Derleme/Review
Makale Dili "Türkçe"/Article Language "Turkish"

Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi

Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar

Polycystic ovary syndrome and molecular approaches

Alp AYDOS[1], Yasemin ÖZTEMUR[1], Bala GÜR-DEDEOĞLU[1]

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen bir endokrin hastalığıdır. Sendrom polikistik over morfolojisi, kronik yumurtlama bozukluğu ve androjen hormonların artışıyla karakterizedir ve başta infertilite olmak üzere insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarla da doğrudan ilişkilidir. PKOS'un görülme sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. ESHRE / ASRM (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu / Amerika Üreme Tıbbi Derneği) kriterlerine göre her 100 kadından yaklaşık 15-20'sine PKOS teşhisi konmaktadır. Tip 1-2 diyabet hastası yetişkin kadınlar PKOS açısından risk altındadırlar. PKOS hastası kadınların %50-70'inde insülin direnci ve bu duruma bağlı olarak gelişebilen hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı, diyabet gibi hastalıklar gelişmektedir. Kıllanma (hirsutism) ve adet döngüsü düzensizlikleri de yine PKOS ile birlikte görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, PKOS'un kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıklarla ilişkisi de gösterilmiştir. Yine mental düzensizliklerin de (depresyon, kaygı bozukluğu, bipolar bozukluk ve tıkanırcasına yeme bozukluğu) PKOS hastası kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir. PKOS'ta hormonal duruma ve hasta profiline göre değişen klomifen sitrat-metformin terapisi, üremeye yardımcı tedaviler, laparoskopik ovaryum cerrahisi veya dışarıdan gonadotropin verilmesi gibi tedavi yöntemleri uygulanmaktadır. Polikistik over sendromu metabolik, endokrinolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler etkileri ile kompleks bir hastalıktır. Etkileri hastaların hayatı boyunca sürebilmekte ve

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder, which affects women at reproductive age. Syndrome is characterized by hyperandrogenism, polycystic ovarian morphology and ovulatory dysfunction. PCOS is associated with reproductive and metabolic abnormalities including infertility, insulin resistance and type 2 diabetes. Prevalence of PCOS changes by the used diagnostic criteria for PCOS. According to ESHRE / ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine) criteria PCOS is diagnosed at nearly 15%-20% of women. Adult women, who have type 1-2 diabetes, are under high risk of PCOS. 50%-70% of PCOS patients have insulin resistance. Diseases like hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance, diabetes are highly associated with insulin resistance and PCOS. In addition, hirsutism and menstrual irregularities could occur with PCOS. Studies show that there is a relation between PCOS and cardiovascular diseases and cancer as well. Studies identified that mental disorders (depression, anxiety, bipolar disorder and binge eating disorder) are frequently seen at PCOS patients. The treatment strategies applied to PCOS patients vary according to the hormonal status and profile of the patient. Clomiphene citrate-metformin therapy, fertility treatments, laparoscopic ovarian surgery or gonadotrophin hormone therapy are the most frequent therapies used for treatment of PCOS. PCOS is a complex disorder, which includes metabolic, endocrinologic, psychiatric and cardiovascular effects. These effects could be lifetime long and

[1] Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Bala GÜR-DEDEOĞLU
Ankara Üniversitesi, Biyoteknoloji Enstitüsü, ANKARA
Tel : +90 312 222 58 26-124 E-posta / E-mail : gurbala@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 14.10.2014
Kabul Tarihi / Accepted : 09.02.2015

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2016.09327

Aydos A, Öztemur Y, Gür-Dedeoğlu B. Polikistik over sendromu ve moleküler yaklaşımlar. Turk Hij Den Biyol Derg, 2016; 73(1): 81-8.

yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Bu nedenle daha etkili tanı ve tedavi yöntemleri geliştirilmesi hastada görülebilecek diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklar gibi hastanın yaşam süresini kısaltabilecek durumlardan korunmak için önemlidir. PKOS'un etiyolojisi açık olmamakla birlikte; genetik temele dayanan ailesel geçişlere ait bağlantılar bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar PKOS hastası kadınlarda birçok moleküler sinyal yolağına ait genlerin (Wnt sinyal yolağı gibi) ifadesinin değişerek yumurtalıklarda fonksiyonel bozuklukların oluştuğunu göstermiştir. Bu nedenle, PKOS'un moleküler temelinin aydınlatılması ve bu yolaklarda hangi genlerin etkilendiğinin bulunması, PKOS'un mekanizmalarının daha iyi anlaşılması ve tanı-tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, obezite, hirşutizm, moleküler biyoloji

could decrease quality of life. Thus developing more effective diagnosis and treatment approaches is important for protecting patients from diabetes, cancer and cardiovascular diseases. The etiology of PCOS is still unclear however the investigation of familial distinction of PCOS is stable with a genetic basis for this disorder. It was shown in the literature that the differential expression of some genes may be the cause of ovarian dysfunction by affecting the pathways responsible for ovarian development like Wnt signaling pathway. Revealing the molecular mechanisms of PCOS and discovering genes, which are associated with PCOS are important for developing new diagnosis and treatment methods.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, obesity, hirsutism, molecular biology

GİRİŞ

Poli (çok sayıda) kistik (kist içeren) over (yumurtalık dokusu) kelime anlamı olarak çok sayıda kist içeren yumurtalık dokusu anlamına gelmektedir ancak polikistik over durumu ile polikistik over sendromu (PKOS) birbirinden farklı kavramlardır. Polikistik over durumu kadının ultrasonografik yumurtalık incelemesinde, 2-8 mm çapında çok sayıda küçük yumurta kesesinin (kistinin) olmasıdır. Polikistik over sendromu ise androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren heterojen bir düzensizliği ifade eder (1). PKOS üreme çağındaki kadınların %4-8'ini etkileyen bir endokrin hastalığıdır (2). PKOS hastası kadınların %40'ı yumurtlama bozukluğuna bağlı olarak infertildir (3).

PKOS'UN NEDENLERİ VE GENETİK TEMELLERİ

PKOS'ta genetik geçişe dair bulgular gittikçe artmaktadır. Birçok çalışma otozomal olarak taşınan dominant bir durumu ifade etmektedir (4). PKOS bulunan ailelerde insülin direnci durumu çok daha sık görülmektedir ve bu durumdan erkekler de etkilenmektedir. PKOS'lu kadınların ailelerinde ß-hücresinin az çalışmasının genetik geçişli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen genler sitokrom P450c-17α enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, altaile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, altaile A) geni ve insülin genidir. PKOS bulunan kadınların annelerinde dislipidemi, yüksek androjen ve insülin direncinin serum markerleri saptanmıştır. TNF-R (tümör nekroz faktör reseptörü) ve PPAR (peroksizom proliferatör aktivite edilen reseptör gama) genlerindeki polimorfizmler PKOS ile ilişkilendirilmektedirler. Bunlara ek olarak yapılan mikrodizin çalışmalarında PKOS'lu teka hücreleri ile normal teka hücreleri kıyaslandığında aldehit dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ifadelerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir (5).

PKOS'UN TANISI

Günümüzde PKOS tanısı koyarken, 2003 yılında Rotterdam'da ESHRE/ASRM konferansında

kararlaştırılan tanı kriterleri veya 2006 yılında AE-PCOS (Androjen Fazlalığı ve Polistik Over Sendromu Topluluğu) konferansında kararlaştırılan kriterler kullanılmaktadır.

Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)'nün 1990, kriterlerine göre PKOS teşhisi için aşağıdaki parametrelerin hepsinin saptanması gerektiği bildirilmektedir (6).

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Yumurtlama düzensizliği (oligo-ovulation) (oligo/amenorrhea)
- PKOS'un neden olabileceği diğer herhangi bir durum

ESHRE/ASRM (Rotterdam), 2004 kriterlerine göre PKOS teşhisi için aşağıdaki parametrelerin iki tanesinin saptanması yeterlidir (7).

- Yumurtlama düzensizliği (oligo-ovulation veya anovulation)
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Polikistik over morfolojisi

AE-PCOS Topluluğu, 2008 kriterlerine göre teşhis için aşağıdaki parametreler yeterli olmaktadır (8).

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Yumurtlama düzensizliği ve/veya polikistik over morfolojisi

PKOS'TAN KAYNAKLANAN HORMONAL VE METABOLİK SORUNLAR

PKOS'ta İnfertilite ve Hormonal Sorunlar

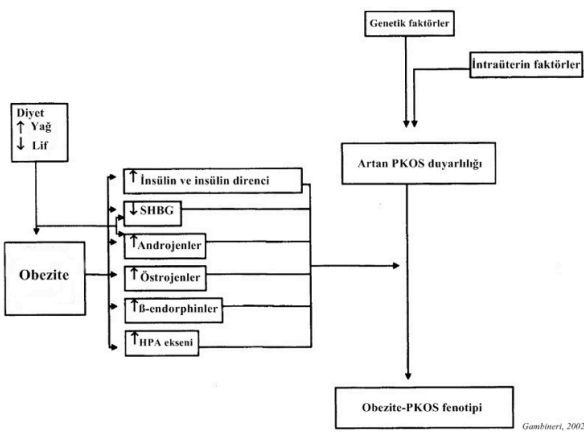
Bir oosit hücresi, mikroçevresinin regülasyonunda aktif olarak yer alarak, gelişiminin en iyi şekilde gerçekleşmesi için kendine uygun ortam sağlamaya çalışmaktadır. Ancak oosit hücresi sınırlı sayıda faktör üretebildiği için oosit hücresinin granüloza ve teka hücreleri gibi somatik hücrelerle interaksiyonu ve iletişimi folikül gelişiminde bir bütün olarak değerlendirilmelidir. Granüloza hücreleri folikülün içinde oositi çevreleyen somatik hücrelerdir ve sayıları kandaki gonadotropinlerin (FSH ve LH) artması ile artar ve testosteron hormonuna tepki olarak da azalır. Folikül uyarıcı hormon (FSH) granüloza hücrelerini uyararak hücre yüzeyinde luteinize edici hormon (LH) reseptörlerini ifade etmesini sağlar. LH bu reseptörlere bağlandığında proliferasyon durur. Granüloza hücrelerinin asıl fonksiyonlarından biri de steroit yapıdaki hormonları ve oosit hücresinin gelişiminde rol alan pek çok büyüme hormonunu üretmektir. Menstrual döngünün foliküler fazında FSH'ın etkisiyle granüloza hücreleri androjenleri estradiole (bir çeşit östrojen) çevirmektedir. Granüloza hücreleri estradiolün ana kaynağıdır ve yüksek estradiol seviyeleri FSH'ın yükselmesini engelleyerek anovulasyona sebep olur. Ovulasyondan sonra granüloza hücreleri LH'ın etkisiyle lutein hücrelerine dönüşür ve progesteron üretimine başlar. Ancak PKOS'da FSH düşüklüğü nedeniyle ovulasyon gerçekleşemez ve granüloza hücreleri luteinize granüloza hücrelerine dönüşemediğinden progesteron üretimi gerçekleşmez. Bu mekanizmanın herhangi bir aşamasındaki yavaşlama ya da duraksama folikülün büyüyüp çatlaması gerekirken yumurtalıklarda çatlamadan milimetrik kistler halinde kalmasına sebep olmaktadır. Bu olayların aylık olarak tekrarlaması halinde her iki ovaryumda milimetrik kistlerin sayısı artmaktadır (9). Bu durum PKO morfolojisi olarak adlandırılmaktadır.

PKOS'TA İNSÜLİN DİRENCİ, OBEZİTE VE HİRŞUTİZM

İnsülin hormonu pankreas tarafından salgılanır ve kandaki glikoz düzeyini, glikozun kas ve karaciğer hücrelerine geçişini indükleyerek düzenler. PKOS hastalarında kas ve karaciğer dokuları insüline olan duyarlılıklarını kaybedebilirler. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte kandaki insülin seviyesi glikoz düzeyini dengelemek için artar. İnsülin artışı yumurtalıklarda androjen (testosteron) üretimine ve karaciğerde SHBG (seks hormonu bağlayıcı globulin) üretiminin azalmasına yol açar. SHBG hormonundaki bu azalışla birlikte androjenler serbest hale geçer. Androjenlerdeki bu artış da hirsutisme ve sivilcelenme sorununa yol açar (10). Aynı zamanda androjenler yağ dokusunda östrojene dönüşür. Kandaki östrojen seviyesi yükselir ve böylece

FSH üretimi baskılanırken LH üretimi indüklenir (11).

PKOS hastalarında sık araştırılan konulardan biri obezitedir. PKOS hastalarında obezite arttıkça ovulasyon sorunu artmaktadır. Ovulasyon sorunundaki artışla birlikte ise kilo vermek güçleşmektedir. Obezitenin ne zaman ve nasıl başladığı ve neden her PKOS'lu kadında obezite olmadığı yapılan çalışmalarla aydınlığa çıkarılmaya çalışılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda obezitenin bir sebebi olarak yağ hücrelerinden salınan leptin hormon seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiştir. PKOS'lu kadınlarda obeziteye neden olan başka bir neden ise glikoz intoleransı ve insülin direnci olduğu saptanmıştır. PKOS'lu obez kadınlarda hirustism ve anovulasyon daha sık görülmektedir. Tüylenme görülme sıklığı PKOS'lu ve normal kilolu kadınlarda %56-58, PKOS'lu ve obez kadınlarda %70-73 olarak saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda; sadece ultrasonografi ile PKOS tanısı konulmuş normal kilolu kadınlara göre obez olan PKOS'lu kadınlarda kısırlık oranı %40 daha fazla bulunmuştur. PKOS'lu obez kadınların %88'inde düzenli adet döngüsü olmamaktadır ve adet düzensizliği görülmektedir. PKOS'ta oluşan insülin direnci sonrası kilo artışı problemi oluşmaktadır (Şekil 1) (12). Obezite tek başına PKOS'un sebebi olmasa da kısır döngüye katkıda bulunmaktadır. PKOS hastası obez kadınlarda kilo kaybıyla birlikte büyük oranda insülin düzeyinin düzeldiği ve buna bağlı olarak da androjen seviyesinin düşmesine bağlı olarak ovulasyonun gerçekleştiği gözlemlenmiştir (12 - 14).



Şekil 1. Obezite ve PKOS arasındaki bağlantının şematik gösterimi (12)

PKOS'UN UZUN DÖNEM ETKİLERİ

PKOS ve Tip 2 Diyabet

Tip 2 diyabet PKOS'ta olduğu gibi hücrelerin insüline karşı duyarsızlığı sonucu oluşmaktadır. İnsülinin görevini yerine getirememesinden dolayı kanda glikoz miktarı hızla artmaktadır. Artan glikoz vücuttaki bütün hücreler için zararlıdır. Yüksek glikoz düzeyi bir süre sonra pankreastaki ß hücrelerini de etkiler ve oluşan zararla insülin işini yapamaz hale gelir. Bu nedenle PKOS hastası kadınlarda risk çok yüksektir ve %35-40'ında tip 2 diyabet görülmektedir (11).

PKOS ve Kardiyovasküler Hastalıklar

PKOS'lu kadınlarda artmış insülin direnci kan yağlarının yükselmesine sebep olmaktadır. Kanda trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) oranında artış, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) oranında azalış olmaktadır. PKOS hastası kadınlarda damarlarda sertleşme (ateroskleroz) riski ortaya çıkmaktadır. Bu durum da kadınlarda felç ve kalp krizi riskini arttırmaktadır. İleri yaşlarda hipertansiyon riski de artmaktadır. Obez kadınlarda risk artarken zayıf kadınlarda da aynı risk bulunmaktadır. Özellikle insülin direnci mekanizması genel olarak kanda pıhtılaşma eğilimi ve damar tıkanıklığı riskini artmaktadır (11, 15).

PKOS ve Kanser

PKOS'lu kadınlar hem tip 2 diyabet ve hipertansiyon riskleri nedeniyle hem de rahim iç tabakasının dökülmemesi (adet kanaması olmaması), yüksek östrojen düzeyi ve yumurtlama olmamasının sonucu olarak progesteron salgılanmaması nedeniyle kanser riski artmaktadır. PKOS ile meme ve yumurtalık kanseri arasında bağlantı olduğuna

dair çok az çalışma bulunmaktadır (4, 11, 16-18). Obezite, hiperandrojenizm ve inferilite PKOS ile ortaya çıkmakla birlikte meme kanseri ile de ilişkilendirilmektedir. Bununla birlikte yapılan çalışmalarda PKOS ile birlikte artış gösteren meme kanseri profili gözlemlenememiştir (17). PKOS ile ilişkilendirilen durumlardan biri olan uzun süreli yumurtlamanın olmaması durumu endometrium kanseri açısından riski artırmaktadır. Yine PKOS ile birlikte görülebilen obezite, diyabet, hipertansiyon, infertilite gibi durumlar da endometrium kanserinin oluşmasında bilinen faktörlerdir (19).

PKOS Tedavisi

PKOS tedavisinin amaçları; androjen bağlantılı semptomların etkilerinin azaltılması, adet döngüsü ve buna bağlı düzensizliklerin tedavisi ve infertilite tedavisi şeklinde olmaktadır (1). Her kadında çıkan belirtiler ve şiddeti farklılık göstermektedir. Bu nedenle tedavi yöntemleri her hastaya göre ayrı ayrı belirlenmektedir.

Hastaların %5-10'unda kilo kaybı menstrual döngünün düzelmesini ve glikoz toleransının artmasını sağlamaktadır. İleri yaşlarda gelişebilecek tip 2 diyabet, tromboembolizm ve kardiyovasküler hastalıklar gibi sorunların oluşma olasılığını da azaltmaktadır (20).

PKOS'ta insülin direnci gelişmesi anahtar rol oynamaktadır, bu nedenle tedavi önce insülin direncini düşürmek ardından da hormonal kontrolün sağlanmasıyla mümkün olmaktadır. Yapılan çalışmalar, metformin tedavisinin obeziteden bağımsız olarak kan şekeri düzeyini dengelediğini ve yüksek erkeklik hormonunu düşürdüğünü göstermektedir (21). PKOS olan kadınların büyük çoğunluğunda metformin tedavisinin adet düzensizliğini ve yumurtlama fonksiyonlarını düzenlediği gözlenmiştir. Ancak metforminin klomifen sitrat (CC) (östrojen reseptörü düzenleyici) ile birlikte kullanılması özellikle canlı doğum oranının artışında çok daha iyi sonuçlar vermektedir (22).

PKOS'da erken gebelik kaybı sık görülen bir sorundur. PKOS'lu kadınlarda gebeliklerin %50'ye yakınının ilk üç ayda kendiliğinden düşükle sonuçlandığı tahmin edilmektedir. Genetik faktörler ve insülin yüksekliği "düşük" oranını arttırmaktadır. Metformin, CC ve FSH türevi hormon tedavisine yanıt vermeyen hastalarda tüp bebek tedavisine geçilmektedir. Tüp bebek tedavisinde verilen ilaçlarla yumurtalar dışarda (IVM; in vitro maturasyon) veya yumurtalık içinde geliştirilir ve spermlerle mikroenjeksiyon yöntemi ile birleştirilir (IVF; in vitro fertilizasyon). Döllenen yumurtalar embriyo haline geldikten sonra içlerinden en iyi bölünen ve kaliteli embriyo seçilerek transfer edilir (14).

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNA MOLEKÜLER YAKLAŞIMLAR

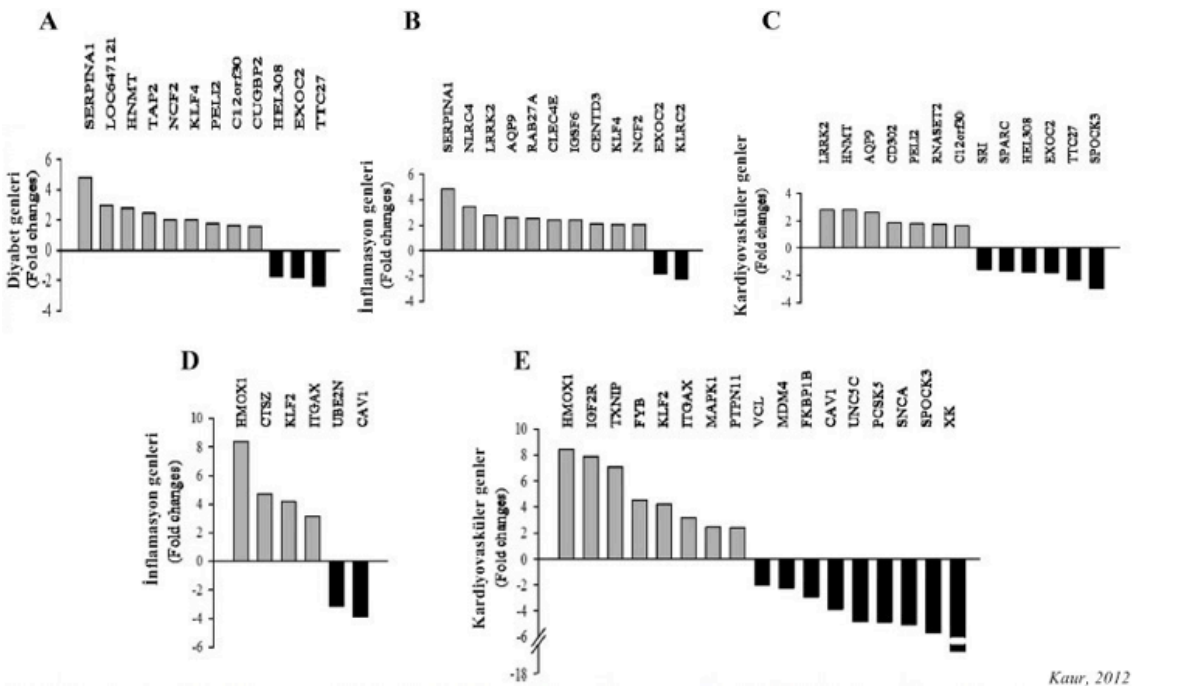
Folikül içindeki oosit, olgunlaşma aşamasının her evresinde çevresindeki somatik hücrelerle (granüloza, teka, kumulus) etkileşim halindedir. Oositin kendisinin ve çevresindeki hücrelerin salgıladığı hormonlar ve diğer bileşikler hem hormonal sistemi hem de oosit mikroçevresini pozitif ve/veya negatif geri bildirim mekanizmaları ile kontrol altında tutmaktadır. Bu karmaşık sistemde rol alan proteinleri kodlayan genlerin ifade düzeylerinin araştırılması bu nedenle çok önemlidir. Aynı zamanda bu proteinler ve bu proteinlerle etkileşimde olan diğer yolaklardaki ifade profilleri ve polimorfizmler bu döngüyü etkilemekte ve bu döngüdeki en ufak bir aksaklığın veya yavaşlamanın infertiliteye sebep olan hastalıklara neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle moleküler yöntemler kullanılarak (eş zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu -RT PZR, mikrodizin, yeni nesil dizileme) SNP'lerin (tek nükleotit polimorfizmleri), mutasyonların, gen ifade düzeylerinin (mRNA) ve gen ifadesinde rol oynayan mikroRNA'ların ifade düzeylerinin belirlenmesi ve hangi değişimin bu hastalığa neden olduğunun tespit edilmesi çok önemlidir.

Kobayashi ve ark. (23) tarafından yapılan araştırmada hyaluronan ve proteoglikan bağlayıcı

protein 1 (HAPLN1) geninin ifadesinin zayıf PKOS hastalarında arttığı saptanmıştır. HAPLN1 geni gonadotropinler ile indüklenir ve kumulus büyümesinde önemli rol oynamaktadır.

Yapılan mikrodizin tabanlı gen ifadesi çalışmasında; zayıf ve obez PKOS hastaları arasındaki gen ifade farklılıkları araştırılmıştır. Çalışma sonucunda, Wnt/ß-catenin ve MAPK (mitojen aktiviteli kinaz) sinyal yolağında rol oynayan genlerin ifade düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Wnt'ler gelişim mekanizmasında rol oynayan ve yerel olarak etki gösteren hücre dışı sinyal moleküleridir ve MAPK sinyal yolağındaki genler ile birlikte farklılaşma, folikül büyümesi ve ovulasyonda rol oynadıkları tespit edilmiştir. Yapılan kıyaslamada, kilolu PKOS hastalarında kilolu kontrollere göre insülin sinyal sisteminde rol alan genlerin ifadelerinin PKOS vakalarında arttığı tespit edilmiştir. INSR (insulin reseptör), IRS1 (insulin reseptör substrat 1) ve FTO (yağ kütlesi ve obezite ile ilişkili) (obezite bağlantılı genler) genlerinin PKOS ile ilişkisi tespit edilmiştir. Yine aynı kıyaslamada; mitokondri proteinleri, oksidatif fosforilasyon enzimleri ve pürin pirimidin sentez enzimleri gibi hücre enerji sistem sinyallerindeki genlerin ifadesinin azaldığı tespit edilmiştir (24).

2004 yılında J.R. Wood ve ark. (25) tarafından yapılan araştırmada; PKOS hastalarından alınan örneklerden izole edilen teka hücreleriyle mikrodizin çalışması yapılmış ve transkripsiyon faktörü GATA6 geninin ifadesinin arttığı gösterilmiştir. GATA transkripsiyon faktörleri granüloza hücrelerinin gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Yine GATA6 transkripsiyon faktörünün CYP11A ve CYP17 enzimlerinin promotor aktivitelerini arttırdığı bilinmektedir (25). Bu durum GATA6 transkripsiyon faktörünün PKOS teka hücrelerinin biyokimyasal fenotipini etkilediğini desteklemektedir. Artmış GATA6 ve azalmış GATA4 ifadesinin folikül apoptozuyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu durum da GATA6 ve GATA4 genlerinin ifadesinin proliferasyon, farklılaşma ve folikül büyümesinde rol oynadığına işaret etmektedir (26).



Şekil 2. Yapılan mikrodizin ve eş-zamanlı PZR çalışmaları sonucunda istatistiksel olarak anlamlı değişim gösteren genler ve ilgili olduğu hastalıklar (28)

Aynı çalışmada retinoik asit biyosentezinde rol alan genlerin ifadelerinin PKOS hastası kadınlardan alınan teka hücrelerinde arttığı tespit edilmiştir. atRA (all trans retinoik asit) erkek ve dişi gonadlarında somatik hücrelerin normal fonksiyonları için esansiyel olan bir lipitdir. Yapılan çalışmalar, normal hastalara göre PKOS vakalarının teka hücrelerinde daha fazla atRA dönüşümü olduğunu göstermiştir. atRA sentezinin fazla olması teka hücrelerinde CYP11A1 ve CYP17 gen ifadesinin artmasına neden olmaktadır. atRA aynı zamanda hücre bölünmesi ve farklılaşmasını da düzenlemektedir. Bu nedenle, artmış atRA düzeyinin folikül büyümesini durdurmasıyla da ilişkilendirilmektedir (25, 26).

2002 yılında Chin ve ark. (27) tarafından yapılan çalışmada ß-glukoronidaz (lizozomal bir enzim) ifadesindeki artış anormal foliküller oluşması ve düşük fertiliteyle ilişkilendirilmiştir.

Mikrodizin ve eş-zamanlı PZR çalışmaları diabetes mellitus, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklarla ilgili genlerin PKOS non-IR (insülin dirençsiz) ve PKOS IR (insülin dirençli) hastalarının granüloza hücreleri arasında anlamlı ifade farklılıkları olduğunu göstermiştir (Şekil 2). Bulunan genlerin oksidatif stress, insülin sinyali ve infertilite alakalı oldukları tespit edilmiştir (28).

SONUÇ

Kadın üreme sistemi oldukça karmaşık hormonal ve fizyolojik mekanizmalar tarafından kontrol edilen kompleks bir sistemdir. Bu sistemdeki aksamalar birçok metabolik sorunu beraberinde getirmektedir. Polikistik over sendromu; bu nedenle teşhisi birçok kritere dayanan, tedavisi, nedenleri, genetik geçişi, ilgili genlerin rolleri ve gen regülasyonu tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. Her geçen gün üretilen yeni verilerin bir araya getirilerek bu hastalıkta rol oynayan daha fazla genin açığa çıkartılması ve bu genlerin birbirleri ile olan karmaşık ilişkilerinin aydınlatılması öngörülmektedir. Bunun sonucu olarak da hastalığın moleküler biyolojisi çözülebilir ve daha etkin ve ucuz tedavi yöntemleri geliştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol, 2013; 6: 1-13. doi:10.2147/CLEP.S37559.
2. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab, 2004; 89(6): 2745-9. doi:10.1210/jc.2003-032046.
3. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. Endocr Rev, 2012; 33(6): 981-1030. doi:10.1210/er.2011-1034.
4. Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2003; 80(1): 143-145. doi:10.1016/S0015-0282(03)00502-8.
5. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004; 18(5): 707-18. doi:10.1016/j.bpobgyn.2004.05.002.
6. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. Fertil Steril, 2010; 93(6): 1938-41. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.12.138.
7. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2004; 81(1): 19-25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004.
8. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W,et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril, 2009; 91(2): 456-88. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.06.035.

9. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2006; 20(2): 193-205. doi:10.1016/j.beem.2006.02.005.

10. Trivax B, Azziz R. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Clin Obstet Gynecol, 2007; 50(1): 168-77. doi:10.1097/GRF.0b013e31802f351b.

11. Daniilidis A, Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. Hippokratia, 2009; 13(2): 90-2.

12. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002; 26(7): 883-96. doi:10.1038/sj.ijo.0801994.

13. Setji TL, Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: update on diagnosis and treatment. Am J Med, 2014; 127(10): 912-9. doi:10.1016/j.amjmed.2014.04.017.

14. Costello MF, Misso ML, Wong J, Hart R, Rombauts L, Melder A, et al. The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2012; 52(4): 400-3. doi:10.1111/j.1479-828X.2012.01448.x.

15. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. J Clin Endocrinol Metab, 2010; 95(5): 2038-49. Doi:10.1210/jc.2009-2724.

16. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. Semin Reprod Med, 2008; 26(1): 62-71. doi:10.1055/s-2007-992926.

17. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs a J, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. J Clin Epidemiol, 1998; 51(7): 581-6.

18. Jakimiuk AJ, Issat T. PCOS and cancer risk. Folia Histochem Cytobiol, 2009; 47(5): S101-5. doi:10.2478/v10042-009-0092-1.

19. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update, 2014; 20(5): 748-58. doi:10.1093/humupd/dmu012.

20. McFarland C. Treating polycystic ovary syndrome and infertility. MCN Am J Matern Child Nurs, 2012; 37(2): 116-21. doi:10.1097/NMC.0b013e31824239ce.

21. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane database Syst Rev, 2012; 5(5): CD003053. doi:10.1002/14651858.CD003053.pub5.

22. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. Hum Reprod Update, 2007; 13(6): 527-37. doi:10.1093/humupd/dmm026.

23. Kobayashi H, Sun GW, Hirashima Y, Terao T. Identification of link protein during follicle development and cumulus cell cultures in rats. Endocrinology, 1999; 140(8): 3835-42. doi:10.1210/endo.140.8.6917.

24. Kenigsberg S, Bentov Y, Chalifa-Caspi V, Potashnik G, Ofir R, Birk OS. Gene expression microarray profiles of cumulus cells in lean and overweight-obese polycystic ovary syndrome patients. Mol Hum Reprod, 2009; 15(2): 89-103. doi:10.1093/molehr/gan082.

25. Wood JR, Ho CKM, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. J Reprod Immunol, 2004; 63(1): 51-60. doi:10.1016/j.jri.2004.01.010.

26. Wood JR, Nelson VL, Ho C, Janson E, Wong CY, Urbanek M, et al. The molecular phenotype of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells and new *Candida*te PCOS genes defined by microarray analysis. J Biol Chem, 2003; 278(29): 26380-90. doi:10.1074/jbc.M300688200.

27. Chin K, Seifer DB, Feng B, Lin Y, Shin WC, et al. DNA microarray analysis of the expression profiles of luteinized granulosa cells as a function of a varran reserve. Fertil Steril, 2002; 77(6): 1214-8.

28. Kaur S, Archer KJ, Devi MG, Kriplani A, Strauss JF, Singh R. Differential gene expression in granulosa cells from polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance: identification of susceptibility gene sets through network analysis. J Clin Endocrinol Metab, 2012; 97(10): E2016-21. doi:10.1210/jc.2011-3441.