



Polikistik Over Patofizyolojisi

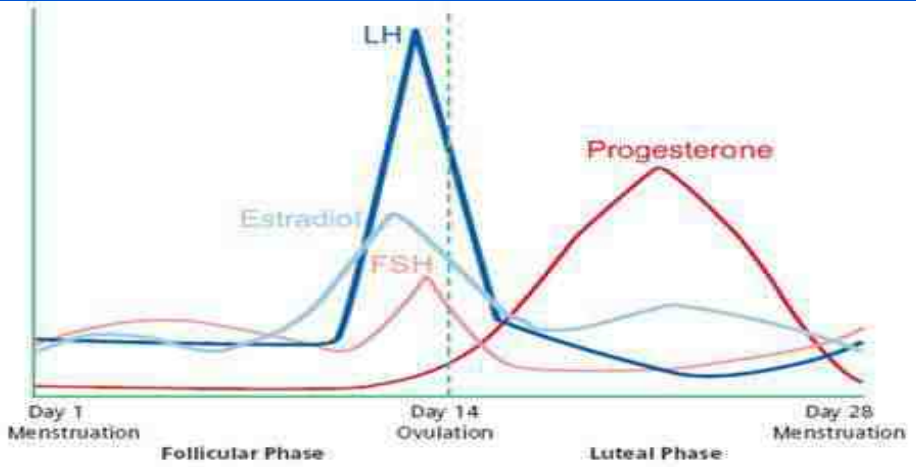
Murat Sönmezer

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

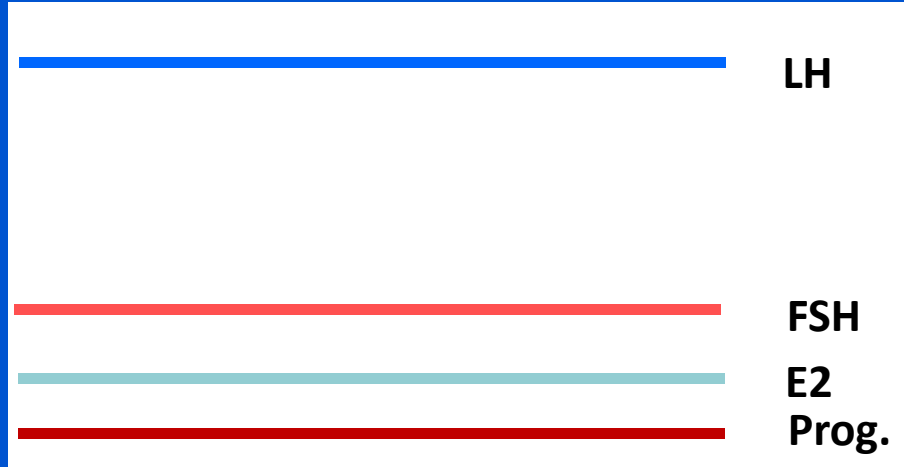
PCOS

- En yaygın endokrin bozukluk (>%5)
- PCOS \Rightarrow fonksiyonel bir bozukluk
 - Oligoanovulasyon
 - Hiperandrojenizm/hirşutizm
 - Metabolik bozukluk/periferal hiperinsülinemi

Ovulatuvar siklus



PCOS

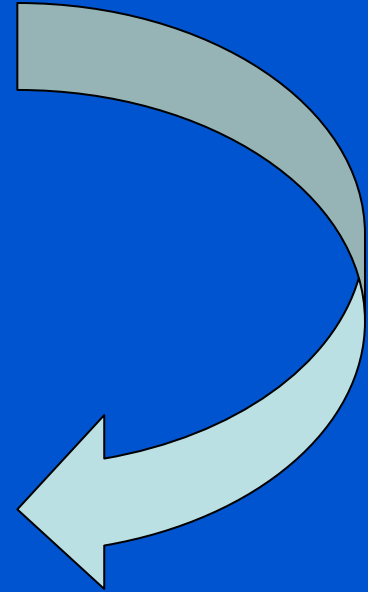


Hormonlarda siklik patern yerine «sabit durum»

PCOS özellikleri

- Klinik hiperandrojenizm (~%70)
 - «Hirşutizm» (%65-75)
 - Sebore/akne (%15-25)
 - Androjenik alopesi (%5)

mFG → 6-8 (beyaz-siyah ırk)



Etyoloji

- Kompleks bir genetik bozukluk (Kardiovasküler hastalık, tip II DM, metabolik sendrom)



- Gonadotropin sekresyon ve fonksiyonu
- İnsülin sekresyon ve fonksiyonu
- Kilo ve enerji düzenlenmesi
- Androjen biyosentez ve fonksiyonu

Patogenez

- **LH hipersekresyonu**
 - Artmış frekans ve amplitüd
 - Over düzeyinde artmış LH etkisi – LH-r overekspresyonu
 - Genetik LH subunit varyantları
- **Hiperinsülinemi (%50-70)**
 - Artmış teka hücre androjen sentezi
 - Azalmış KC'de SHBG sentezi
- **Hiperandrojenizm**
- **Çevresel faktörler – diyet**

Genler

- İkinci kromozomda 2 ayrı lokus (2p16.3 – LH/hCG-r ve 2p21)
- 9. kromozomda 1 lokus (9p 33.3 \Rightarrow PCOS)
- SNP (tek nükleotid polimorfizmi)
 - THADA, DENND1A ve LHCGR genleri
 - s13429458, rs12478601, rs2479106, rs10818854, rs13405728 polimorfizmi

ACVR2A	Activin A receptor type IIA
AR	Androgen receptor
DENND1A*	DENN/MADD domain-containing protein 1A
FBN3	Fibrillin-3
FEM1B	Fem-1 homolog b gene
FTO	Fat mass- and obesity-associated (BMI)
HSD17B6	17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 6 (metabolic traits)
INSR	Insulin receptor
IRS1	Insulin receptor substrate 1
LHCGR	Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor
MC4R	Melanocortin 4 receptor (BMI)
POMC	Proopiomelanocortin
PPARG	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
SHBG	Sex-hormone binding globulin
SGTA	Small glutamine-rich tetratricopeptide repeat-containing protein alpha
THADA*	Thyroid adenoma-associated

Kilo alımı ve enerji düzenlenmesi

- Obezite
 - IR'nı bozar, glukoz intoleransı
 - Ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon
 - Metabolik sendrom
 - Artmış KVH riski

Obezite

- 675 kadın iş başvurusu
- PCOS prevalansı
 - Zayıf, normal, kilolu, aşırı kilolu kadınlar; %8.2, 9.8, 9.9, and 9.0
 - Obezite tek başına PCOS da etken değil
 - Obezite PCOS'da çevresel etkenlerin bir göstergesi olabilir

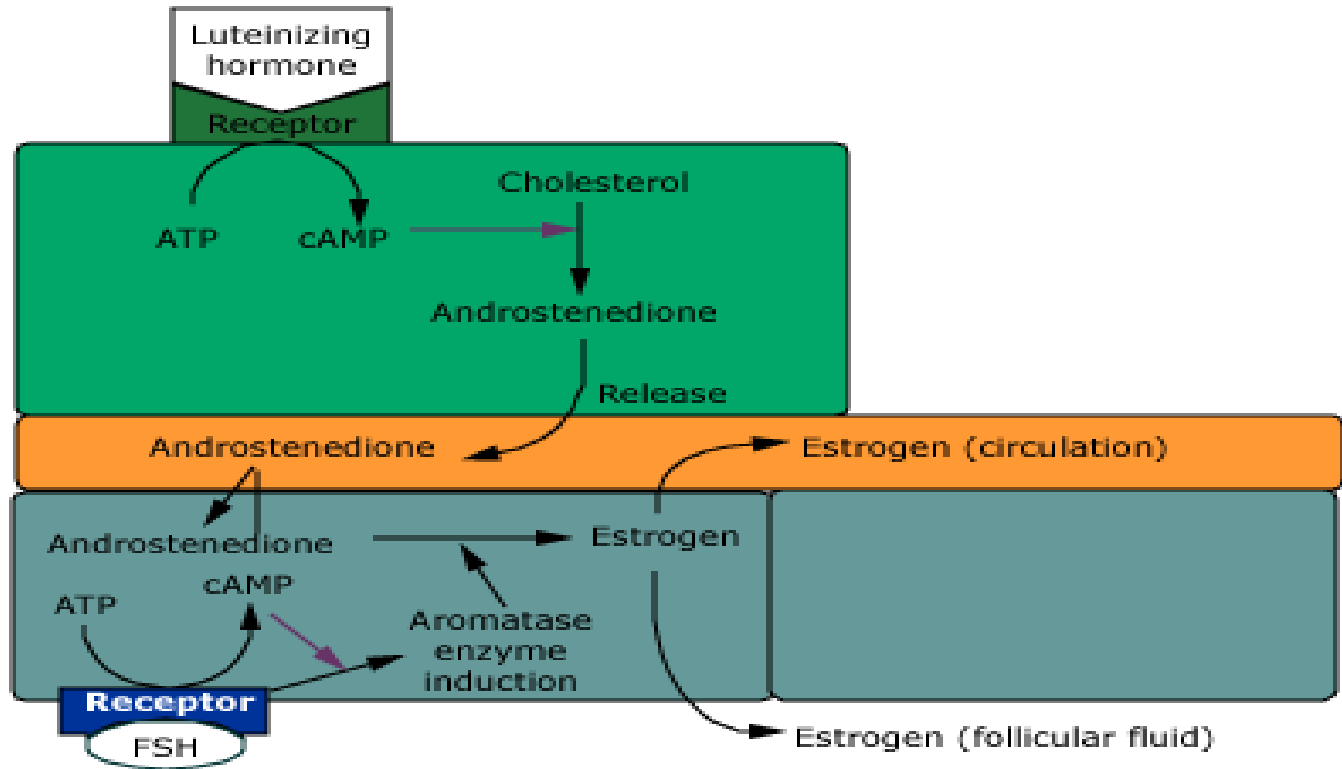
Hiperandrojenizm

- Androjenler primer olarak over kaynaklı
 - Androstenedion \Rightarrow %60 over, %40 adrenal
 - Testosteron \Rightarrow %60 over, geri kalan periferal androstenedion dönüşümü
- Hiperandrojenizme genetik yatkınlık

Hiperandrojenizm

- **p450C17 enzim disregulasyonu (tekal)**
 - *Artmış 17-hidroksilasyon ve 17,20-liyaz aktivitesi (serin fosforilasyon)*
- Artmış ACTH stimüle adrenal steroid sentezi (sadece CYP21 kaynaklı değil) (%50 hastada)
- Artmış 5 α redüktaz enzim aktivitesi (aromataz inhibisyonu)
- Azalmış aromataz aktivitesi (düşük FSH/yüksek androjen)

Theca interna



Granulosa cells

LH Hipersekresyonu

- Artmış tekal hücre hacmi
- Artmış LH frekansı ve amplitüd (LH/FSH \uparrow)
- Hipotalamik «dopamin-opioid ile inhibe» olan pulsatil GnRH sekresyonunda azalma
- Farklı biyoaktivitesi olan LH subünitleri (immunoreaktif LH – daha bazik)
- Artmış LH reseptör, StAR, CYP11A, 3-beta HSD ve CYP17 mRNA ekspresyonu

*Nelson JCEM, 2001
Jakimiuk, JCEM, 2001*

Hiperinsülinemi

- LH-insülin sinerjistik etki
- KC'den azalmış SHBG sentezi

Hiperinsülinemi

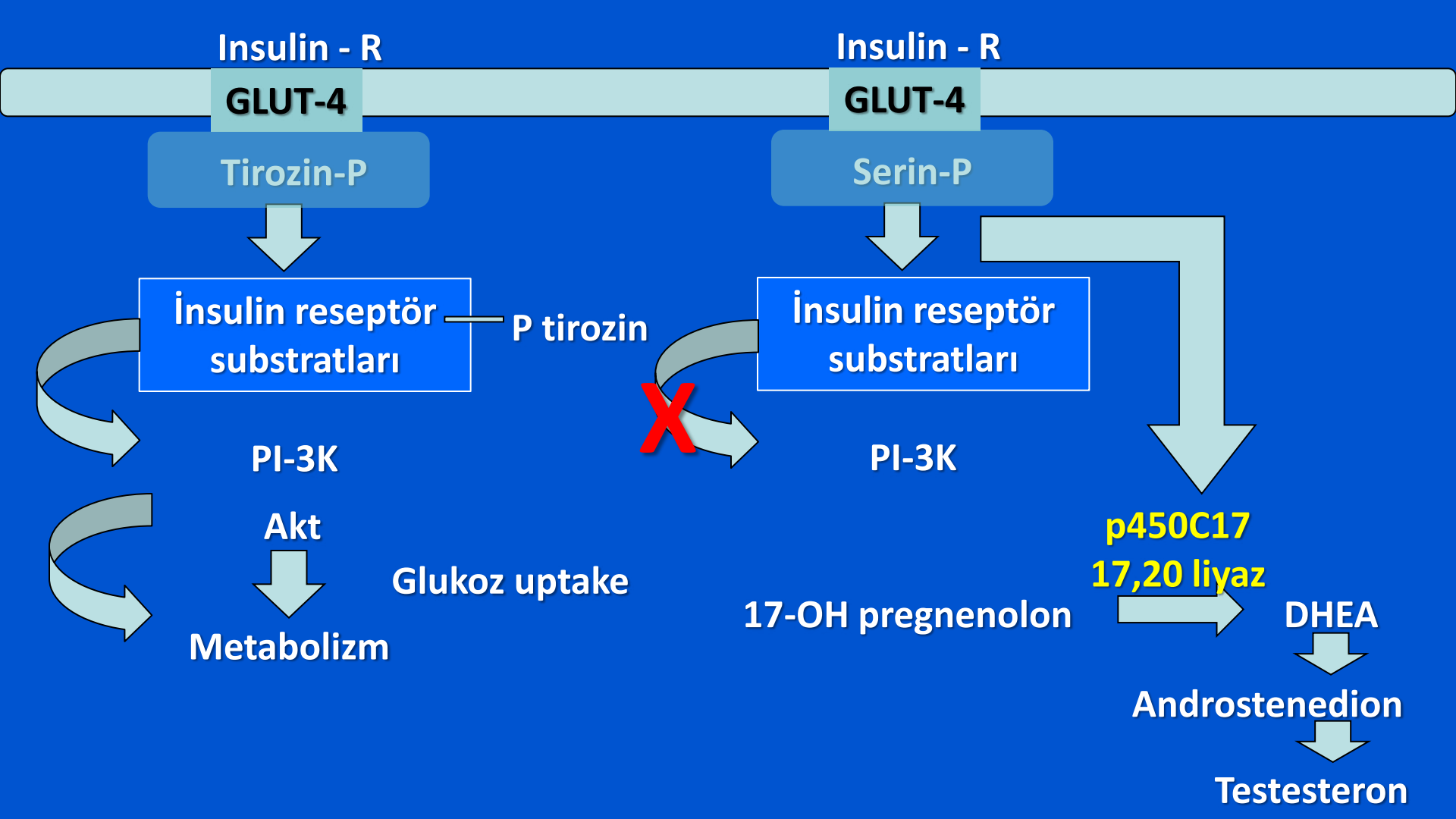
- Hiperinsülinemi-insülin rezistansı \Rightarrow paradoksal
- Rezistan organ nasıl aşırı yanıt verir ?
 - Yüksek insülin IGF-1/2 ile homolog reseptör aktivasyonu
 - Dimerik insülin reseptörleri (yarısı insülin yarısı IGF-1 bağlar)
- GnRHa ile baskılanma hiperandrojenizmi azaltırken, insülin düzeylerine etkisi yok

Düşük FSH

- GnRH pulse artışı
 - İntrinsik hipotalamik disfonksiyon
 - Anormal feedback sinyalleri
- Kronik artmış östrojenin negatif feedback etkisi (androjenlerin periferal aromatzasyonu ile)
- Hafif artmış inhibin B (küçük foliküller)

İnsülin Etkisi

- Metabolik etkiler \Rightarrow PI-3K (direnç)
- Proliferatif etkiler \Rightarrow MAPK (selektif artış)



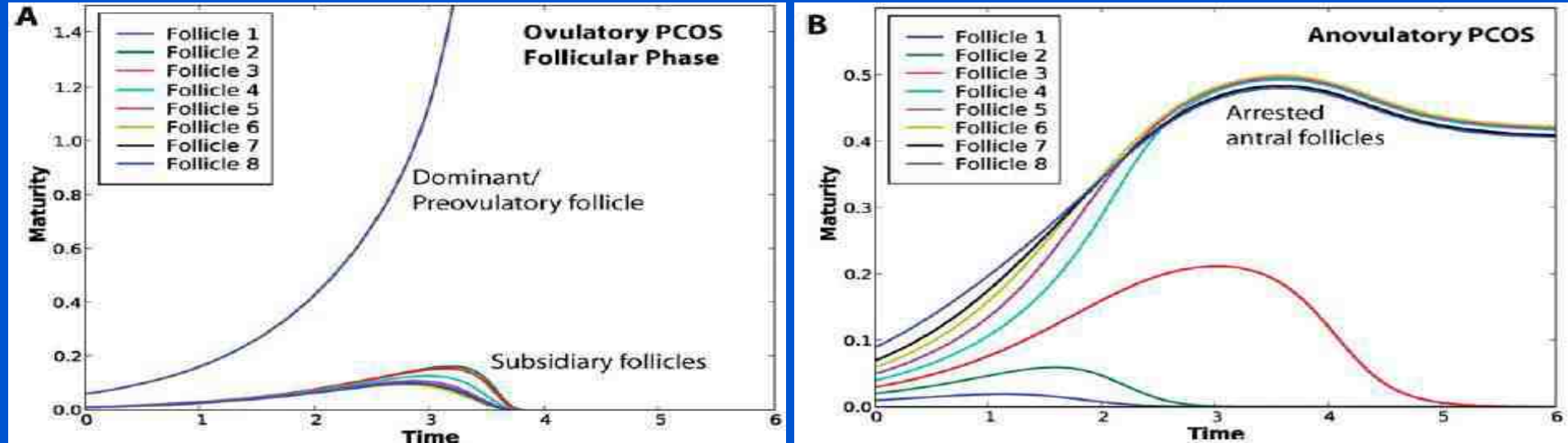
Foliküler Gelişim

- Küçük (2-4mm) antral foliküllerde eksojen FSH'a aşırı artmış E2 ve P yanıtı
- Bir kısım küçük antral foliküllerde (2-4 mm) uygunsuz LH yanıtı
- Uygunsuz granuloza hücre farklılaşması

Foliküler Gelişim

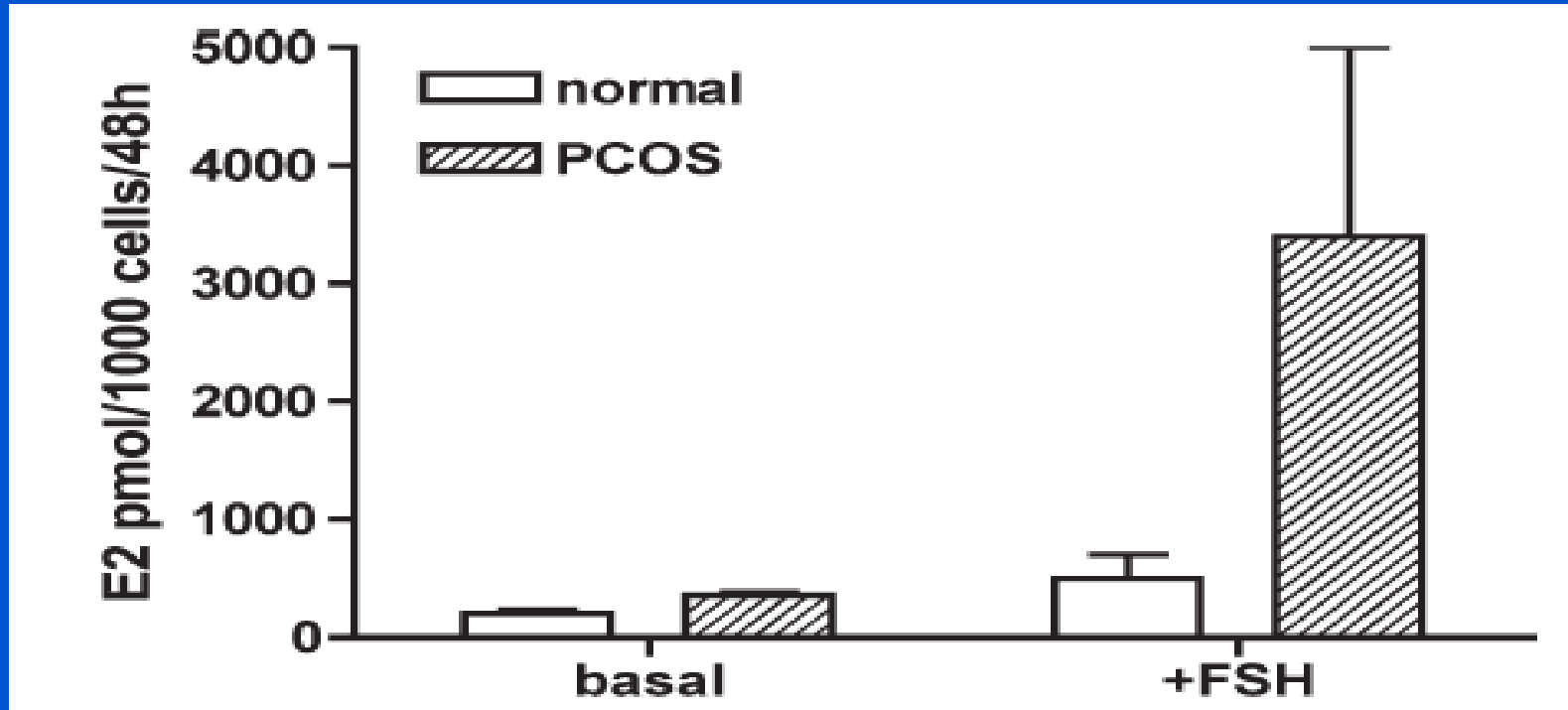
- Otokrin/parakrin faktörler
 - EGF/FGF
 - IGF ve IGF bağlayıcı proteinler (IGF-1/IGFBP ↑)
 - Nerve growth faktör
- AMH
- Follistatin/Inhibin/Activin
 - FS/Activin ↑
- GDF-9 ve BMP-15
- VEGF
- Sitokin ailesi (IL, TNFα, Fas, Fas ligand)

Lacker Modeli



- PCOS'lu hastalarda yüksek duyarlı / ileri matür foliküller
- Büyük antral foliküller arest olarak devam ediyor

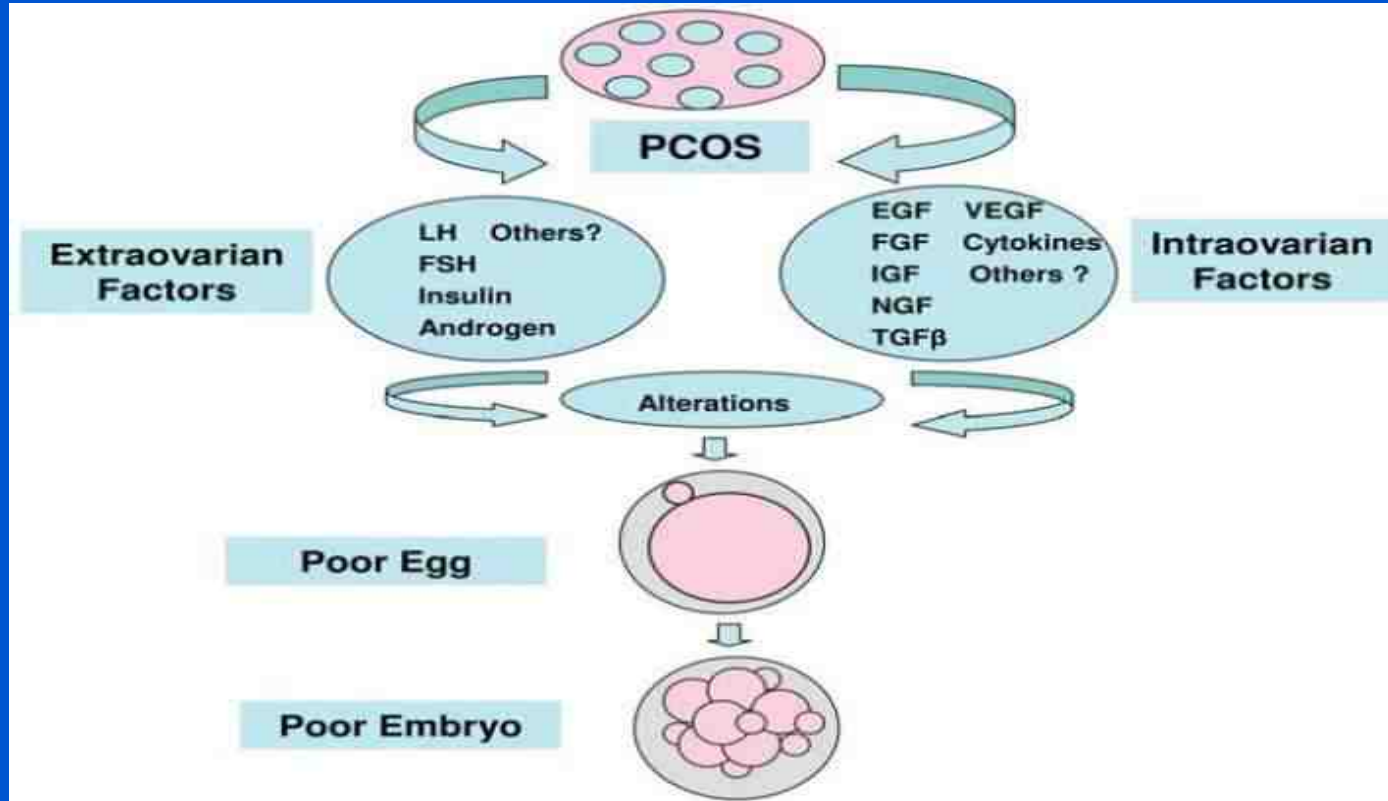
Antral Folikül – E2 Yanıtı



Folikulogenez

- «Anormal preantral folikül gelişimi» preantral-gonadotropinden bağımsız dönemlerde belirlenmiş
- «Anormal gonadotropin yanıtı» bir grup folikülde artmış FSH ve LH sensitivitesi ile karakterize
- Bu aşırı duyarlı foliküller erken matür hale gelir, yüksek E2 salgılar, FSH süprese olur. Süprese FSH ileri folikül gelişimi için yeterli olmaz

Anormal preantral folikül gelişimi

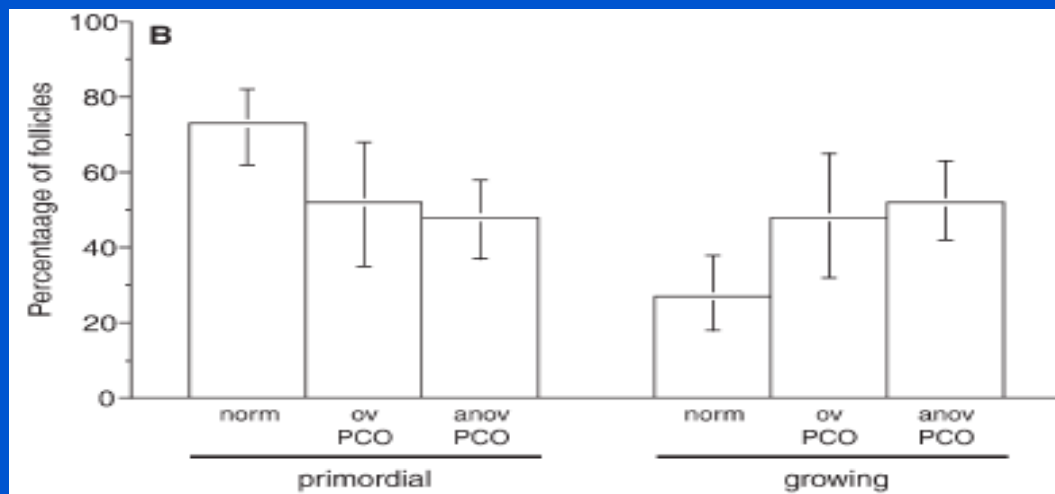
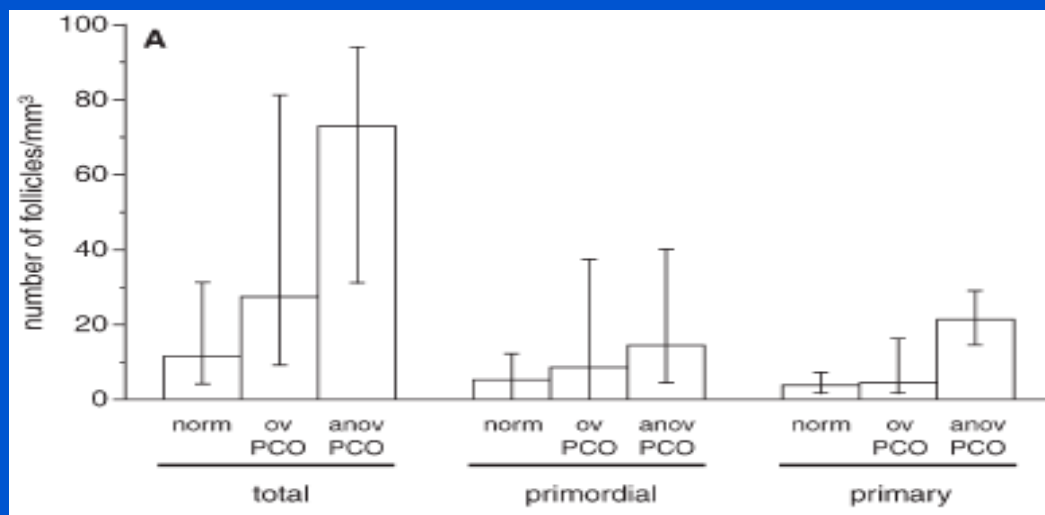


Artmış primordial folikül sayısı

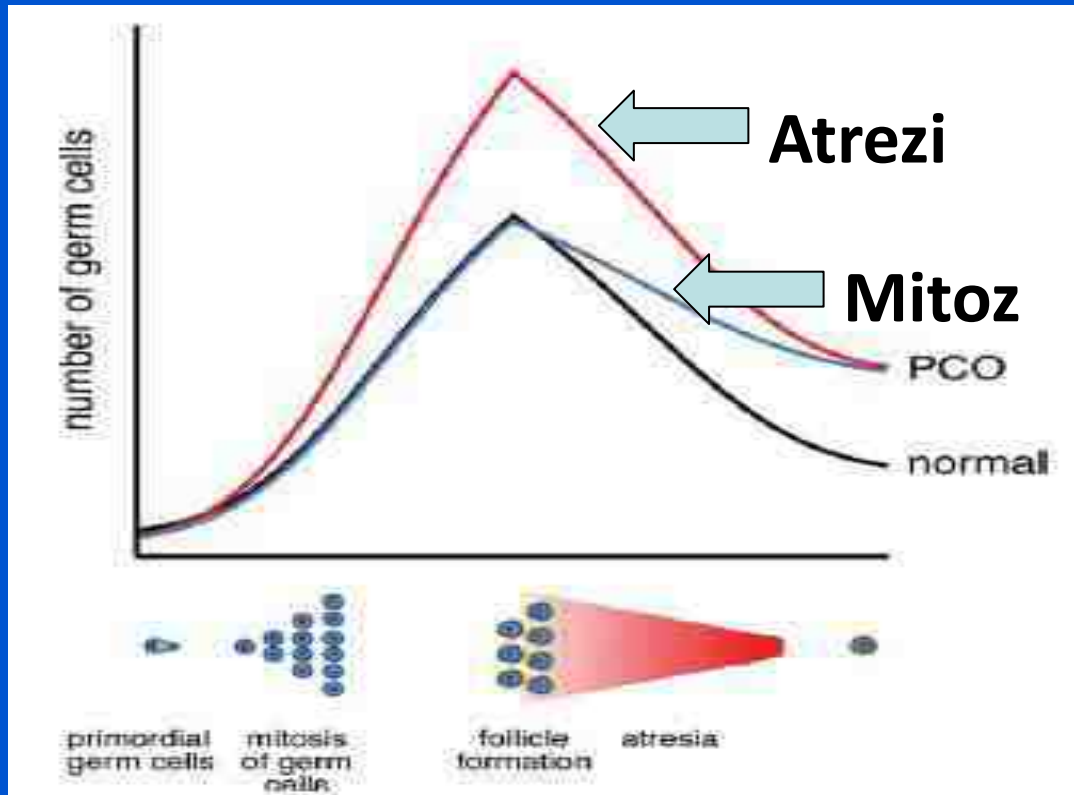
- Küçük preantral foliküller dansitesi neden artar?
- «Büyümekte olan folikül» oranı neden artar?



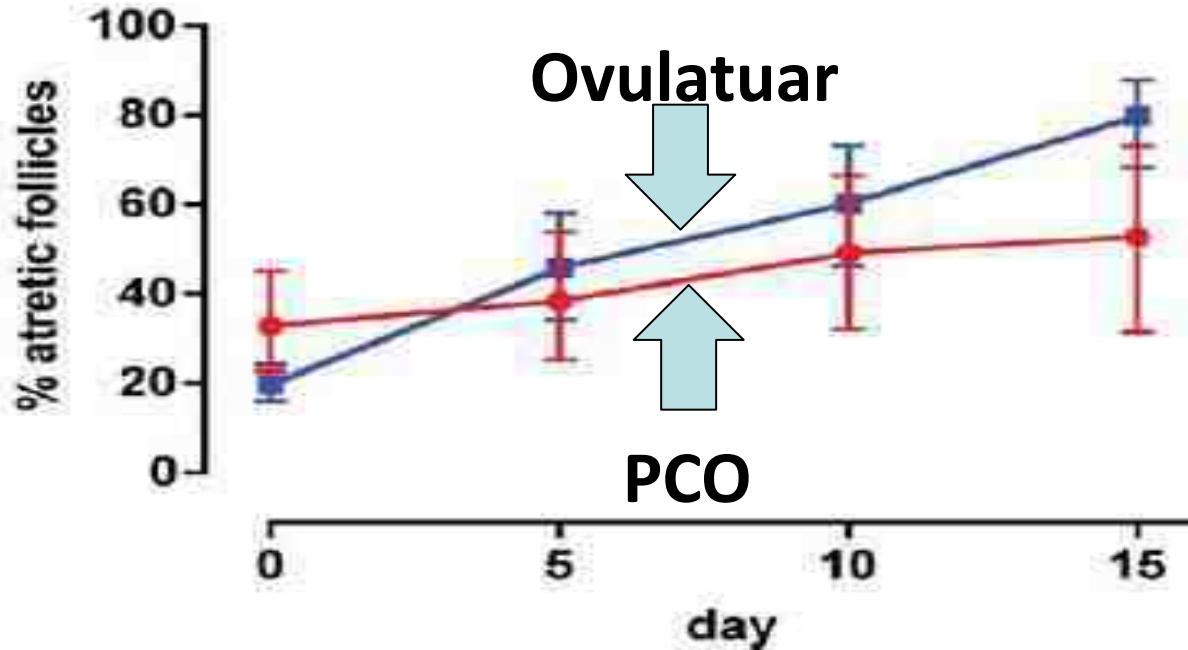
- Fetal overlerde artmış primordial germ hücreleri
- Germ hücre/granuloza hücrelerinde artmış mitoz
- Azalmış folikül apoptozisi



Germ hücre mitoz ve atrezisi

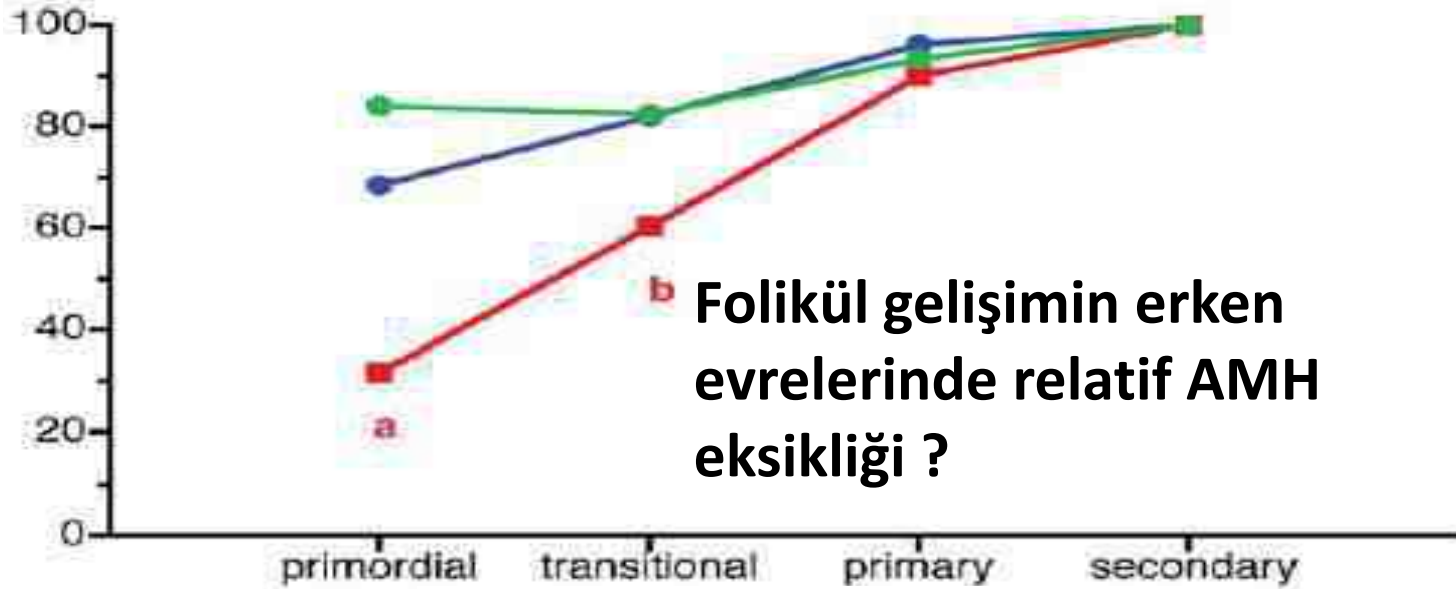


Azalmış preantral folikül atrezisi



AMH'nin Rolü

AMH ile boyanan foliküller



Folikül gelişimin erken evrelerinde relatif AMH eksikliği ?

Teka Hücreleri

- Androjen hipersekresyonu
- Steroidogenik enzim aktivitesinde genel bir artış
- FSH'ı baskılayan nedir ?
 - Artmış tekal steroidogenez aktivitesi
 - Preantral folikül gelişiminin en erken basamaklarında anormallik ?

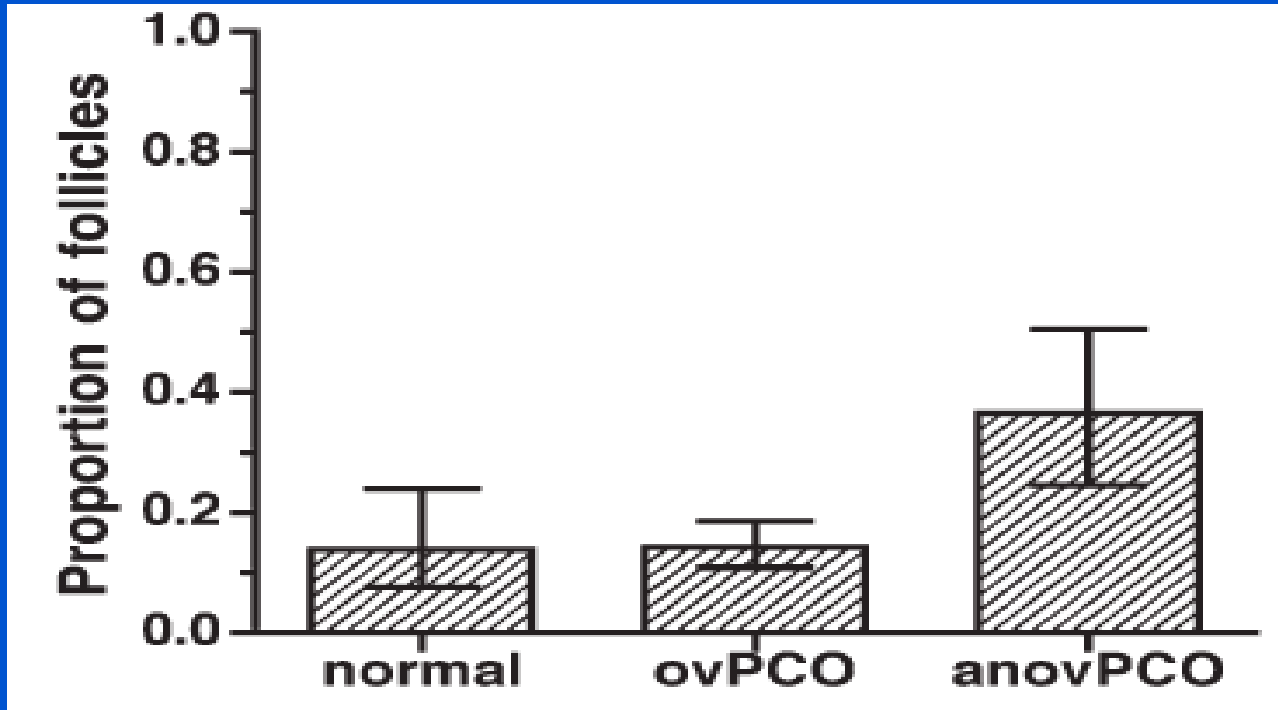
Granuloza Hücreleri

- Granuloza hücre kültürlerinde FSH'a aşırı E2 yanıtı
- Azalmış aromataz aktivitesi suboptimal FSH düzeyleri ile ilişkili olabilir, ancak eksojen FSH'a aşırı duyarlı artmış yanıt tam olarak açıklanamaz,
 - PCOS da belirgin antral folikül heterojenitesi

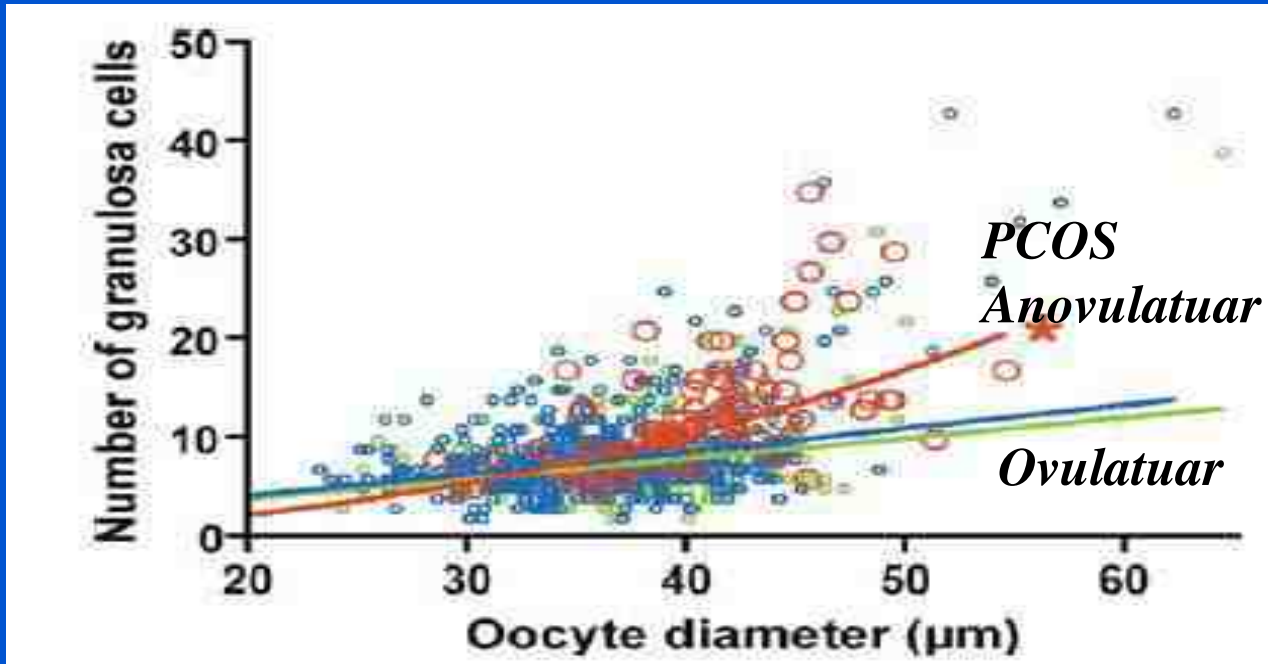
Granuloza Hücre Fonksiyonları

- «Artmış granuloza hücre bölünmesi?»
- PCOS'lu hastalarda primordial foliküllerden erken antral foliküllere doğru MCM-2 (mini chromosome maintenance protein) ekspresyonu artmakta

Granuloza Hücre Fonksiyonları



Aberan granuloza-oosit etkileşimi



Sonuç

- PCO primer olarak «hiperandrojenik bir durum»
- Santral bir defekt değil, fonksiyonel bir bozukluk
- Gonadotropinden bağımsız folikülogenezin erken evrelerinde defekt