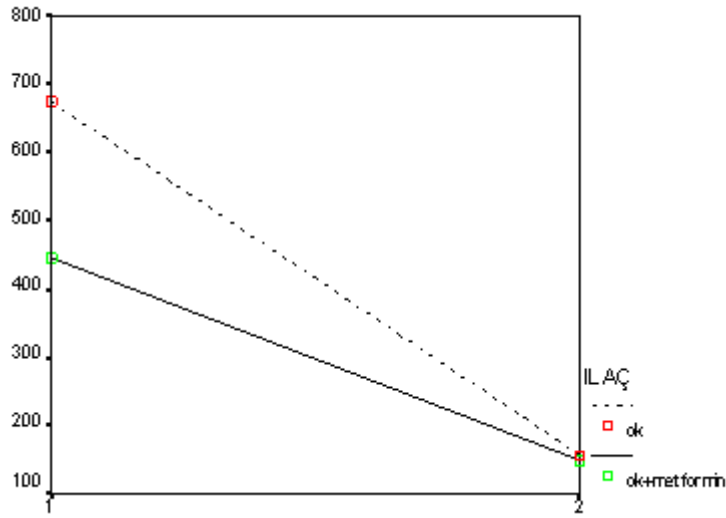
Şekil -1:MDA düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği
MDA: Malonildialdehit. ok: Oral kontraseptif.



Şekil -2:GSH düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği
GSH: Glutasyon. ok: Oral kontraseptif.



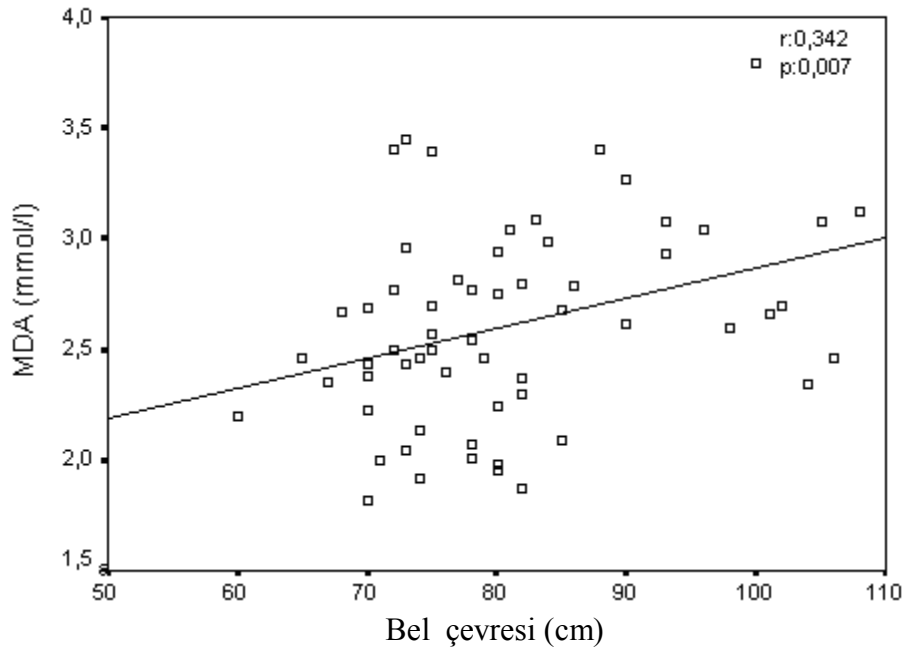
Şekil -3:SOD düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği
SOD: Superoksid dismutaz. ok: Oral kontraseptif.



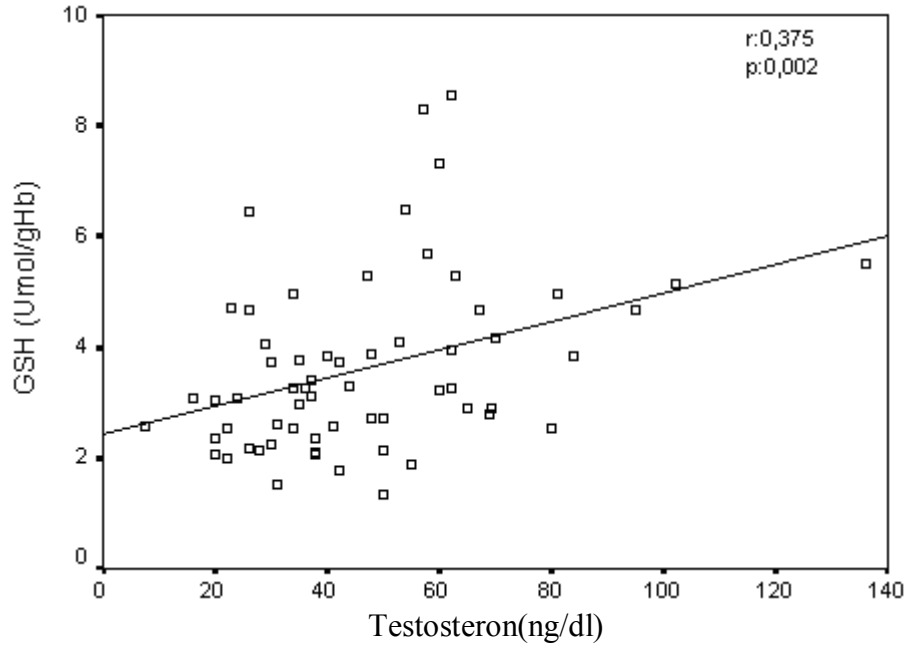
Şekil -4:MPO düzeyinin tedavi öncesi ve sonrası değişim grafiği
MPO: Myeloperoksidaz. ok: Oral kontraseptif.

Oksidatif stres göstergesi olan MDA düzeyi ile visceral obezitenin göstergesi olan bel çevresi ölçümü arasında pozitif bir ilişki saptandı. Bel çevresi ölçümü arttıkça, MDA düzeylerinde de artış görüldü (Şekil 4).

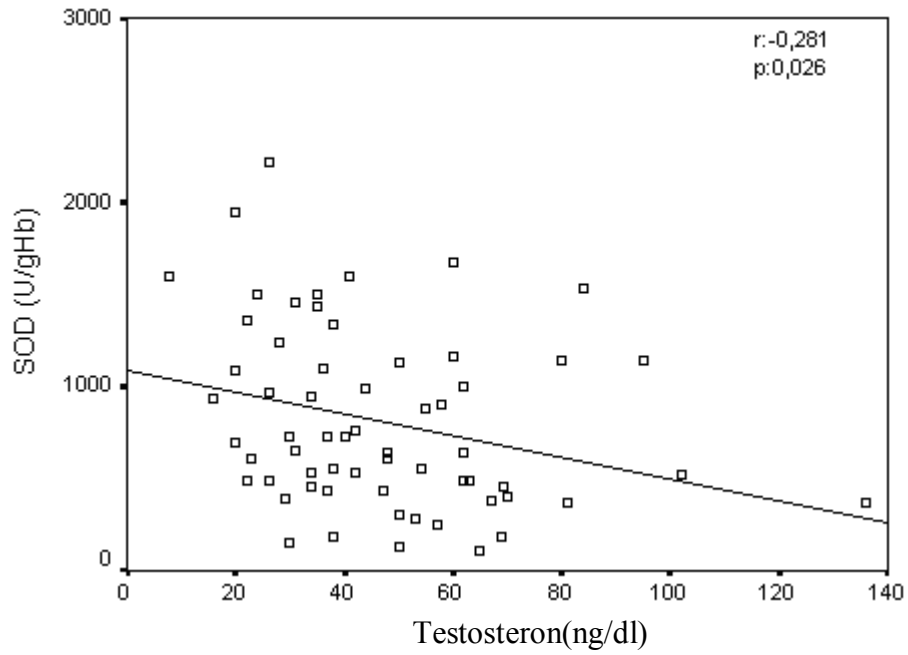
Antioksidan sistemin bir göstergesi olan GSH ile testosteron arasında pozitif bir ilişki, SOD düzeyi ile negatif bir ilişki saptandı.



Şekil -5:PCOS’lu olgularda MDA ile bel çevresi korelasyon grafiği
MDA: Malonildialdehit.



Şekil -6: PCOS'lu olgularda GSH ile testosteron korelasyon grafiği
GSH: Glutasyon.



Şekil -7: PCOS'lu olgularda SOD ile testosteron korelasyon grafiği
SOD: Superoksid dismutaz.

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu sık görülen bir endokrinolojik hastalık tablosu olup premenstruel kadınlarda hiperandrojenemi ve kronik anovulasyonla karakterizedir. Populasyonun %5–10 unda rastlanmaktadır. 1980’lerden bu yana polikistik over sendromu ile insülin direnci arasındaki ilişkinin gösterilmesi ile hastalık tanımlandırılması farklı bir boyut kazanmıştır. İlk defa Burghen ve arkadaşları Polikistik over sendromlu olgularda bazal ve glukoz ile stimule hiperinsülinemisinin aynı kilodaki olgulardan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir(46). Geçen bu süre içinde polikistik over sendromunda hiperinsülinemi ile metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığa yatkınlığın daha fazla olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.

Biz bu çalışmada; başlangıçta polikistik overli olgular ile yaş ve BMI’leri benzer sağlıklı premenopozal kadınları karşılaştırdığımızda; bazal insülin düzeyinde anlamlı yükseklik saptadık. HOMA-IR indeksi PKOS’lu olgularda 2.3 ± 1.7 kontrol grubunda 1.4 ± 0.3 bulundu. Muhtemel olgu sayısının düşük olmasına bağlı olarak veriler anlamlılık düzeyine ulaşmadı.

Andrea ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez polikistik over sendrom tanımlı hastalarda kontrol grubuna göre OGTT sırasında kan şekerleri yüksek tespit edilmiştir. Polikistik over sendromlu hastaların % 20 sinde bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır (47).

Bozulmuş glukoz toleransı olan premenopozal kadınların %10’unu, tip 2 diyabet tanısı almış postmenopozal kadınların %15’ini önceden PKOS tanısı almış kadınlar oluşturmaktadır (48).

Polikistik over sendromunda periferik insülin reseptörü düzeyindeki direncin postreseptör tirozin otofosforilasyonundaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir (28). İnsülin insülin reseptörleri üzerine bağlanarak ovaryel ve adrenal androjen sentezini provoke eder. Hiperinsülinemisinin düzeltilmesi PKOS’lu olgularda hızlı bir şekilde androjen düzeylerinde azalmaya neden olur (49). Bizim

olgularımızda adrenal hiperandrojeneminin göstergesi olan DHEAS düzeylerinde kontrol grubuna kıyasla anlamlılık saptanmadı. Çalışmalar DHEAS yüksek olan PKOS' lu olgularda insülin resistansının daha yüksek olduğunu göstermiştir (50). İnsulin düzeylerinin azaltılmasının DHEAS düzeylerinde de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (51).

Gerek zayıf gerekse obez PKOS' lu olgularda insülin direncinin varlığının kilodan bağımsız olabileceği gösterilmiştir (51).Bizim yaptığımız bu çalışmada vücut kitle indeksi yirmi beşin altında olan polikistik over sendromlu hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bazal insulin değerleri arasında fark saptanmadı.Bizim yaptığımız çalışmada polikistik over sendromundaki hiperinsulineminin obeziteden bağımsız olmadığı gösterildi.Zayıf polikistik over sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre antoksidan sistemin bir göstergesi olan GSH düzeyi düşük bulundu.

Polikistik over sendromlu olgular BMI<25 olan PCOS 'lu olgular ve BMI≥25 olan PCOS 'lu olgular olmak üzere iki gruba ayrıldı.Obez olan polikistik over sendromlu olgularda bazal insulin düzeyi yüksek saptandı.Oksidatif stres göstegeleri arasında fark saptanmadı.

Biz bu çalışmada yine son yıllarda insülin direncinin indirekt bir göstergesi olan serum ürik asit düzeyinin polikistik overli olgularda daha yüksek olduğunu gösterdik. İnsulin direnci muhtemel ürik asit renal atılım düzeyini etkileyerek, serum ürik asit konsantrasyonunu artırmaktadır (52).

Oksidatif stres, serbest radikal oluşumu ile oksidatif hasara karşı savaşan antioksidan sistem arasındaki dengenin bozulması sonucu oluşur. Serbest oksijen radikalleri birçok patolojik durumda doku tahribatının patogeneğinde, membran fosfolipidlerinin peroksidasyonu yoluyla rol alır (53). Böylece oksidatif stres; biyolojik moleküllerde değişime yol açmakta ve bu moleküller zamanla hücrelerde ve dokularda birikerek hasar oluşturmaktadır (54).

Oksidatif stres yaşlanmada, aterosklerozda, diyabette, iskemi-reperfüzyon hasarındaki patogeneizde vurgulanmıştır. Serbest radikal oluşumu ve antioksidan

koruyucu sistemler arasındaki dengesizlik sonucu oluşan oksidatif stresin; lipidler, proteinler ve nükleik asitler başta olmak üzere çeşitli biyomoleküller üzerinde geniş kapsamlı bir hasara yol açtığı bilinmektedir (55). Oksidatif stresin birçok önemli patolojik süreçte rol oynadığı, son zamanlarda yapılan araştırma ve yayınlarda gösterilmiştir. Oksidatif stresin yol açtığı hasar; hiperglisemi, hipertrigliseridemi, obezite ve hipertansiyon gibi metabolik sendromu oluşturan kriterlerin patogenezinde de önemli rol oynamaktadır (56).

Malonaldialdehid lipid peroksidasyon ürünlerinden biridir. Malonaldialdehid membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi intrinsik membran özelliklerini değiştirebilir. Bu etkiler MDA'nın niçin mutajenik, genotoksik ve karsinojenik olduğunu açıklar. Ayrıca MDA, MDA-asetaldehid ve MDA-Protein yapılarına karşı oluşan antikorlar otoimmün bir hasara neden olabilirler (57).

Bizim çalışmamızda polikistik overli olgularda serum MDA düzeyleri kontrol grubundaki olgulardan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Bu veri PKOS'lu olguların doğrudan yüksek oksidatif stres altında olduklarını desteklemektedir.

Serbest radikallerin sitotoksik etkileri mevcuttur. Serbest radikallerin arttığı durumda, hücre yaşamı antioksidan enzimler olan katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksid dismutazın aktivitesine bağlıdır (58). Hücresel yaşamın zarar görmesi lipid peroksidasyonunun da sonucudur. Hücrelerin antioksidan sistemle inkübe edilmeleri halinde biyolojik hasarın yavaşlatıldığı gösterilmiştir (59).

Bizim çalışmamızda PKOS' lu hastalar ve sağlıklı kontroller arasında lipid peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyinde farklılık saptandı. Sabuncu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SOD' un arttığı, GSH'ın azaldığı gösterilmiştir. Fenkçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise total oksidan stresin arttığı, antioksidan sistemin azaldığı gösterilmiştir.

Sabuncu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre PKOS' lu hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişmeden önce, oksidatif stresin arttığı ancak buna cevap olarak antioksidan düzeyinin yeterli yükselmediği gösterilmiştir. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda MDA, SOD düzeyleri yüksek bulunurken, antioksidan sistemin biyokimyasal belirteci olan GSH düzeyinin ise düşük olduğu saptanmıştır (60).

Reaktif oksijen molekülleri metabolizmanın toksik ürünleridir. Hidrojen peroksit içeren reaktif ürünler, hücresel fonksiyonları düzenlemede sinyal molekülü olarak görev yapar. Reaktif moleküllerin üretiminin artması veya eliminasyon kapasitesinin yetersiz kalması oksidatif stres olarak tanımlanır ve intraselüler iletim sistemindeki değişikliklere, bu da kronik inflamasyona ve insülin direncine yol açar. Reaktif moleküllerin artması c-Jun N terminal kinaz ve nükleer faktör KB (NFkB)' nin olduğu serine/treonin kinaz kaskatını aktive etmekte, bu suretle insülin reseptörü ve insülin reseptör substrat proteini içeren hedef dokularda fosforilasyon yapmaktadır. İnsülin reseptör substrat proteininin serin fosforilasyona uğraması, tirozin fosforilasyon kapasitesini azaltmakta, insülin reseptör substrate protein -1 in degradasyonunu artırmaktadır. Bu da oksidatif stresin neden olduğu insülin direncini açıklamada moleküler temel olarak gösterilmektedir. Bu teoriyle; antioksidan moleküllerin insülin duyarlılığı üzerine iyileştirici etkisi vurgulanmış olup, insülin direnci tedavisinde antioksidan sistemi kullanarak yeni bir yaklaşım önerilmektedir.

Polikistik over sendromlu olgularda artan androjen düzeylerinin ve obezitenin mevcut dislipidemiye katkısı olabileceği bildirilmiştir (61). Yine bu olgular hiperinsülinemik olgular olduğundan; hiperinsülineminin de dislipidemiye katkısının olabileceği üzerinde durulmaktadır. İlginç olarak suprese edilen androjen düzeylerinin lipid düzeylerinde düzelmeye neden olmaması; insülin direncinin daha ilintili bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (62). Bizim olgularımızda total testosteron düzeyleri yine kontrol grubunda 38 ± 13 ng/dl, PKOS' lu olgularda 50 ± 25 ng/dl olarak yüksek bulunmasına karşın, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

Oksidatif stres, ateroskleroz patogenezinde de yer almaktadır. Serbest oksijen radikalleri; lipoproteinlerin oksidatif metabolizmalarında yer alırlar. Serbest radikal

artması ile kolesterol biyosentezinde ve esterifikasyonunda artış olmakta, hücre kolestrilester hidrolizinde azalma olmakta, hücreden kolesterol çıkışı azalmaktadır. Tüm bu olaylar antioksidan sistem tarafından tersine çevrilmektedir. Çalışmamızda PKOS' lu olgularda serum LDL düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek saptadık. LDL kolesterol endotel hasarını oluşturan köpük hücrelerin gelişmesinde oksitlenmeye meyilli en önemli lipid fraksiyonu olarak bilinmektedir. Artan oksidatif stresle birlikte artan okside LDL düzeyleri bu olgularda artan ateroskleroz bir nedeni olarak gösterilebilir. Bizim olgularımızda; ortalama trigliserid düzeyleri PKOS' lu olgularda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bizim çalışmamızda TG ve HDL düzeyleri arasında fark saptanmamışken, Fenkçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, polikistik over sendromu olan hastalarda TG yüksek, HDL düzeyi düşük saptanmıştır. Bu veriler bize PKOS'lu olgularda lipid metabolizma bozukluklarının eşlik ettiğini göstermektedir. Bu olgularda yaşam süreci içinde artan kardiyovasküler risk profilinin gelişiminde lipid metabolizmasındaki değişimlerin de etkisi olabilir. Vaka kontrollü çalışmalarda obezite faktörü devre dışı bırakıldığında dahi PKOS' lu olgularda lipid anormalliğinin varlığı istatistiksel olarak gösterilmiştir (3).

Polikistik over sendromlu hastalar ve kontrol grubu arasında BMI, testosteron, DHEAS açısından fark saptanmadı. Fenkçi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada polikistik over hastalarında kontrol grubuna göre testosteron ve DHEAS yüksek olarak saptanmıştır (3).

Biz çalışmamızda; PKOS' lu olgularımızda kontrol grubuna göre sistolik ve diyastolik kan basıncı arasında fark saptamadık. Çalışmalarda özellikle obez PKOS' lu olgularda artmış sistolik kan basıncı gösterilmiştir (63,64). Ancak çalışmamızda kontrol grubu ve PKOS' lu olgular BMI açısından farklılık taşımamaktaydı. Verilerimizi destekler nitelikte çalışmamızda insülin direnci varlığına göre PKOS'lu olgularda kan basıncı yönünden farklılık saptanmadı. 24 saat kan basıncı monitorizasyonu ve sol ventrikül kitlesi inceleyen çalışmalarda da PKOS' lu kadınlarda anlamlı fark saptanmamıştır (65). Yine yeni çalışmalar hipertansiyonun postmenopozal PKOS' lu olgularda ortaya çıktığını göstermektedir (44) .

Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS' lu olgularda insülin direncinin kilodan bağımsız olduğu gösterilmişti. Bizim yaptığımız çalışmada insülin direncinin kilodan bağımsız olmadığı saptandı. Biz olgularımızın insülin direnci varlığına göre iki grupta değerlendirdik. HOMA-IR indeksi 2.70 ve üzerinde olan olgular; insülin direnci olan PKOS' lu olgu olarak değerlendirildi (n:15). İnsülin direnci pozitif PKOS' lu olguların BMI ve bel çevresi düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. Visceral obezitenin bel çevresi ile tanımlandırıldığında insülin direncinin doğrudan bir göstergesi olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu olgu grubunu kendi içinde değerlendirildiğimizde; ürik asit düzeyinin insülin direnci pozitif olan olgularda yüksek olduğu gösterilmiştir. Yine bu olgularda seks hormon binding globulin düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Düşük seks hormon binding globulin düzeyinin insülin direncinin bir parametresi olduğu tanımlanmıştır. İnsülin hepatositlerden SHBG ve IGFBP-1' in sentezini azaltarak; biyolojik olarak aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest kısmında artış meydana getirir. SHBG üretimi insülin ve beden kitle indeksinde (BKİ) artış ile azalır, böylece dolaşan biyolojik aktif androjen seviyesi artar. Bu da hiperinsülineminin, insülin direncinin ve obezitenin hirsutizm şiddeti ve gelişimi üzerindeki etkisini açıklar. Dolayısıyla obez PKOS' lu hastalarda SHBG düzeyi daha düşük saptanmaktadır. İnsülin seks steroidlerinden daha ziyade SHBG üretiminin regülatörüdür (66). Östrojen ise zıt etkiye sahiptir; SHBG üretimini arttırır, serbest testosteron düzeylerini azaltmaktadır. Bizim insülin direnci pozitif PKOS' lu olgularımızda; insülin direnci negatif PKOS' lu olgularımıza kıyasla , hem serbest testosteron hem de DHEAS değerleri yüksek saptandı ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Nitekim çalışmamızda hiperandrojenizm klinik göstergesi olarak PKOS' lu olgularda FGS skorunun daha yüksek olduğunu gösterdik. Ancak ilginç olarak gerek serum oksidatif stresi gösteren MDA düzeyleri arasında, gerekse antioksidan stresi gösteren SOD MPO, GSH arasında insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında farklılık görülmedi. Bu da bize sendromdaki oksidatif stress dışında başka faktörlerin de insülin direncini artırabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmada olguların prospektif değerlendirilmesinde insülin direnci pozitif olan (n:15) olguya metformin + Siproteron Asetat + Etinil Östradiol; insülin direnci yüksek saptanmayan (n:15) olguya da yalnızca Siproteron asetat + etinil östradiol

tedavisi başlandı. Tedavilerin akut etkileri dördüncü ayda değerlendirildi. OK+metformin alan olgularda klinik hiperandrojeneminin göstergesi FGS skorunda anlamlı azalma saptandı. Total testosteron düzeylerinde tedavi süresince anlamlı farklılık saptanmadı. Buna karşın seks hormon binding globulin düzeyleri bu olgularda sınırda artış gösterdi. Klinik olarak FGS düzeyinde iyileşme görülmesinin serbest androjen düzeylerinde azalmaya bağlı olduğunu düşündürmektedir. Bu tedavi süresi içinde DHEAS ve ürik asit düzeylerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Olguların tedavi süresince glukoz düzeylerinde sınırda bir azalma olmasına rağmen insülin ve HOMA-IR indeksinde değişim saptanmadı.

Çalışma süresince serum MDA düzeyinde anlamlı azalma gösterildi. MDA düzeyinde anlamlı olarak azalmaya paralel olarak antioksidan bir enzim olan myeloperoksidazda da azalma görüldü. MDA düzeyindeki azalma artan oksidatif strese karşı MPO harcanmasına sekonder gelişmiş olabilir. Yine istatistiksel düzeyde anlamlı olmamakla birlikte SOD düzeyinde azalma izlendi. Artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite, artmış kardiyovasküler riskin göstergesi olarak görülmektedir (3).

Aruno ve ark çalışmalarda metformin tedavisi ile % 4.70 oranında bir kilo kaybı tanımladılar (67). Ancak bu çalışmada insülin ve açlık glukozu açısından çalışma sonunda anlamlı farklılık görülmemiştir. Metforminin büyük olasılıkla glukoneogenezi baskılayarak, insülin sensitivitesini artırarak etkili olduğu üzerinde durulmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu açısından etkinlikleri değerlendirildiğinde klomifenin bazı çalışmalarda üstünlüğü gösterilmişken (68) bazı çalışmalarda klomifen ve metforminin ovulasyon ve gebelik oluşumu üzerine etkilerinin aynı oranda olduğu gösterilmiştir (69). 2009 yılında metforminin PKOS hastaları üzerine kilo verdirici etkisinin değerlendirmek için 649 PKOS olgusunun verileri bir meta analizde incelendi. Bu derlemede fazla kilolu veya obez olan PKOS hastalarına verilen metforminin plasebo alanlara göre BKİ' da azalma yaptığı vurgulandı. Yüksek doz metformin alanların (>1500 mg), düşük alanlara (<1500 mg) göre daha fazla kilo verdiği gözlemlendi. Metforminin faydasının maksimum etkinliği için yüksek doz ve 8 haftadan daha uzun süre kullanılması gerektiği belirtilmiştir

(70). Bazı çalışmalarda ise kilo kaybının ovulasyonu artırıcı etkinliğinin başarısı üzerinde durulmaktadır (71).

Bizim olgularımızda; siproteron asetat + etinil östradiol tedavisine metformin eklenmesinin kilo kaybı üzerine ek bir etkisi görölmedi. Bizim çalışmamıza paralel olarak Dedeođlu ve ark. çalışmalarında OK tedavisine metformin eklenmesinin insülin sensitivitesini azaltmada ek bir yarar sağlamadığını belirtmişlerdir. (72).

Metformin ile Siproteron asetat + etinil östradiol tedavisi alan grupta tanı sırasında ve tedavilerinin dördüncü ayındaki değler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde FGS skorunda belirgin gerileme göröldü. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinde azalma ve antioksidan sistemin bir parçası olan MPO düzeyinde azalma saptandı.

Siproteron asetat + etinil östradiol tedavisi verilen insülin direnci olmayan PKOS sendromu olan hastaların tanı sırasında ve tedavilerinin dördüncü ayındaki veriler karşılaştırıldığında diyastolik kan basıncında, glukoz değlerlerinde azalma gösterildi. Total kolesterol düzeyinde ise artış saptandı. Metformin ile siproteron asetat + etinil östradiol tedavisi alan grupta olduğu gibi MDA ve MPO düzeyinde azalma saptandı.

Malonaldialdehid ile diğer parametreler korelasyon açısından incelendiğinde, lipid peroksidasyonunu gösteren MDA düzeyi ile bel çevresinin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.Viseral obezitenin göstergesi olan bel çevresi artışı, oksidatif stresi oluşturan MDA düzeyini arttırmaktadır. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada da bel çevresi ile MDA arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (73).

Süperoksit Dismutaz ile testosteron arasında negatif GSH düzeyleri ile testosteron düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. Hiperinsülineminin bir göstergesi olan hiperandrojenemide artış, antioksidan sistemin bir göstergesi olan SOD düzeyinde düşme oluşturmaktadır.

Sonuç olarak PKOS’ lu hastalarda oksidan durumda artış olduğu ancak antioksidan sistemin buna yeterince yanıt veremediği gösterilmiştir. Bu verileri netleştirmek için antioksidan tedavinin etkinliğini değerlendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

SONUÇ

1. Polikistik overli olgular ile yaş ve kiloca benzer sağlıklı premenopozal kadınları karşılaştırdığımızda bazal insülin düzeylerinde anlamlı yükseklik olduğu görüldü.
2. Çalışmada polikistik overli olgularda serum MDA düzeylerinin kontrol grubundaki olgulara göre daha yüksek olduğu görüldü.
3. PKOS' lu olgularda serum LDL düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek olduğu görüldü.
4. Çalışmamızda hiperandrojenizmin klinik göstergesi olarak PKOS' lu olgularda FGS skorunun daha yüksek olduğunu gösterdik. Ancak ilginç olarak gerek serum oksidatif stresi gösteren MDA düzeyleri arasında gerekse antioksidatif stresi gösteren SOD, MPO, GSH arasında insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında farklılık görülmedi. Bu da bize sendromdaki oksidatif stress dışında başka faktörlerin de insülin direncini artırabileceğini düşündürmektedir.
5. BMI<25 olan PCOS 'lu olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında bazal insülin değerleri arasında fark saptanmadı. Bu da polikistik over sendromundaki insülin direncinin obeziteden bağımsız olmadığını düşündürmektedir. BMI<25 olan PCOS 'lu olgular ile BMI≥25 olan olgular karşılaştırıldığında obez olan grupta insülin düzeyi yüksek saptandı ancak her iki grup arasında oksidatif göstergeler arasında fark saptanmadı.
5. Çalışma süresince serum MDA düzeyinde anlamlı azalma gösterildi.
6. Metformin ve Siproteron asetat + etinil östradiol tedavisi alan grupta tanı sırasında ve tedavilerinin dördüncü ayındaki değerler karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde FGS skorunda belirgin gerileme görüldü. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olan MDA düzeyinde azalma ve antioksidan sistemin bir parçası olan MPO düzeyinde azalma saptandı. MDA düzeyi ile bel çevresinin pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.
8. Metformin tedavisi alan grupta insülin direncinde gerileme ve kilo kaybı görülmedi.
7. İnsülin direnci olan grup ile insülin direnci olmayan grup arasında oksidatif stres göstergeleri arasında fark saptanmadı. Bu iki gruba dört ay sonra tekrar inceleme yapıldı ve tedavi ile oksidatif stres göstergelerinde azalma saptandı. Ancak her iki grup arasında fark saptanmadı.

8. İnsulin direncinde gerilememe görülememesi nedeniyle metforminin oksidatif stres üzerine olan etkileri yeterli değ erlendirilememiş olup ,uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda Siproteron Asetat+Etinil Östradiol tedavisi ile metforminle kombine Siproteron Asetat+Etinil Östradiol tedavisinin oksidatif stres üzerine etkilerinin karşılaştırılması

Dr. Burcu Yapar Taşköylü

Amaç:Polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık rastlanan endokrinolojik hastalıklardan biridir. Polikistik overlere neden olan mekanizmanın altta yatan insülin direnci olduğu pek çok yayında bildirilmiştir. Çalışmamızın amacı polikistik over sendromlu hastalarda oksidatif ve antioksidatif durumu değerlendirmek ve Siproteron Asetat+Etinil Östradiol tedavisinin yanına eklenecek olan metformin tedavisinin oksidatif ve antioksidatif stres göstergeleri üzerine olan etkisini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalına başvuran polikistik over sendromu tanısı almış 30 hasta ve 20 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı.PKOS tanılı hastalar iki gruba ayrıldı.

Bulgular:PKOS hastalarında kontrol gruba göre oksidatif stres göstergelerinde yükseklik mevcuttu. İnsulin direnci olan grup ile insülin direnci olmayan grup arasında oksidatif stres göstergeleri arasında fark saptanmadı. Bu iki gruba dört ay sonra tekrar inceleme yapıldı ve tedavi ile oksidatif stres göstergelerinde azalma hem metformin+oral kontraseptif hem de oral kontraseptif gruplarında gözlemlendi.

Sonuç:Siproteron asetat + etinil östradiol tedavisinin yanına metformin eklenmesinin oksidatif stres göstergelerinde ek bir düzelme yapmadığı görüldü.Ancak çalışmamızda metformin tedavisi ile insulin direncinde gerilemenin olmaması ve kilo kaybının görülmemesi üzerine metformin tedavinin etkileri net değerlendirilememiş olup, uzun dönem etkileri değerlendirmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Comparison of the effect of Cyproterone Acetate/Ethinyl-Estradiol Treatments with Metformin combined Cyproterone Acetate/Ethinyl-Estradiol Treatments on oxidant status in Women with Polycystic Ovary Syndrome

Burcu Yapar Taşköylü, MD

Objective: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most commonly seen endocrinopathy that affects the women of reproductive age. Several studies have reported that insulin resistance is the main underlying cause of PCOS. We aimed to determine oxidant and antioxidant status in women with polycystic ovary syndrome and evaluate the effect of metformin added to cyproterone acetate/ethinyl-estradiol treatments on oxidant and antioxidant status.

Materials and Methods: 30 women with PCOS and 20 healthy controls enrolled in the study who admitted to Internal Medicine Department of Pamukkale University Hospital. Women with PCOS divided into two groups.

Results: An increase in oxidant status was found in women with PCOS compared to controls. There was no difference in oxidant status between the PCOS groups with or without insulin resistance. The difference in oxidative stress parameters were evaluated after 4 months. Oxidative stress parameters were decreased both in metformin+oral contraceptives and oral contraceptives treatments groups.

Conclusions: There was no effect of metformin on oxidant status when added to Cyproterone Acetate/Ethinyl-Estradiol treatment. With metformin treatment, we did not see decrease in insulin resistance and weight loss, in order to see the long term effects of metformin in PCOS women further investigations are warranted.

KAYNAKLAR

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS 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.
2. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2434-2438.
3. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80:123-127.
4. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.
5. Bailey CS, Turner RC. Metformin drug therapy. *N Engl J Med* 1996; 334:574-579.
6. Kışnişçi H. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara 1996.
7. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50: 197-212
8. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223-1236.
9. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
10. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2003; 80: 259-261.

11. Tasaoula T, Caroline O, Gerord SC. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Rev* 2004;60:1-17.
12. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24:633-667.
13. Nestler JE, Clore JN, Strauss III JF, Blackard WG. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 180-184.
14. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61: 728-734.
15. Zhen S, Zakaria M, Wolfe A, Radovick S. Regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by insulin-like growth factor I in a cultured GnRH-expressing neuronal cell line. *Mol Endocrinol* 1997;11: 1145-1155.
16. Dunaif A, Futterweit W, Segal KR, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
17. G, Yen SSC. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2854–2886.
18. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PKOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of NIDDM. *Am J Med* 1995;98:33–39.
19. Kasuga M, Hedo JA, Yamada KM, Kahn CR. The structure of the insulin receptor and its subunits: evidence for multiple nonreduced forms and a 210 kD possible proreceptor. *J Biol Chem* 1982; 257:1032–1039.

20. Frattali AL, Treadway JL, Pessin JE. Transmembrane signaling by the human insulin receptor kinase. Relationship between intramolecular b subunit trans and cis autophosphorylation and substrate kinase activation. *J Biol Chem* 1992; 267:19521–19528.
21. Myers Jr MG, Sun XJ, White MF. The IRS-1 signaling system. *Trends Biochem Sci* 1994; 19:289–293.
22. Frank S. Polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med* 1995; 333:853–861.
23. Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2004;180:132-37.
24. Harborn L, Fleming R, Lyall H et al. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003; 361:1894–1901.
25. Norman RJ, Hickey T, Moran L et al. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004; 1266:225–232.
26. Iuorno MJ, Nestler JE. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:153–183.
27. Legro RS, Castracone VD, Kaufman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59: 141-154.
28. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96:801–810.
29. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl JMed* 1992; 327:157–62.

30. Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M. Endokrinoloji el kitabı. İzmir Güven&Nobel Tıp Kitapevleri, 2001:533-543.
31. Barnes RB. Adrenal dysfunction and hirsutism. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:827-835.
32. Nikolaou D, Gilling-Smith C. Hirsutizm. Current Obstet Gynecol 2005;15:174-182.
33. Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. FASEB J 1987; 1:358.
34. Flohe L, Otting F. Superoxide dismutase assays. Methods Enzymol 1984; 105:93-104.
35. Halliwell B. Free radicals and antioxidants. Nutr Rev 1994; 52:253-265
36. Beutler, E, Duron, O, Kelly, BM. Improved method fort the determination of blood glutathione. J Lab Clin Med. 1963; 61: 882-888.
37. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M. İnsülin, Leptin, IGF-1, and insulin dependent protein concetrations after insulin sensitising therapy in obese women with polycystic ovary syndrome(PKOS). Eur J Endocrinol 2001;144:509-515.
38. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome(PKOS): comparison between nonobese and obese adolescents. Clin Endocrinol Metab 2003;10:4682-4688.
39. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI. Screening for abnormal glucose tolarence in adolescent with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1017-1023.

40. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;1:99-109.
41. Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, and Whitcomb R. The insulin sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3299-3306.
42. Okhawa H, Ohishi N. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.
43. Winterbourn CC, Hawkings RE, Brian M, Carrel RW. The estimation of red cells superoxide dismutase activity. *J Lab Clin Med* 1975;85:337-342
44. Moron MS, Depierre JW, Mannervik B. Level of glutathione, glutathione reductase and glutathione-S-transferase activity in rat lung and liver. *Biochem Biophys Acta* 1979;82:67-78.
45. Knight KR, Zhang B, Morrison WA, Stewart AG. Ischaemia-reperfusion injury in mouse skeletal muscle is reduced by N-nitro-L-arginine methyl ester and dexamethasone. *Eur J of Pharmacol* 1997;332: 273-278.
46. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113–116.
47. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:499–507.
48. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a longterm follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505–513.

49. Murray RD, Davison RM, Russell RC. Clinical presentation of PKOS following development of an insulinoma: case report. *Hum Reprod* 2000;15:86–88.
50. Abbasi F, Kamath V, Rizvi AA. Results of a placebo-controlled study of the metabolic effects of the addition of metformin to sulfonylurea treated patients. Evidence for a central role of adipose tissue. *Diab Care* 1997;20:1863–1869.
51. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257–1266.
52. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab.* 2004; 19; 1-10.
53. Bianchi G, Solaroli E, Zaccheroni V. Oxidative stres and anti-oxidant metabolites in patients with hyperthyroidism: effect of treatment. *Horm Metab Res* 1999;31:620-624.
54. Halliwell B. Free radicals, antioxidants and human disease: curiosity, cause or consequence? *Lancet* 1994;344:721–724.
55. Akkus I. Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri. Konya: Mimoza Yayınları, 2000:1-132.
56. Laka HM, Laaksonen DE, Laka TA. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709–2716.
57. Tuma D.J. Role of Malondialdehit-Asetaldehit adducts in liver injury. *Free Radical Biology & Medicine* 2002; 32: 303-308.

58. Michiels C, Raes M, Toussaint O, Remacle J. Importance of Se-glutathione peroxidase, catalase, and Cu/Zn-SOD for cell survival against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; 17:235–248.
59. Wagner BA, Buettner GR, Burns CP. Vitamin E slows the rate of free radical-mediated lipid peroxidation in cells. *Arch Biochem Biophys* 1996;334:261–267.
60. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001;34:407–413.
61. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991;14:173–194.
62. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:1191–1197.
63. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arter Throm Vas Biol* 1995;15:821–826.
64. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;37:119–125.
65. Zimmerman S, Phillips RA, Wikenfeld C, Dunaif A, Finegood D, Ardeljan M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:508–513.
66. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin

Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:183-189.

67. Aruna J, Mittal S, Kumar S, Misra R, Dadhwal V, Vimala N. Metformin therapy in women with polycysticovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;87:237-241.
68. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network 2007 Clomiphene, metformin or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356:551–566.
69. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87:113–120.
70. Nieuwenhuis-Ruifrok AE, Kuchenbecker WK, Hoek A, Middleton P, Norman RJ. Insulin sensitizing drugs for weight loss in women of reproductive age who are overweight or obese: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15:57-68.
71. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sancho J, SanMillan JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6364–6369.
72. Haydardedeoglu B, Simsek E, Kilicdag EB, Bagis T. Metabolic and endocrine effects of metformin and metformin plus cyclic medroxyprogesterone acetate in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105:32-35.
73. Alejandro D. Bolzán, Martha S. Bianchi, Néstor O. Bianchi. Superoxide Dismutase, Catalase and Glutathione peroxidase activities in human blood. *Clinical biochemistry* 1997; 30:449-454.

