

PKOS'un Folikülogenezise Etkisi

Prof. Dr. Tayfun Alper
Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Samsun

Sunum Planı

Neden önemli?

Farklılıklar nereden
kaynaklanıyor?

Klinikteki önemi?

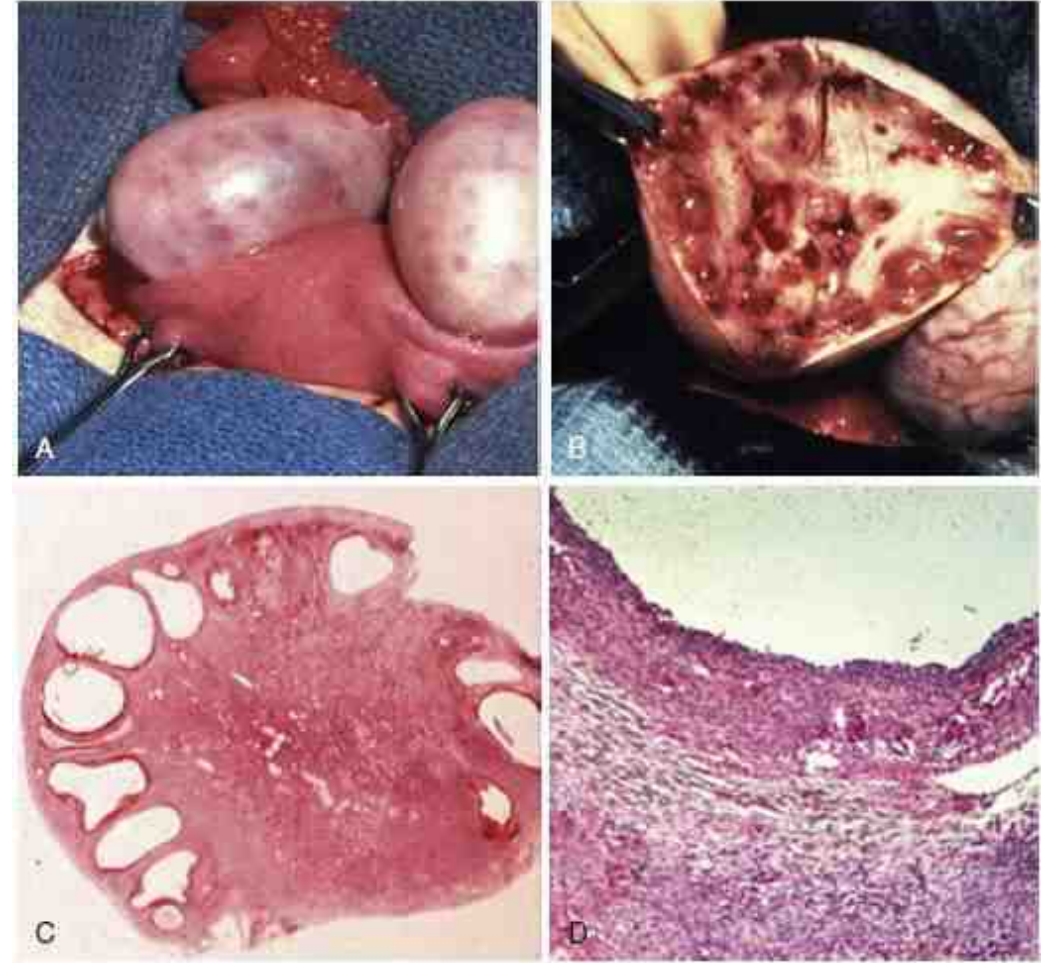
Bilemediklerimiz...

PCOS'ta oosit kalitesi bozuk

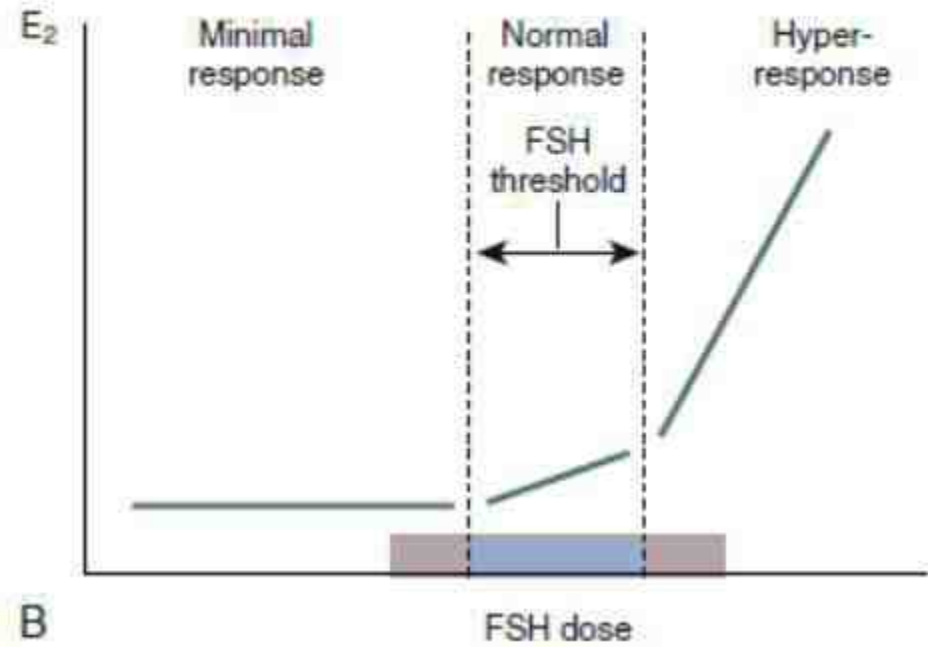
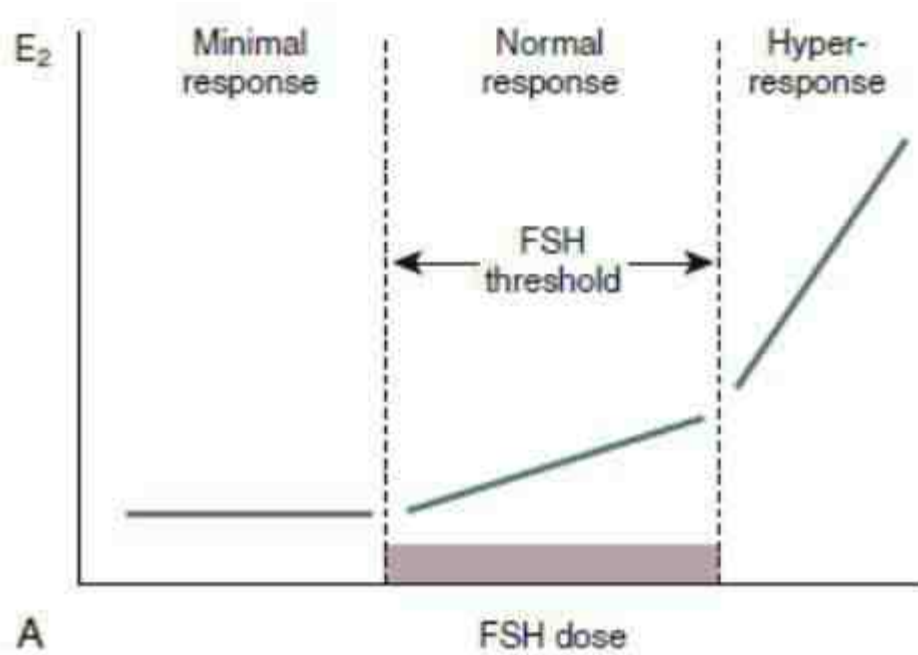
- Fertilizasyon oranları düşük,
- Klivaj oranları düşük
- İmplantasyon oranları düşük
- Abortus oranları daha yüksek

Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence

Jie Qiao^{1,2*} and Huai L. Feng^{2,3*}



FSH uygun cevap eşiği dar

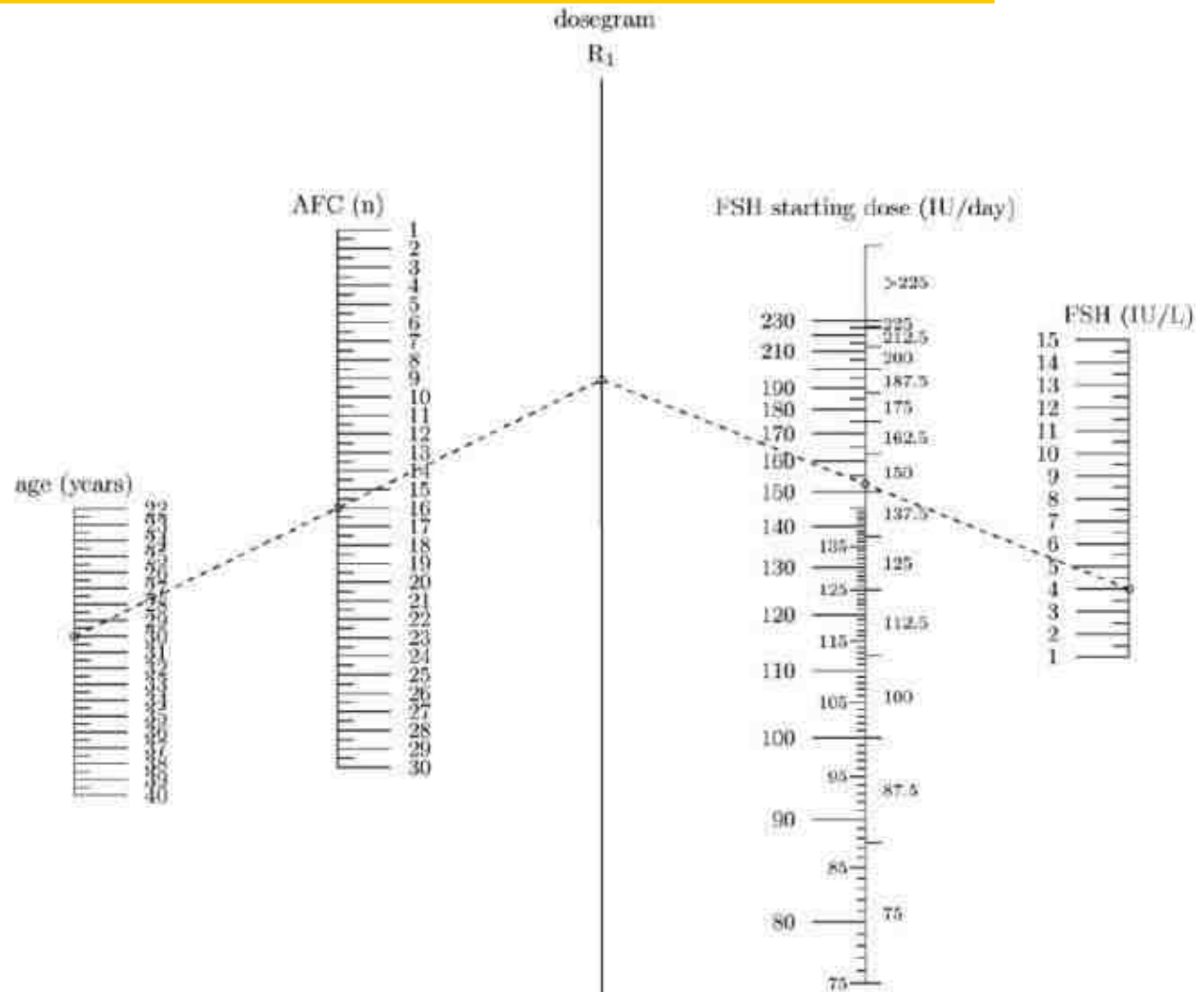


Antral Follikül Sayısına Göre Doz?



Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice

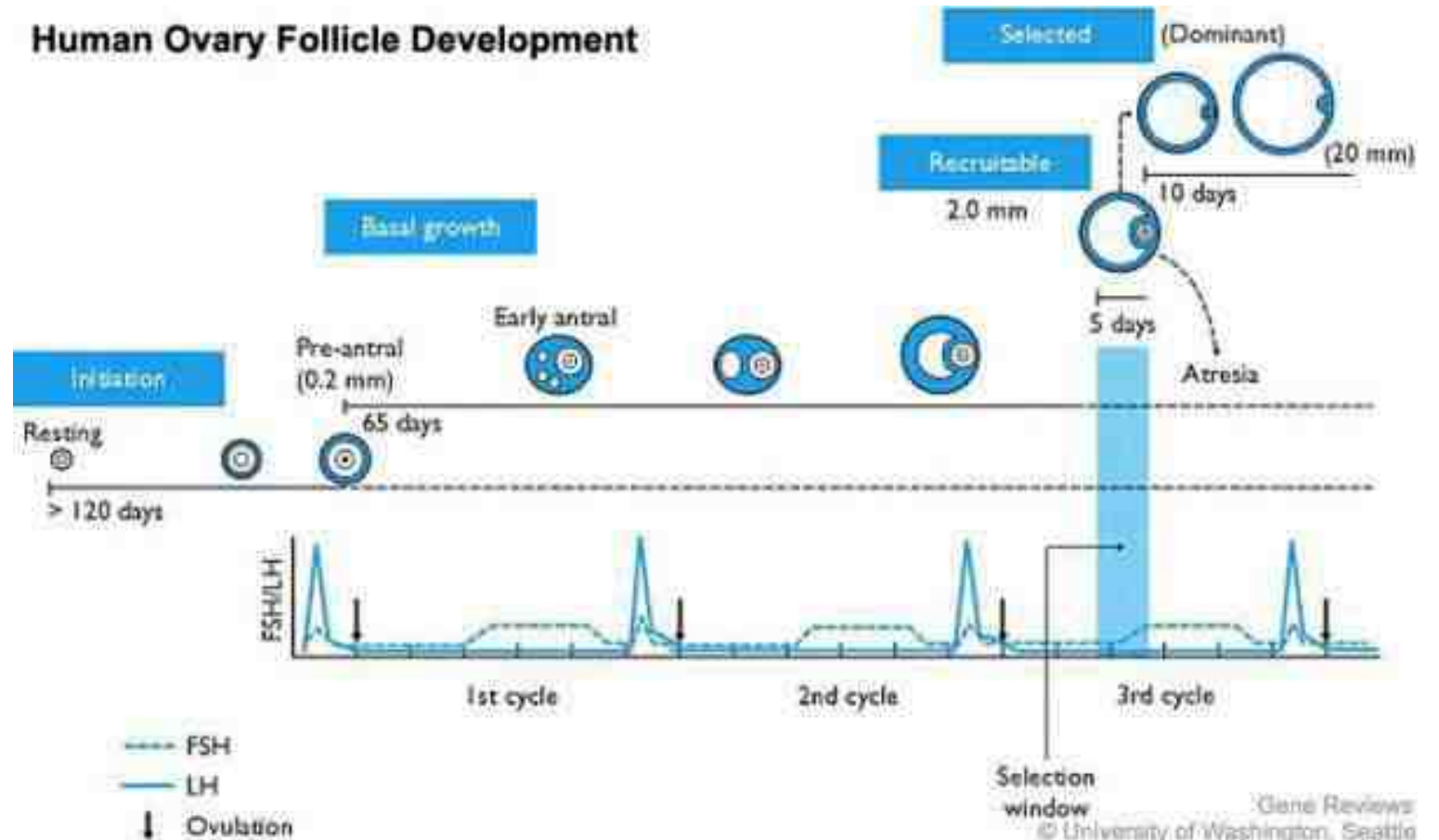
Antonio La Marca^{1,*} and Sesh Kamal Sunkara²



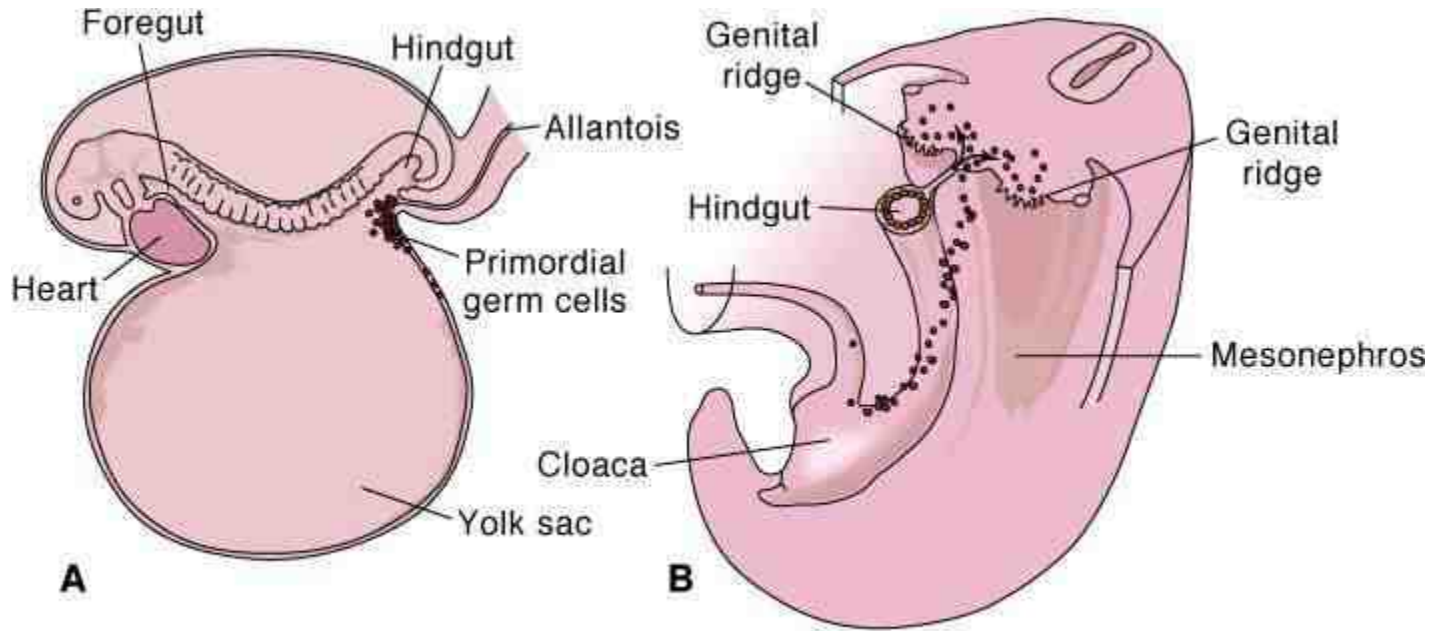
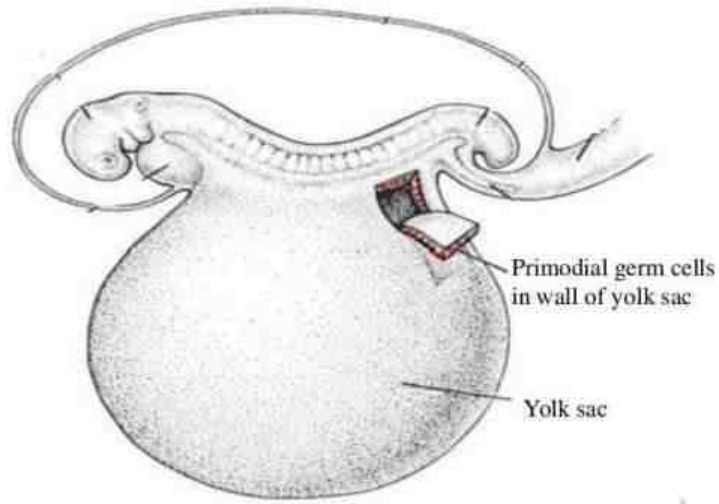
Antral Folikül Sayısı?



Human Ovary Follicle Development

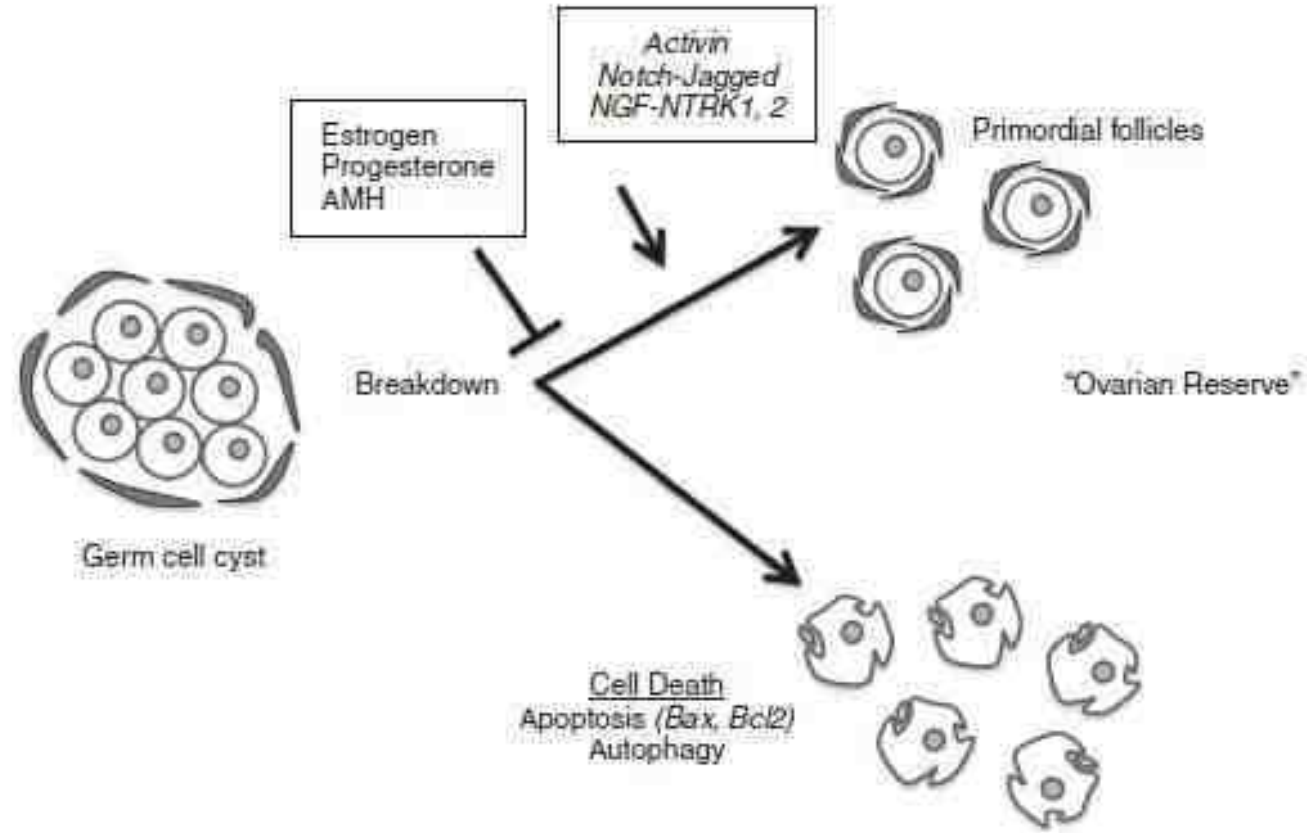


Buz dağının görünen kısmı



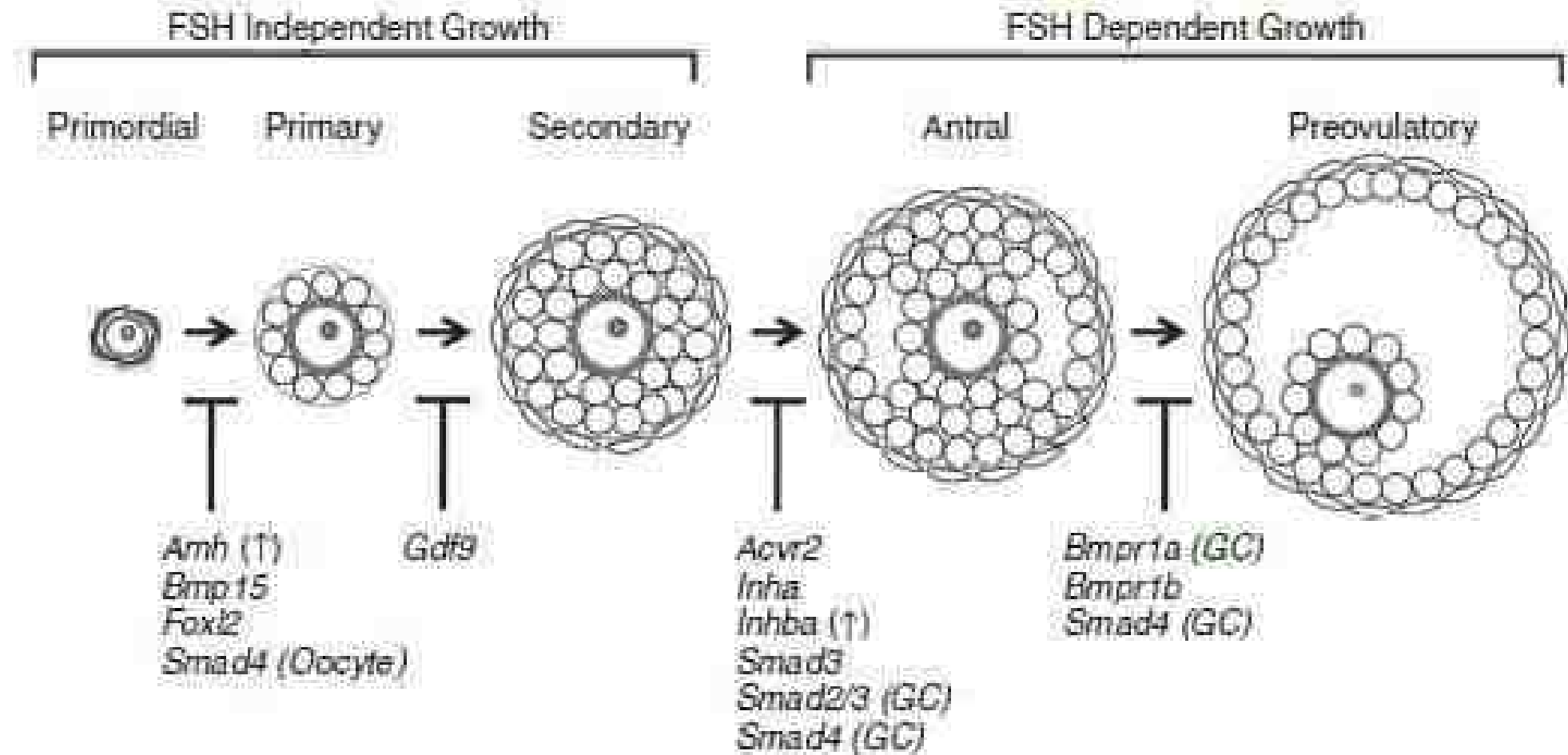
Source: Gardner DG, Shoback D: *Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, 9th Edition*; www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Buz dağının görünen kısmı

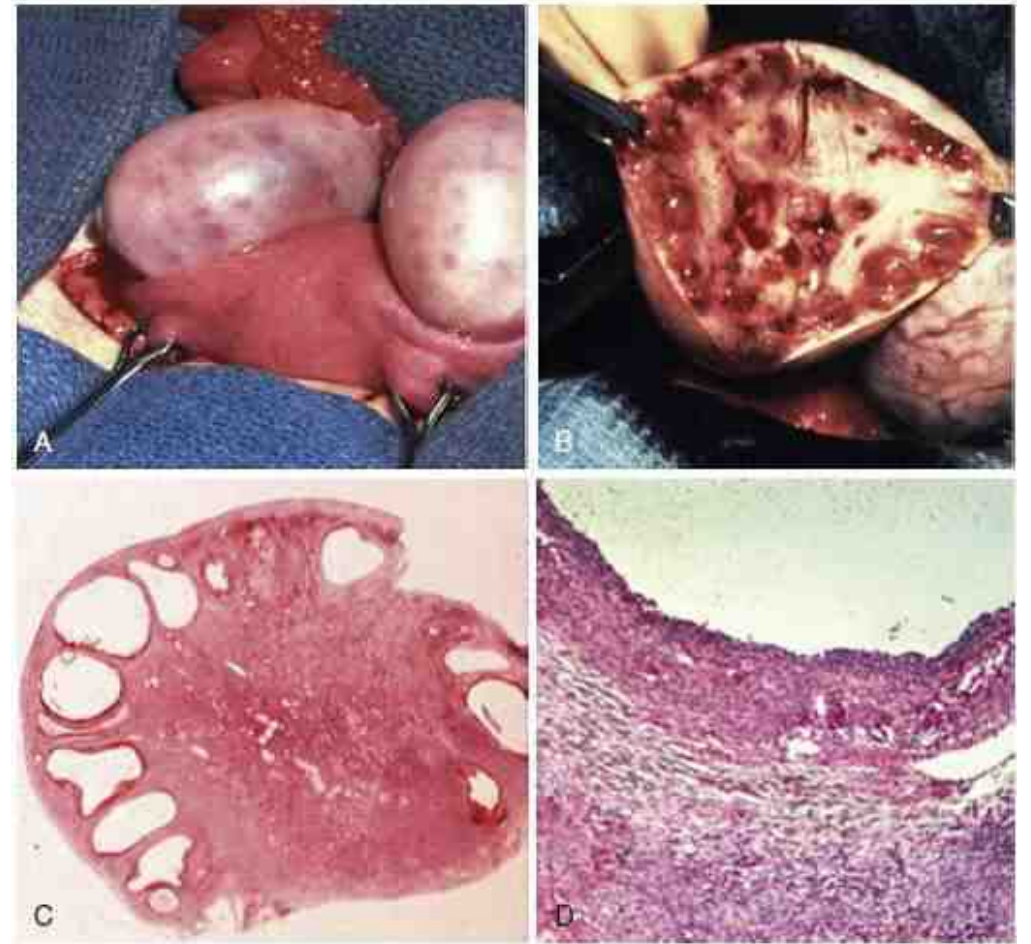


Buz dağının görünen kısmı

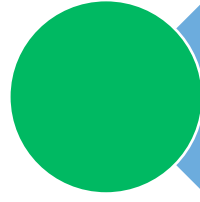
17



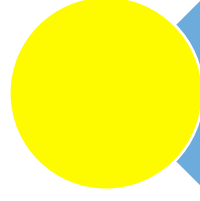
PKOS'ta foliküler gelişim bozuktur...



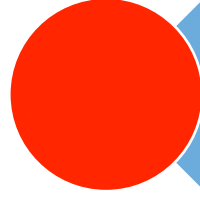
PKOS'ta Folikül Gelişimi Nasıl Bozulur?



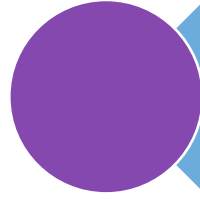
Artmış folikül sayısı



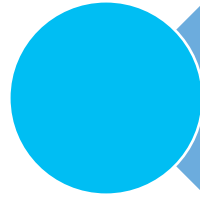
Folikül Gelişiminin Arresti



Granüloza Hücresi Dejenerasyonu



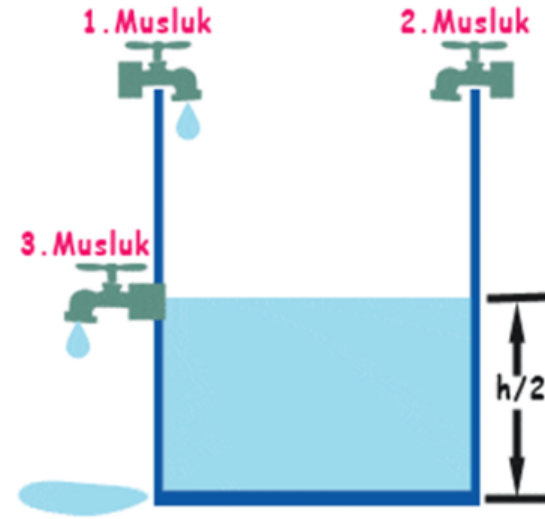
Teka Hücresi Androjen Üretimi



İntrafoliküler Parakrin Etki

Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
- Uzamış folikül yaşamı
- GDF-9 un rolü
- AMH
- Androjen



Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
 - Artmış primordial folikül aktivasyonu,
 - Yavaşlamış preantral folikül gelişimi,
 - Artmış folikül sağkalımı ve/veya
 - Azalmış atrezi, veya
 - Yukarıdakilerin bileşimi.
- Uzamış folikül yaşamı
- GDF-9 un rolü
- AMH
- Androjen



Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
- Uzamış folikül yaşı
PCOS ve normal hücre kültürlerinde
iki hafta sonra
Normallerde atrezi daha fazla
- GDF-9 un rolü
- AMH
- Androjen



Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
- Uzamış folikül yaşı
- **GDF-9 un rolü**
 - PCOS primer foliküllerinde % 8-12
 - Normallerde % 96
- AMH
- Androjen



Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
- Uzamış folikül yaşamı
- GDF-9 un rolü
- **AMH**
 - Primordial ve primer foliküllerde AMH az
 - Küçük antral foliküllerde AMH yüksek
- Androjen



Artmış folikül sayısı

- Preantral folikül sayısı
- Uzamış folikül yaşamı
- GDF-9 un rolü
- AMH
- Androjen
 - KAH veya Androjen üreten tümörlerde PCO morfolojisi görülüyor
 - Female- to-Male transseksüellerde PCO morfolojisi ortaya çıkıyor
 - Yüksek doz testosteron verilen primatlarda preantral ve antral foliküllerde artış görülüyor
 - Androjen FSH reseptörlerini de artırıyor ki bu bir PCOS özelliğidir



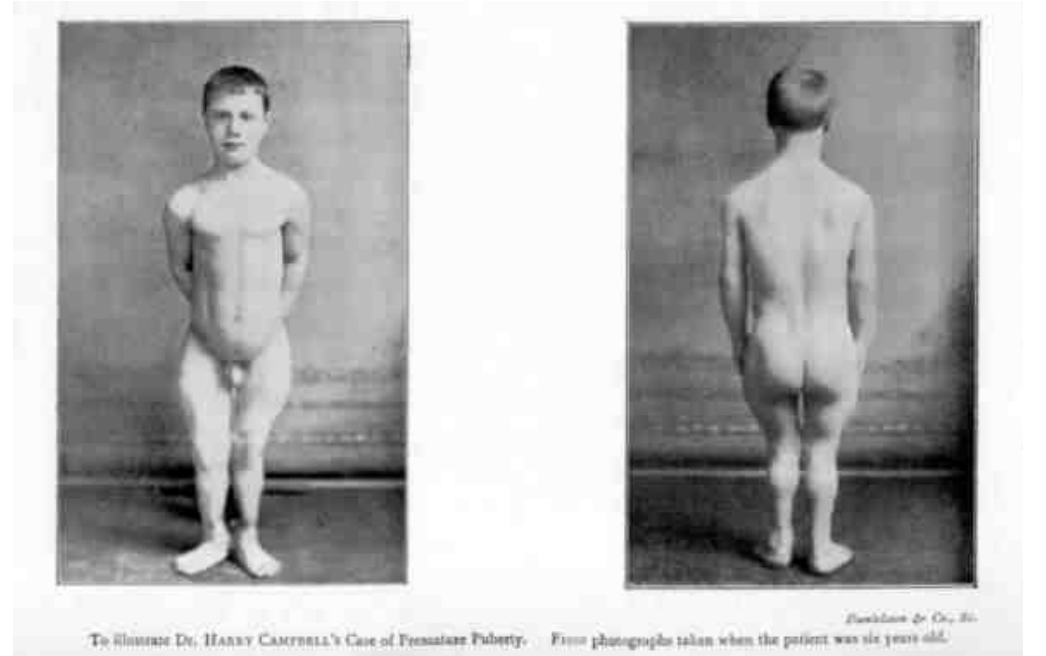
Folikül Gelişiminin Arresti

- Prematür luteinizasyon
- Yetersiz FSH sekresyonu
- AMH'nın rolü



Folikül Gelişiminin Arresti

- Prematür luteinizasyon
 - Deneysel bir çalışmada LH-uyarısı ile:
 - Küçük PKOS folikülleri (4 mm)
 - Daha büyük normal over foliküllerine kıyasla (9.5–10 mm)
 - daha fazla progesteron üretmişlerdir.
- Yetersiz FSH sekresyonu
- AMH'nin rolü



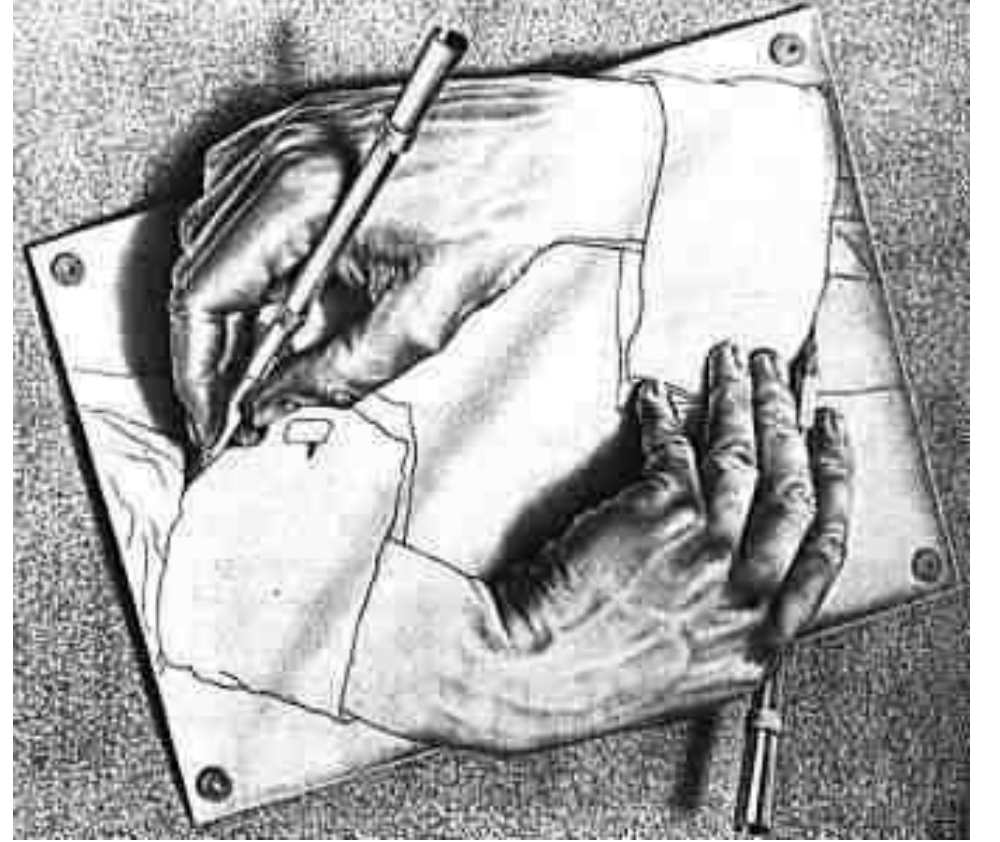
Folikül Gelişiminin Arresti

- Prematür luteinizasyon
- Yetersiz FSH sekresyonu
 - E2 yüksekliği FSH'yı düşürür
- AMH'nin rolü



Folikül Gelişiminin Arresti

- Prematür luteinizasyon
- Yetersiz FSH sekresyonu
- AMH'nın rolü
 - Mekanizması net bilinmiyor



Granüloza Hücresi Dejenerasyonu

- İnsülinin rolü
- Androjenlerin rolü
- Östrojenlerin rolü



Granüloza Hücresi Dejenerasyonu

- İnsülinin rolü
 - İnsülin hassaslaştırıcı ilaçlar Granüloza hücrelerinin E2 sentezlerinin düşürmeye etkili olmaz ama
 - FSH'ya ilk hızlı cevabı etkileyebilir. (OHSS'yi azaltma etkisinin mekanizması ?)
 - Erken lüteinizasyonda insülin hassaslaştırıcı ilaçların etkisi yoktur
- Androjenlerin rolü
- Östrojenlerin rolü



Granüloza Hücresi Dejenerasyonu

- İnsülinin rolü
- Androjenlerin rolü
 - Androjenlerin etkisi ile granüloza hücrelerinin FSH'ya abartılmış bir E2 cevabı verdiği iyi biliniyor, (lokal veya kültür çalışmalarında)
 - Ama dolaşan androjenlerin flutamidle azaltılması bu cevabı değiştirmiyor.
- Östrojenlerin rolü



Granüloza Hücresi Dejenerasyonu

- İnsülinin rolü
- Androjenlerin rolü
- Östrojenlerin rolü
 - ?



Teka Hücresi Androjen Üretimi

- İnsülinin rolü
- Primer teka hücre defekti
- LH sekresyonunu rolü



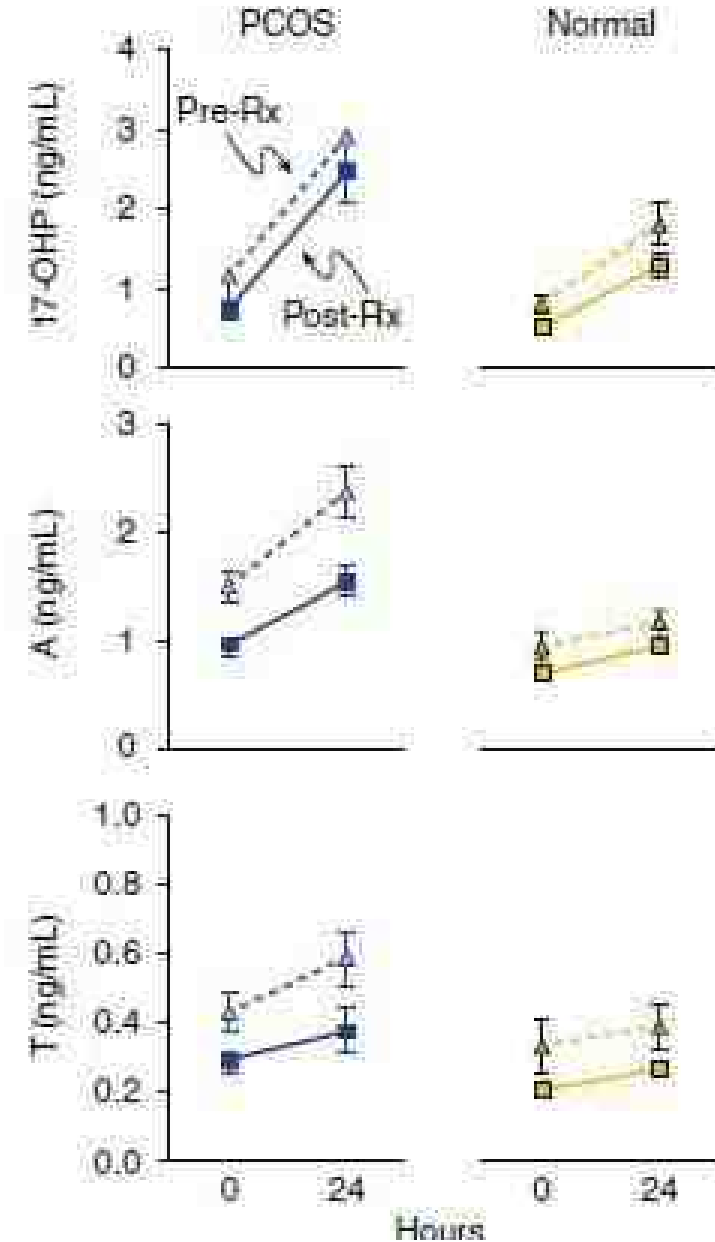
Teka Hücresi Androjen Üretimi

- İnsülinin rolü
 - İnsülin in vitro ortamda Teka hücrelerinin androjen üretimini belirgin derecede artırır
- İn vivo durum o kadar net değildir. Hiperinsülineminin azaltılması androjen düzeylerinin düşürür ama LH düzeyleri değişmez
- Öte yandan belirgin insülin yüksekliği olan PCOS'larda androjen düzeyleri paralel değildir.
- Primer teka hücre defekti
- LH sekresyonunu rolü



Teka Hücresi Androjen Üretimi

- İnsülinin rolü
- Primer teka hücre defekti
 - Antagonist ile baskılandığında bile hCG uyarısı aşırı cevap oluşturuyor
- LH sekresyonunu rolü



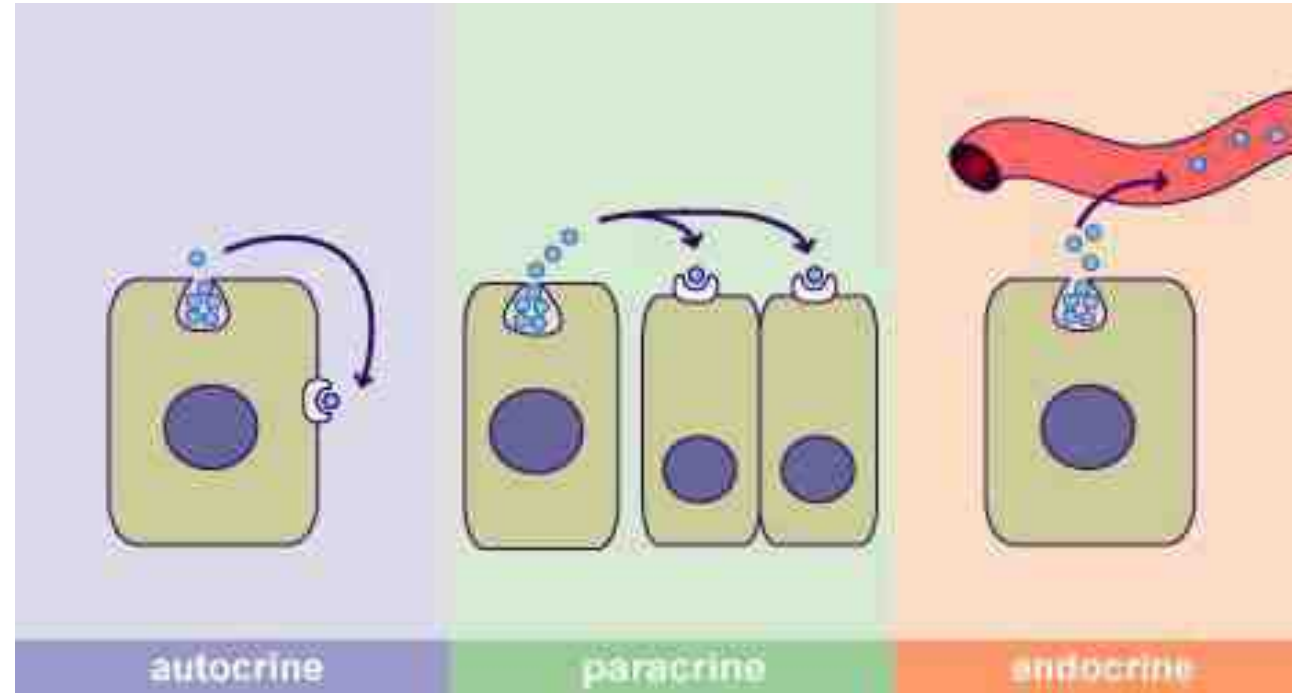
Teka Hücresi Androjen Üretimi

- İnsülinin rolü
- Primer teka hücre defekti
- LH sekresyonunu rolü
 - Yapılan çalışmalarda endojen gonadotropin sekresyonunun basal androjenleri yüksek tutmaya yettiği görülmüş.



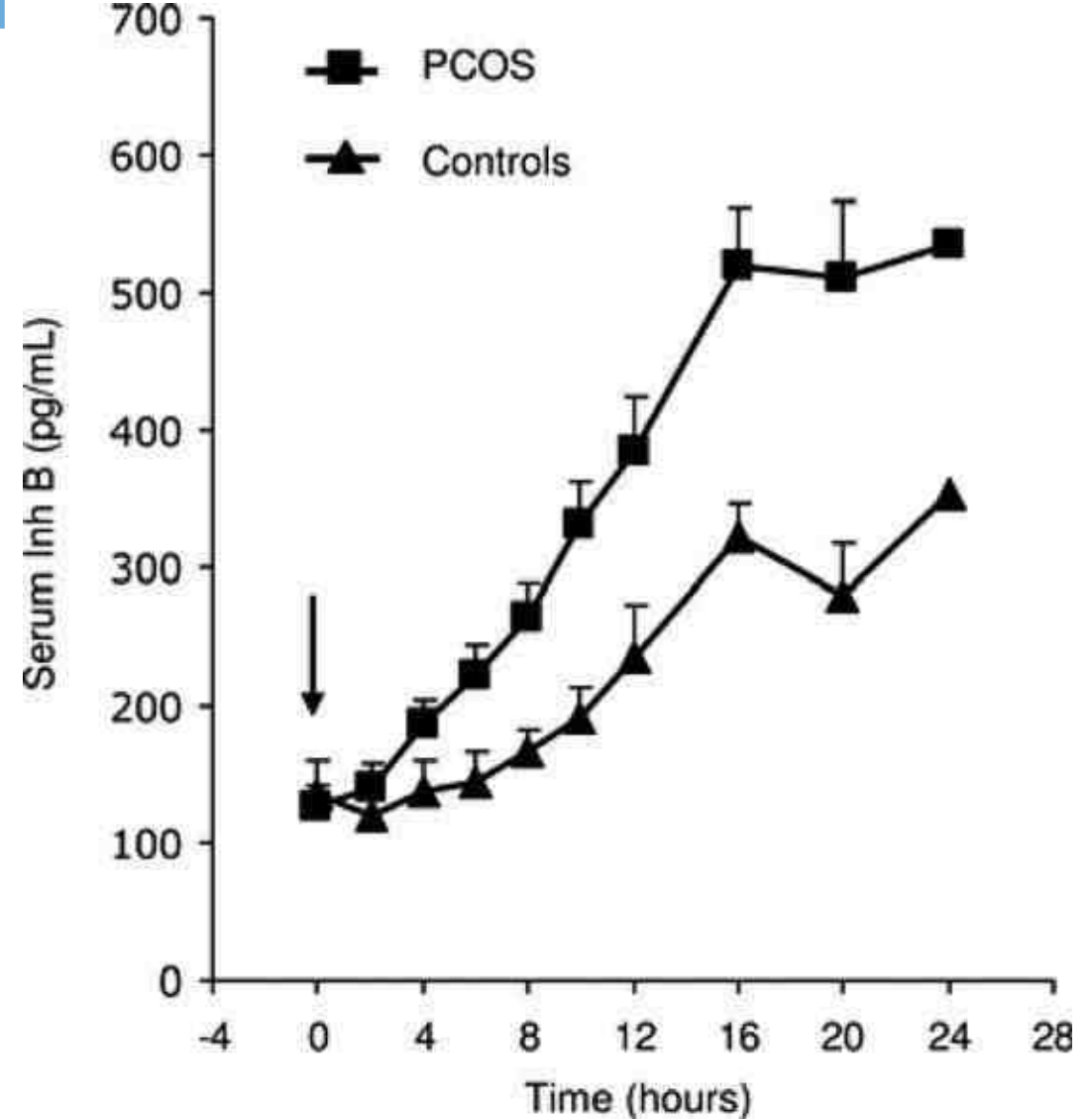
Intrafoliküler Parakrin Etki

- İnhibin
- BMP
- IGF



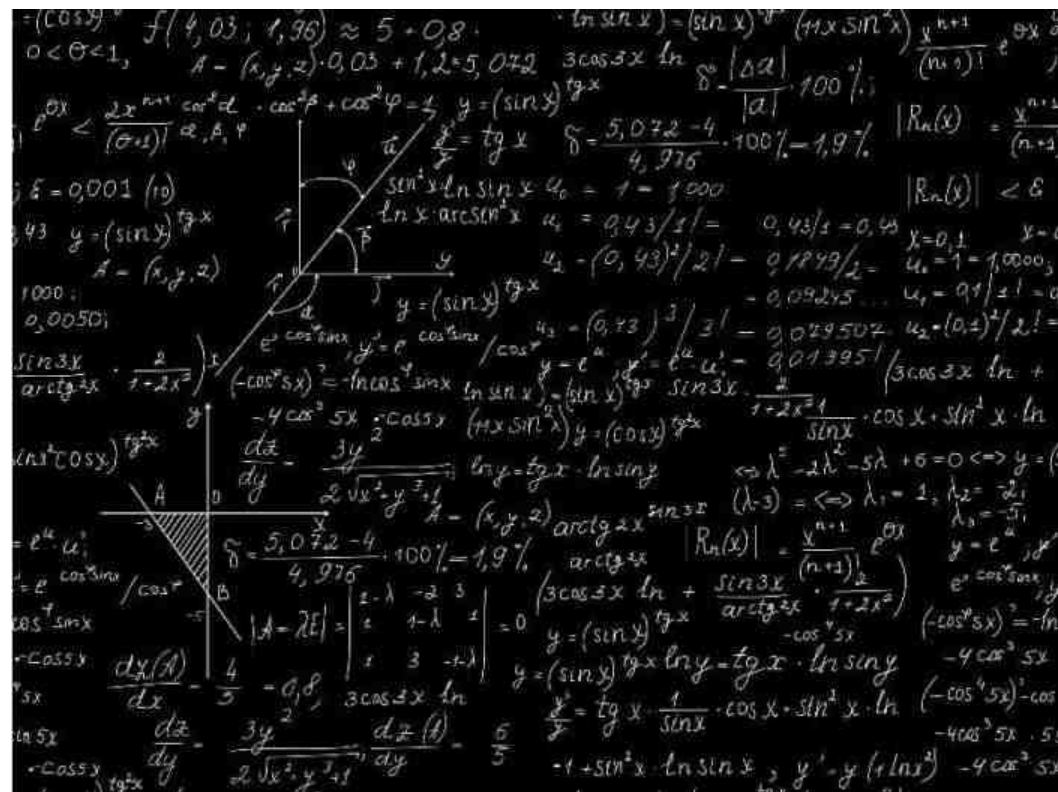
İntrafoliküler Parakrin Etki

- İnhibin
 - İnhibin LH uyarısıyla TC androjen üretimini artırır
 - PKOS'ta İnhibin B düzeyleri çelişkili
 - rFSH uyarısıyla İnhibin B artışı PCOS ta daha yüksek
- BMP
- IGF



Intrafoliküler Parakrin Etki

- inhibin
- BMP
 - ?
- IGF

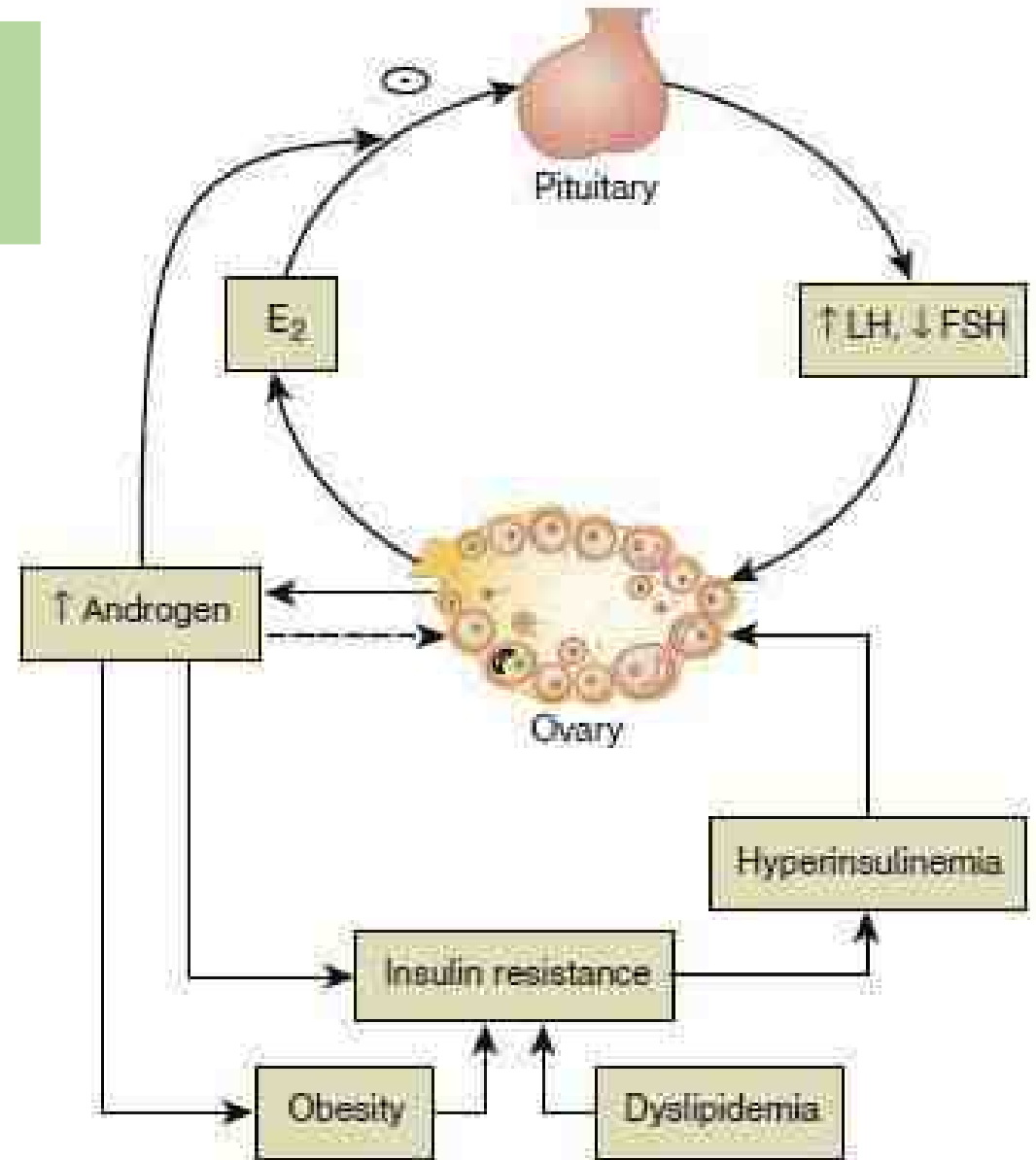


İntrafoliküler Parakrin Etki

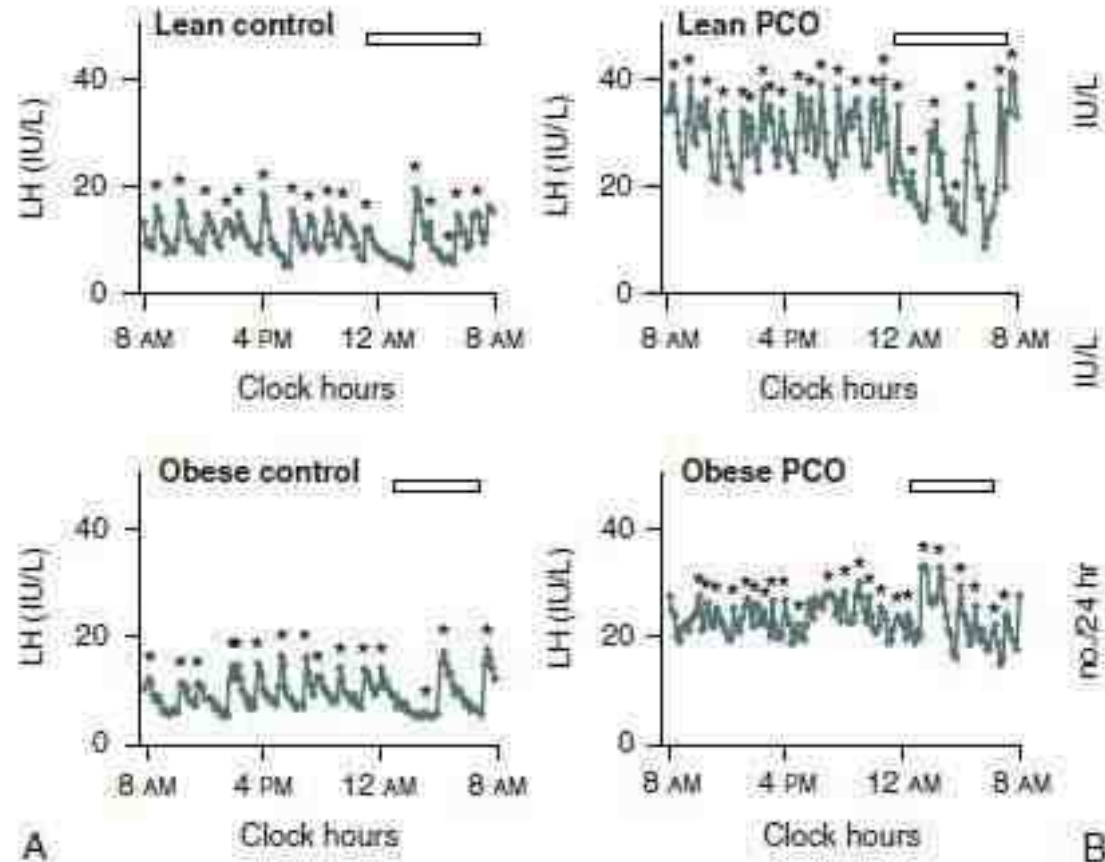
- İnhibin
- BMP
- IGF
 - Teka Hücrelerinde androjen üretimini artırır.



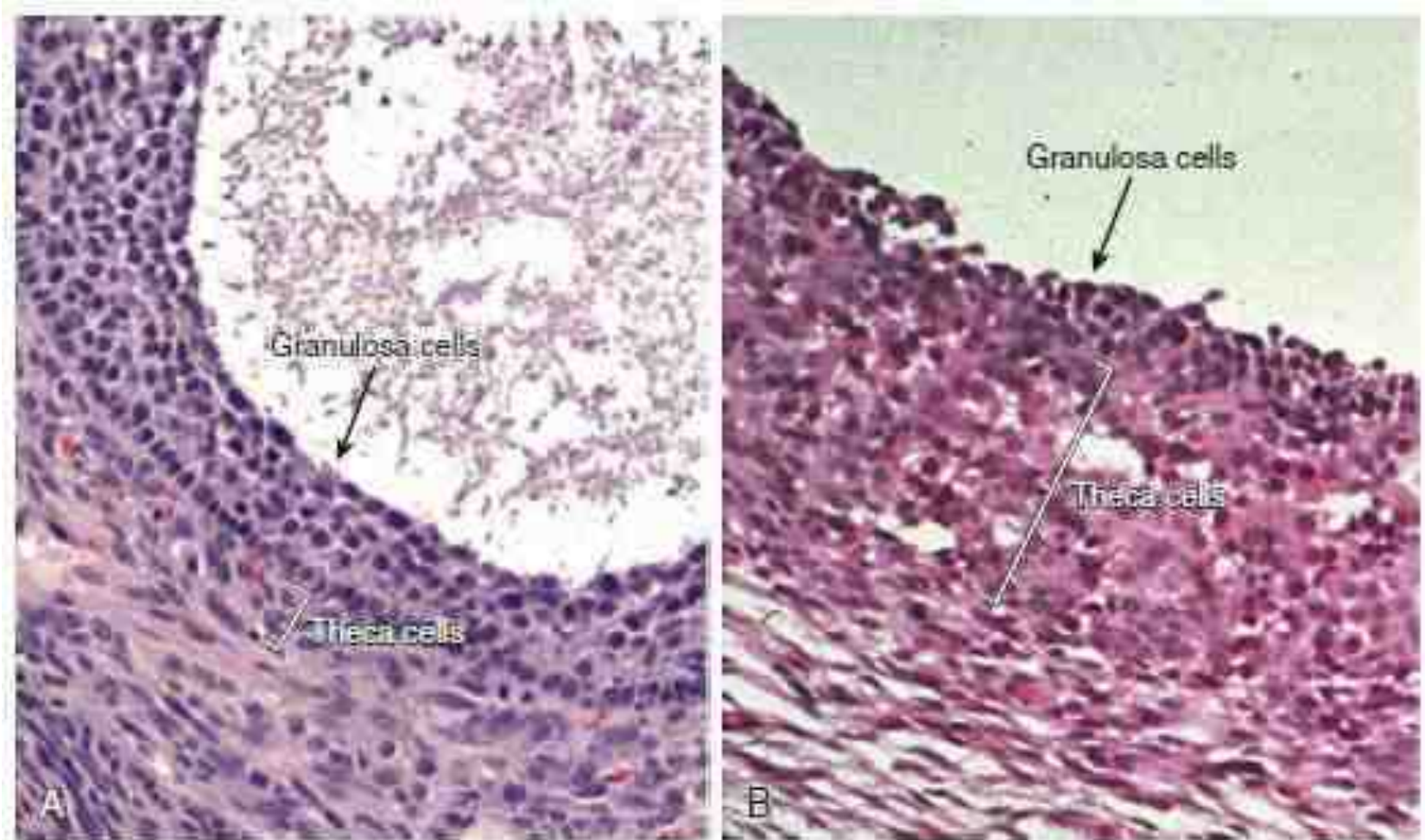
Klinik Önemi



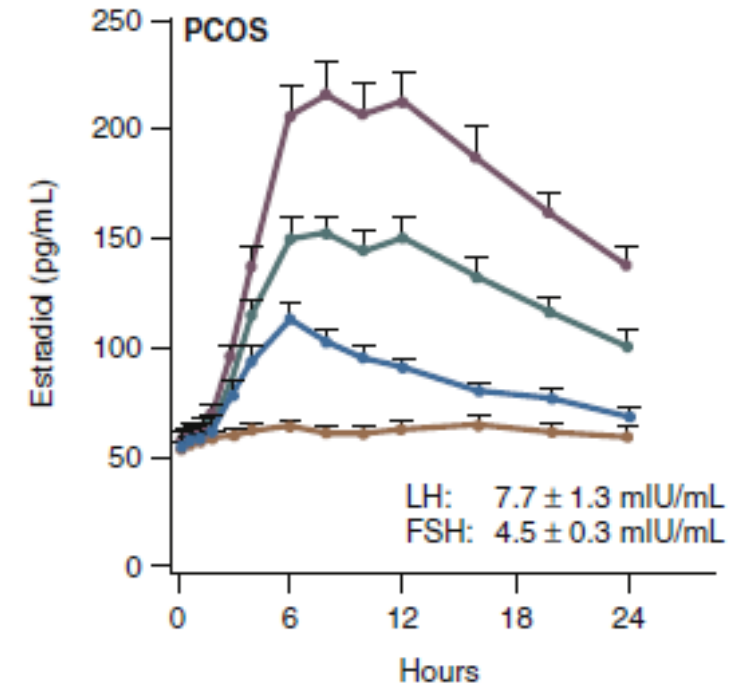
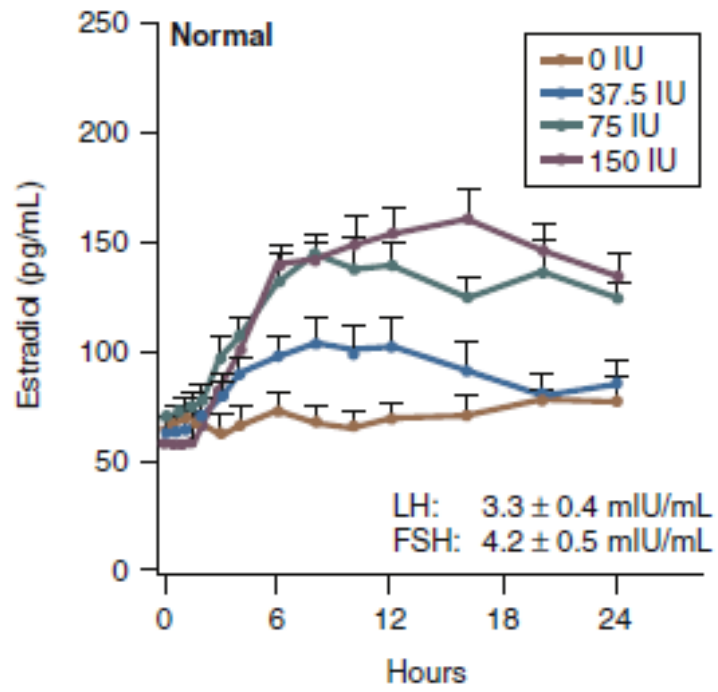
LH pulsatility farklı



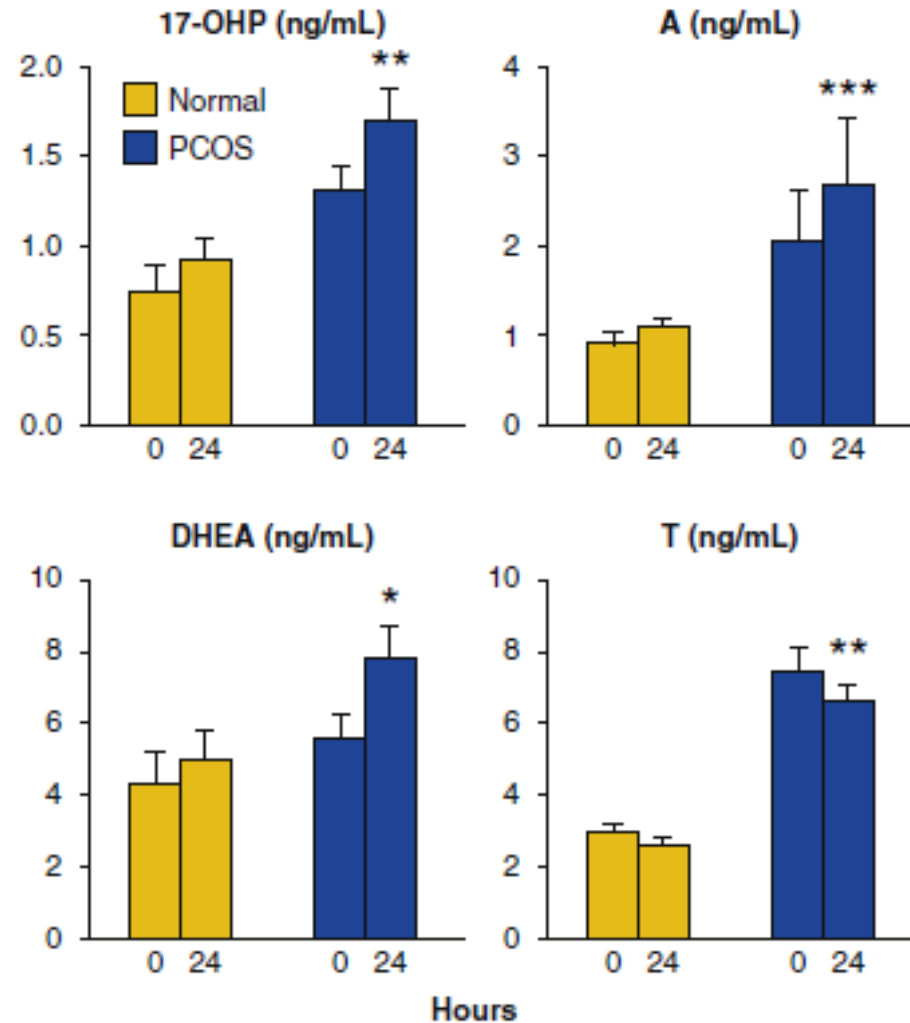
Granuloza hücreleri



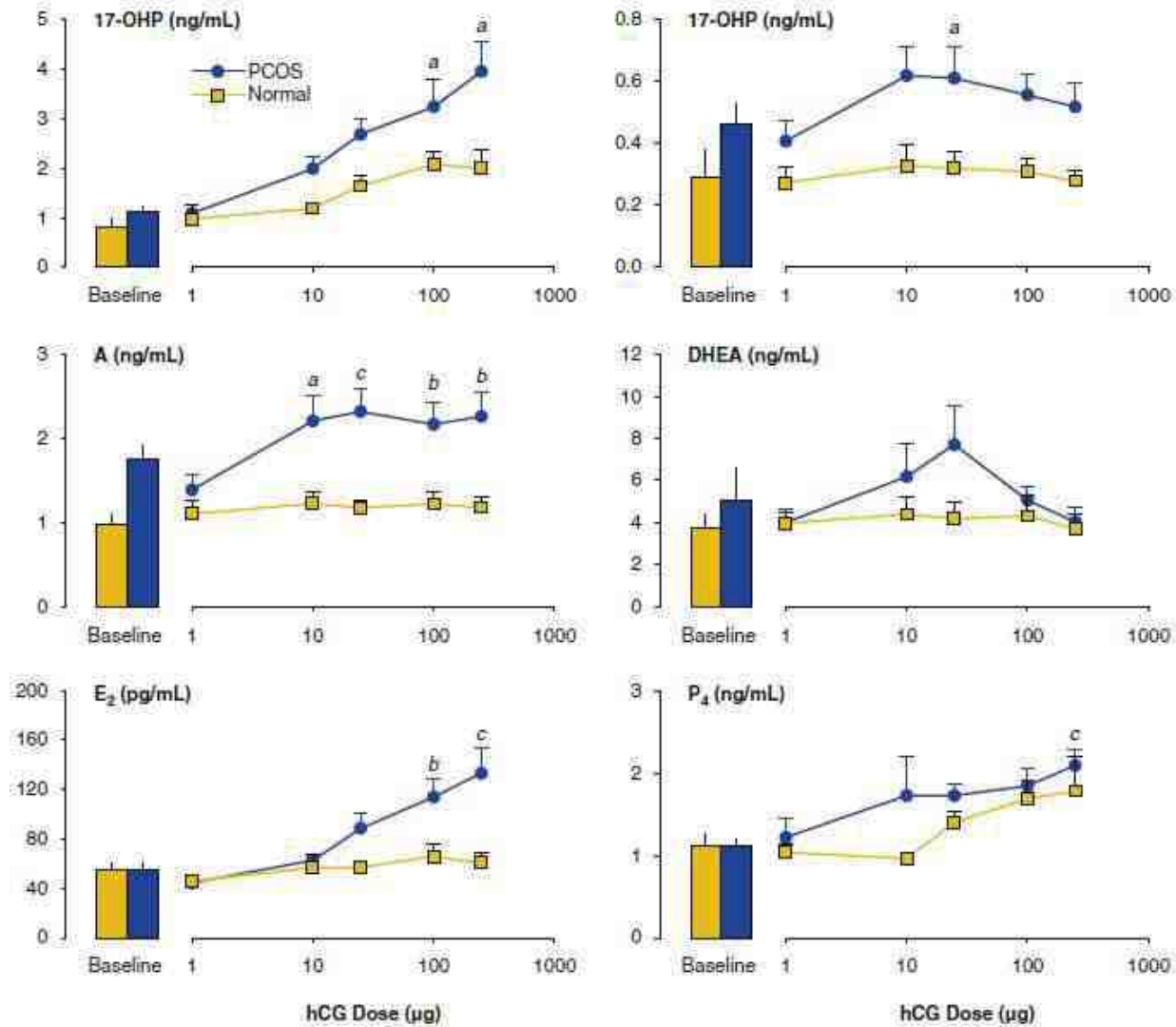
FSH'ya Granüloza hücre cevabı farklı



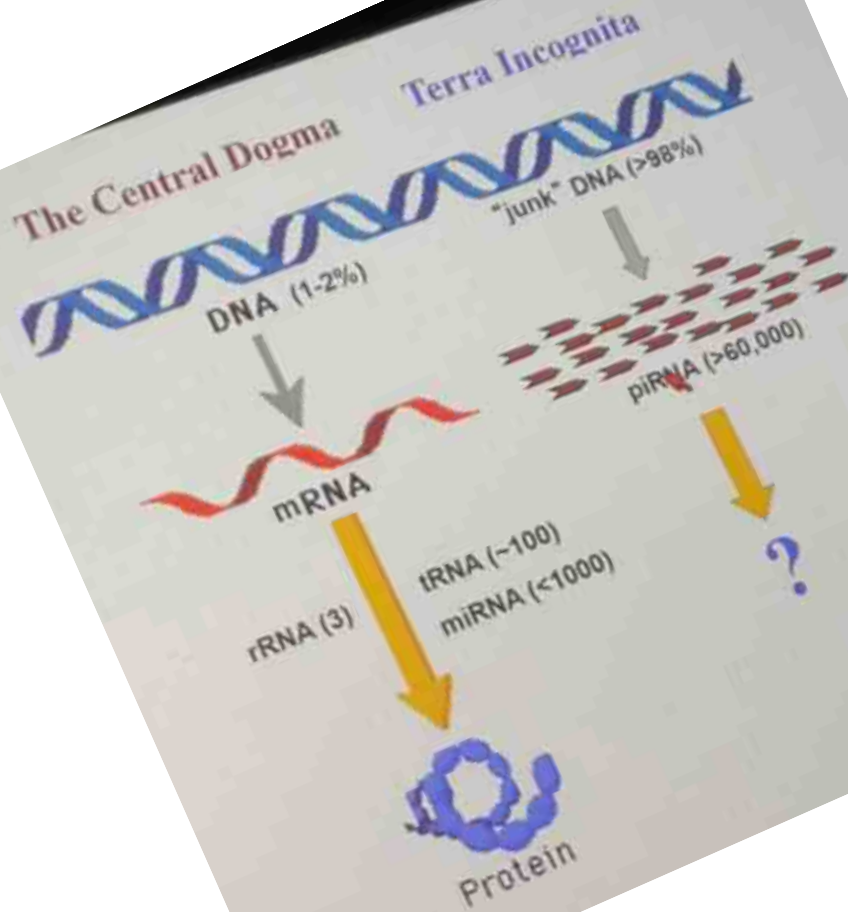
FSH verince androjenler de yükseliyor



hCG ye de aşırı cevap



Bilemediklerimiz...



Bilemediklerimiz...

The Central Dogma



DNA



A new world of genes



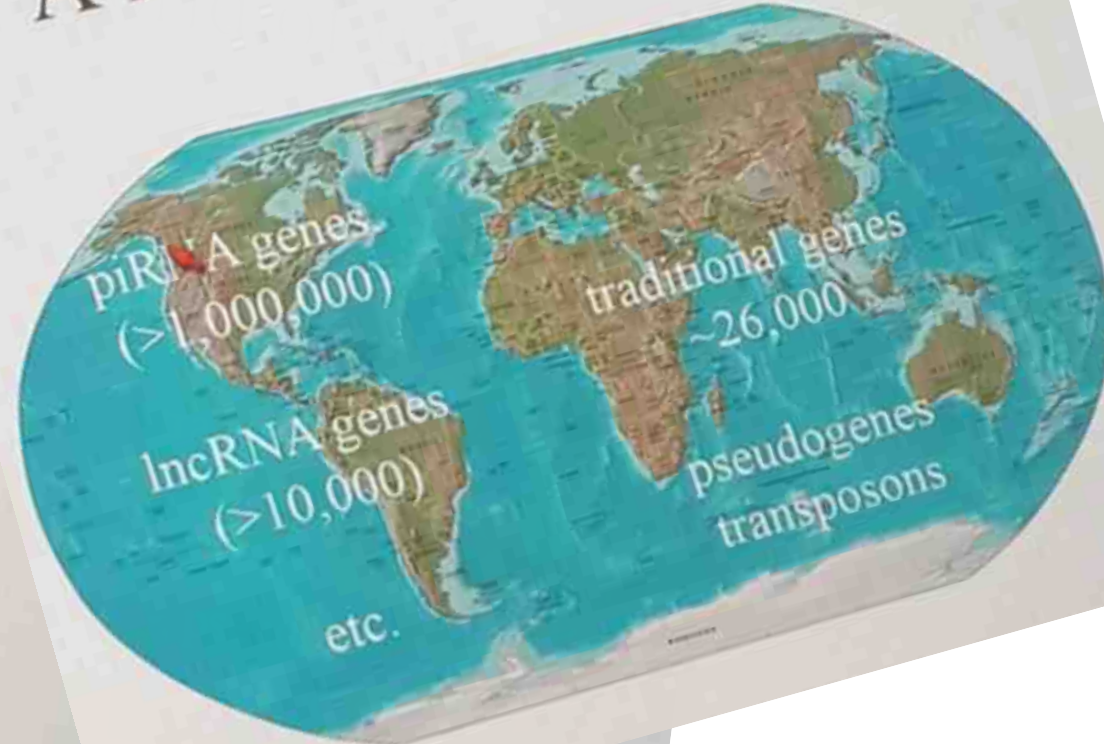
Bilemediklerimiz...

The Central Dogma



DNA

A new world of genes

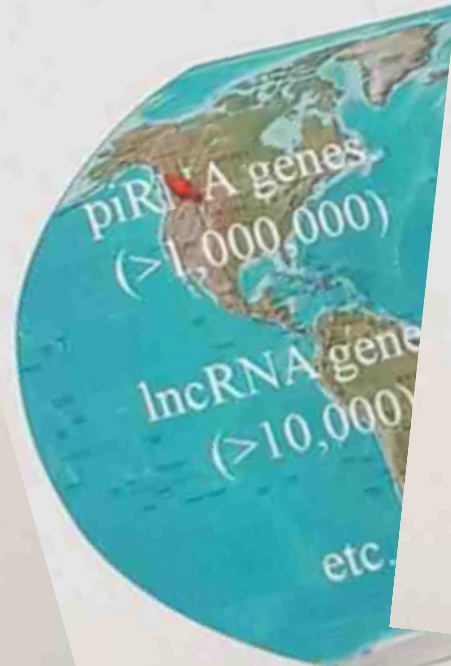


Bilemediklerimiz...

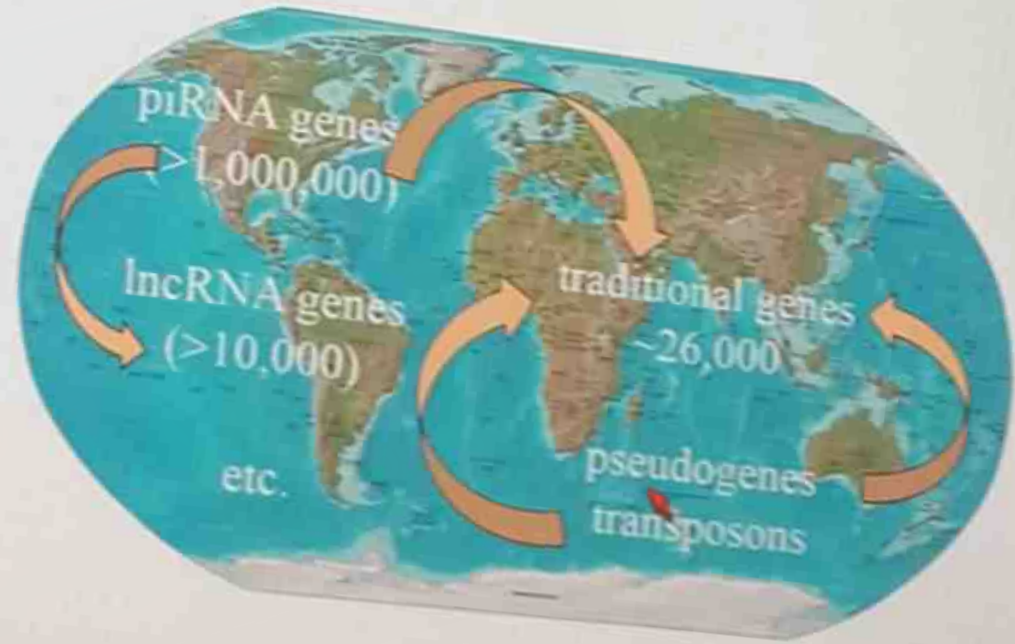
The Central Dogma



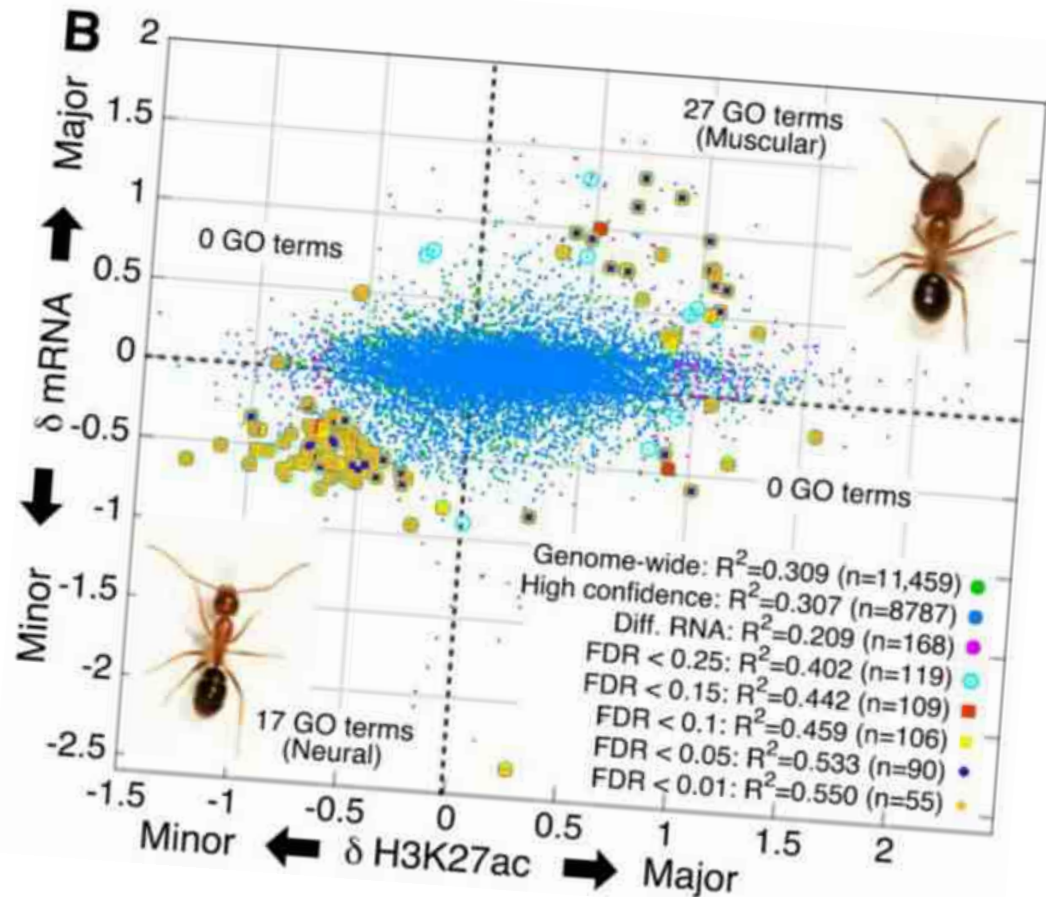
A new world



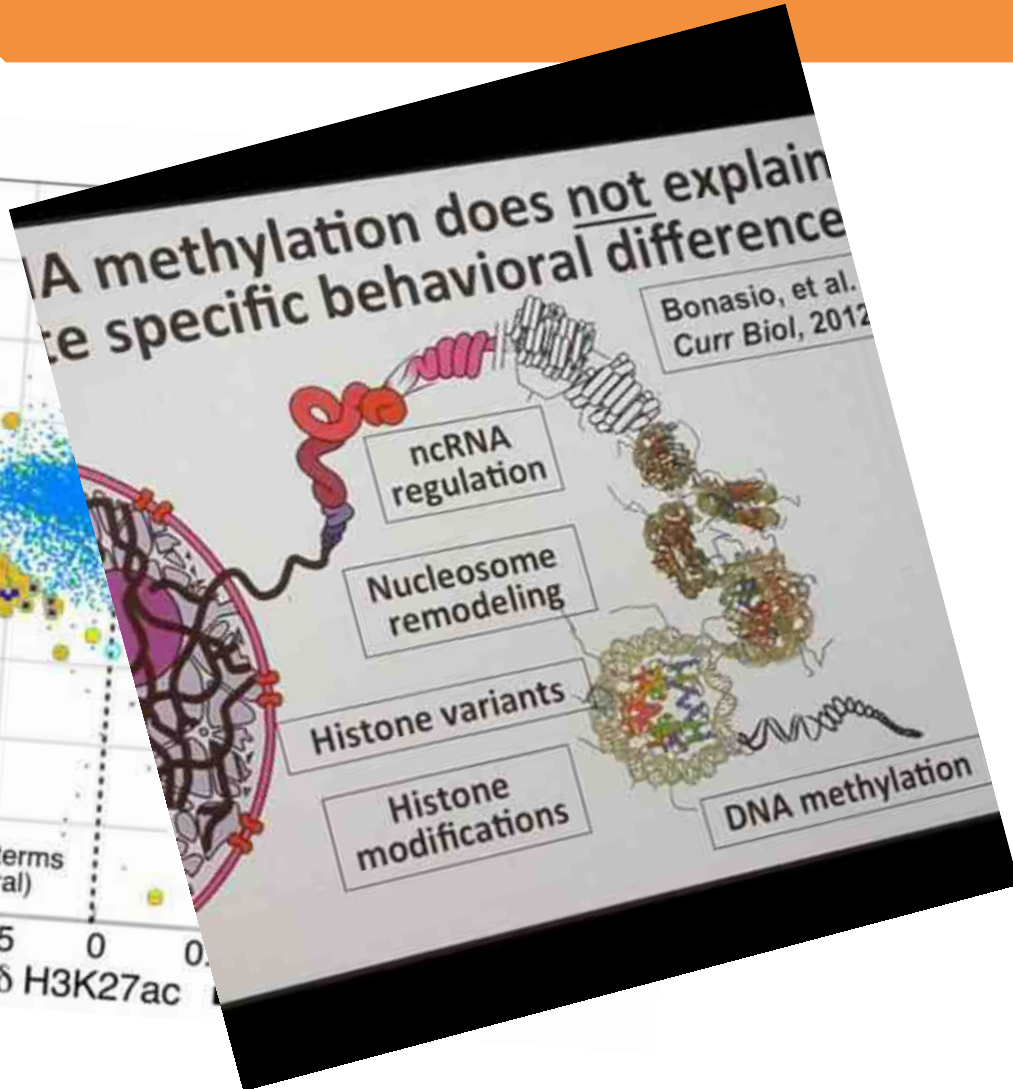
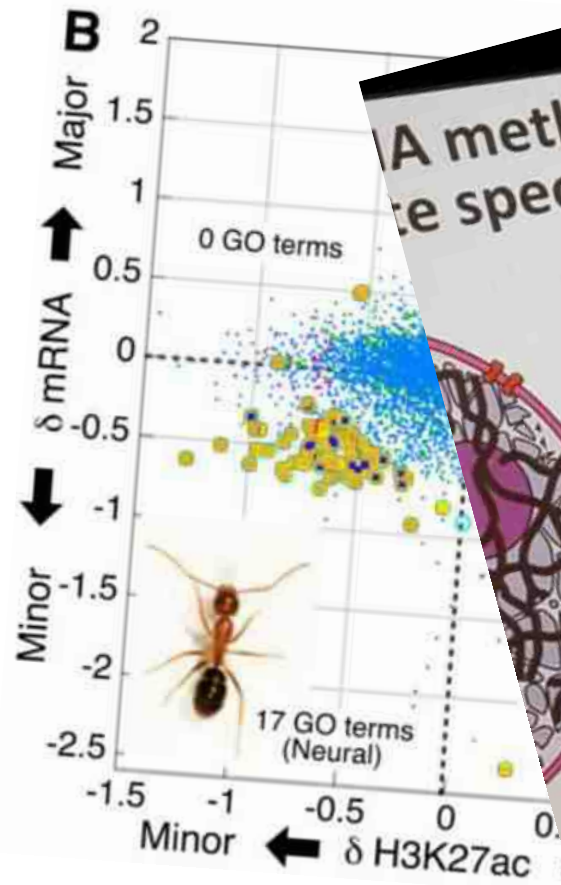
A new world of genes



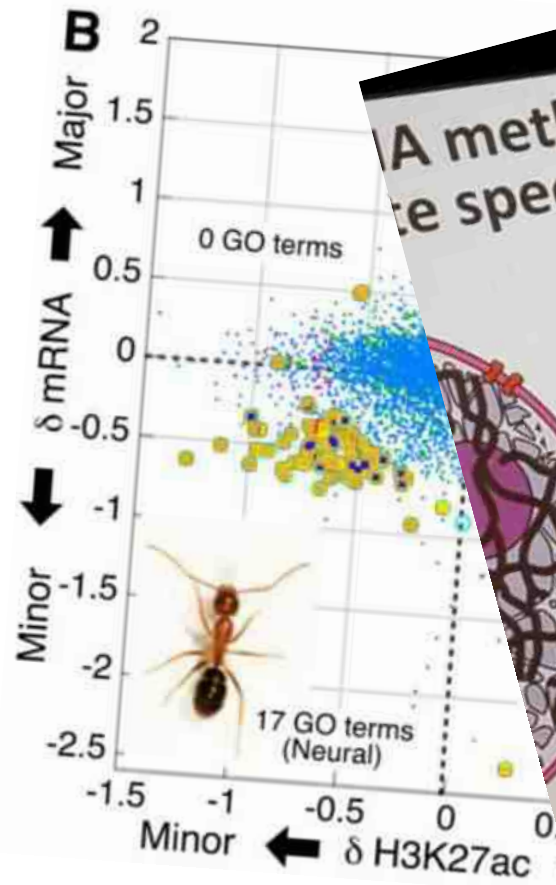
Bilemediklerimiz...



Bilemediklerimiz...



Bilemediklerimiz...



A methylation does not explain specific behavioral differences

Bonasio Curr Bi

ncRNA regulation

Nucleosome remodeling

Histone variants

Histone modifications

open, active

acetylation

closed, inactive

methylation

Histone modifications

N-S-K-K-K... H2A KKS...K-S...-C

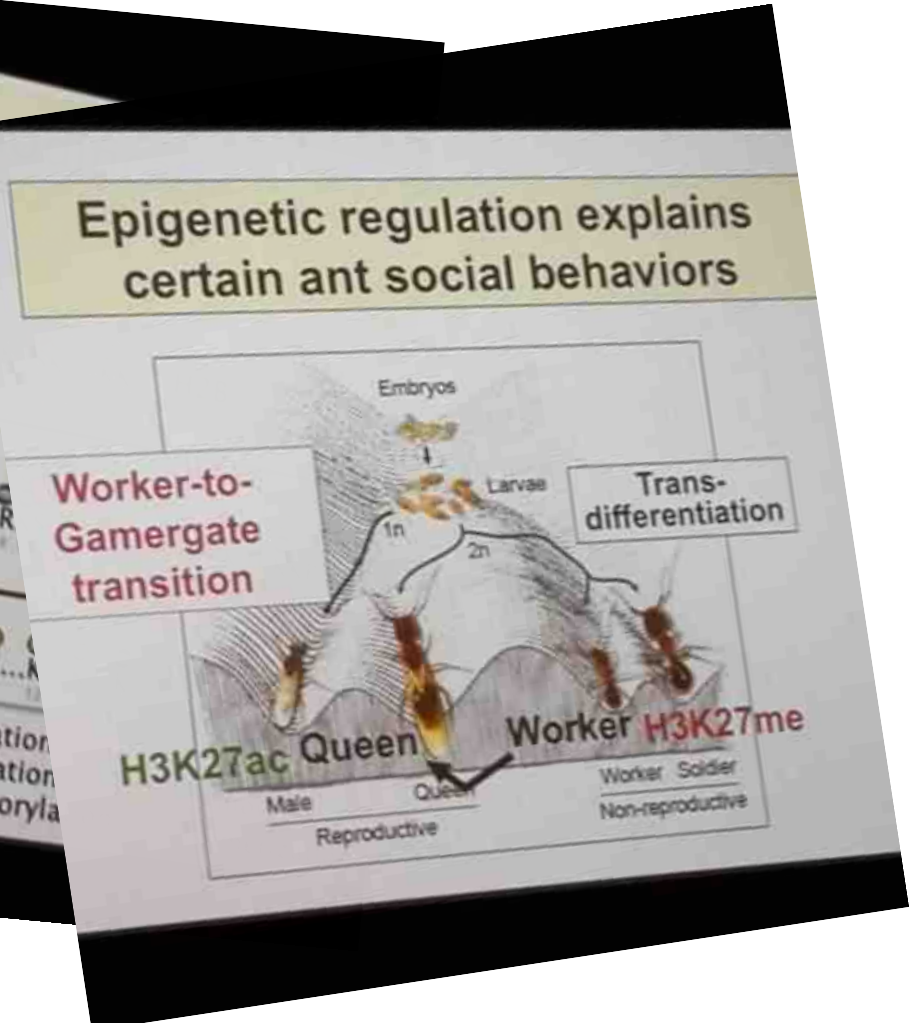
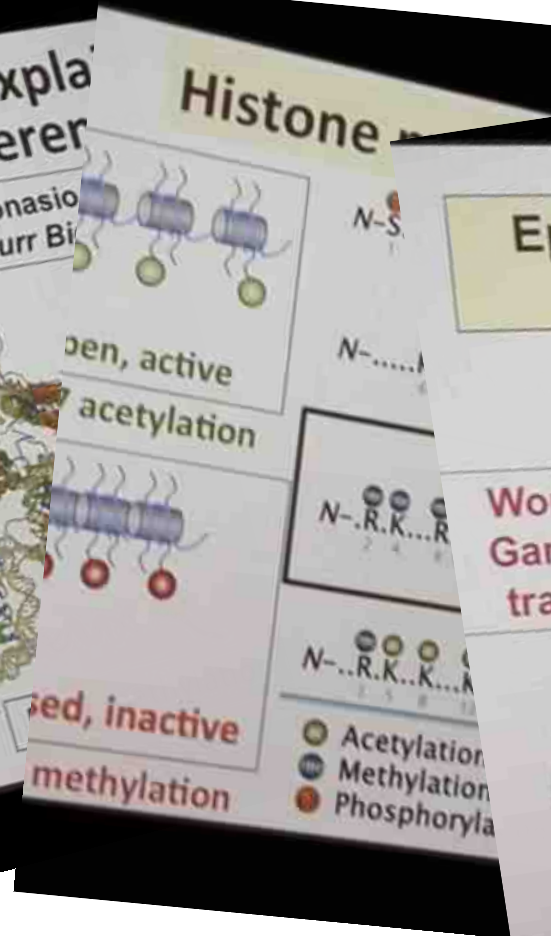
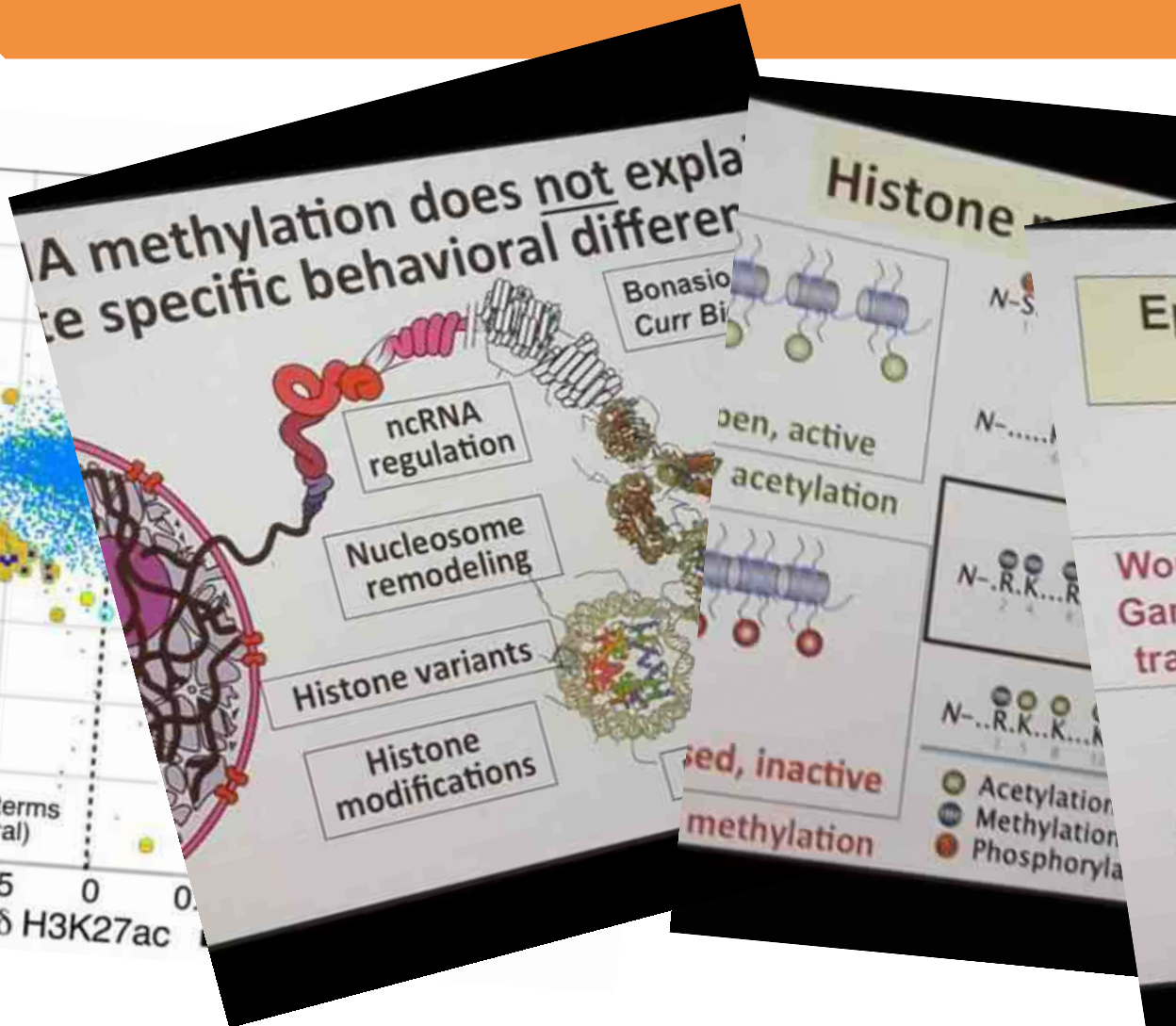
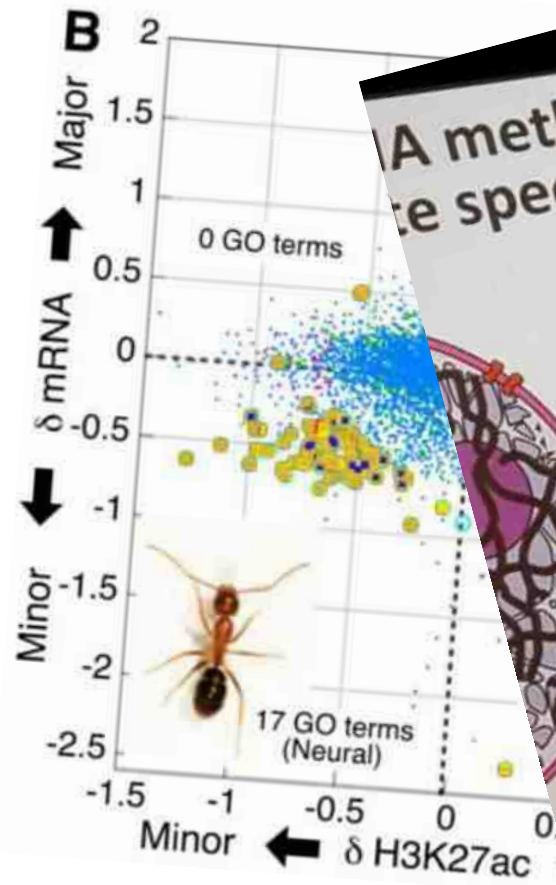
N...KK-SK...KK... H2B...K...-C

N-R-K...RKS...K-RK...K...K...K...K...-C

N...R.K...K...K...K... H4...-C

- Acetylation
- Methylation
- Phosphorylation
- Ubiquitination
- Sumoylation
- Isomerization

Bilemediklerimiz...



Sonuçlar

- PKOS'ta follikülogenez bozuktur.
- Çok sayıda antral folikül, bolluk olmaktan ziyade bir aşamada tıkanma ve yığılma sonucudur.
- FSH yetersizdir (Ekzojen FSH ile bu durumu aşabiliriz)
- Granüloza hücreleri zayıftır.
- Prematür lüteinizasyon görülür.
- Teka hücreleri, hem hiper androjenemi, hem hiperinsülinemi nedeniyle, hem de kendi özellikleri nedeniyle aşırı androjen üretirler.

Sonuçlar

- Bu özellikler, gözlemlediğimiz “sonuçlar”dır.
- Gerçekte neler olup bittiğini bilemiyoruz...

Sonuçlar

- Bu özellikler, gözlemlediğimiz “sonuçlar”dır.
- Gerçekte neler olup bittiğini bilemiyoruz...
- Şimdilik...

