

Polikistik Over Sendromuna Multidisipliner Yaklaşım

Tuğba Elgün¹

Özet

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrogenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrogenemi gözlenir. PKOS'da en sık görülen hiperandrogenizm bulgusu hirsutizmdir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir. PKOS'un yönetiminde multidisipliner yaklaşımın önemi ise her geçen gün artmaktadır.

1 Dr. Öğr. Üyesi, Biruni Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı İSTANBUL, ORCID: 0000-0002-1311-6892, telgun@biruni.edu.tr

1. POLKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) NEDİR?

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınların üreme fonksiyonlarını etkileyen, oligoovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, yüksek prevalansa (%5-10) sahip heterojen bir endokrin-metabolik disfonksiyondur. Etiyolojisi belirsizdir ve patofizyolojisinde ve uzun vadeli metabolik sonuçlarında (metabolik sendromun erken gelişimi, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi) insülin direnci (IR) ile yakından ilişkilidir. PKOS, üreme çağındaki kadınları etkileyebilen hormon dengesizliğiyle ilgili bir dizi semptomdur. Overian hiperandrojenemi sendromu olarak da bilinmektedir. Ultrasonda androjen fazlalığı, over disfonksiyonu ve polikistik over morfolojisinin belirti ve semptomlarının bir kombinasyonu ile tanımlanır ve teşhis edilir. PKOS, çok sayıda büyüyen folikül, artmış yumurtalık stroması ve androjen hipersekresyonu gibi tipik bir yumurtalık morfolojisi ile karakterize edilir (1).

PKOS'un klinik belirtileri heterojendir ve hastanın yaşına göre de değişkenlik gösterir. Cinsel gelişimin çok erken aşamalarından yaşlılığa kadar kendini gösterebilen bu bozukluğun kadınlara yaşamları boyunca eşlik edeceği öne görülmektedir.

PKOS'un ne olduğunu daha iyi anlamak için PKOS'un nasıl tanımlandığını ve kategorize edildiğini bilmek önemlidir. Polikistik over/yumurtalık sendromu olarak adlandırılrsa da, PKOS birincil olarak yumurtalık kistleri olarak tanımlanmaz. Aksine, PKOS, üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı ile tanımlanır. Bu tanı ölçütleri, 1990'da Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH), Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve 2003'te Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından (olarak da bilinir) üç ayrı kez tanımlanmıştır. Rotterdam kriterleri) ve 2006'da Androgen Excess ve PCOS Society (AE-PCOS) tarafından. 2012'de NIH, PCOS için 2003 Rotterdam kriterlerini onayladı (Tablo 1) (2).

Tablo 1: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (2, 3).

Tanı Kriterleri	NIH 1990	ESHRE/ASRM (Rotterdam) 2003	AE-PCOS 2006	Rotterdam 2003'in NIH 2012'de Kabulüne Göre
<i>Hiperandrojenizm</i>	+	+	+	+
<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	+	+	+	+
<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>		+	+	+
	2/2 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli	2/3 gerekli
<i>PKOS'a benzerlik gösteren klinik tanuların dışlanması</i>	+	+	+	+

2012'de NIH konsensüs paneli PCOS'u sınıflandırmak için fenotipik yaklaşımı önerdi. Fenotip A (tam gelişmiş sendrom PCOS: HA+OD+PCO, hiperandrojenizm (HA) (klinik veya biyokimyasal), ovulasyon disfonksiyonu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PKO) (HA+OD+PCO) içerir. Fenotip B (PCO olmayan PKOS: HA+OD), hiperandrojenizm (HA) ve ovulasyon disfonksiyonunu (OD) içerir. Fenotip C (ovulatuvar PKOS: HA+PCO), hiperandrojenizm (HA) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir. Fenotip D (hiperandrojenik olmayan PKOS: OD+PCO), yumurtlama işlev bozukluğunu (OD) ve polikistik yumurtalıkları (PCO) içerir (Tablo 2). A tipi en şiddetli fenotiptir ve D en az şiddetli fenotiptir. A ve C tipleri en yaygın fenotiplerdir (2, 3).

Tablo 2: 2012'de NIH Konsensüs Paneli Sonrası Kategorize Edilen PKOS Fenotipleri (3).

Fenotip	<i>Hiperandrojenizm</i>	<i>Yumurtalık disfonksiyonu</i>	<i>Polikistik yumurtalık morfolojisi</i>
TİP A	+	+	+
TİP B	+	+	
TİP C	+		+
TİP D		+	+

2. NORMAL YUMURTALIK İLE PKOS YUMURTALIK FARKI

Normal durumda yumurtalıklar, fallop tüpleri, rahim, vajina kadınların ana üreme organlarıdır ve ömür boyu yumurta kaynağına sahiptirler. Bu yumurtalarda folikül adı verilen yapılar bulunur. Yumurtalıkların işlevini yerine getirmeye yardımcı olan seks hormonları, beynin tabanındaki hipotalamusun hemen altında bulunan hipofiz bezi tarafından üretilir. Böylece hipofiz bezi kan dolaşımına folikül uyarıcı hormonu (FSH) ve lüteinizan hormonu (LH) salgılar. Kan yoluyla, bu hormonlar olgunlaşmamış yumurtayı olgunlaştırmaya başlar ve foliküllerin büyümesi sağlanır (4).

Yumurtalar olgunlaştıkça, foliküller bir kadın seks hormonu olan östrojen salgılamaya başlar. Östrojen seviyesi eşik konsantrasyonunu geçer geçmez LH'nin etkisi ile yumurta serbest bırakılır. Bu süreç yumurtlama olarak bilinir. Serbest kalan yumurta daha sonra döllenme sürecinin meydana geldiği fallop tüpünden geçer ve kalan olgunlaşmamış foliküller eriyerek yok olur. Ancak PKOS durumunda, hipofiz bezi adet döngüsünü bozan biyokimyasal yıkım nedeniyle daha yüksek miktarda LH salgılar. O zaman olgun foliküller oluşmaz ve dolayısıyla yumurtlama gerçekleşmez. Bazı foliküller erimezler ve KİST olarak bilinen içi sıvı dolu kese benzeri yapılar oluştururlar. Çoklu folikül yapısı ile PKOS'un karakteristik görünümü ortaya çıkar. PKOS'da transvajinal ultrasonun tek bir görüntüsünde 2 mm ile 10 mm arasında 25 veya daha fazla folikül bulunabilir (Şekil 1) (5).



Şekil 1: Polikistik Yumurtalıklar (5).

Hiperinsülinemi, hem metabolik hem de üreme açısından PKOS'un patofizyolojisinde rol oynar. Hiperinsülinemi, antral foliküllerin gelişimini uyarır ve granüloza hücrelerinin FSH'ye duyarlılığını artırır, bu da folikül sayısında ve yumurtalık hacminde artışa yol açar (6, 27).

Yumurtalık steroidogenez disfonksiyonu, sitokrom p450c17 (CYP17)8 enziminin hiperaktivitesine bağlı olarak yumurtalık foliküllerinin tekası tarafından aşırı androjen üretimi ile karakterizedir. Klinik olarak steroidogenez disfonksiyonu, gonadal fonksiyonun değerlendirilmesine izin veren ve aşırı androjen sekresyonunun kaynağı olarak overi tanımlamanın en iyi yolu olan bir GnRH analog testi ile tanınabilir. PKOS'ta LH ve insülindeki artış, enzimatik bir aşırı ifadeye yol açarak, yerel parakrin faktörlerle birlikte foliküler gelişimi değiştiren daha fazla intraovaryan androjen üretimine yol açar. İn vitro çalışmalar, insülinin, normal ve PKOS'lu kadınlarda yumurtalık tekal hücreleri tarafından testosteron sentezi üzerinde LH ile sinerjistik olarak etki ettiğini ortaya koymuştur (7, 8, 28).

Artan foliküler kütle, bir parakrin etki yoluyla, primordiyal foliküllerin geri kalanının büyümesini başlamasını engeller. Bu, androjenik etkiye bağlı olarak apoptoz fenomeninde bir azalma ile ilişkili olarak, bu hastalarda folikül atım hızının düşmesine neden olur, bu da yumurtalık rezervini artırır. PKOS hastalarının, doğurganlık döneminde yumurtalık rezervinin serum belirteçleri olan anti-Müllerian hormon (AMH) ve inhibin B'nin PKOS'lu olmayan kadınlara kıyasla daha yüksek konsantrasyonlarda olacağını doğrular (9, 29).

3. PKOS'UN ÇOK YÖNLÜ DEĞERLENDİRİLMESİ

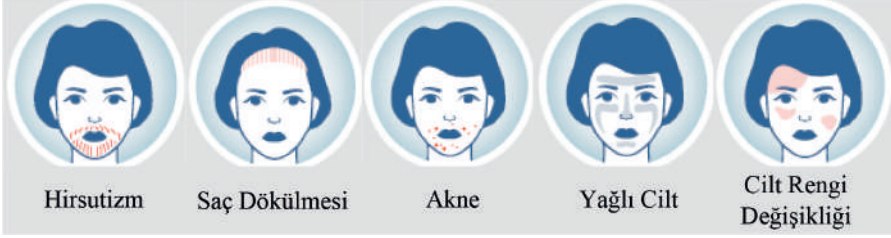
PKOS ile benzerlik gösteren belirti ve semptomlara sahip; hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi ve Cushing sendromu gibi spesifik bozukluklar, doğru bir PKOS teşhisi için ekarte edilmelidir. PKOS'un teşhis zorlukları nedeniyle, birinci basamak sağlık hizmeti sağlayıcıları, jinekologlar ve endokrinoloğun birlikte değerlendirilmesi önerilebilir (6, 10).

Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi sağlık riskleri taşıması nedeniyle son zamanlarda bir halk sağlığı problemi olarak ön plana çıkmaktadır(11).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma,vs) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite birlekteliği de %40-60 düzeylerinde görülmektedir. PKOS'li olgularda menstrüel siklusları sıklıkla düzensiz olmakla birlikte, %20 sıklıkta ise düzenli olabilir (Şekil 2) (12).

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst

abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsutizm olarak tanımlanır (13).



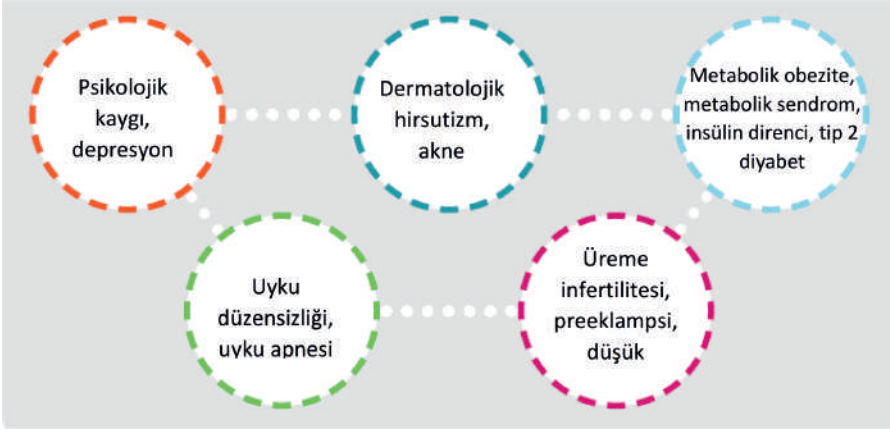
Şekil 2: Dermatolojik Özellikler (2).

Adet bozuklukları, adetinin tamamen olmamasından (amenore), adetinin 35 gün veya daha fazla gecikmesine (oligomenore) ve ağır kanamaya (menoraji) kadar değişebilir. Düzensiz adet dönemleri olan kadınların PKOS olma ihtimali yaklaşık %91'dir. PKOS'lu kişilerin steril (kısırlık) olma oranı normal overlere sahip bireylere göre 15 kat daha fazladır (Şekil 3) (14).



Şekil 3: Menstrüel bozukluklar (2)

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda biyokimyasal testlerle ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar değerlendirmesinde hiperandrojenemi gözlenir. Bu bulgulara ek olarak LH ve LH/FSH düzeylerinde artma gözlemlenebilir. %25-60 kadar olguda da insülin direnci ve hiperinsülinemi saptanabilir (Şekil 4) (15).



Şekil 4: PKOS, bir kadının hayatındaki birçok alanı etkiler

PKOS'tan etkilenen kadınlar, yaşamları boyunca önemli halk sağlığı etkileri taşıyan kronik hastalık riski altındadır (Tablo 3).

Ergenlik: Ergenlerde PKOS'u teşhis etmek zordur. PKOS ve puberte benzer özelliklere sahiptir. Bu benzerlikler; düzensiz adet döngüleri ve akneyi kapsamaktadır. Doğru bir teşhis için, ergenlerin PKOS için Rotterdam kriterlerinin üç unsuruna da sahip olması gerekir. Hiperandrogenemi, ergenlerde PKOS'un ana belirteçidir. Oligomenore veya amenore, ilk dönemden sonra en az 2 yıl boyunca mevcut olmalıdır. Adet düzensizliği olan ergenlerin %40'ında polikistik over vardır.

Üreme yaşı: Doğurganlık sorunları ve hirsutizm, üreme çağındaki kadınlar için birincil sorunlardır. İnfertiliteye, düzensiz adet döngülerine ve adet döngüsü sırasında ovulasyonun olmaması anlamına gelen anovulasyona yol açabilen androjen ve luteinize edici hormonların yüksek seviyeleri neden olur. PKOS'lu kadınlarda normal overlere sahip kadınlara göre gebeliğin neden olduğu hipertansiyon (preeklampsi) oranı üç ila dört kat daha fazladır. PKOS'lu kadınlarda endometrial kanser riskinde de önemli ölçüde artış vardır.

Geç üreme ile menopoza girme yaşı: Endometriyum kanserine ek olarak, PKOS'lu 54 yaş üstü kadınların önemli bir yumurtalık kanseri riskine sahiptir. PKOS'lu ileri yaş kadınlarda diyabet görülme oranı yüksektir. PKOS'lu kadınlarda yaş ilerledikçe artan metabolik ve kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak daha şiddetli hirsutizm de görülmektedir.



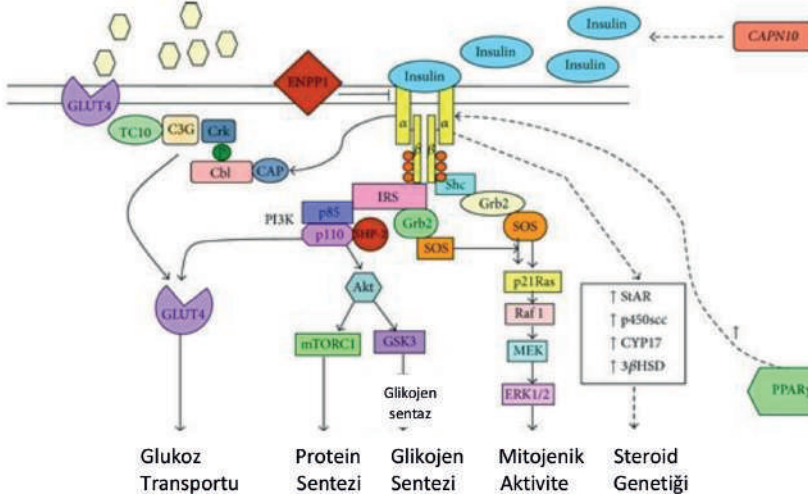
Tablo 3: PKOS'un Dönemlere Göre Hastalık İlişkisi (2).

3.1. PKOS'DA GENETİĞİN ÖNEMİ

PKOS'lu bireylerde normal overe kıyasla yaklaşık 6 kat daha fazla preantral folikül vardır. Bazı genlerin ekspresyonundaki bozukluk oosit kalitesinde bozulmalara neden olmaktadır. PKOS'a neden olmaktan sorumlu birçok gen vardır. Toplum içinde ve aile içinde ortaya çıkabilir. Kız kardeş veya anne gibi birinci derece aile öyküsünde bu durum varsa, PKOS geliştirme şansınız artar ancak garanti edilmez. Ailede PKOS öyküsü olmasa bile, bu duruma yol açabilecek başka risk faktörleri de olabilir. Farklı etnik kökenler arasında PKOS'daki kritik öneme sahip genlerdeki varyasyonlar; kadınlarda hiperandrojenizm, insülin direnci, düşük, tekrarlayan gebelik kaybı, endometrial reseptivite gibi sonuçlara neden olabilir (16).

Mutasyona uğramış genlerin ürünü olan modifiye proteinin kümülatif etkisi, kalıtım ve çevre gibi diğer çeşitli faktörlerle birlikte PKOS durumunda komplikasyonlara yol açar. Bu sendromun etiyolojisine birçok gen katılmıştır, ancak henüz tam olarak araştırılmamıştır. PKOS durumunda genlerdeki anormalliğin çoğunlukla steroidogenezini (steroid oluşumu), insülin etkisini ve salgılanmasını, gonadotropini kontrol eden sinyal iletim yollarını etkilediğini göstermektedir (17).

PKOS ile bağlantılı genler, seks hormonlarının üretiminden ve metabolizmasından sorumludur veya bozulmuş insülin işleviyle bağlantılıdır. PKOS'ta yer alan bazı genler: DENND1A, THADA, SHBG, FBN3, LHCGR, INSR CYP11A, StAR (Şekil 5) (16, 17) .



Şekil 5: PKOS'da Etkili Olan Metabolik Yollar ve Genler (IRS: insülin reseptörü substratı; Shc: Src homologu; PI3K: fosfatidilinositol 3-kinaz; Grb2/SOS: büyüme faktörü reseptörüne bağlı reseptör; MAPK: mitojenle aktive olan protein kinaz yolu; PIP3: fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfat; SHP-2: protein tirozin fosfataz içeren SH2 alanı; Akt: protein kinaz B; mTORC1: rapamisin kompleksi 1; GSK3: glikojen sentaz kinaz 3; Glut4: glikoz taşıyıcı tip 4; MEK: MAP kinaz kinaz; ERK1/2: hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz; StAR: steroidojenik akut düzenleyici protein; p450scc: P450 yan zincir bölünmesi; CYP17: sitokrom P450c17; 3βHSD: 3β-hidroksisteroid dehidrojenaz; CAP: c-Cbl İlişkili Protein; C3G: Crk SH3 bağlayıcı guanin nükleotit salma faktörü; ENPPI: ektoenzim nükleotit pirofosfat fosfodiesteraz; CAPN10: kalpain-10; PPARγ: peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptör gama).

3.2. PKOS'DA BESLENME VE DİYETİN ÖNEMİ

Diyetin PKOS'u kontrol altına alınmasına katkıda bulunan bir faktör olduğu bulunmuştur. Kişinin diyetindeki yağlar ve proteinler, kan dolaşımında şekere maruz kaldıklarında gelişmiş glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oluşturabilir. Bu bileşiklerin, diyabet ve kardiyovasküler hastalıkla bağlantılı olan artan vücut stresi ve inflamasyona neden olduğu bilinmektedir. PKOS hastalarının bulunduğu üzere metabolik sendrom, kardiyovasküler sorunlar ve diyabet olasılığı artmıştır. Bu nedenle, AGE'lere maruz kalmayı sınırlamak en iyisidir. Yağ ve protein oranı yüksek hayvansal kaynaklı gıdalar genellikle AGE açısından zengindir ve pişirme sırasında daha fazla AGE oluşumuna eğilimlidir. Buna karşılık, sebzeler, meyveler, tam tahıllar ve süt gibi glisemik indeksi düşük yiyecekler, pişirildikten sonra bile nispeten az AGE içerir (14, 15).

PKOS'a yol açan beslenme şekli obeziteye dolaylı olarak da diyabet hastası olmaya neden olur. Obezite, PKOS'un ana nedenlerindedir.

oksidatif stres süreci ve ürünleri enflamasyonu indükler ve şiddetlendirir. PKOS durumunda lipid peroksidasyon seviyesinin arttığını ve bu artışın BMI, insülin seviyesi ve kan basıncı ile pozitif bir korelasyona sahip olduğu bilinmektedir (19). PKOS'lu kadınlarda ayrıca azalmış sayıda antioksidan, glutasyon ve haptoglobin vardır. Bu durumlarda, oksidatif stres kaynaklı DNA hasarına karşı duyarlılık da artar. Oksidatif stres aynı zamanda kısırlık, endometriozis, anovulasyon ve oosit kalitesindeki bozukluklar gibi üreme sistemindeki pek çok anormallikte rol oynar (20).

İmmün homeostazın bozulması, PKOS patolojisi ile bağlantılıdır. Bağışıklık sistemi ve üreme arasındaki ilişki karmaşıktır. Gonad, sitokinlerin üretimi ve aktivitesi için gereklidir. Bağışıklık molekülleri, bağışıklık tepkisinde doğrudan rol oynar ve PKOS ile ilişkili birçok patolojik değişikliklerle bağlantılı çeşitli biyolojik işlevlere sahiptir. PKOS hastalarında immün moleküllerin ekspresyonunu tespit etmek, enflamatuvar durumlarını belirlemek ve uzun vadeli komplikasyonları değerlendirmek için kritik öneme sahiptir. Bununla birlikte, PKOS'ta immün hücrelerin veya immün düzenleyici moleküllerin klinik önemi ve altta yatan mekanizmaları bilinmemektedir (21). Yakın gelecekte, immün düzenleyici moleküllerin ve otoantikörlerin daha iyi anlaşılması, PKOS'un doğru yönetimini sağlamak için terapötik stratejiler geliştirmede kritik olacaktır (22).

3.4. PKOS VE MİKROBİYOTA İLİŞKİSİ

Mikrobiyota terimsel olarak vücudun farklı bölgelerinde yer alan mikroorganizma topluluklarını ifade etmek amacıyla kullanılmaktadır. Mikrobiyotayı oluşturan bakterilerin miktarı sayısal olarak, kendi vücut hücrelerimizden yaklaşık 10 kat daha fazladır. Mikrobiyota doğumdan itibaren üç yıl içinde erişkin dönemdeki mikrobiyotasının %90'ını oluşturur. Mikrobiyotayı belirleyen diğer %10'luk oranda en önemli faktör beslenme ve yaşam tarzıdır. Bireyin yaşı, coğrafik kökeni, doğum şekli, antibiyotik kullanımı gibi faktörler mikrobiyata çeşitliliğini belirleyen diğer çevresel faktörlerdir. Örnek ile açıklanacak olursa iyi ve sağlıklı bağırsak mikrobiyotasına sahip olmak; obezite riskini, insülin direncini, diyabet risklerini düşürmektedir. Bunların yanısıra bağırsak mikrobiyotasında yeterli ve doğru tür bakteri suşlarını bulundurmak; metabolik sendrom, sistemik inflamasyon, astım, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar, kolorektal kanser, huzursuz bağırsak sendromu (IBS), Crohn hastalığı risklerini de azaltacaktır (23, 24).

PKOS etyolojisinde özellikle bağırsak bakteri florasındaki bozulma şeklindeki değişimi kötü bir diyetle ortaya çıktığı ve bunun doğal sonucunda

da bağırsakta mukozal geçirgenliğin bozulmasıyla gram negatif bakterilerin sistemik dolaşıma geçişi mümkün olmaktadır. Bu geçişle immün sistem aktivasyonu sonrası insülin reseptör fonksiyonunu etkileyerek, serumdaki insülin seviyesini arttırır ve bu da ovaryen androjen üretiminde artışa neden olur. Bunun sonucunda normal follikülün gelişimi de engellenir. Dolayısıyla, Bağırsak Mikrobiyota Disbiyozisi (DOGMA) teorisi PKOS’da, anovulasyon/adet düzensizliği, hiper-androjenizm ve PKOS gelişmesini açıklayabilir. Mikrobiyota ile PKOS arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır (23, 25).

3.5. PKOS’DA GEBELİK

Gebelikte plasental hormonların gonadotropik sekresyonu yavaşlattığını varsayarsak, LH hipersekresyonunun ortadan kaldırılması gerekir ve bu açıdan gebelik PKOS üzerinde olumlu bir etkiye sahip olabilir. PKOS’lu hamile kadınların yüksek androjen, insülin ve trigliserit konsantrasyonları ile daha düşük adiponektin konsantrasyonları sonucunda fizyolojik IR’inde bir alevlenmeye neden olabileceği söylenebilir (26). Bununla birlikte gebelik, insülin direncinin (IR) fizyolojik bir durumu olduğundan, PKOS ve IR’li hastalarda gebeliğin, gestasyonel diyabeti tetikleyebilen önceden var olan insülin direncini ağırlaştırıcı bir faktör oluşturması muhtemeldir (27).

PKOS’lu gebe kadınların bir dizi komplikasyonu tanımlanmış olup, bunların arasında öne çıkanlar: gebeliğin ilk üç ayında daha yüksek oranda düşük, preeklampsi, gestasyonel diyabet, prematüre ve ölü doğumlar, makrozomi veya yaşlarına göre iri doğan çocuklar. Günümüzde PKOS ile yapılan çalışmaların büyük kısmı, tanı ve tedavisinin yanı sıra, PKOS taşıyan kadınların çocuklarının üreme ve metabolik fonksiyonlarını incelemeye odaklanmıştır. PKOS; gebelik, perinatal ve obstetrik patoloji riskini artırır. Bu nedenle, bu sendromun devam etmesini önlemenin bir yolu, hamilelik sırasında PKOS’lu annenin uygun şekilde yönetilmesidir (28).

3.6. PKOS VE KANSER İLİŞKİSİ

Araştırmalar, PKOS’un en sık rahim (endometriyal) kanseri olmak üzere yumurtalık kanseri meme kanseri ve pankreas kanseri ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Endometriyal kanser, Amerika Birleşik Devletleri’nde her yıl teşhis edilen 40.000’den fazla vaka ile kadınlarda en yaygın üreme malignitesidir. Endometrial kanserlerin yüzde doksanı, Tip I endometrioid (östrojene bağımlı) paternine sahipken, geri kalan %10’u Tip II karsinosarkomlardır. Endometriyal kanser ve PKOS arasındaki karmaşık ilişkiler birkaç yıldır bilinmektedir ve çalışmalar çoğunlukla; obezite, diyabet,

hipertansiyon, anovülasyon, daha önce doğum yapmama ve aile öyküsü gibi çoklu risk faktörlerini kapsamaktadır (30).

İnsülin direnci gösteren PKOS hastalarında sıklıkla androjen düzeylerinde, LH düzeylerinde ve serbest dolaşımdaki testosteronda artış gözlenir. Artan glikoz alımı hiperinsülinemi ile sonuçlanır, bu da insülin seviyelerinde bir artışa neden olur ve IGF1 ile birlikte androjeni serbest bırakan ve aktivitesini artıran teka hücrelerine etki eder. Bu, endometriyumdaki glikoz metabolizma yolunda bir hataya neden olabilir ve üretilen IGF1, kanserli hücrelerin çoğalmasına neden olabilir (31).

PKOS'lu kadınlarda, çoğu iyi prognoza sahip olmak üzere endometriyal kanser geliştirme riski yaklaşık 2.7 kat artırmaktadır. PKOS ve endometrial kanser arasındaki ilişki, anovülasyona bağlı olarak östrojene maruziyeti, progesteron etkisi ve hücre proliferasyonunu kontrol eden çeşitli gen anormallikleri ile açıklanmaktadır. Hem PKOS hem de yumurtalık kanseri, daha yüksek AMH varlığı ve daha yüksek antral folikül sayısı ile karakterize edilir. Endometriyal hiperplazi, PKOS'lu hastalar için onkolojik bir risk faktörüdür. Endometriyal hiperplazili kadınlarda LH hormonu reseptörlerinde artış olmaktadır (32).

PI3K/Akt/mTOR sinyal yolu PCOS ve yumurtalık kanserinde aktiftir. PKOS ve yumurtalık kanseri patogenezi ile ilişkilidir. mTOR bir serin/treonin kinazdır. Aktif olarak hücre büyümesine, çoğalmasına ve farklılaşmasına aracılık eder. mTOR aracılı sinyalizasyon sistemi, tip 2 diyabet ve kanser gibi hastalıkların ilerlemesinde rol oynar. PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu fosforilasyon ile çalışır. AKT doğrudan veya dolaylı olarak mTOR üzerinde çalışabilir. VEGF ve insülin gibi büyüme faktörleri, hücre büyümesini düzenleme sürecinde hücre yüzeyinde bulunan RKT ile birleşerek aktive eder. Etkinleştirilen RKT, sırayla Akt'ı etkinleştirir. PI3K/AKT sinyal yolunun PCOS'lu endometriyumda aşırı aktif olduğu artık bilinmektedir (Şekil 5) (33).

Yine insülin direnci olan obez bireylerde kalretikülin seviyeleri yüksektir. Kalretikülinin yumurtalık kanserinde de aşırı ifade edildiği bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde, kalretikülin öncüsünün ekspresyonunun fazla olduğu tespit edilmiştir. Kalretikülin ve PKOS arasında olası bir bağlantı olabilir. Kanser ile PKOS arasındaki ilişkiyi aydınlatacak geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (34).

KAYNAKLAR

1. Tomlinson, J. A., Pinkney, J. H., Evans, P., Millward, A., & Stenhouse, E. (2013). Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 13(3), 115–123. doi:10.1177/1474651413495571.
2. NIH. (2019). Polycystic Ovary/Ovarian Syndrome (PCOS) Underrecognized, Underdiagnosed, and Understudied. https://orwh.od.nih.gov/sites/orwh/files/docs/PCOS_Booklet_508.pdf. Erişim: 28.02.2023.
3. Héctor F Escobar-Morreale, Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):270-284. doi: 10.1038/nrendo.2018.24. Epub 2018 Mar 23.
4. Azziz, R., Marin, C., Hoq, L., Badamgarav, E., & Song, P. (2005). Health care-related economic burden of the polycystic ovary syndrome during the reproductive life span. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 90(8), 4650–4658. doi:10.1210/jc.2005-0628
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*, 19 (2004), p. 41
6. Saddick SY. Identifying genes associated with the development of human polycystic ovary syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2020;27(5):1271-1279
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. 2018;33(9):1602-1618
8. Tomlinson, J. A., Pinkney, J. H., Evans, P., Millward, A., & Stenhouse, E. (2013). Screening for diabetes and cardiometabolic disease in women with polycystic ovary syndrome. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*, 13(3), 115–123. doi:10.1177/1474651413495571.
9. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D. Anti Mullerian Hormone and Inhibin B in the Definition of Ovarian Aging and the Menopause Transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3478-83.
10. E. Khashchenko, M. Vysokikh, E. Uvarova, L. Krechetova, V. Vtorushina, T. Ivanets, M. Volodina, N. Tarasova, I. Sukhanova, G. Sukhikhç. Activation of Systemic Inflammation and Oxidative Stress in Adolescent Girls with Polycystic Ovary Syndrome in Combination with Metabolic Disorders and Excessive Body Weight. *J Clin Med*, 9 (5) (2020), p. 1399, 10.3390/jcm9051399
11. Hachey LM, Kroger-Jarvis M, Pavlik-Maus T, Leach R. Clinical implications of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Nursing for Women's Health*. 2020;24(2):115-126

12. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(12):4565-4592
13. M. Asuncion, R.M. Calvo, J.L. San Millán, J. Sancho, S. Avila, H.F. Escobar-Morreale. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*, 85 (2000), pp. 2434-2438
14. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev*, 30 (2020), pp. 97-105
15. National Institute of Environmental Health Sciences, 2015. "NIH Study Solves Ovarian Cell Mystery, Shedding New Light on Reproductive Disorders" <https://www.niehs.nih.gov/news/newsroom/releases/2015/may6/index.cfm>.
16. Panda PK, Rane R, Ravichandran R, Singh S, Panchal H. Genetics of PCOS: A systematic bioinformatics approach to unveil the proteins responsible for PCOS. *Genomics Data*. 2016;8:52-60
17. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal Programming of Polycystic Ovary Syndrome by Androgen Excess: Evidence from Experimental, Clinical and Genetic Association Studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1660-6.
18. Dăneasă A. , Cucolaş C. , Lenghel L.M., Olteanu D., Orăsan R., Filip G.A. Letrozole vs estradiol valerate induced PCOS in rats: glycemic, oxidative and inflammatory status assessment. *Reproduction*, 151 (2016), pp. 401-409
19. E. Rudnicka, K. Suchta, M. Grymowicz, A. Calik/Ksepka, K. Smolarczyk, A.M. Duszewska, R. Smolarczyk, B. Meczekalski. Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*, 22 (7) (2021), p. 3789, 10.3390/ijms22073789
20. Pantı AA, Shehu CE, Saidu Y, Tunau KA, Nwobodo EI, Jimoh A, et al. Oxidative stress and outcome of antioxidant supplementation in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2018;7:1667-1672
21. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: Physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1235-1316
22. Qi X, Zhang B, Zhao Y, Li R, Chang HM, Pang Y, Qiao J. Hyperhomocysteinemia Promotes Insulin Resistance and Adipose Tissue Inflammation in PCOS Mice Through Modulating M2 Macrophage Polarization via Estrogen Suppression. *Endocrinology* 2017;158:1181-1193.

23. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014;9(3): e92193 10.1371/journal.pone.0092193
24. Tremellen, K. and K. Pearce, Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA)—a novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome. Medical hypotheses, 2012. 79(1): p. 104-112.
25. Lindheim, L., et al., Alterations in Gut Microbiome Composition and Barrier Function Are Associated with Reproductive and Metabolic Defects in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Pilot Study. *PloS one*, 2017. 12(1): p. e0168390.
26. Abbott DH, Tarantal AF, Dumesic DA. Fetal, infant, adolescent and adult phenotypes of polycystic ovary syndrome in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol* 2009; 71: 776-84.
27. V. Yumiceba, A. Lopez-Cortes, A. Perez Villa, I. Yumiseba, S. Guerrero, J.M. Garcia-Cardenas, *et al.* Oncology and pharmacogenomics insights in polycystic ovary syndrome: an integrative analysis. *Front. Endocrinol.*, 11 (2020), Article 585130, 10.3389/fendo.2020.585130
28. Peker N, Ege S, Bademkiran MH, Aydin E, Karacor T, Obut M, et al. Can clomiphene citrate resistance be predicted by RDW-CV levels in infertile women with PCOS? *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2019;22(11):1463
29. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón-de-Guevara AH. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1923-30.
30. Cara JE, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-9.
31. Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3327-32.
32. Harinee Throwba P.K. , Lakshmi Unnikrishnan, Meghna Pangath, Karthick Vasudevan, Selvaraj Jayaraman, Min Li, Ashok Iyaswamy, Kanagaraj Palaniyandi, Dhanavathy Gnanasampanthapandian. The epigenetic correlation among ovarian cancer, endometriosis and PCOS: A review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Volume 180, December 2022, 103852
33. D.A. Dumesic, R.A. Lobo. Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 78 (8) (2013), pp. 782-785, 10.1016/j.steroids.2013.04.004
34. J. Zou, Y. Li, N. Liao, J. Liu, Q. Zhang, M. Luo, J. Xiao, Y. Chen, M. Wang, K. Chen, J. Zeng, Z. Mo. Identification of key genes associated with polycystic ovary syndrome (PCOS) and ovarian cancer using an integrated bioinformatics analysis. *J Ovarian Res*, 15 (1) (2022), Article 30, 10.1186/s13048-022-00962-w