

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SIKLIK
PROGESTERON TEDAVİSİNİN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ
ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Fikriye KARANFİL
UZMANLIK TEZİ

KONYA - 2013

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SIKLIK
PROGESTERON TEDAVİSİNİN SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ ÜZERİNE
ETKİSİ

Dr. Fikriye KARANFİL
UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç.Dr. Kazım GEZGİNÇ

KONYA - 2013

TEŞEKKÜR

İhtisasım boyunca bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Mehmet Çolakoğlu'na, Prof. Dr. Metin Çapar'a, Prof. Dr. Ali Acar'a, Prof. Dr. Hüseyin Görkemli'ye, Doç. Dr. Osman Balcı'ya, Doç. Dr. Harun Toy'a, Yrd. Doç. Dr. Rengin Karataylı'ya, tezimin hazırlanması aşamasında ve ihtisasım süresince desteklerini, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Kazım Gezginç'e sevgi, saygı ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fikriye Karanfil

Temmuz 2013

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Siklik Progesteron Tedavisinin Solunum Fonksiyon Testleri Üzerine Etkisi

Polikistik over sendromu, kadınlarda hem menstrüel düzensizliklerin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Kadınlarda en sık rastlanan endokrin/metabolik sendromdur. Prevalansı %6-12'dir. Obstrüktif uyku apnesi ve ani bebek ölümü sendromu prevalansları erkek ve dişi cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Bu da solunum kontrolünde cinsiyet hormonlarının rol oynadığını düşündürmektedir. Literatürde, pek çok çalışma PKOSlu kadınların solunum problemlerine yatkın olduklarını düşündürmektedir. Siklik progesteron tedavisi PKOS olan hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinden biridir. Progesteronun solunum üzerine olan etkilerini ve mekanizmasını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Biz de çalışmamızda Polikistik Over Sendrom'lu hastaların solunum sağlığı açısından da değerlendirilmelerini ve polikistik over sendromu tedavi seçeneklerinden biri olan progesteronun solunum fonksiyonları üzerindeki ilişkisini irdelemeyi amaçladık. Çalışmamıza, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji polikliniğinde Ocak 2012 Mayıs 2012 tarihleri arasında tetkik ve tedavi edilen 100 vaka dahil edildi. Çalışmamızda 15-45 yaş arası sistemik hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, astım ve KOAH tanısı olmayan PKOS'lu hastalardan oluşan hasta grubuyla aynı özellikleri taşıyan ancak PKOS tanısı olmayan kontrol grubunun polikliniğimize ilk başvurularında solunum fonksiyon testleri yapıldı. Hasta grubu iki siklus 10 mg medroksiprogesteron asetat ile siklusun 16-25. günleri arasında tedavi edildi. Sonrasında tekrar SFT ile değerlendirildiler. Tedavi öncesi yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubunu SFT sonuçları arasında fark bulunmazken, progesteron tedavisi sonrası PKOS'lu hastaların SFT sonuçları hem kendilerinin tedavi öncesi sonuçlarından, hem de kontrol grubunun SFT sonuçlarından daha iyi olarak saptandı. Çalışmamızın sonucunda; PKOS hastalarının akciğer kapasitesi ve fonksiyonları sağlıklı kadın popülasyonundan farklı olmamakla birlikte, progesteron ile bu değerlerde artış saptandığı gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Progesteron, Solunum Fonksiyon Testleri.

ABSTRACT

The Effect of Cyclic Progesterone Treatment on Respiratory Function Tests of Women with Polycystic Ovary Syndrome

Polycystic ovary syndrome is one of the most important reasons of menstrual irregularity and androgen excess of women. Its prevalence is 6-12%. The prevalences of obstructive sleep apnea, sudden infant death syndrome are different in male and female sexes making us think that sex hormones are important in the control of respiration. In literature, many studies suggest that women with PCOS are more prone to respiratory problems. Cyclic progesterone is one of the treatment modalities for women with PCOS. There are studies showing the effect and mechanism of progesterone on respiration. We aimed to evaluate the women with PCOS from the point of respiratory health and the relation of progesterone and respiratory functions. One hundred patients who applied to Department of Obstetrics and Gynecology of Necmettin Erbakan University between the dates of January 2012 and May 2012 were included in the study. We had the respiratory function tests of the patient group including the patients with PCOS between the ages of 15-45, with no systemic health problems, not smoking, not having the diagnosis of COAH or asthma and the control group having the same characteristics with the patient group but not having PCOS at the first application to the outpatient clinics. The patient group had cyclic progesterone treatment for two months between the 16th and 25th days of their cycle. After that treatment period the patients were reevaluated with their respiratory function tests. There were no differences in the respiratory function test results of patient and control groups before treatment. After progesterone treatment, the results of patient group were better than both the control group and their own results before the treatment. We concluded that, the lung capacity and functions of women with PCOS are not different from that of healthy women but these values increase with progesterone treatment.

Key Words: Polycystic Ovary Syndrome, Progesterone, Respiratory Function Tests.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PCOS'un Epidemioloji Ve Patogenezi	3
2.2. Etiyopatogenez	4
2.2.1. Muhtemel etiyopatogenetik mekanizmalar şu şekilde	
Sıralanmaktadır	5
2.2.1.1.Hipotalamo-hipofizer aks değişiklikleri.....	5
2.2.1.2. Ovaryen steroidogenezdeki bozukluklar:	6
2.2.1.3.Abartılı Adrenarş :	7
2.2.1.4 . İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi	7
2.2.1.5. Genetik faktörler :	8
2.2.1.6. Enzimatik Defektler	10
2.2.1.7.Çevresel Faktörler:	10
2.3.Değerlendirme	10
2.3.1.Fizik Muayene.....	10
2.3.2.Menstrüel Düzensizlik.....	11
2.3.3.Hiperandrojenizm.....	12
2.3.3.1.Serum Androjenleri	14
2.3.3.2.Hiperandrojenizmin Diğer Sebeplerinin Ekarte Edilmesi:.....	16
2.3.4.Pelvik Ultrason:	17
2.3.4.1.Over Hacmi	19
2.3.4.1.a.Folikül Sayısı	19
2.3.4.1.b.Polikistik Overin Eksternal Morfolojik Bulguları.....	20
2.3.4.1.c.Over Alanı	20

2.3.4.1.d.Arılmış Over Stroması.....	20
2.3.5. Üç Boyutlu (3-D) Ultrasonografi	20
2.3.6.Doppler Ultrasonografi	20
2.3.7.Magnetik Rezonans Görüntüleme (Mrı)	21
2.3.8.Duygu Durum Bozuklukları:.....	21
2.3.9.Metabolik Bozuklukların Değerlendirilmesi:.....	22
2.3.9.1.Dislipidemi	22
2.3.9.2.Glukoz Metabolizması	22
2.3.9.2.A.OGTT	22
2.3.9.2.B.İnsülin Direnci	23
2.4.Ayırıcı Tanı	24
2.4.1.Hiperprolaktinemi	25
2.4.2.Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi.....	25
2.4.3.Androjen Salgılayan Tümörler.....	25
2.5.Pkos Tedavisi	26
2.5.1.Androjen Fazlalığı.....	26
2.5.2.Endometrial Koruma	27
2.5.3.Ovulasyon İndüksiyonu.....	28
2.5.3.A.Kilo Kaybı	29
2.5.3.B.Klomifen Sitrat	29
2.5.3.C.Metformin	29
2.5.3.D.Glukokortikoidler	30
2.5.3.E. Bromokriptin.....	30
2.5.3.F. Aromatoz İnhibitörleri	30
2.5.3.G. Gonadotropin Tedavisi	30
2.5.3.H.Gnrh Antagonistleri	31
2.5.3.İ. Laparoskopik Cerrahi.....	31
2.5.4.Siklüslerin Düzenlenmesi.....	32
2.5.5.Obezite Ve İnsülin Direnci:	32
2.5.5.1. Kilo Kaybı	32
2.5.5.2.İnsülin Düşürücü Ajanlar	33
2.5.5.3.Oral Konraseptifler ve İnsülin Sensitivitesi	33

2.6.Obstrüktif Uyku Apnesi	33
2.7.Solunum Fonksiyon Testleri	33
2.8.Solunum Fonksiyon Testleri Çeşitleri.....	34
2.8.1. Havayolu fonksiyonlarını gösteren testler.....	34
2.8.2. Havayolu fonksiyonlarını gösteren testler.....	34
2.8.3.Akciğer volümleri ve ventilasyon	34
2.8.3.a.BASİT SPİROMETRİ.....	34
2.8.3.b.ZORLU VİTAL KAPASİTE MANEVRASI	35
2.9.Akciğer Volümleri.....	37
2.10.Kadın Cinsiyet Hormonlarının Solunuma Etkileri.....	38
3.GEREÇ VE YÖNTEM	43
3.1.Hasta Grubunda:.....	43
3.2.Kontrol Grubunda:	43
3.3.Çalışmaya Dahil Edilen Bilgiler	44
3.3.1. Vakaların demografik özellikleri	44
3.3.2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon değerleri. Bakılan hormonlar.....	44
3.3.3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testinde bakılan değerler.....	44
3.3.4. Kontrol grubunun solunum fonksiyon testinde bakılan değerler	
3.4.İstatistiksel Analiz	45
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA	53
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59

TABLolar DİZİNİ

Tablo1 PKOS'lu Kadınlarda Androjen Kaynakları	14
Tablo 2 Kadınlarda Hırşutizmin Nedenleri.....	24
Tablo 3 Polikistik Over Sendromu Nedenli Anovulatuvar İnfertilitenin Tedavisinde Yaklaşım Basamakları.....	28
Tablo 4 Demografik Özellikler	46
Tablo 5 Hasta ve kontrol grubunun gravide ve pariteleri	46
Tablo 6 Ortalama Hormon Değerleri	47
Tablo 7 Ortalama SFT değerleri	47
Tablo 8 Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması	48
Tablo 9 Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon değerlerinin karşılaştırılması.....	49
Tablo 10 Hasta grubunun tedavi öncesi SFT (FEV1, FVC, FEF 2575, PEF) ile kontrol grubunun SFT (FEV1, FVC, FEF 2575, PEF) değerlerinin karşılaştırması	50
Tablo 11 Hasta grubunun tedavi öncesi FEV1FVC ile kontrol grubunun FEV1FVC değerinin karşılaştırması.....	50
Tablo 12 Hasta grubunda tedavi öncesi SFT ile tedavi sonrası SFT değerlerinin karşılaştırması	51
Tablo 13 Hasta grubunun tedavi sonrası SFT değerleri ile kontrol grubunun SFT değerlerinin karşılaştırması.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 1 Kadınlarda Hirşutizm Derecelendirmesi	13
ŞEKİL 2 Polikistik Overin Ultrasonografik Görüntüsü.....	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	Androstenedion
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AR	Androjen Reseptörü
ASRM	The American Society of Reproductive Medicine
BMI	Vücut Kitle İndeksi
CPAP	Continious Positie Airway Pressure
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	Diabetes mellitus
E	Östrojen
E1	Estron
E2	Estradiol
E3	Estriole
ER	Estrojen Reseptörü
ERV	Ekspiratuar Rezerv Volüm
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embriology
FEF 25-75	Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FEV1	Birinci Saniye Zorlu Ekspirasyon Volümü
FRL	Fonksiyonel Rezidüel Kapasite
FSH	Folikül Stimülan Hormon
FVC	Zorlu Vital Kapaasite
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HCG	Human Chorionic Gonadotropin
HDL	High Density lipoprotein
HLA	Human Lökosit Antijen
HRT	Hormon Replasman Tedavisi
IC	İnspiratuar Kapasite
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IRV	İnspiratuar Rezerv Volüm
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
KAH	Konjenital Adrenal Hİperplazi
KF	Kistik Fibrozis
KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Lüteinizan Hormon
MFO	Multifoliküler Over
MPA	Medroksiprogesteronasetat
MRI	Magnetik Rezonans Görüntüleme
MVV	Maksimum solunum Kapasitesi
OHSS	Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu
PEF	Tepe Akım Hızı
PKO	Polikistik Over
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PR	Progesteron Reseptörü
RV	Rezidüel Volüm
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SS	Solunum Sayısı
T	Testosteron
TH	T Helper
TLC	Total Akciğer Kapasitesi
TNF	Tumour necrosis factor
TSH	Tiroid Stimüle Edici Hormon
TV	Tidal Volüm
USG	Ultrasonografi
VA	Alveolar Ventilasyon
VD	Ölü Boşluk
VE	Dakika Volümü
VT	Tidal Volüm

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu kadınlarda hem menstrüel düzensizliklerin hem de androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Hirsütizm, düzensiz menstrüel siklus, obezite ve klasik ovaryen morfolojinin tamamının görüldüğü hastalarda PKOS tanısı kolayca konabilirken, bu bulguların hepsinin bulunmadığı durumlarda PKOS tanısı hala tartışma konusudur (1).

PKOS tanısı için pek çok grup over fonksiyon bozukluğu, hiperandrojenizm ve polikistik overleri tanımlayan değişik tanı kriterleri oluşturmuştur.

NIH (National Institutes of Health)Kriterleri (1990) (2)

- Oligo veya anovulasyon nedenli menstruel düzensizlik
- Hiperandrojenizmin klinik (hirsütizm, akne veya erkek tipi kellik) veya biokimyasal (yüksek serum androjen düzeyleri) bulguları
- Hiperandrojenizm ve menstrüel düzensizliğin konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekresyonu yapan tümörler ve hiperprolaktinemi gibi diğer nedenlerinin dışlanması

Rotterdam Kriterleri (European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society of Reproductive Medicine consensus workshop group, 2003) (3). Aşağıdaki 3 kriterden ikisinin varlığı PKOS tanısı koydurmaktadır.

- Oligo veya anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları
- Ultrasonografide polikistik over görünümü

Ek olarak androjen salgılayan tümörler, konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu gibi diğer etiyolojiler dışlanmalıdır.

AES (Androgen Excess Society) Kriterleri (2006) (4)

- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi
- Androjen fazlalığı veya ovulatuvar disfonksiyona neden olan diğer patolojilerin dışlanması

KOAH, Kistik fibrozis (KF), ASTIM gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarının hepsinin ayrı ayrı patofizyolojileri olmasına rağmen, bilinmeyen nedenlerle kadınların bu hastalıklara daha yatkın olduğu ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahip oldukları, bu nedenlerle hastaneye başvuru, hospitalizasyon ve mortalitenin kadınlarda daha sık olduğu ve kadınların erkeklerden daha az sigara içerek KOAH'a yakalandıkları bilinmektedir. Bu bilgiler ışığında kadın cinsiyetinin inflamatuvar akciğer hastalıklarından dolayı mortalite ve morbidite için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Seks hormonları astım, KOAH ve KF'nin progresyonuna neden oluyor olabilir. Gebelik sırasındaki hiperventilasyon durumunun nedeni olarak progesteron düşünülmektedir. Progesteronun üst hava yolu direncinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir.

Literatürde pek çok çalışma PKOSlu kadınların solunum problemlerine yatkın olduklarını düşündürmektedir. Biz de çalışmamızda Polikistik Over Sendrom'lu hastaların solunum sağlığı açısından da değerlendirilmelerini ve polikistik over sendromu tedavi seçeneklerinden biri olan progesteron solunum fonksiyonları arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PCOS'un Epidemioloji ve Patogenezi

Polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisi bilinmeyen, kadınlarda menstrüel düzensizlik ve androjen fazlalığının önemli bir nedenidir. Bulguları içinde ovulatuvar disfonksiyon, androjen fazlalığı, polikistik overler ve obezite vardır. Kadınlarda en sık rastlanan endokrin/metabolik sendromdur. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır.

Prevalansı, tanı koymak için kullanılan diagnostik kriterlere göre değişiklik göstermektedir. Örneğin, Dünya Sağlık Örgütü'nün Class II oligoovulasyonlu 827 kadınla yapılan bir çalışmasında, NIH 1990 kriterlerine göre 456 (%55), Rotterdam 2003 kriterlerine göre 754 (%91) hasta PKOSlu olarak tanımlanmıştır (5). Günümüzde PKOS prevalansı esas olarak NIH 1990 kriterlerine göre yapılmaktadır. Aşağıda tanımlanan popülasyonda prevalans %6-12 olarak tespit edilmiştir.

- Obez ve obez olmayan, beyaz ve zenci kadınlardan oluşan seçilmemiş, sağlık taraması yapılan, ABD'nin güneydoğusu'nda yaşayan kadınlar (6,7)-
- Yunanistan'ın Lesbos Adası'nda medikal tarama yapılan kadınlar (8)
- Madrid'de kan vermek için başvuran kadınlar (9)
- UK, Oxford Üniversitesi sağlık kliniğindeki bayan öğrenciler ve hastalar (10)
- İran'da seçilmemiş toplum örneklemindeki kadınlar (11)

Yüksek Riskli Gruplar:

- Oligoovulatuvar infertilitesi olan kadınlar (5,12)
- Obez ve/veya insülin direnci olan kadınlar (13-16)-
- Tip 1 (17,18), tip 2 (19,20) , veya gestasyonel diabetes mellitus (21,22) öyküsü olan kadınlar
- Prematür adrenarş öyküsü (23).
- Birinci derece akrabalarda PKOS varlığı (24,25)

- Antiepileptik tedavi alan kadınlar : Valproik asit kullanımının PKOS bulgularına neden olduğunu gösteren çalışmalar (26-28) olduğu gibi, antiepileptik kullanımından bağımsız olarak epilepsi ile PKOS arasında bağlantı olduğunu gösteren çalışmalar da (29) mevcuttur.

2.2. Etiyopatogenez

Stein ve Leventhal'ın yaptığı tanım öncesi, sklerokistik overlerin varlığı değişik bazı etiyojilerle açıklanmıştır. 1910'da Fogue and Massabuau 3 muhtemel mekanizma ile açıklamışlardır: İnflamasyon, konjesyon, distrofi (30).

İnflamasyon teorisine göre mikrokistik overler internal veya eksternal kaynaklı infeksiyon sonucudur. Konjesyon teorisine göre, lezyonların nedeni basınç, parsiyel torsiyon veya overlere olan kan akımındaki bozulmadır. Son olarak distrofi teorisi de patolojinin nedeni olarak overin beslenmesindeki modifikasyonlar ya da anormalliklerden kaynaklandığını savunmaktadır.

Polikistik overlerin oluşumunu kalınlaşmış tunika albuginea gibi ovulasyonu engelleyen, overlerdeki morfolojik değişikliklere bağlayan görüşler de mevcuttur (31). Bazı araştırmacılar PKOSun nedeni olarak konjenital adrenal hiperplazisi veya adrenal tümörleri olan hastaların bulgularına dayanarak ve hastaların kortizona olan cevabını göz önünde bulundurarak adrenal etiyojijiyi suçlamaktadırlar (32,33). Bugün, her ne kadar PKOS olan hastaların çoğunda adrenal bir komponent olduğu bilinse de (34), PKOStaki androjen fazlalığının asıl nedeninin overler olduğu bilinmektedir.

Günümüzde PKOS'un kardiovasküler hastalıklar, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom gibi multipl genetik faktörler ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan bir genetik patoloji olduğu düşünülmektedir. Sorumlu tutulan genetik varyantların, gonadotropin sekresyon ve fonksiyonu, insülin sekresyonu ve fonksiyonu, kilo ve enerji düzenlenmesi, androjen sekresyon ve fonksiyonunu etkileyen genleri hedef aldığı düşünülmektedir

2.2.1. Muhtemel etiopatogenetik mekanizmalar şu şekilde sıralanmaktadır

- 1- Hipotalamo-hipofizer aks değişiklikleri
- 2- Ovarian steroidogenez bozuklukları
- 3- Abartılı adrenarj
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Genetik faktörler
- 6- Enzimatik defektler

2.2.1.1.Hipotalamo-hipofizer aks değişiklikleri

Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat nükleusundan salınan GnRH, gonadotropin salınımına neden olur. PKOS olgularının yaklaşık %70'inde anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Özellikle LH pulsasyonunun frekansında ve amplitüdünde artmalar ve erken folliküler fazda görülen geceki pulsatil amplitüdün yavaşlamaması PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. Bu artış GnRH pulsatif salınımının en üst düzeyde çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik dinamikte bozulmalara bağlıdır. GnRH salınımı lokal olarak katekolamin ve opiatlar tarafından kontrol edilmektedir. PKOS olgularında hipotalamik dopaminerjik ve/veya opioid tonusta eksiklik olduğu öne sürülmüştür. Katekolaminlerden olan dopaminin GnRH salınımını inhibe etmesi nedeniyle, opiat tonusunda azalmanın GnRH salınımında artmaya yol açması beklenebilir. PKOS'lu olgularda kronik olarak varolan yüksek seviyelerdeki karşılanmamış serbest östrojen, direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek aynı zamanda GnRH'ın kendi reseptörlerini arttırmasını uyararak hipofiz sensitivitesini arttırabilir. PKOS'lu olan ve olmayan sağlıklı kadınlara dışardan östrojen verildiğinde, uyarılmış GnRH testine artmış LH yanıtının gözlenmesi ve ayrıca hiperandrojenik, kronik anovuluar olgularda serum E1 seviyeleri ile pulsatil LH salınımı arasında da bir korelasyon varlığının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir.

PKOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu ovarian androjenlerdeki artış, LH'nin etkisi ile teka hücrelerinden aşırı androjen sentezlenmesi ile açıklanabilir.

Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına diffüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatisasyonla östron ve östradiole dönüştürülür. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur (35,36)

Polikistik overli olguların %20-30'unda hiperprolaktinemi izlenmektedir. Kronik östrojen yüksekliği hipofiz laktotroplarında hipertrofiye neden olmakta ve yüksek prolaktin sentezine yol açmaktadır. Polikistik hastalarda dopaminin azalmasının yüksek LH'a sebep olması bu görüşü desteklemektedir. Hiperinsülinemi ve/veya artmış insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) düzeylerinin de kesin olmamakla birlikte hipofizer LH hipersekresyonuna neden olabileceği belirtilmiştir. LH'nin hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde ve serum LH düzeylerinde artış vardır.

2.2.1.2. Ovaryen steroidogenezdeki bozukluklar:

PKOS'lu kadınların overleri, kendi yaşlarındaki normal kadınların overleri ile karşılaştırıldığında PKOS'luların overlerinin daha büyük, gelişmekte olan ve atrezik follikül sayıları daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stromalarının daha kalın ve hiler hücre sayılarının daha fazla olduğu izlenmektedir. Polikistik over morfolojisinin gelişiminden esas olarak aşırı androjen üretiminin sorumlu olduğu düşünülmektedir. Normal over fizyolojisinde teka hücreleri Testosteron (T) ve androstenedion (A) sentezler. Bu hücrelerde bulunan insülin, IGF-1 ve IGF-2 reseptörlerinin uyarılması da ovarian androjen üretime katkı sağlamaktadır. Androjenler, düşük konstrasasyonlarda granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol ve östrona dönüştürülürler. Östron düzeyinde 4 kat artış olurken, östradiol seviyesi normal siklulardaki folliküler fazın ortasındaki seviyededir. Yüksek androjenik seviyelerin sözkonusu olduğu durumlarda ise aromatisasyon yerine 5-alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve A periferik dönüşümünden

oluşan E1'in negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lularda FSH'nın tam anlamıyla minimal düzeye inmesi nedeniyle yeni follikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta olup, folliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşmamaktadır. Folliküller 2-10 mm çapında küçük folliküler kistler şeklinde kalıp devamlılık gösterebilirler. Bir kısım folliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovarian stromal dokuyu arttırır. Artmış stromal doku, LH uyarısı ile A ve T sentezini indükler. Artmış androjen seviyesi normal folliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküller atrezi uyarılır. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik ovarian drilling yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovuluar siklusları geri döndürebilmektedir (35,36).

2.2.1.3. Abartılı Adrenarş

PKOS'lu olguların yaklaşık %50'sinde 17-ketosteroid seviyeleri yüksek bulunmuştur. Adrenarş, adrenal bezde androjen (dehidroepiandrosteron: DHEA, DHEA-S) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiller kıllanma ile karakterize bir evredir. Bu sendromun orijininin seksüel maturasyonun erken dönemlerinde oluşan bir adrenal bozukluk olduğu ileri sürülmüştür. PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası Adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyonu ve adrenal bezin uyarılması ile androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Ayrıca adrenal bez hastalıkları da PKOS'un klinik bulgularını taklit etmektedir. Bu abartılı adrenerjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidrosilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artışa yol açar. Ekstraglandüler dokularda (deri, kas, beyin, yağ dokusu..vs.) androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini arttırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığının artması, LH'nun pulsatil salınımı arttırırken FSH salınımını negatif feed-back ile azaltır (37).

2.2.1.4 . İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

PKOS'daki insülin direncinin etiyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığına bağlı olabilir (38).

Obesitesi olmayan PKOS' lu kadınların %30'unda, obesitesi olan PKOS' lu kadınların ise %70' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (39).

Hiperandrojenemik hastalarda hepatic ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda pankreasın Langerhans hücrelerinde beta hücre defekti de görülür. PKOS'lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda fibroblastlarda azalmış tirozin otoposforilasyonu ile insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (36,40)

Overlerde hem insülin, hem de IGF-1 reseptörleri vardır (37). IGF'lerin önemli bir miktarı granüloza hücreleri ve karaciğerde yapılmaktadır. Biyolojik aktiviteleri ise hücrelerin bağlayıcı proteinlerine bağlanarak yüzey reseptörleri ile birleşerek gerçekleşir. İnsülin ve IGF, granüloza hücrelerinde mitojenik etki göstermektedir. Overin teka hücrelerinde insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek aromataz aktivitesi, steroidogenez ve ovarian gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını yükselterek, LH'nın bağlanma kapasitesini artırır. İnsülin benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri, IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1 'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki etmesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesinin artışı, ovarian androjen salınımını uyarır. Böylece follikül atrezisi ve diğer PKOS semptomları ortaya çıkar (35, 38). İnsülin, karaciğerden Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (35).

2.2.1.5. Genetik faktörler

Kalıtım şekli henüz belirlenememesine rağmen PKOS'ta ailevi geçişi düşündürcek bazı ipuçları ortaya koyulmuştur (41, 42).

Cooper 1968, Feriman 1979, Lunde 1989 ve Carey 1993'te yaptıkları ailevi çalışmalarda otozomal dominant geçiş tanımlamışlardır (43).

Bir çalışmada Human lökosit Antijen (HLA) DRW 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (43). Steroid biyosentezinde rol oynayan CYP11A'nın allelik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve hirsutizmin gelişmesinde rolü olduğuna dair kanıtlar vardır (44, 45). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (46).

Follistatin geninin polikistik hastalarda aşırı eksprese edildiği bildirilmiştir. Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması ve FSH düzeyinin azalması folliküler arrestin gelişimini açıklayabilir (47, 48).

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. İnsülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (49, 50).

Adipositler tarafından sentezlenen ve salınan bir protein hormon olan leptin ob geni ürünüdür. Beyindeki enerji depolarının miktarını düzenler. Obez insanlarda leptin seviyesi yüksektir. Leptin, anti-obesite aktivitesine ek olarak hipotalamo-hipofizer-gonadal aks gibi pek çok nöroendokrin fonksiyonu etkileyebilir (49-54).

PKOSla Bağlantılı Olduğu Düşünülen Genler

Sembol	Gen
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

2.2.1.6. Enzimatik Defektler

İnsan ovaryen teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda, androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (55).

2.2.1.7.Çevresel Faktörler

PKOS üzerine etkili olduğu gösterilmiş, en iyi bilinen çevresel faktör diet ve obezitedir. Obezite ve diet tipi toplumlar arasında büyük farklılıklar gösterse de PKOS prevalansları benzerdir. Diğer potansiyel faktörler içinde henüz tanımlanmamış androjen benzeri çevresel toksinler olabilir.

2.3.DEĞERLENDİRME

2.3.1.Fizik Muayene

- Kan Basıncının Ölçülmesi
- Vücut kütle indeksinin hesaplanması (kilo/m²)
 - 25-30: aşırı kilolu
 - >30: obes
- Bel/kalça oranı

- 0.72: anormal
- Hiperandrojenizm ya da insulin direncine ait bulguların varlığı
- Akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans

2.3.2.Menstrüel Düzensizlik

Menstrüel düzensizlik tipik olarak peripubertal dönemde başlar ve menarşa gecikme olabilir.

Adolesan veya yetişkin, PKOS olan hastaların 2/3'ünde anovulasyon semptomları mevcuttur. Adolesanlarda PKOS ve fizyolojik anovulasyon ayırımının yapılması zordur. Şu bulgular adolesanlarda oluşan anovulasyonun normal olmadığını göstergesidir (56,58).

- Primer amenore (15 yaşında hala menarş olmaması veya meme gelişimi üzerinden 3 yıl geçmesine rağmen menarş olmaması)
- Oligomenore (bir yılda dörtten fazla menstrüel siklusün görülememesi yani bir yılda sekizden daha az sayıda menstrüel siklus olması, sikluslar arasında >45 gün olması) veya sekonder amenore (menstruasyonsuz >90 gün.
- Disfonksiyonel uterin kanama (21 günden daha sık menstruasyon olması veya 7 günden daha uzun süre kanama olması veya 1 veya 2 saatte bir ped veya tampon değiştirme ihtiyacının olması)

Normal menstrüel siklus her zaman ovulatuvar siklus göstergesi değildir. Menarş sonrası 1-2 yıl boyunca görülen normal menstrüel sikluslerin yaklaşık yarısı anovulatuardır (59). Meme hassasiyeti, dismenore gibi minimal semptomların yokluğu anovulatuvar siklus göstergesidir.

İrregüler menstrüel siklusü olan adolesanların androjen seviyeleri, regüler siklusü olanlardan daha yüksektir (60). Adolesan döneminde hiperandrojenemi gelişmişse, bu durum genelde yetişkinlik döneminde de devam eder (61). Bu nedenle adolesan dönemde yüksek androjen düzeyleri, diğer klinik bulgular olmasa bile büyük ihtimalle PKOS olduğunu düşündürmelidir.

Kronik anovulasyon, endometrial hiperplazi ve endometrial kanser riskinde artışa neden olur.

Oligomenorenin biyokimyasal değerlendirmesi için, gebeliği dışlamak için HCG, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve over disfonksiyonunu dışlamak için sırasıyla prolaktin, tirotropin ve FSH bakılmalıdır.

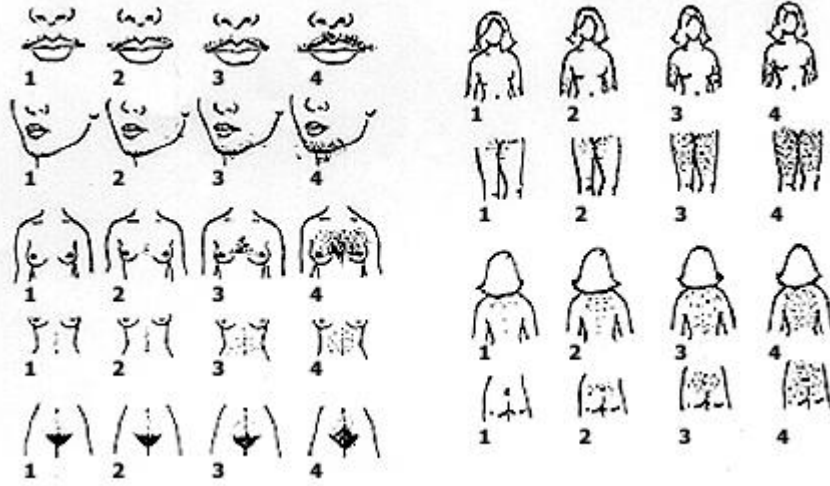
2.3.3.Hiperandrojenizm

PKOS olan hastaların çoğunda hiperandrojenizmin hem klinik hem de biyokimyasal bulguları mevcuttur. Ancak tanı için sadece birinin varlığı yeterlidir. Hiperandrojenizmin major klinik bulguları; hırşutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesidir. Ses kalınlaşması, kliteromegali gibi daha ciddi hiperandrojenizm bulguları (virilizasyon) nadiren görülür ve bu bulguları varlığında androjen üreten tümörler düşünölmelidir.

Erkek tipi seksüel tüylenme artışı hırşutizm olarak tanımlanmaktadır (62). Hırşutizm çoğunlukla Ferriman-Gallwey sistemine göre derecelendirilmektedir. Yetişkin bir kadında <8 normal, 8 to 15 hafif derecede hırşutizm, >15 orta-ciddi hırşutizmi tanımlar.

Şekil 1:

Kadınlarda Hirsütizm Derecelendirmesi



Hirsütizm ile hipertrikozis ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Hipertrikozis, generalize, aşırı miktarda kıllanma şeklinde tanımlanır ve bazen herediter, bazen de glukokortikoid, fenitoin, diazoksit ya da siklosporin kullanan kadınlarda ortaya çıkar. Hipertrikozis seksüel dağılım şekli göstermez (alın ve omuzlarda yaygın dağılım) ve fazla androjenden kaynaklanmaz.

Akne vulgaris, alopesi, sebore ve hidradenitis supuritiva hirsütizm varyantları olarak tanımlanmaktadır (63). Başlangıç yaşı açısından tipik olmayan (puberte öncesi), yaygın, persiste yada standart tedaviye yanıt vermeyen inflamatuvar akne durumunda hiperandrojenizm akla getirilmelidir.

Androjenik alopesi, skalp terminal kıl foliküllerinin erkek tipte dökülmesi olarak tanımlanır. Dolaşımdaki androjen seviyeleri yüksek olan tüm kadınlarda androjenik alopesi ortaya çıkmayacaktır, çünkü ailesel yatkınlık söz konusudur. Androjenik alopesi saptanan kadınların %67'nde PKOS saptanmış ve %21'inin aynı zamanda hirsüt olduğu gösterilmiştir (64).

Hirsütizm ve hirsütizm varyantları hiperandrojenik kadınların üçte ikisinde görülen bulgudur (65). Hiperandrojenik hastaların üçte birinde hirsütizm görülmemesinin nedeni, pilosebace ünitenin androjene olan rölatif sensitivite

azlığıdır. Tüm hirsütizm olgularında hiperandrojenemi görülmeyebilir. Hafif hirsütizmi olan kadınların yarısında, orta derecede hirsütizmi olan kadınların altıda birinde androjen seviyeleri yüksek değildir ve bu hastalarda idiopatik hirsütizm mevcuttur.

2.3.3.1.Serum Androjenleri

Hafif derecede hirsütizmi olan hastalarda androjen düzeylerinin araştırılması gerekli değildir. Orta- ciddi hirsütizm durumlarında total ve serbest testosteron düzeyleri, androjen salgılayan tümör şüphesi de varsa serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) düzeyleri ölçülmelidir.

PKOS olan hastaların %50-90'ında yüksek serum androjen düzeyleri tespit edilmektedir (66). Yüksek düzeyde androjenin kaynağı, over, adrenal korteks veya her ikisi de olabilir. NIH kriterlerine göre PKOS olarak değerlendirilen 716 hastayla yapılan bir çalışmada hiperandrojenemi prevalansı %75 olarak saptanmıştır (67).

Tablo1 :PKOS'lu Kadınlarda Androjen Kaynakları

Androjen	Over	Adrenal	Periferik Dönüşüm
DHEA-S	<5	>95	0
Androstenedione (A)	60	35	5 (from DHEA-S)
Testosterone (T)	60	5	35 (from A)
Dihydrotestosterone (DHT)	0	0	100 (from A and T)
3-Androstanediol glucuronide	0	0	100 (from DHT)

Değerler farklı bölgelerdeki yüzdeleri ifade etmektedir.

Normal androjen seviyeleri genellikle adolesanlarda PKOS tanısının ekarte edilmesine yardımcı olur. Ancak, PKOS'a ait ovaryen hiperandrojenizm menarş sonrası ilk birkaç yıl içerisinde ortaya çıkmayabilir. O nedenle, PKOS tanısı, menarş başlangıcı sonrası takip sürecinde androjen seviyelerinin uzun süre normal değerlerde kalması ile ekarte edilebilir. Serbest testosteron yüksekliği hiperandrojenemi göstermede en sensitif testtir. Artmış insülin düzeyleri, ve artmış androjen düzeyleri hepatik seks hormon bağlayıcı globulin sentezini inhibe ederek bu yüksekliğe neden olur (68).

Serbest testosteron düzeyini belirleme şansının olmadığı durumlarda değerlendirmeye total testosteron düzeylerinin belirlenmesi ile başlanabilir. Düzeylerin yüksek saptanması hiperandrojenizm açısından belirteç olarak kabul edilebilir. Total testosteron düzeylerinde sınırda artış saptanan hastalarda (normalin üst limitinin 20 ng/dl ya da 0.69 nmol/L sınırları içerisinde) hiperandrojenizmin kanıtlanması için serbest testosteron seviyelerinin belirlenmesi gereklidir.

Kadınlarda plazma total testosteron için kabul edilen üst limit 70-90 ng/dl (2.4-3.1 nmol/L) dir. Kabul edilen üst limitin bu şekilde geniş bir aralıkta yer almasının nedeni kullanılan laboratuvar kitleri arasındaki farklılıklar ve/veya normal total testosteron değerlerinin belirlenmesi sırasında genel popülasyona yüksek androjen düzeyleri mevcut olup farkında olunmayan kişilerin dahil edilmesi nedeniyle olabilir. PKOS tanılı hastaların büyük kısmında serum total testosteron konsantrasyonları 150 ng/dl'nin (5.2 nmol/L) altında saptanır. >200 ng/dl (6.9 nmol/L) total testosteron düzeyleri virilizan bir neoplazi olasılığını artırır. Serbest testosteron için ortak kabul edilmiş bir laboratuvar kiti mevcut değildir, o nedenle normal değerler seçilmiş örneğe göre belirlenir. En güvenilir serbest testosteron kitleri serbest testosteronu total testosteron ve SHBG'den direkt olarak hesaplayabilen kitlerdir. Serbest testosteronu direkt olarak ölçen kitler güvenilir değildir.

Dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS), adrenal kaynaklı hiperandrojenizm açısından bir belirteç olarak kullanılabilir. Çoğu hastada PKOS'un başlangıç aşamasında ölçülmesi gerekli değildir. DHEAS seviyelerinin ölçülmesindeki temel amaç nadir görülen virilizan adrenal bir bozukluğu sıklıkla da

adrenal bir tümörü, kısmen de klasik olmayan KAH'yi hızlıca tanıyabilmektir. Virilizan bir tümöre sahip kızlarda virilizasyon bulguları sıklıkla çok hızlı şekilde ortaya çıkar ve eğer tümör adrenal kaynaklı ise DHEAS seviyeleri sıklıkla çok belirgin olarak artar (>700 mcg/dl, 13.6 mmol/L). Bunun yanısıra nadiren sessizce seyir gösterebilir ve PKOS bulguları ile başvurabilirler.

Sık olarak karşılaşılan diğer biyokimyasal bulgular, lüteinize edici hormon (LH) yüksekliği, normal serum estradiol düzeyi ve artmış serum estron düzeyleridir. Bu hormonların hiçbiri PKOS tanısı için bir kriter değildir ve bu nedenle tetkik edilmelerine gerek yoktur.

2.3.3.2.Hiperandrojenizmin Diğer Sebeplerinin Ekarte Edilmesi:

Hiperandrojenik bir kadının değerlendirilmesindeki amaç androjen fazlalığına yol açan nedenin belirlenmesidir. PKOS tanısı bu anlamda hiperandrojenizme ait diğer bulguların ekarte edilmesinden sonra yapılmalıdır. Aşağıda bahsedilecek olan laboratuvar incelemeleri PKOS vakalarında normal olarak saptanmalıdır, aksi halde anormal bir sonuç varlığında hiperandrojenizme neden olabilecek diğer nedenler tekrar gözden geçirilmelidir.

- Tiroid fonksiyon testleri: Hipotiroidizmi ekarte etmek için tiroid stimule edici hormon (TSH) ve serbest tiroksin (T4) düzeyleri
- Prolaktin: 20 ile 200 ng/ml (20-200 mcg/L SI unit) arasında serum prolaktin değerleri hiperprolaktinemiye yol açabilecek herhangi bir durumda saptanabilir. >200 ng/ml serum prolaktin düzeyleri genellikle hipofizer laktotrop adenom varlığını düşündürür.
- 17-Hidroksiprogesteron: Örnek sabah 8'den önce ve siklusun foliküler fazında ya da hasta anovulatuvar olduğu dönemde alınmalıdır. >400 ng/dl (12 nmol/L) KAH'yi düşündürürken, >1200 ng/dl (36 nmol/L) değeri tanıyı koydurur. Nadir görülmekle birlikte virilizan tümörler de yüksek düzeylere yol açabilir.
- Kortizol: Rastgele ölçülen serum kortizol konsantrasyonunun <10 mcg/dl (276 nmol/L) olması endojen Cushing Sendromu aleyhine bir bulgudur.
- Deksametazon supresyon testi: Androjen fazlalığının ACTH-kaynaklı adrenal nedenli mi yoksa diğer androjen kaynakları sebebiyle mi olduğunun ortaya

konulması amacıyla deksametazon supresyon testi uygulanabilir. Deksametazon supresyon testine androjen (T, DHEAS, 17-OH-P) ve kortizol cevabı hiperandrojenizmin altta yatan nedeninin ortaya konulmasında fayda sağlar:

➤ Eğer hem androjen düzeyleri hem de kortizol düzeyleri baskılanmazsa, Cushing sendromu, adrenal tümörler ve diğer adrenal bozukluklar değerlendirilmeli. Androjen düzeyleri adrenal tümör düşündürecek kadar yüksek seviyelerde ise komputörize tomografi gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulmalıdır.

➤ Kortizol ve DHEAS düzeyleri baskılanırken, total testosteron baskılanmazsa PKOS tanısı güçlenir.

➤ Androjen düzeyleri baskılanması halinde KAH açısından kosintropin (ACTH) testi ile ileri değerlendirme yapılmalıdır.

2.3.4. Pelvik Ultrason

PKOSlu hastaların % 80-100'ünde ultrasonda polikistik overler görülmektedir. İlk kez 1986'da tanımlanan polikistik over tanımı, overde 2-8 mm arası sekiz veya daha fazla folikül bulunmasıdır. Ancak polikistik over görünümü spesifik olmayan bir bulgudur ve idiopatik hirsütizmi olan kadınlar, diğer androjen fazlalığına neden olan durumlara sahip hastalar ve normal kadınlarda da görülebilir (69,70).

PKOS hakkında Rotterdam'da, ASRM/ESHRE konsensus toplantısında, 1-3 Mayıs 2003 tarihleri arasında literatür derlemelerine ve tartışmalara dayandırılarak Uluslararası Konsensus Tanımlaması oluşturulmuştur:

1. Polikistik bir over şunlardan en az birisine sahip olmalı: 2-9 mm arasında en az 12 folikül ya da artmış over hacmi (>10 cm³). Dominant folikül (>10 mm) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli.

2. Subjektif olarak polikistik over görüntüsü bu tanımda yer almamalı. Folikül dağılımı ve stromal ekojenite ve/veya hacimde artış göz ardı edilmelidir. Her ne kadar stromal ekojenite ve/veya hacimde artış PKO'e spesifik olsa da, over

hacminin ölçülmesi stromanın değerlendirilmesi açısından klinik pratikte bilgi verebilir.

3. Bu tanıma uyan tek over varlığı ya da yukarıdaki kriterlerden birisinin görülmesi PKO tanısı konulması için yeterlidir. Dominant folikül (>10 mm) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli. Anormal bir kist ya da homojen bir kisti düşündürecek over asimetrisi izlenmesi halinde daha ileri değerlendirme yapılmalıdır.

4. Bu tanımlama oral kontraseptif kullanan kadınları içermemektedir, zira bu kadınlarda her ne kadar “polikistik” görüntü devam etse de over boyutları azalmıştır.

5. Ovulasyon bozukluğu ya da hiperandrojenizm olmaksızın PKO’ya sahip olan kadınlar (“asemptomatik PKO”), bu durumla ilgili daha fazla bilgi olmadığı sürece PKOS olarak kabul edilmemeli.

6. PKO tanısındaki rolüne ek olarak ultrasonografi PKOS’lu hastalarda fertilitate sonuçlarının öngörülmesinde de (klomifen sitrata cevap, ovaryen hiperstimulasyon sendromu (OHSS), oositlerin in vitro maturasyonuna karar verilmesi) fayda sağlar. Polikistik over görüntüsünün in vitro fertilizasyon (IVF) için over stimülasyonu uygulanan hastalarda da PKOS’a ait belirtiler olmaksızın görülebileceği fark edilmiştir. Ultrasonografi aynı zamanda endometrial hiperplazinin görüntülenmesine de imkan sağlar.

7. Aşağıdaki teknik önerilere uyulmalıdır:

- Uygun ekipman gereklidir ve yeterli eğitim almış personel tarafından kullanılmalıdır.

- Mümkün olduğu her zaman, özellikle de obes hastalarda transvaginal uygulama tercih edilmelidir.

- Düzenli adet gören kadınlar erken foliküler fazda (3-5 günler arasında) incelenmelidir. Oligo/amenoreik kadınlar ya da herhangi bir zamanda ya da progesteron uygulandıktan sonra kanamanın 3-5 günlerinde incelenmelidir.

- Dominant folikül (>10 mm) ya da korpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki siklus tekrar edilmeli.

- Over hacmi, elips için kolaylaştırılmış formül ile hesaplanmalıdır (0.5 X uzunluk X en X kalınlık).

- Folikül sayısı longitudinal, transvers ve antero-posterior kesitlerde değerlendirilmelidir. Folikül boyutu üç boyutta yapılan ölçümün ortalaması alınarak ifade edilmelidir. 3-D ultrasonografi, Doppler ve MRI'nın PKO tanısında yararlılığı henüz kanıtlanmamıştır ve daha ileri araştırmalara ihtiyaç göstermektedir.

Normal kadınların yaklaşık %20'sinde polikistik over mevcuttur ancak bunların yaklaşık yarısında ovaryen endokrin disfonksiyon mevcuttur ve PKOS için riskli gruptadırlar.

2.3.4.1.Over Hacmi

PKOS'lu hastalarda ortalama over hacmi genellikle artmış olarak hesaplanmıştır. Literatürde over hacmi üst limiti oldukça geniş aralıkta yer almaktadır (8-15.6 cm³). Rotterdam kriterlerinde PKO ile normal over ayırımı için over hacim eşik değeri 10 cm³ olarak bildirilmiştir (71).

. Artmış over hacmi birçok çalışmada üzerinde en çok uzlaşılan parametre olmuştur (72,73).

. 10 cm³ eşik değerinin spesifisitesi %98.2, sensitivitesi %39'dur.

2.3.4.1.a.Folikül Sayısı

PKOS'da ultrasonografik olarak polifoliküler pattern izlenir. Rotterdam kriterlerine göre folikül sayısı 2-9 mm arasında en az 12 folikül şeklinde tanımlanmıştır. Ancak Rotterdam kriterlerinde "multifoliküler over (MFO)" olarak tanımlanan durum tarif edilmemiştir. MFO tanımı için ortak bir görüş olmasa da, normal stromal ekojeniteli overlerde, 4-10 mm boyutlarında, çok sayıda (>6) folikül olması MFO olarak tanımlanmıştır (74). PKO ve MFO görüntüleri her ne kadar teorik olarak farklı iseler de, bazı durumlarda karışabilir ve bu durumlarda PKOS için tarif edilen diğer kriterleri değerlendirmekte fayda vardır.

2.3.4.1.b.Polikistik Overin Eksternal Morfolojik Bulguları

1970lerde ultrasonografi ilk kullanılmaya başlandığı dönemlerde over eksternal morfolojik bulguları değerlendirilmiştir. Uzunluk (üst limit 4 cm), uterus en/over uzunluk (PKO'de <1), over en/over uzunluk (PKO'de >0.7) gibi bazı formüller kullanılmış, ancak günümüzde nadiren uygulanmaktadır.

2.3.4.1.c.Over Alanı

Over alan ölçümü, over hacminden daha nadir kullanılmaktadır ve konsensus toplantısında kriterler içerisinde yer almamaktadır. Overlerin tam olarak elips şeklinde olmamaları nedeniyle hacim hesaplanması, alan hesaplamasından daha güvenilirdir.

2.3.4.1.d.Artmış Over Stroması

Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PKO ile MFO ayırımında önerilmiştir. Stromal hipertrofi, overin merkezi kısmının ölçülerek hesaplanması ile objektif olarak belirlenebilir. Normal stromal limit net olarak tarif edilmemekle birlikte literatürde 380 mm² /over normalin üst limiti olarak ifade edilmiştir (75). Stromal ekojenite semi-kantitatif bir ölçüm şekli olup normal, hafifce artmış, belirgin artmış şeklinde skorlandırılmıştır (76). Bu skorlandırma sistemi stromal alan ölçümüne göre daha subjektif olup ultrasonografi uygulayıcısına bir miktar daha az bağımlıdır.

2.3.5. Üç Boyutlu (3-D) Ultrasonografi

Over şeklinin belirlenmesi ve daha net ölçüm yapılabilmesi amacıyla 3-DUSG ileri sürülmüştür. Üç boyut ve over hacminin bu şekilde daha net belirlenebileceği savunulmuş. Ancak günümüzde 3-D USG'nin 2-D USG'e üstünlüğü henüz gösterilememiştir.

2.3.6.Doppler Ultrasonografi

PKOS'lu hastalarda Doppler kan akımları incelenmiş, erken foliküler fazda PKOS'lu hastalarda kan akımı daha net (%88) izlenirken, normal hastalarda daha az oranda (%50) izlenmiştir (77). Over pulsatilite ve rezistans indeksleri PKOS vakalarında daha düşük saptanabilir (78).

PKO'de over Doppler incelemesinde artmış stromal alana genellikle artmış pik sistolik velosite ve azalmış pulsatilite indeksi eşlik etmektedir. Ancak günümüzde PKOS'da rutin Doppler incelemesi yapılmamaktadır.

2.3.7.Magnetik Rezonans Görüntüleme (Mrı)

Bu teknikle pelvik boşluk içerisinde overlere ait birden çok planda görüntü alınabilir. Transvers ve koronal kesitler en uygun olup, T2-ağırlıklı sekanslar over morfolojisi hakkında en iyi görüntü sağlar. Ancak MRI, PKO görüntülenmesinde

USG'den daha fazla bilgi sağlamaz. Ağır hiperandrojenizimli hastalarda, aşırı obes ve virgo hastalarda USG'ye üstün olabilir. Esas uygulanma amacı USG'de şüphelenilen virilizan over tümörünün daha net tanınmasıdır.

Şekil:2 Polikistik Overin Ultrasonografik Görüntüsü



2.3.8.Duygu Durum Bozuklukları:

PKOS olan hastalarda duygu durum bozuklukları (depresyon ve anksiyete), azalmış hayat kalitesi ve aynı vücut kitle indeksine sahip kadınlara göre daha fazla yeme bozukluklarına rastlanmaktadır. Bu gözlemlere dayanarak The Androgen Excess and PCOS Society PKOS tanısı olan tüm hastaların duygudurum bozuklukları açısından değerlendirilmesini önemektedir (79)

2.3.9. Metabolik Bozuklukların Değerlendirilmesi:

2.3.9.1. Dislipidemi

PKOS olan hastalarda düşük serum HDL, yüksek serum trigliseridleri ve yüksek serum LDL sık görülür. Yeni tanı almış PKOS hastalarında açlık lipid profili bakılması önerilmektedir.

2.3.9.2. Glukoz Metabolizması

PKOS tanısı konulması halinde anormal glukoz toleransının belirlenmesi önem kazanır, çünkü PKOS tip II DM, metabolik sendrom ve bunlarla ilişkili kardiovasküler hastalıklar açısından risk taşır.

2.3.9.2.A. OGTT

Hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinemi olabilir. Ayrıca PKOS olan obez kadınların çoğunda bozulmuş glukoz toleransı (%35) veya tip II diabetes mellitus (%10) mevcuttur (80).

Açlık glukoz seviyesinin açlık insülin değerine oranı önerilen yöntemlerden birisidir. Bu oran 4.5'in altında olduğu hallerde insülin direncinden bahsedilir, ancak bu oran farklı etnik gruplar arasında farklılıklar gösterir. O nedenle günümüzde 75g oral glukoz tolerans testi (OGTT) tercih edilir.

75 g OGTT sonrası 2. saatte kan glukoz ve insülin değerleri incelenir:

<140 mg/dl Normal

140-199 mg/dl Bozulmuş glukoz cevabı

>200 mg/dl İnsuline bağımlı olmayan DM

100-150 MU/ml Şüpheli İnsulin Rezistansı

151-300 MU/ml İnsulin rezistansı

>300 MU/ml Aşırı insülin direnci

OGTT'nin yapılamadığı durumlarda açlık glukoz düzeyi ile birlikte Hemoglobin A1C (HbA1C) düzeyi bakılabilir. Herhangi birinin yüksek olması

halinde bozulmuş glukoz toleransı ve DM ayırımı açısından OGTT mutlaka yapılmalıdır.

PKOS hastalarının birinci derece akrabalarının yaklaşık 1/3'nde tip II DM saptanmıştır. O nedenle PKOS hastalarının birinci derece akrabalarına OGTT yaptırılmasını önermekte fayda vardır.

The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), the Androgen Excess Society, The European Society of Human Reproduction and Embryology'yi temsil eden konsensus (ESHRE) ve The American Society of Reproductive Medicine'yi (ASRM) kapsayan pek çok organizasyon PKOS'u olan tüm kadınlara 2 saatlik OGTT (açlık ve 2. Saat glukozu) yapılmasını önermektedir.

The Androgen Excess Society ayrıca şunları da önermektedir (81):

- Normal glukoz toleransı olan hastalar en azından 2 yılda bir veya ek risk faktörü varsa daha sık taranmalıdır.
- Anormal glukoz toleransı olan hastalar ise tip 2 diabet gelişimi açısından yıllık olarak taranmalıdır.

2.3.9.2.B.İnsülin Direnci

İnsülin direncini ölçmek için onaylanmış herhangi bir test mevcut değildir. İnsülin direncinin rutin değerlendirilmesi önerilmemektedir.

Rotterdam Konsensus Toplantısı sonucunda PKOSu olan hastalarda metabolik bozuklukları taramak için aşağıdaki yaklaşımlar önerilmiştir (3).

- PKOS tanısı için insülin direncini göstermeye yönelik hiçbir test yapmaya gerek yoktur.
- PKOSu olan obez kadınlar metabolik sendrom açısından taranmalıdırlar (bel çevresi, kan basıncı, açlık lipidleri, açlık ve 2. Saat glukoz değerleri ölçülerek).
- Obez olmayan ancak tip 2 diabet açısından aile hikayesi varlığı gibi bir risk faktörü varlığında da benzer yaklaşım önerilmektedir.

Benzer bir yaklaşım 2010 yılında The Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society tarafından da tanımlanmıştır (79).

2.4.Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı başka tanıların dışlanmasıyla konmaktadır (82-84)

Tablo 2:Kadınlarda Hirşutizmin Nedenleri

Sık Karşılaşılan Nedenler
Polikistik Over sendromu İdiopatik Hirşutizm
Nadir Nedenler
İlaçlar (Anabolizan steroidler) Konjenital Adrenal Hiperplazi (En sık 21-Hidroksilaz eksikliği) Hipertekozis Ovaryan tümörler Sertoli-Leydig cell tumors Granulosa-theca cell tumors Hilus-cell tumors Adrenal tümörler Ciddi insülin rezistans sendromları Hiperprolaktinemi Cushing Sendromu

Bu durumda asıl problem, PKOSa benzer bulguları olan ancak PKOS dışı bir patolojisi olan küçük hasta grubunun nasıl tanımlanabileceğidir. Bazı klinik bulgular hirşutizmin nadir nedenlerinden birini düşündürür:

- Ani başlangıç, kısa süre (genelde 1 yıldan daha kısa) veya hirşutizmin progresif olarak kötüleşmesi
- Klinik bulguların üçüncü dekad veya daha sonrasında başlaması

- Frontal kelleşme, ciddi akne, kliteromegali, artmış kas kitlesi, ses kalınlaşması gibi virilizasyon semptom ve bulgularının varlığı

Hirşutizmin daha nadir nedenleri PKOS'tan birkaç ek klinik özellik ve biyokimyasal testle ayırteedilebilir. Örneğın:

2.4.1.Hiperprolaktinemi

Hiperprolaktinemisi olan hastaların çoğunda menstrüel düzensizlik bulunmasına rağmen, hiperandrojenizm daha nadirdir. Tanı yüksek serum prolaktin düzeyleriyle konur.

2.4.2.Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi

Non-klasik konjenital adrenal hiperplazi (21 hidrosilaz eksikliği nedenli KAH) PKOS'tan daha nadir bir durumdur ve serum 17-hidroksiprogesteron ölçümüyle tanı dışlanabilir. Bu test, hastalığın genel kadın populasyonunda nadir olmasından dolayı yüksek risli gruplara saklanmalıdır.

Sabah serum hidroksiprogesteron değerinin erken foliküler fazda 200 ng/dL'den (6 nmol/L) yüksek olması tanıyı büyük oranda koydurur. Tanı yüksek doz (250mcg) ACTH stimölasyon testi ile doğrulanır. ACTH sonrası serum 17-hidroksiprogesteron değerinin 1000 ng/dL'den (30 nmol/L) daha az olmasıyla tanı dışlanır (85). Hastaların çoğunda ACTH stimölasyonu sonrası elde edilen değerler 1500 ng/dL'nin (43 nmol/L) üzerindedir.

2.4.3.Androjen Salgılayan Tümörler

Androjen salgılayan ovaryen ya da adrenal tümörü olan hastalarda genelde progresif hirşutizm, virilizasyon bulguları ve amenore mevcuttur. Serum testosteron düzeyleri her zaman 150 ng/dL'den (5.2 nmol/L) daha yüksektir (86). Adrenal tümörü olan hastalarda genelde serum dehidroepiandrosteron sülfat düzeyi 800 mcg/dL'nin (21.6 µmol/L) üzerindedir. Serum LH düzeyleri düşüktür.

2.5.Pkos Tedavisi

PKOS'un her bir semptomu için değişik tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedavide amaçlar:

- İnsülin düzeyini azaltmak
- Anovulasyonu tedavi etmek
- Siklüsleri düzeltmek
- Androjenlerin etkisini azaltmak
- Normal endometriumu sağlamak

2.5.1.Androjen Fazlalığı

2008 Endocrine Society Clinical Practice Rehberi'ne göre bu durumda pek çok kadın için seçilecek tedavi estrojen-progesterondur (62).

Hırşutizmi olan ancak oral kontraseptif kullanımının kontrendike olduğu durumlarda tek başına spironolakton kullanılabilir. Ancak bu durumda alternatif bir kontraseptif yöntem de planlanmalıdır. Çünkü erkek fetuste spironolakton gibi bir antiandrojen normal eksternal genital yapı oluşmasını önleyebilir. Tek başına spironolakton kullanıldığında endometriumum korumak için de bir ajan kullanılmalıdır.

Tedaviye 30-35 mcg ethinyl estradiolle kombine edilmiş minimal androjenik aktiviteye sahip olan bir progesteronla (norethindron, norgestimat, desogestrel veya drospirenon gibi) başlanmalıdır. Altı ay sonunda, eğer hasta klinik cevaptan memnun değilse, tedaviye günde 2 kez 50-100 mg spironolakton eklenip zamanla bu doz ihtiyaca göre azaltılabilir.

Bu amaçla kullanılabilen diğer antiandrojen ajanlar, finasterid ve siprateron asetattır. GnRH agonistleri de ovaryen androjen üretimini baskılamak amaçlı kullanılabilir. Bu durumda kemik kaybı ve estrojen eksikliğine bağlı semptomları önlemek amaçlı add-back estrojen-progesteron tedavisi eklenmelidir.

Hırşutizm tedavisi için bazı klinisyenler metformini de önermiş olsalar da the Endocrine Society Clinical Practice Rehberi minimal fayda sağladığından ve oral

kontraseptif ilaçlar ve/veya antiandrojenlerden daha az etkili olduklarından bu amaçla metformin kullanımını önermemektedir (62).

Oral kontraseptif ve antiandrojen tedavisi akneyi de azaltıcı etki göstermektedir ancak bu amaçla antibiyotik veya bir dermatoloğun önereceği ek tedavilere de ihtiyaç olabilmektedir.

Hirşutizm tedavisinde tüyleri azaltmak amaçlı mekanik yöntemlerden de faydalanılabilir. Ayrıca, tüy oluşumunu önleyen Vaniqa ([eflornithine](#) hydrochloride cream %13.9) gibi topikal ajanlar da kullanılabilir.

2.5.2.Endometrial Koruma

PKOS hastalarında görülen kronik anovulasyon artmış endometrial hiperplazi, disfonksiyonel uterin kanama ve endometrial kanser riskine neden olur. Endometrial koruma amaçlı en çok kullanılan ajanlar oral kontraseptiflerdir. Oral kontraseptiflerle estrojenin proliferatif etkisini antagonize eden progesteronların günlük kullanıma da söz konusudur.

Oral kontraseptif tedavisine başlanmadan önce gebelik olmadığı gösterilmelidir. Eğer 6 hafta veya daha uzun süredir menstrüel kanaması olmayan bir hasta başvurmuşsa, 10 günlük 5-10 mg medroksiprogesteron asetatla çekilme kanaması sağlanmalı, sonrasında oral kontraseptif tedavi başlanmalıdır. Daha sonra 30-35 mcg ethinyl estradiol ve norethindron (0.5 mg) veya norgestimat veya desogestrel gibi 3. kuşak bir progestin içeren ajanla tedaviye başlanmalıdır.

PKOS hastalarında oral kontraseptiflerin neden olduğu yan etkiler ve riskler PKOS olmayan hastalarla aynıdır.

Oral kontraseptif kullanmak istemeyen ya da kullanamayan hastalar için endometrial koruma amaçlı seçilecek tedavi siklik progesteron tedavisidir. Bu amaçla aylık veya 2 ayda bir 7-10 gün süreyle 10 mg medroksiprogesteron tedavisi önerilmelidir. Ancak hastaların bu tedaviyle akne veya hirşutizmden koruma sağlamayacağı ve kontraseptif etkisinin olmadığı konusunda bilgilendirilmeleri gerekmektedir.

Her ne kadar metforminin menstrüel düzenin tekrar sağlanmasında faydalı olduğu bilinse de, bu ajanın endometrial koruma sağladığını gösteren bilgi mevcut değildir.

Hormonal tedaviye cevapsız olgularda veya ciddi yan etki görülen durumlarda bu amaçla GnRH agonistleri kullanılabilir.

2.5.3.Ovulasyon İndüksiyonu

İnfertil bir kadında tedaviye başlamadan önce erkeğin sperm analizini de içeren tam bir değerlendirme yapılmalıdır. Ovulasyon indüksiyonu öncesi, az bir kilo kaybı ile ovulasyonun sağlanabileceği bilindiğinden kilo verilmesi sağlanmalıdır. Bu şekilde başarılı olunamazsa ovulasyon indüksiyonuna multistep yaklaşımla başlanmalıdır.

Tablo 3:Polikistik Over Sendromu Nedenli Anovulatar İnfertilitenin Tedavisinde Yaklaşım Basamakları

Girişim		Maliyet	Çoğul Gebelik Riski
1	Kilo Kaybı	Düşük	Artış yok
2	Klomifen*	Düşük	Riskte hafif artış
3	DHEAS >2 mcg/mL ise klomifene ek olarak glukokortikoid	Düşük	Riskte hafif artış
4	FSH enjeksiyonları	Yüksek	Riskte önemli artış
5	Ovarian cerrahi	Yüksek	Artış yok
6	In vitro fertilizasyon	Yüksek	Önemli ancak kontrol edilebilir artış (örneğin tek embriyo transferi)

* Klomifenin tek başına yetersiz olduğu durumlarda metformin tedaviye eklenebilir.

PKOS hastalarında ovulasyon indüksiyonu ile ilgili bazı problemler mevcuttur. Bunlar:

- Bozulmuş follikülogenez nedenli ovulasyon indüksiyonuna azalmış cevap
- Artmış FSH'ya duyarlı antral follikül sayısı nedenli multipl foliküler gelişme ve dolayısıyla artmış OHSS ve çoğul gebelik riski
- Yüksek serum LH düzeyi nedenli prematür luteinizasyon , düşük gebelik oranı ve yüksek gebelik kaybı oranları

2.5.3.A.Kilo Kaybı

Obez PKOS'ku hastaların çoğunda tek başına kilo kaybının serum testosteron düzeyinde düşme, ovulasyonun sağlanması ve gebeliğin gerçekleşmesini sağladığı gösterilmiştir (87-89)

Bates ve ark. yaptıkları çalışmada 18 obez PKOS'lu hipokalorik diyetle tedavi edilen kadınla yapılan çalışmada ortalama kilonun 77'den 57'ye düşmesiyle plazma testosteron düzeyininin 0.75'ten 0.39 ng/mL'ye düştüğü ve kilo kaybı sonrası ovulasyonun gerçekleştiği gösterilmiştir (88).

Guzick ve ark. yaptıkları çalışmada 4.8-15.2 kg (ortalama 9.7 kg) kilo kaybı sonrası LH düzeyinde (%45 düşüş), açlık insülin düzeyi (%40 düşüş) ve testosteron düzeyinde (%35 düşüş) azalma olduğu, çoğunda ovulasyonun tekrar sağlandığı, ve gebe kalabildikleri gösterilmiştir (89).

2.5.3.B.Klomifen Sitrat

PKOSu olan hastaların %80'inin klomifen sitrat tedavisi ile tekrar ovulatuar olabildikleri, %50'sinin gebe kalabildiği gösterilmiştir.

2.5.3.C.Metformin

Asıl etkisi insülin aktivitesini artırmak ve serum insülin düzeylerini azaltmak olan metformin tek başına veya klomifenle kombine edildiğinde ovulasyonu sağlayabildiği gösterilmiştir. Ancak değişik çalışmaların sonuçları farklılıklar göstermektedir. Bu konuda Legro ve ark. tarafından bugüne kadar yapılmış en büyük çalışmada canlı doğum oranlarının klomifen tedavisiyle

metformin tedavisinden daha yüksek olduğu ve sonucun tedaviye metformin eklenmesiyle daha da iyileştirilemediği gösterilmiştir (90). Glukoz intoleransı olan PKOSlu kadınlar dışında rutin metformin kullanılmamasını öneren bir konsensus kararı mevcuttur (91).

2.5.3.D. Glukokortikoidler

PKOS hastalarının%50'sinde artmış DHEA-S seviyeleri ile gösterilen adrenal komponent de mevcuttur (92). Bu tedaviyle amaç deksametazon (0.25-0.5 mg/gün) veya prednizolon (5-10 mg) ile değerlerin normale dönmesini sağlamaktır. Deksametazonun prednizolondan daha uzun yarı ömürlü olma avantajı vardır. İki rejşm uygulanabilir. Birincisinde deksametazon klomifenle birlikte başlanıp ovulasyon olunca kesilebilir. İkinci protokolde gebelik elde edilene kadar glukokotikoide devam edilmesidir. Bu tedavinin en önemli yan etkisi ve tedaviye devam edilmeme nedeni kilo almaktır. Diğer istenmeyen etkiler, osteoporoz, glukoz toleransında bozulma, cilt değişiklikleri, gastrit, lipid anormallikleri ve hipertansiyondur.

2.5.3.E. Bromokriptin

Yüksek prolaktin düzeyi veya galaktore varlığında 2.5-7.5 mg/gün dozunda bromokriptin, klomifen tedavisine eklenebilir.

2.5.3.F. Aromatoz İnhibitörleri

Aromatoz İnhibitörleri ovulasyon indüksiyonu sağlamakta etkili olabilir.

2.5.3.G. Gonadotropin Tedavisi

Ovulasyon indüksiyonu sağlamak için kullanılan diğer bir metod da eksojen gonadotropinlerdir (93). White ve ark. yaptıkları çalışmada düşük doz gonadotropinle tedavi edilen 225 kadınla yapılan çalışmada ovulasyon oranı %72, gebelik oranı %45 olarak bulunmuştur (94). Bu hastalar hiperstimülasyona daha yatkındırlar. Bunun nedeni FSH'ya duyarlı antral folikül sayısının normalin iki katı kadar olmasıdır. Ovulasyon indüksiyonu tedavisi başlanmadan önce yüksek düzeyde serum LH olan hastaların down-regülasyonu sağlamak, tekrarlayan erken luteinizasyonu ve erken düşükleri önlemek için kullanılır.

2.5.3.H.Gnrh Antagonistleri

Reseptörlere yarışmalı olarak bağlanıp doza bağlı olarak hormonal supresyon sağlarlar.

2.5.3.İ. Laparoskopik Cerrahi

Geçmişte PKOSu olan infertil kadınlarda standard tedavi overe uygulanan wedge rezeksiyondur. Ancak hem klomifenle sağlanan başarı hem de wedge rezeksiyon nedeniyle oluşan pelvik yapışıklıklar nedeniyle bu yöntemden vazgeçilmiştir (95). Wedge rezeksiyona alternatif olarak kullanılan diğer bir cerrahi yöntem laparoskopik over lazer elektrokoterdir. Ancak diğer farmakolojik yöntemlerle ovulasyon indüksiyonunda sağlanan başarı nedeniyle cerrahi genelde endike değildir.

2.5.3.J.Diğerleri

Ghazeri ve ark. tarafından yapılan çalışmada 2 ay boyunca günde 2 kez 4 mg rosiglitazonla (klomifene ek olarak veya tek başına) tedavi edilen ve öncesinde tek başına klomifen tedavisine yanıt vermemiş 25 PKOS hastası kadınla yapılan çalışmada kombine tedavi grubunda ovulasyon oranı %77 iken tekli tedavi grubunda %33 olarak bulunmuştur (96). Metforminle kıyaslandığında rosiglitazonla tedavi edilen grupta ovulasyon oranlarının daha çok olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (97,98).

Metformin ve rosiglitazonun kombine kullanıldığı bir çalışmada, kombine tedavinin ek getirisi olmadığı gösterilmiştir (97).

Troglitazonun da ovulasyon sağlamada başarılı olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak hepatotoksisite nedeniyle piyasadan kaldırılmıştır (99,100).

Her ne kadar PKOSlu kadınlarda GnRH eksikliği olmasa da pulsatil GnRH tedavisi ile ovulasyon indüksiyonu sağlanabildiği gösterilmiştir. GnRH ile ovulasyon indüksiyonu yapılan ve 114 ovulasyon indüksiyonu yapılan 41 hastada yapılan çalışmada kadınların %56'sında ovulasyon sağlanmış, ovulatuar kadınların %40'ında gebelik gerçekleşmiştir (101). BMI'i ve açlık insülini daha düşük olan hastalarda ve bazal serum FSH düzeyleri daha yüksek olan hastalarda ovulatuar

siklusların daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla pulsatil GnRH tedavisi zayıf PKOS hastaları için bir seçenek olabilir.

2.5.4.Sikluslerin Düzenlenmesi

Düşük Doz Kontraseptif İlaçlar: Kontrasepsiyon, endometrial hiperplaziyi önleme, siklusleri düzenleme ve hirsütizmin tedavisinde yeri vardır.

Metformin: 4-6 aylık tedavi sonrası hastaların %65-95'inde siklusler normale döner.

2.5.5.Obezite Ve İnsülin Direnci:

Hem obez hem zayıf PKOSlu hastalarda insülin seviyelerinin düşürülmesinin ovaryen androjen sekresyonunu azaltarak, siklik pituiter-ovaryen fonksiyonu düzelterek; böylece de kıllanmayı azaltarak, menstrüel döngüyü düzelterek ve belki de fertilitte sağlayarak fayda sağladığı gösterilmiştir.

2.5.5.1. Kilo Kaybı

İnsülin rezistansını düzelten tedaviler arasında en çok çalışılan kilo kaybı olmuştur (87,102,103).

Kiddy ve ark. tarafından PKOSu olan 26 obez hastada yapılan çalışmada 13 hasta başlangıç kilolarının %5'ini vermişlerdir. Bu 13 hastadan 4 tanesinin menstrüel sikluslerinin normale döndüğü, 4 tanesinin gebe kaldığı ve çoğunda hirsütimde azalma olduğu bildirilmiştir. Kilo veremeyen hastalarda bu parametrelerde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (102). Huber ve ark. yaptıkları PKOSu olan 15 hasta ile yaptıkları çalışmada, hastalara diet ve egzersiz programı uygulanarak minimal bir kilo kaybı sağlandığı, ancak insülin sensitivitesinin arttığı ve %56 hastada ovuluar siklusların sağlandığı gösterilmiştir (103).

Daha az karbonhidrat daha az hiperinsülinemiye ve dolayısıyla daha az insülin direncine neden olduğundan düşük karbonhidrat içeren diet PKOSu olan hastaların tedavisinde oldukça popüler hale gelmiştir.

PKOS olan hastalarda bariatrik cerrahi kilo kaybı sağlamak için başka bir yöntemdir. 17 obez PKOSlu BMI 50.7 kg/m² olan hastayla yapılan çalışmada bariatrik cerrahi sonrası 12 ay içinde ortalama 41 ± 9 kg kaybı sağlanmış ve

ovulatuvar siklusların geri döndüğü, insülin direncinde, hiperandrojenemi ve hirsütizm skorlarında düzelme sağlandığı gösterilmiştir (104).

2.5.5.2.İnsülin Düşürücü Ajanlar

PKOSu olan hastalarda biguanidler (metformin), thiazolidinedionlar (pioglitazone, rosiglitazone), ve D-chiro-inositolün PKOS olan hastalarda insülin seviyesini düşürmektedir. Bu ilaçlar ayrıca ovaryen androjen üretimini, serum serbest testosteron düzeyini düşürüp, menstrüel siklüslerin de normale dönmesini sağlayabildikleri gösterilmiştir (105-108)

2.5.5.3.Oral Konraseptifler ve İnsülin Sensitivitesi

Sağlıklı kadınlarda oral kontraseptif kullanımı insülin sensitivitesini azaltır ancak bu azalmanın klinik önemi yoktur (109). PKOS olan hastalarda da oral kontraseptif kullanımının insülin sensitivitesini azalttığı kabul edilse de bu konudaki veriler çelişkilidir. Çünkü oral kontraseptif kullanımının insülin sensitivitesinde düzelme (110), kötüleşme yaptığını (111) ve hiçbir değişiklik yapmadığını (112) gösteren çalışmalar mevcuttur.

2.6.OBSTRÜKTİF UYKU APNESİ

PKOSlularda sık ratlanan bir patoloji olan uyku apnesi, glukoz direnci, glukoz intoleransı ve tip 2 diabetin önemli bir göstergesidir. Tasali ve ark. yaptıkları bir çalışmada PKOSu ve uyku apnesi olan hastalarda CPAP (continuous positive airway pressure) tedavisi ile insülin sensitivitesinde düzelme ve diastolik kan basıncında düşme sağlandığı gösterilmiştir (113).

2.7.SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Akciğer hastalığı varlığını düşündüren semptomların olduğu veya hastada akciğer hastalığı için sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin bulunduğu pek çok klinik durumda akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır (114).

2.8.SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ ÇEŞİTLERİ

2.8.1. Havayolu fonksiyonlarını gösteren testler

Akciğer volümleri ve ventilasyon

Diffüzyon testi

Kan gazları

Kardiyopulmoner egzersiz testleri

Metabolik ölçümler

2.8.2. Havayolu fonksiyonlarını gösteren testler

- Basit spirometri

VC, ERV,IC

- Zorlu vital kapasite manevrası

FVC, FEV1, FEV1/FVC, PEF, MEFV eğrisi

- Maksimal solunum kapasitesi (MVV)

- Maksimal inspiratuvar/ekspiratuvar basınçlar (MİP, MEP)

- Havayolu rezistansı ve kompliansı (Raw, C)

2.8.3.Akciğer volümleri ve ventilasyon

- Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC)

- Total akciğer kapasitesi (TLC)

- Rezidüel volüm (RV), RV/TLC

- Dakika ventilasyonu, Alveolar ventilasyon, Ölü boşluk

2.8.3.a.BASİT SİROMETRİ

- Vital kapasite: Derin bir inspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümü olarak tanımlanır, ml veya lt cinsinden ifade edilir.

- Inspiratuvar kapasite (IC): Sakin solunum sırasında ekspirasyon tamamlandıktan sonra derin bir inspirasyonla akciğerlere alınabilen gaz hacmidir.

Soluk volümü ve inspiratuvar rezerv volümü (IRV) içerir. Vital kapasitenin yaklaşık %75'ini oluşturur.

- İspiratuvar Rezerv Volüm (IRV): Normal inspirasyondan sonra derin inspirasyonla alınan hava volümüdür.
- Ekspiratuvar Rezerv Volüm (ERV): Normal ekspirasyondan sonra derin ekspirasyonla atılan hava volümüdür.

2.8.3.b.ZORLU VİTAL KAPASİTE MANEVRASI

- Zorlu Vital Kapasite (FVC)
- Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1)
- FEV1/FVC
- Tepe akım hızı (PEF)
- Akım-volüm eğrisi

Maksimal ekspiratuvar akım-volüm eğrisi (MEFV eğrisi)

Maksimal inspiratuvar akım-volüm eğrisi (MIFV eğrisi)

Zorlu vital kapasite (FVC): Efor kullanılarak derin ve zorlu bir inspirasyonu takiben, zorlu, hızlı ve derin bir ekspirasyonla akciğerlerden çıkartılabilen gaz hacmidir. FVC, sağlıklı kişilerde VC'den en fazla 200 ml. daha azdır. Obstrüktif akciğer hastalıklarında zorlu ekspirasyon sırasında oluşan bronşiyal kollaps nedeniyle, FVC ile VC arasındaki fark daha fazladır. Sağlıklı kişiler FVC'yi 4-6 saniye içinde ekspire ederlerken, bu süre ağır derecede obstrüksiyonu olan hastalarda 20 saniyeye kadar uzayabilir. ATS (American Thoracic Society) spirometrelerde FVC ölçümünün en az 15 saniye olmasını önermektedir.

Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü (FEV1): Zorlu ekspirasyonun birinci saniyesi içinde akciğerlerden atılan gaz hacmidir. KOAH'lı olgularda FEV1 değeri düşer. Sağlıklı bireylerde değişkenliği 60-270 ml (183ml) dir. Genellikle büyük hava yollarını yansıtır. Havayolu obstrüksiyonunda (mukus sekresyonu, bronkospasm, inflamasyon veya elastik doku kaybı) FEV1 azalır (FEV1 ve FEV1/FVC, bu değerlendirme için standart parametrelerdir) FEV1 obstrüktif akciğer

hastalıklarının hem şiddeti ile korele hem de prognozu gösteren iyi bir parametredir. Restriktif patolojilerde ise FVC'deki azalmaya bağlı olarak azalır.

FEV1/FVC (Tiffeneau oranı): FEV1/FVC mutlak değeri hastanın kendi vital kapasitesinin ne kadarını bir saniyede çıkardığını gösterir. Erken dönemde obstrüksiyonun gösterilmesinde en önemli parametredir. Havayolu obstrüksiyonu ve restriktif hastalıkları ayırt etmede oldukça kullanışlıdır. FEV1/FVC'nin beklenen değerleri tanımlanmıştır ve yaşla birlikte bu oran giderek azalmaktadır. FEV1/FVC düşük iken FVC düşük değilse KOAH'larda olduğu gibi obstrüksiyonu işaret eder. FEV1/FVC normal iken FVC düşük ise restriksiyon, normale normal spirogram olarak yorumlanır. Obstrüksiyonun derecelendirilmesinde kullanılmaktadır;

Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı (MMFR, FEF25-75%): Zorlu ekspirasyon ile volümlerin % 25 ila %75'inin atıldığı periyottaki akım hızıdır. Orta ve küçük havayollarından gelen akımı yansıtır. FVC ye dolayısıyla hasta eforuna bağımlı bir parametredir. Obstrüktif hastalıkların erken dönemlerinde bu parametre azalır. Bazen restriktif hastalıklarda da azalma gösterebilir. FEV1/FVC eğer sınırda ise, havayolu hakkında bilgi verir.

Tepe akım hızı (PEF): Maksimal inspirasyon sonrası hızlı yapılan ekspirasyonda (güç uygulanmaksızın) değerlendirilir. 1-2 saniyelik bir efor yeterlidir. Maksimal inspirasyonda iken uzun süreli bekleme PEF değerini azaltır. Büyük havayolları fonksiyonunu gösterir. Havayolları hastalıklarında zirve akım hızının periodik takibinde kullanılır

- Özellikle astmalı olguların evde takibinde önemlidir;

Akım-Volüm Halkası Akım-volüm halkasında iki parametre ayrı ayrı ölçülür eş zamanlı kaydedilir. İki temel bölümü söz konusudur. Total akciğer kapasitesi (TLC) seviyesinde maksimum derinlikte, hızlı bir ekspirasyonla rezidüel volüm (RV) seviyesine kadar süren maksimum ekspirasyon eğrisi ve RV seviyesinden başlayan maksimum derinlikte, hızlı bir inspirasyonla TLC seviyesine kadar süren maksimum inspirasyon eğrisi.

- Akım-volüm halkası
 - İnatrasik solunum yolu darlıklarını
 - Ekstrasik solunum yolu darlıklarını (fikse-değişken-dinamik)
 - Restriktif-kısıtlayıcı solunum hastalıklarını için tanı koydurucudur.

Maksimum solunum kapasitesi (MVV) :Amplitüdü ve frekansı yüksek solunumla bir dakikada atılan volümdür.Havayolu rezistansı, solunum kasları, akciğer ve göğüs duvarı kompliansından etkilenir. %30 dan daha fazla olan azalmalar önemlidir

2.9.AKCIĞER VOLÜMLERİ

- Fonksiyonel rezidüel kapasite (FRC): Normal ekspirasyon bitiminde akciğerlerde kalan hava volümüdür.

- Rezidüel volüm (RV): Derin ekspirasyondan sonra akciğerlerde kalan hava volümüdür.

$$(RV=FRC-ERV)$$

- Total akciğer kapasitesi (TLC): Derin inspirasyonda akciğerlerde bulunan hava volümüdür.

$$(TLC=FRC+IC)$$

DAKİKA VENTİLYASYONU, ALVEOLAR VENTİLYASYON, ÖLÜ BOŞLUK

Tidal Volüm (VT,TV): Her bir normal solukla alınan ya da verilen hava volümüdür. Normalde 400-700 ml'dir. Restriktif akciğer hastalıklarında ve nöromüsküler hastalıklarda azalır. Akciğerin ve göğüs duvarının mekanik değişikliklerinde soluk sayısındaki artışla beraber TV'de azalma gözlenir. Solunum merkezi depresyonlarında soluk sayısındaki azalma ile beraberdir (alveolar hipoventilasyon gelişir.)

Solunum sayısı (SS):Belli bir zaman dilimindeki soluk sayısıdır. Normalde 10-20 /dk'dır.

Ventilatuar stimulusun iyi bir göstergesidir. SS'in artması veya azalması ventilasyonun indeksi olabilir. Hipoksi, hiperkapni, metabolik asidoz kompliansın azaldığı durumlar ve egzersizde artar. SSS depresyonları ile azalır.

Dakika volümü (VE) :Bir dakika içinde ekspire edilen toplam hava miktarıdır, ölü boşluk ve alveolar ventilasyonu içerir. $VE=SS \times TV$. Sağlıklı bireyler için 5-10 L/dk kadardır. Hipoksi, hiperkapni, metabolik asidozis, anksiyete, egzersizde artar. İstirahatte VE'nin artması ölü boşluk alanının artmasından kaynaklanır. Hipokapni , metabolik alkaloz, SSS depresyonu, nöromüsküler hastalıklarda azalır. VE , kan gazları ile birlikte yorumlandığında ventilasyonu gösteren iyi bir parametredir.

Alveolar Ventilasyon (VA):Bir dakika içinde, akciğerin gaz değişim alanı olan alveollerdeki değişen hava miktarıdır. VA istirahatte 4-5 L/dk dır. VA azalması akut respiratuar asidosize neden olur, hipovekilasyon olarak tanımlanır. VA azalması, VE'nin azalması kadar ölü boşluğunda artması ile birlikte dir. VA artması hipervekilasyon olarak tanımlanır.

Ölü boşluk (VD):Perfüze olmayan ventilasyon alanını gösterir. Anatomik ölü boşluk alanı, havayollarını kapsarken, alveolar ölü boşluk ise perfüze olmayan alveolar alanı içerir. Anatomik ve alveolar ölü boşluk alanlarının toplamı ise fizyolojik ölü boşluk olarak bilinir.

2.10.KADIN CİNSİYET HORMONLARININ SOLUNUMA ETKİLERİ

KOAH, Kistik fibrozis, astım gibi inflamatuvar akciğer hastalıklarının hepsinin ayrı ayrı patofizyolojileri olmasına rağmen, bilinmeyen nedenlere kadınların bu hastalıklara daha yatkın olduğu ve önemli oranda morbidite ve mortaliteye sahip oldukları görülmektedir. USA'da astım hastalarının %60'ı kadın olduğu, kadınlar erkeklerden %50 daha sık doktora başvurduğu, bu nedenlerle hospitalizasyonun kadınlarda %35 daha sık olduğu ve astım nedenli mortalitenin kadınlarda %40 daha fazla olduğu gösterilmiştir (115). Çalışmalarda kadınların erkeklerden daha az sayıda sigara içerek KOAH'a yakalandıkları gösterilmiştir (116). Prescott ve ark. yaptıkları öalışmada kadınların hospitalizasyon ihtiyacının erkeklerin 3 katı olduğu

gösterilmiştir (117). KOAH hastalarının birinci derece sigara içen akrabalarından kadın olanlarda erkek olanlara kıyasla akciğer fonksiyonlarının daha az olduğu, görülmektedir (118). Oksijen ihtiyacı olan KOAH hastalarından kadın olanlarda mortalite riski erkeklere kıyasla %50 daha fazla, KF'de yaşam beklentisi kadınlarda erkeklerden daha kısa olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (119,120). Bu bilgiler ışığında kadın cinsiyetinin inflamatuvar akciğer hastalıklarından dolayı mortalite ve morbidite için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Seks hormonları astım, KOAH ve KF'nin progresyonuna neden oluyor olabilir.

Seks steroid hormonları kendilerine özgü reseptörler aracılığı ile fonksiyon görürler. Estrojenin ER- α , ER- β ve progesteronun PR-A, PR-B ile androjen reseptörü (AR) reseptörleri mevcuttur (121).Bütün seks steroid hormon reseptörlerinin akciğerlerde eksprese edildiği gösterilmiştir (122,123).

Menstruasyon ve geç luteal fazda düşük serum estradiol (0.15 nM) ve progesteron (9.54-31.81 nM) düzeyleri, ovulasyon fazında yüksek estradiol (0.37-1.47 nM), ve düşük progesteron seviyesi (0.95-9.54 nM), luteal faz sırasında estradiol:0.15-0.92nM, progesteron düzeyleri ise 9.54-31.81 nM arasında olduğu ve menstruasyon öncesi daha düşük düzeylere düştüğü gösterilmiştir. Menopozda estrojen ve progesteron bu seviyelerin de altına düşmektedir.ER- α , ER- β , PR-A, PR-B sadece reproduktif sistemde değil aynı zamanda dişi meme dokusu, kemik, kardiovasküler sistem, akciğer ve beyinde de bulunmaktadırlar (122,124).

ER- α , ER- β kadınlarda alveolar yapıların oluşabilmesi için gereklidir. ER- α gelişim sırasında akciğer diferansiasyonunda rol alır. ER- β ekstraselüler matriks formasyonunda rol alır ve akciğerin basınca karşı elastik özelliğini kazanması için gereklidir (125,126). ER- α antiinflamatuvar özelliğe sahiptir (127).

Hayvan modellerinde dişi farelerin alerjenlere allerjik cevabının erkek farelerden daha abartılı olduğu gösterilmiştir. Ooferektoni yapılmış olan ratların ise aşırı havayolu inflamasyonundan korunduğu gösterilmiştir. Ooferektomize ratlara estrojen replasmanı yapıldığında ise intakt dişilerdekine benzer inflamatuvar yanıt olduğu gösterilmiştir (128).

Allerjen varlığında dişi üreme organları havayolu inflamasyonunu artırır. Bu durumdan sorumlu tutulan mekanizma şu şekilde açıklanmıştır:

- Estrojen tarafından T hücrelerinin TH-2'ye yönelmesi
- Dişi üreme hormonlarının Treg. ekspresyonunu down-regüle etmesi
- Estradiolün İL-1 β , TNF- α gibi erken faz proinflamatuvar sitokinleri up-regüle, İL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinleri down-regüle etmesi (129-131).

Progesteron İL-10, İL-1 β , ve TNF- α 'nın akciğerlerde ekspresyonunu artırır ve eozinofiliye neden olur (131).

Puberte öncesi erkeklerde astım insidansının kızlardan daha çok olduğu, puberte sonrası oranın değişmeye başladığı, yetişkin dönemde astımın kadınlarda erkeklerden %50 daha fazla olduğu gösterilmiştir (132).

Astım ciddiyeti menstrüel siklus evrelerine göre de değişiklik gösterir (133).

Menopoz sonrası astım insidansı azalır. Menopoz sonrası HRT ile astım riski artar (134).

FEV1 ve FVC periovulatuvar fazda ovulasyon sonrası en düşük seviyededir (Bu fazda estradiol seviyeleri nispeten daha yüksek ve progesteron düzeyleri ortalama seviyededir).

FEV1 ve FVC estradiol ve progesteronun en düşük seviyelerde olduğu premenstrüel dönemde en yüksek değerlerindedir (135).

Herhangi bir seviyede progesteron ve yüksek konsantrasyonlarda estrojenin TH2 fenotipinde artışa neden olması bunun sebebi olabilir.

Da Silva SB ve ark. yaptığı çalışmada 17 kadının 3 ovulatuvar siklus boyunca menstrual, folliküler, periovulatuvar, erken-orta luteal ve geç luteal fazlarda spirometrik değerlendirmeleri yapılmış ve sonuçta; Progesteron:estradiol oranıyla PEF arasında, estrojen ile tidal volüm, inspirasyon zamanı, ekspirasyon zamanı, maksimum inspirasyon basıncı arasında, erken-orta luteal fazda progesteron ile maksimum inspirasyon basıncı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (136)

Astımda havayolu inflamasyonunun önemli bir biomarkerı nitrik oksittir. Mandhane ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada solunum havasındaki NO'nun serum progesteron düzeyiyle doğru, 17 β estradiol düzeyiyle ise ters orantılı olduğu gösterilmiştir (137). Benzer şekilde Farha ve arkadaşları da solunum havasındaki NO'nun luteal fazda (serum progesteron düzeyinin en yüksek olduğu zamanda) en yüksek seviyelerinde olduğu gösterilmiştir.

Obezite astım riskinde artış, akciğer fonksiyonlarında azalmaya neden olur (138).

Azalmış akciğer fonksiyonları ve insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar mevcuttur (139-141). İnsülin rezistansı; anormal cinsiyet hormon düzeyleri, inferilite, artmış BMI ile ilişkilidir. Respiratory Health in Northern Europe çalışmasında irregüler menstruasyonun artmış astım riskiyle birlikte olduğu gösterilmiştir.

Oligo- ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları, USG ile polikistik overlerin mevcudiyeti bulgularından 2'sinin varlığı ile tanı alan PCOS proinflamatuvar bir durumdur (142).

Real FG ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; irregüler menstruasyonu olan kadınlarda astım ve astım semptomlarının anlamlı derecede yüksek olduğu, FVC'nin anlamlı derecede düşük olduğu, FEV1 ile arasında ise zayıf ilişki olduğu gösterilmiştir. FVC ve FEV1 değerleri BMI 24-25 kg/m² olana kadar arttığı ancak bu değerden daha yüksek BMI'de azaldıkları gösterilmiştir.

Parenteral veya oral progesteron tedavisinin sağlıklı kişilerde, obezite hiperventilasyon sendromu, KOAH gibi solunum kontrolünün anormal olduğu durumlarda efektif solunum stimulanları oldukları gösterilmiştir. Apneik ve hipopneik olaylar sırasında progesteron kullanımının kan gaz seviyeleri ve uyuklamayı iyileştirdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (143-149).

Östradiol progesteron reseptörlerinin sayısını artırır. Bu yüzden östrojen ile progestin kombinasyonu teorik olarak daha yararlı olabilir.

MPA tedavisinin KOAH'lı erkek hastalarda kullanımı tartışılmaktadır. Respiratuvar yetmezlikli postmenapozal kadınlarda ise daha uyumlu sonuçlar

gözlenmektedir. Postmenapozal kadınlarda progesteronla indüklenmiş ventilatuar iyileşme haftalarca sürerken erkeklerde daha kısa sürer. Postmenapozal kadınlarda östrojen ve progesteron seviyeri erkeklerle aynı seviyede olmasına rağmen androjen seviyeri daha düşüktür. Androjenler progesteron reseptörlerini down regüle eder. Progesteronla indüklenmiş respiratuar stimülasyonun kısa sürmesinin nedeni androjenlerin bu etkileri olabilir.

Progesteronun solunum üzerine olan etkisi gebelikte oluşan respiratuar değişikliklerle de kanıtlanmıştır.

Gebelikte progesteron düzeyi 6. Haftada 25 ng/mL iken termde 150 ng/mL'e yükselir (150). Çalışmalarda beyindeki solunum merkezlerinin artan progesteron düzeyleri nedeniyle CO₂ eşliğini değiştirdiği gösterilmiştir (151,152)

Gebelikte tidal volüm %30-40 oranında artar. Gebelikte alveolar ventilasyonda progesteron nedeniyle olan artış nedeniyle PCO₂ 27 ile 32 mmHg arasında plato çizer. Bu azalma anne ile fetus arasında CO₂ alışverişini kolaylaştırır

Ayrıca progesteron nedeniyle siklusun luteal fazında da akciğer ventilasyonunun arttığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda nokturnal desatürasyon, hipopne veya apne gibi durumların postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlardan daha sık olduğu, düzenli menstruasyonu olan kadınlarda ise progesteron ve estrodiol en yüksek olduğu midluteal fazda en az olduğunu gösterilmiştir (152).

Mekanizma olarak medullanın karbondioksite olan artmış sensitivitesi ve progesteronun solunum sistemi üzerine direk etkisi düşünülmektedir (153,154).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Jinekoloji polikliniğinde Ocak 2012 Mayıs 2012 tarihleri arasında tetkik ve tedavi edilen 100 vaka dahil edildi

Çalışmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.03.2012 tarih ve 2012/20 numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan kişiler çalışmayla ilgili olarak bilgilendirilmiş, çalışmaya katılmak için onam formu imzalatılmıştır. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri şu şekilde belirlenmiştir.

3.1.Hasta Grubunda

1.15-45 yaş arası

2.Rotterdam Kriterleri'ne göre Polikistik Over Sendromu tanısı almış

kadın ,

3.Sistemik hastalık yok

4. Sigara yok

5. Astım veKOAHA tanısı almamış olması gerekmektedir.

3.2.Kontrol Grubunda

1.Adetleri düzenli

2: Polikistik Over Sendromu tanısı almamış

3.Hiperandrojenizm bulguları olmayan

4.15-45 yaş arası

5.Sistemik hastalık yok

6. Sigara yok

7.Astım ve KOAHA tanısı almamış olması gerekmektedir

15-45 yaş arası reproduktif dönemde olan, Rotterdam Kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı almış olan 50 hasta ve düzenli menstrual siklusu

olan, USG'de polikistik over görüntüsü olmayan, hiperandrojenizm bulguları olmayan 50 kontrol hastası çalışmaya dahil edildi. Hastalar, Polikistik Over Sendromu tanısı aldıklarında, ve kontrol grubu da poliklinik muayeneleri için başvurduklarında solunum fonksiyon testleri (SFT) ile değerlendirildi. Daha sonra hasta grubu iki siklus 10 mg medroksiprogesteron asetat ile siklusun 16-25. günleri arasında tedavi edildi. Sonrasında tekrar SFT ile değerlendirildiler.

3.3.Çalışmaya dahil edilen bilgiler

3.3.1. Vakaların demografik özellikleri

- Yaş
- Gravide
- Parite
- Vücut ağırlığı
- Vücut kitle indeksleri

3.3.2. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon değerleri.

Bakılan hormonlar:

- FSH
- LH
- E2

3.3.3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testinde bakılan değerler:

- FEV1
- FVC
- FEV1FVC
- FEF 2575
- PEF

3.3.4. Kontrol grubunun solunum fonksiyon testinde bakılan değerler:

- FEV1
- FVC
- FEV1FVC
- FEF 2575
- PEF

3.4.İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri SPSS 18.0 paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, Nitel veriler ise n ve ortanca değer ve 25'inci ve 75'inci yüzdellik değerler olarak ifade edilmiştir. Bağımsız ölçümlerden oluşan ve normal dağılım gösteren sürekli veriler t testi'i ile analiz edilmiş olup normal dağılım göstermeyen veya skor değişkenlerinden oluşan veriler ise Mann-Whitney U, Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. Kategorik yapıdaki veri setlerine ise Ki-kare testi yapılmıştır. $P<0.05$ olasılık değerleri önemli olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Ocak 2012 Mayıs 2012 tarihleri arasında kliniğimize başvuran ve Rotterdam Kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan 15-45 yaş arası reproduktif dönemde olan 50 hasta ile, düzenli menstruel siklusu olan, USG'de polikistik over görüntüsü olmayan, hiperandrojenizm bulguları olmayan 50 kontrol hastası ile yapılan çalışmada 100 vakanın yaş ortalaması 23 ± 4.7 , kilo ortalaması 63 ± 12.6 , BMI ortalaması 24.8 ± 4.8 idi (Tablo 1). Hasta grubu ile kontrol grubunun gravide durumları karşılaştırıldığında, hasta grubunda hiç gebe kalmamış 30 hasta (%60), 1 kez gebe kalmış 6 (%12) hasta, 2 kez gebe kalmış 9 (%18) hasta, 3 kez gebe kalmış 4 (%8) hasta ve 4 kez gebe kalmış 1 (%2) hasta olduğu; kontrol grubunda hiç gebe kalmamış 10 (%20) hasta, 1 kez gebe kalmış 15 (%30) hasta, 2 kez gebe kalmış 19 (%38) hasta, 3 kez gebe kalmış 6 (%12) hasta olduğu bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun parite durumları karşılaştırıldığında hasta grubunda 30 (%60) hastanın hiç doğum yapmadığı, 11 (%22) hastanın 1 doğum yaptığı, 8 (%16)

hastanın 2 doğum yaptığı, 1 hastanın da (%2) 3 doğum yaptığı; kontrol grubunda ise 10 (%20) hastanın 1, 24 (%48) hastanın 2, 12 (%24) hastanın 3 ve 4 (%8) hastanın 4 doğum yaptığı bulundu (Tablo 2).

Tablo 4: Demografik Özellikler

DEMOGRAFİK ÖZELLİK	ORTALAMA	STANDARD SAPMA
YAŞ	23	±4.70
KİLO	63	±12.6
BMI	24.8	±4.88

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubunun gravide ve pariteleri

DEMOGRAFİK ÖZELLİK		HASTA n(%)	KONTROL n(%)	P
GRAVİDE	0	30(%60)	10(%20)	<0.001
	1	6(%12)	15(%30)	
	2	9(%18)	19(%38)	
	3	4(%8)	6(%12)	
	4	1(%2)	0(%0)	
PARİTE	0	30(%60)	10(%20)	<0.001
	1	11(%22)	24(%48)	
	2	8(%16)	12(%24)	
	3	1(%2)	4(%8)	

100 vakanın tedavi öncesi ortalama FSH değeri 7.07±1.6, LH değeri 12±3.9, E2 değeri 77.3±37.3; tedavi sonrası FSH değeri 5.21±1.65, LH değeri 5.25±1.93, E2 değeri 27.2±8.76 olarak bulundu (Tablo 3).

Tablo 6: Ortalama Hormon Değerleri

HORMON DEĞERLERİ	ORTALAMA	STANDARD SAPMA
Tedavi Öncesi FSH	7.07	±1.6
Tedavi Öncesi LH	12	±3.9
Tedavi Öncesi E2	77.3	±37.3
Tedavi Sonrası FSH	5.21	±1.65
Tedavi Sonrası LH	5.25	±1.93
Tedavi Sonrası E2	27.2	±8.76

100 vakanın ortalama SFT özelliklerine bakıldığında, tedavi öncesi FEV1 2.91 ± 0.52 , tedavi öncesi FVC 3.33 ± 0.55 , tedavi öncesi FEV1/FVC 87.8 ± 7.56 , fef 2575 3.48 ± 0.97 , PEF 5.21 ± 1.34 ; tedavi sonrası FEV1 3.35 ± 0.55 , FVC 3.81 ± 0.69 , FEV1/FVC 90.8 ± 6.5 , fef 2575 4.25 ± 0.91 , PEF 6.4 ± 1.37 bulundu (Tablo 7).

Tablo 7: Ortalama SFT değerleri

SFT DEĞERLERİ	ORTALAMA	STANDARD SAPMA
Tedavi Öncesi FEV1	2.91	±0.52
Tedavi Öncesi FVC	3.33	±0.55
Tedavi Öncesi FEV1/FVC	87.8	±7.56
Tedavi Öncesi fef 2575	3.48	±0.97
Tedavi Öncesi PEF	5.21	±1.34
Tedavi Sonrası FEV1	3.35	±0.55
Tedavi Sonrası FVC	3.81	±0.69
Tedavi Sonrası FEV1/FVC	90.8	±6.5
Tedavi Sonrası fef 2575	4.25	±0.91
Tedavi Sonrası PEF	6.4	±1.37

Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldığında iki grubun yaşları (Tablo 8), gravideleri ve pariteleri (Tablo 5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu diğer özelliklerde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gözlemlendi. Hasta grubunda median yaş 20, kontrol grubunda 24.5 ($p<0.001$), hasta grubunda median kilo 61.5, kontrol grubunda 60.5 ($p>0.05$), hasta grubunda median BMI 24, kontrol grubunda 23.4 ($p>0.05$) olarak bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: Gruplar arasında demografik özelliklerin karşılaştırılması

		25	Median	75	P
YAŞ	Hasta	17,75	20	23,5	$p<0.001$
	Kontrol	21	24,5	29	
KİLO	Hasta	52	61,5	71,5	$p>0.05$
	Kontrol	54	60,5	64,25	
BMI	Hasta	21,45	24	29,325	$p>0.05$
	Kontrol	21,8	23,4	27,6	

Hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası hormon değerleri karşılaştırıldığında ; FSH için tedavi öncesi median değer 7.3, tedavi sonrası median değer 5.4 ($p<0.001$); LH için tedavi öncesi median değer 11.8, tedavi sonrası median değer 5.3 ($p<0.001$); E2 için tedavi öncesi median değer 77, tedavi sonrası median değer 25 ($p<0.001$) olarak bulundu. Hormon değerleri arasında tedavi öncesi ve sonrası bulunan bu farklar istatistiksel anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0.001$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hasta grubunda tedavi öncesi ve tedavi sonrası hormon değerlerinin karşılaştırılması

		N	Median	25%	75%	P
HASTALARDA	Tedavi öncesi FSH	50	7,305	5,82	8,38	p<0.001
	Tedavi sonrası FSH	50	5,4	4,33	6,2	
	Tedavi öncesi LH	50	11,8	8,65	14,7	p<0.001
	Tedavi sonrası LH	50	5,3	4,7	6,2	
	Tedavi öncesi E2	50	77	48	95	p<0.001
	Tedavi sonrası E2	50	25	21	29	

Hasta grubunda tedavi öncesi ve 2 siklus siklik progesteron tedavisi sonrası, kontrol grubuna da poliklinik muayenesi için başvurduklarında foliküler fazda solunum fonksiyon testleri yapıldı. Hasta grubunun tedavi öncesi solunum fonksiyon testi sonuçlarıyla, kontrol grubunun solunum fonksiyon testi sonuçları karşılaştırıldı. Hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FEV1 değeri 2.9 ± 0.54 , kontrol grubunda FEV1' in ortalama değeri 2.9 ± 0.52 ($p > 0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FVC değeri 3.3 ± 0.54 , kontrol grubunda FVC'nin ortalama değeri 3.3 ± 0.57 ($p > 0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FEF 2575 değeri 3.4 ± 1.03 , kontrol grubunda FEF 2575'in ortalama değeri 3.5 ± 0.92 ($p > 0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama PEF değeri 5.09 ± 1.4 , kontrol grubunda PEF'in ortalama değeri 5.3 ± 1.2 ($p > 0.05$) (Tablo 10); hasta grubunda FEV1/FVC için median değer 88.65, kontrol grubunda 89.55 ($p > 0.05$) olarak bulundu (Tablo 11). Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum fonksiyon testlerinden elde edilen değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Herbiri için $p > 0.05$) (Tablo 10-11).

Tablo 10: Hasta grubunun tedavi öncesi SFT (FEV1, FVC, FEF 2575, PEF)ile kontrol grubunun SFT (FEV1, FVC, FEF 2575, PEF) değerlerinin karşılaştırması

	GRUP	ORTALAMA	STANDARD SAPMA	p
TEDAVİ ÖNCESİ FEF 2575	Hasta	3,4618	±1,037848	p>0.05
	Kontrol	3,5178	±0,927851	
TEDAVİ ÖNCESİ PEF	Hasta	5,0986	±1,41981	p>0.05
	Kontrol	5,3256	±1,260164	
TEDAVİ ÖNCESİ FEV1	Hasta	2,9274	±0,540441	p>0.05
	Kontrol	2,9066	±0,523959	
TEDAVİ ÖNCESİ FVC	Hasta	3,3574	±0,549433	p>0.05
	Kontrol	3,3132	±0,574898	

Tablo 11: Hasta grubunun tedavi öncesi FEV1FVC ile kontrol grubunun FEV1FVC değerinin karşılaştırması

	GRUP	25	Median	75	p
TEDAVİ ÖNCESİ FEV1FVC	Hasta	85	88,65	92,6	p>0.05
	Kontrol	85,5	89,55	92,15	

Hasta grubunda tedavi öncesi solunum fonksiyon testi değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldı. FEV1 için tedavi öncesi median değer 2.84, tedavi sonrası değer 3.23 ($p<0.001$); FVC için tedavi öncesi median değer 3.33, tedavi sonrası değer 3.62 ($p<0.001$); FEV1FVC için tedavi öncesi median değer 88,6, tedavi sonrası değer 92 ($p<0.001$); FEF 2575 için tedavi öncesi median değer 3.52, tedavi sonrası değer 4.21 ($p<0.001$); PEF için tedavi öncesi median değer 4.99, tedavi sonrası değer 6.61 ($p<0.001$) olarak saptandı. Bu değerlerin tümü istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo 12).

Tablo 12: Hasta grubunda tedavi öncesi SFT ile tedavi sonrası SFT değerlerinin karşılaştırması

		Median	25%	75%	P
HASTALARDA	Tedavi Öncesi FEV1	2,84	2,55	3,2	p<0.001
	Tedavi Sonrası FEV1	3,235	3	3,8	
	Tedavi Öncesi FVC	3,33	2,99	3,64	p<0.001
	Tedavi Sonrası FVC	3,625	3,44	4,24	
	Tedavi Öncesi FEV1FVC	88,65	85	92,3	p<0.001
	Tedavi Sonrası FEV1FVC	92	87	95	
	Tedavi Öncesi FEF 2575	3,52	2,59	4,19	p<0.001
	Tedavi Sonrası FEF 2575	4,215	3,86	4,84	
	Tedavi Öncesi PEF	4,99	3,95	5,78	p<0.001
	Tedavi Sonrası PEF	6,61	5,4	7,37	

Hasta grubunda tedavi sonrası solunum fonksiyon testi değerleri kontrol grubunun solunum fonksiyon testi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEV1 değeri 3.35 ± 0.55 , kontrol grubunun ortalama FEV1 değeri 2.9 ± 0.52 ($p < 0.001$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FVC değeri 3.81 ± 0.69 kontrol grubunda FVC'nin ortalama değeri 3.3 ± 0.57 ($p < 0.001$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEV1FVC değeri 90.8 ± 6.54 , kontrol grubunda FEV1FVC'nin ortalama değeri 88.7 ± 6 ($p > 0.05$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEF 2575 değeri 4.25 ± 0.91 , kontrol grubunda FEF 2575'in ortalama değeri

3.5±0.92 (p<0.001); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama PEF değeri 6.4±1.37, kontrol grubunda PEF'in ortalama değeri 5.3±1.2 (p<0.001) olarak bulundu (Tablo 13). Hasta grubunun tedavi sonrası solunum fonksiyon testi sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde FEV1FVC sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız (P>0.05), diğer değerler arasındaki fark ileri derecede anlamlı idi (P<0.001) (Tablo 10).

Tablo 13: Hasta grubunun tedavi sonrası SFT değerleri ile kontrol grubunun SFT değerlerinin karşılaştırması

	GRUPLAR	ORTALAM A	STANDAR D SAPMA	P
FEV1	Hasta Tedavi Sonrası	3,3512	±0,55966	p<0.001
	Kontrol	2,9066	±0,523959	
FVC	Hasta Tedavi Sonrası	3,8158	±0,691998	p<0.001
	Kontrol	3,3132	±0,574898	
FEV1FV C	Hasta Tedavi Sonrası	90,8	±6,543419	p>0.05
	Kontrol	88,746	±6,00147	
FEF2575	Hasta Tedavi Sonrası	4,2522	±0,918224	p<0.001
	Kontrol	3,5178	±0,927851	
PEF	Hasta Tedavi Sonrası	6,435	±1,374807	p<0.001
	Kontrol	5,3256	±1,260164	

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları, ultrasonografide polikistik over görünümü bulgularından ikisinin bulunmasıyla karakteristik bir hastalıktır. Polikistik over sendromunun Stein ve Leventhal tarafından yapılan orijinal tanımlamasında infertilite bulunmaktadır (155). Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun gravide durumları karşılaştırıldığında, hasta grubunda hiç gebe kalmamış 30 hasta (%60), 1 kez gebe kalmış 6 (%12) hasta, 2 kez gebe kalmış 9 (%18) hasta, 3 kez gebe kalmış 4 (%8) hasta ve 4 kez gebe kalmış 1 (%2) hasta olduğu; kontrol grubunda hiç gebe kalmamış 10 (%20) hasta, 1 kez gebe kalmış 15 (%30) hasta, 2 kez gebe kalmış 19 (%38) hasta, 3 kez gebe kalmış 6 (%12) hasta olduğu bulundu. Hasta grubu ile kontrol grubunun parite durumları karşılaştırıldığında hasta grubunda 30 (%60) hastanın hiç doğum yapmadığı, 11 (%22) hastanın 1 doğum yaptığı, 8 (%16) hastanın 2 doğum yaptığı, 1 hastanın da (%2) 3 doğum yaptığı; kontrol grubunda ise 10 (%20) hastanın 1, 24 (%48) hastanın 2, 12 (%24) hastanın 3 ve 4 (%8) hastanın 4 doğum yaptığı bulundu (Tablo 5). Hem gravide hem de parite sayısı kontrol grubunda hasta grubundan anlamlı olarak daha fazla olarak saptandı. PKOS'lu kadınlar oligoovulasyonlu olduklarından, konsepsiyon süresi bu hastalarda genelde uzamıştır. PKOS'u olan ve oligoovuluar olan kadınların çoğu çocuk sahibi olmak için ovulasyon indüksiyonu tedavileri almak zorunda kalırlar. Mekanizması tam anlaşılammış olsa da pek çok çalışmada PKOS hastalarının çoğunda erken gebelik kayıpları olduğu gösterilmiştir (156).

Literatürde pek çok çalışma PKOSlu kadınların solunum problemlerine yatkın olduklarını düşündürmektedir. Vgontzas ve ark. yaptıkları çalışmada 53 PKOS hastasıyla 452 premenopozal hastayı karşılaştırmış ve vücut kitle indeksleri açısından eşleştirildiklerinde bile PKOS grubunda obstrüktif uyku apnesinin daha sık olduğunu göstermişlerdir (157). Tasali ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada PKOS'u olan 48 hastada glukoz toleransının uykuda solunum bozukluğuyla direk bağlantısının olduğu gösterilmiştir (158). Fogel ve ark. tarafından yapılan üçüncü bir çalışmada da yaş ve kilo açısından eşleştirilmiş 18 obez PKOS hastasının kontrollerden daha çok obstrüktif uyku apnesi hastası olduğu

gösterilmiştir (%44'e karşı % 5.5) (159). Hsiao-Ping ve ark. Taiwan'da obez olmayan PKOS lu hastalarda obstrüktif solunumsal problemlerin PKOS olmayan hastalardan daha sık olduğunu göstermişlerdir (160).

Çalışmamızın amacı oligomenore ve metabolik düzensizlik bulguları ile karakterize Polikistik Over Sendrom'lu hastaların progesteron tedavisi öncesi ve sonrası solunum sağlığı açısından da değerlendirilmeleri idi. Çalışmamızda 15-45 yaş arası sistemik hastalığı olmayan, sigara kullanmayan, astım ve KOAH tanısı olmayan PKOS'lu hastalardan oluşan hasta grubuyla aynı özellikleri taşıyan ancak PKOS tanısı olmayan kontrol grubunun polikliniğimize ilk başvurularında solunum fonksiyon testlerini yaptık. Hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FEV1 değeri 2.9 ± 0.54 , kontrol grubunda FEV1' in ortalama değeri 2.9 ± 0.52 ($p>0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FVC değeri 3.3 ± 0.54 , kontrol grubunda FVC'nin ortalama değeri 3.3 ± 0.57 ($p>0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama FEF 2575 değeri 3.4 ± 1.03 , kontrol grubunda FEF 2575'in ortalama değeri 3.5 ± 0.92 ($p>0.05$); hasta grubunda tedavi öncesi ortalama PEF değeri 5.09 ± 1.4 , kontrol grubunda PEF'in ortalama değeri 5.3 ± 1.2 ($p>0.05$) (Tablo 10); hasta grubunda FEV1FVC için median değer 88.65, kontrol grubunda 89.55 ($p>0.05$) olarak bulundu (Tablo 11). Vücut kitle indeksleri arasında fark saptanmayan hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesi solunum fonksiyon testlerinden elde edilen değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Herbiri için $p>0.05$) (Tablo 10-11). Uçok ve ark. tarafından vücut kitle indeksleri arasında fark olmayan 31 PKOS hastası ve 29 kontrol hastasında yapılan çalışmada da PKOS'lu hastalarla sağlıklı kontroller arasında solunum fonksiyon testlerinde fark saptanmamıştır (161).

Hasta grubu iki siklus 10 mg medroksiprogesteron asetat ile siklusun 16-25. günleri arasında tedavi edildi. Sonrasında tekrar SFT ile değerlendirildiler. Hasta grubunda tedavi öncesi solunum fonksiyon testi değerleri tedavi sonrası değerlerle karşılaştırıldı. FEV1 için tedavi öncesi median değer 2.84, tedavi sonrası değer 3.23 ($p<0.001$); FVC için tedavi öncesi median değer 3.33, tedavi sonrası değer 3.62 ($p<0.001$); FEV1FVC için tedavi öncesi median değer 88,6, tedavi sonrası değer 92 ($p<0.001$); FEF 2575 için tedavi öncesi median değer 3.52, tedavi sonrası değer 4.21 ($p<0.001$); PEF için tedavi öncesi median değer 4.99, tedavi sonrası değer 6.61

($p<0.001$) olarak saptandı. Bu değerlerin tümü istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi (Tablo 12). Hasta grubunda tedavi sonrası solunum fonksiyon testi değerleri kontrol grubunun solunum fonksiyon testi sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEV1 değeri 3.35 ± 0.55 , kontrol grubunun ortalama FEV1 değeri 2.9 ± 0.52 ($p<0.001$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FVC değeri 3.81 ± 0.69 kontrol grubunda FVC'nin ortalama değeri 3.3 ± 0.57 ($p<0.001$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEV1FVC değeri 90.8 ± 6.54 , kontrol grubunda FEV1FVC'nin ortalama değeri 88.7 ± 6 ($p>0.05$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama FEF 2575 değeri 4.25 ± 0.91 , kontrol grubunda FEF 2575'in ortalama değeri 3.5 ± 0.92 ($p<0.001$); hasta grubunda tedavi sonrası ortalama PEF değeri 6.4 ± 1.37 , kontrol grubunda PEF'in ortalama değeri 5.3 ± 1.2 ($p<0.001$) olarak bulundu (Tablo 13). Hasta grubunun tedavi sonrası solunum fonksiyon testi sonuçları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde FEV1FVC sonuçları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($P>0.05$), diğer değerler arasındaki fark ileri derecede anlamlı idi ($P<0.001$) (Tablo 13). Tedavi öncesi hasta ve kontrol grubunun solunum fonksiyon testlerinde fark saptanmazken, iki siklus siklik progesteron tedavisi sonrası yapılan solunum fonksiyon testi değerleri hem PKOS hastalarının kendi tedavi öncesi değerlerinden hem de kontrol grubunun değerlerinden anlamlı olarak artmış olarak saptandı.

Literatürde, pek çok fizyolojik sürecin gelişiminde cinsiyet hormonlarının rol aldığı gösterilmiştir. Estrojen, progesteron ve testosteronun solunum fonksiyonlarını etkilediğini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Obstrüktif uyku apnesi prevalansı erkek ve dişi cinsiyetler arasında farklılık göstermektedir. Bu da solunum kontrolünde cinsiyet hormonlarının rol oynadığını düşündürmektedir.

Progesteronun solunum üzerine olan etkilerini ve mekanizmasını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Uzun zamandır, gebelik sırasındaki hiperventilasyon durumu artmış progesteron düzeyleri ile ilişkilendirildi. Progesteron düzeyinin yükselmiş olduğu luteal fazda, hiperventilasyon ve $P_{ET}CO_2$ 'nin azaldığı gösterilmiştir (162). Driver ve ark. yaptıkları çalışmada uykudaki üst hava yolu direncinin foliküler fazla karşılaştırıldığında luteal fazda daha düşük olduğunu göstermişlerdir (163). Ancak progesteronun uyku apne sendromunun tedavisinde ve hiperventilasyonu

indüklemek için kullanımını destekleyen (164,165) ve faydasız olduğunu savunan (166) çalışmalar da mevcuttur.

Bazı çalışmalar progesteronun ventilasyon üzerine etkisini araştırmıştır. Bayliss ve Millhorn 1992'de yaptıkları çalışmada bir progesteron reseptör agonisti olan R5020'nin respiratuar frekansı artırdığını göstermişlerdir. Dişi kedilerde estrojenin, progesteron reseptörlerini artırarak progesteronun ventilasyon üzerine olan etkisini artırdığı gösterilmiştir (167, 168). Tatsumi ve ark. 1991'de yaptıkları çalışmada erkek ratlara sentetik estrojen ve progesteronu birlikte verdiklerinde hiperventilasyon, azalmış $P_{ET}CO_2$ ve CO_{22} ye artmış cevap olduğunu gözlemlemişlerdir. Bu çalışmalar, progesteronun hem erkeklerde hem de dişilerde özellikle estrojenle birlikte verildiğinde respiratuar durumda değişiklik yapabildiğini göstermektedir (169).

Şimdiye kadar progesteronun solunum üzerine olan stimulan etkisini hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği tam olarak açıklanamamıştır. Pekçok beyin ve spinal kord çekirdeklerinde, östrojen maruziyeti sonrası progesteron reseptörlerinde upregülasyon olduğu gösterilmiştir (170, 171). Bununla beraber Bayliss ve Millhorn, progesteron verilmesi sonrası hiperventilasyon olan kedilerin beyin sapında progesteron reseptörü bulunmadığını göstermişlerdir (167). Lezyon çalışmalarına dayanarak, progesteronun solunum uyarıcı etkisinin hipotalamusaki progesteron reseptörü olan hücreleri estrojen etkisinden sonra uyarılmasıyla olduğunu savunmuşlardır. Her ne kadar beyin sapının solunum çekirdeklerinde progesteron reseptörü ekspresyonu minimal olsa da, progesteron bu merkezlerde non genomik mekanizmalarla etki gösteriyor olabilir. Ayrıca progesteron beyin sapının solunum çekirdeklerinde, serotonin gibi nöromodülatörlerin salınımını değiştirerek etki ediyor olabilir (172). Son olarak da progesteron ve metabolitleri GABAA reseptörlerine bağlanıp onların fonksiyonlarını modüle ediyor olabilir (173).

Solunumun nöronal kontrolünde etkili olan merkezler, carotid body kemoreseptörleri, solitary tract çekirdeği, ventral respiratory column, beyin sapının hipoglossal çekirdeği, spinal kordun frenik motor çekirdeği ve bu merkezlere olan nöromodülatör inputlardır (174). Bu sayılanlarda cinsiyet hormonlarının etkili

olduğu merkezler, cinsiyet hormonu reseptörü bulunan ve ekspresyonları cinsiyetler arasında dimorfizm gösteren yapılardır.

Tüm solunum fonksiyonlarını düzenleyen, asıl periferal organ, carotid bodydir. Carotid body yapısında meydana gelen değişiklikler, solunum regülasyonunda meydana gelecek uzun dönem değişikliklere neden olur (175). Hannhart ve ark. kedilerde progesteron düzeyinde kronik yükselmelerin, carotid body sinirsel aktivitesinde artışa neden olduğunu göstermişler ve carotid bodynin dolaşımdaki seks hormonlarına duyarlı olduğunu savunmuşlardır (176).

Progesteron reseptör mRNA beyin sapının nucleus tractus solitarius ve ventrolateral medulla bölgelerinde gösterilmiştir. Ancak Kastrup ve ark. ratların beyin sapında progesteronun immünreaktivitesinin nucleus of the solitary tractte pek az nöron üzerinde bulunduğunu, respiratuar motor nöronlarda ise bulunmadığını göstermişlerdir (177). Özellikle dişilerde progesteronun solunum üzerine kuvvetli etkisi olduğu bilinirken, beynin solunumsal merkezlerinde progesteron reseptörünün bulunmayışı oldukça kafa karıştırıcıdır. Bu durum progesteron ve metabolitlerinin respiratuar fonksiyonları indirek olarak etkiliyor olabileceklerini düşündürmektedir. GABA_A reseptörleri üzerinde, progesteronun da bağlanıyor olabileceği steroid spesifik bölgeler mevcuttur ve progesteron bu bölgelerdeki etkisiyle, Cl⁻ girişini etkiliyor olabilir. Smith ve ark. estrogen ve progesteron düzeyinde meydana gelen değişikliklerle, GABA_A reseptör içeriğinin de etkilendiğini göstermişlerdir (19). Respiratuar beyin merkezlerinde GABA_A reseptör içeriğinin değiştirilmesiyle, dişilerde ve erkeklerde, dolaşımdaki seks hormonları, solunumun uyarılması ve inhibe edilmesi arasındaki dinamik dengeyi sağlıyor olabilirler.

Beyin sapı serotonerjik nöronlarının da solunum üzerine olan etkileri gösterilmiştir ve solunum kontrolündeki seksüal dimorfizmin nedenlerinden biri olabileceği düşünölmektedir. Yeni doğan domuzlarda, serotonerjik nöronların hasarlanmasından sonra, CO₂'ye olan respiratuar cevabın azaldığı ve farelerde bu cevabın erkeklere spesifik olduğu gösterilmiştir (178, 179). Respiratuar motor çekirdeklerde, dişilerde ratların siklusları boyunca, serotonin seviyelerinin değiştii gösterilmiş, bu da respiratuar motor nöronların serotonerjik modulasyonunda estrogen ve progesteronun rol alıyor olabileceğini göstermektedir (180).

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda da; PKOS hastalarının akciğer kapasitesi ve fonksiyonları sağlıklı kadın popülasyonundan farklı olmamakla birlikte, progesteron ile bu değerlerde artış saptandığı gösterilmiştir. Ancak bu hormonların hangi mekanizmayla etki ettiklerinin gösterilebilmesi için çalışmalar devam etmelidir. Seks hormonlarının solunum üzerine olan etkilerinin daha iyi anlaşılması, respiratuar problemlerde hormon terapileri uygulamasının önünü açabilecektir

7. KAYNAKLAR

1.Ehrmann DA.Polycysticovary syndrome.N eng J Med.2005; 352:1223
Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2005; 352:1223.

2.Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. p.377.

3.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 2004; 19:41.

4.Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91:456.

5.Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, et al. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG 2006; 113:1210..

6.Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83:3078.

7.Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2745.

8.Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:4006.

9.Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85:2434.

10. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:779.
11. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol* 2011; 9:39.
12. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720
13. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes* 1979; 3: 57.
14. Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, et al. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:289.
15. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millán JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med* 2006; 166:2081.
16. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 162.
17. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4182.
18. Codner E, Soto N, Lopez P, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2250.
19. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 81.
20. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1050.

21. Holte J, Gennarelli G, Wide L, et al. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1143
22. Anttila L, Karjala K, Penttilä RA, et al. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 13.
23. Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature adrenarche--normal variant or forerunner of adult disease? *Endocr Rev* 2000; 21: 671.
24. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 14956.
25. Khasar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75: 53.
26. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Polycystic ovarian syndrome--relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2946.
27. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993; 329:1383.
28. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62: 445.
29. Bilo L, Meo R, Valentino R, et al. Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2950.
30. Forgue, E, Massabuau, G. L'ovaire a petits kystes (cont.). *Revue de Gynécologie et de Chirurgie Abdominale* 1910; 14: 209.
31. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Surv* 1982; 37: 59.
32. Jones GE, Howard JE, Langford H. The use of cortisone in follicular phase disturbances. *Fertil Steril* 1953; 4: 49.

33. Greenblatt RB. Cortisone in treatment of the hirsute woman. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 66: 700.
34. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 644.
35. Speroff L, Glass RH, Kase NG; *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257.
36. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903.
37. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1991; 55: 1057-1061.
38. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 386-399.
39. Acien P, Ouereda F, Matallin P, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72: 32-40.
40. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-810.
41. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid FSH and LH profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 1072-1078.
42. Hulton C, Clark F Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 1984; 60: 4-65.
43. Hague WM, Adams J, Algar V, et al. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol* 1990; 32: 407-415.

44. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81: 4174.

45. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, et al. 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11: 133-137.

46.24. Ober C, Weil S, Steck T, et al. Increased risk for polycystic ovary syndrome associated with human leukocyte antigen DQAI*0501. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1803-1806.).

47. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, et al. Thirty –seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8573-8578.

48. Urbanek M, Wu X, Vickery KR, et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4455-4461.

49. Korhonen S, Rompanen EL, Hiltunen M, et al. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol* 2002; 16: 271-274.

50. Tong Y, Liao WX, Roy AC, et al. Association of Acd polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74: 1233-1236.

51. Conway GS, Conway E, Walker C, et al. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;51: 97-99.

52. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, et al. Comparison of spironolactone, flutamide, and finasterid efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 89-94.

53. Fruzzetti F, De Lorenzo D, Ricci C, et al. Clinical and endocrine effects of flutamide in hyperandrogenic women. *Fertil Steril* 1993;60: 806-813.

54. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31: 87-120.

55. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.

56. American Academy of Pediatrics Committee on Adolescence, American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Adolescent Health Care, Diaz A, et al. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics* 2006; 118:2245.

57. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC, et al. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 170.

58. Van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, et al. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod* 2004; 19: 383.

59. Apter D, Vihko R. Serum pregnenolone, progesterone, 17-hydroxyprogesterone, testosterone and 5 alpha-dihydrotestosterone during female puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1039.

60. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Menstrual irregularities in adolescents: hormonal pattern and ovarian morphology. *Horm Res* 1986; 24: 269.

61. Apter D, Vihko R. Endocrine determinants of fertility: serum androgen concentrations during follow-up of adolescents into the third decade of life. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 970.

62. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105.

63. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000; 21: 363.

64. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology* 2003; 149: 439-442.

65. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 677.

66.DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121:496.

67.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: 1938.

68.Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335:617.

69. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870.

70.Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293:355.

71.Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update*, 2003; 9 (6) : 505-514.

72.Yeh HC, Ditterweit W, Thomton JC. Polycytic ovarian disease US features in 104 patients. *Radiology* 1987; 163: 111-116.

73.Van Santbrink, E.J.P. Hop W.C. Fauser BCJM. Classification of normogonodotrope infertility; polycytic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycytic ovary syndrome. *Fertil.Steril.*, 1997;67: 452-458.

74.Adams JM, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M, Morris DV, Price J and Jacobs HS Multifollicular ovaries:clinical and endocrine features and response to pulsatile gonodotropin-releasing hormone. *Lancet*, 1985; 2: 1375-1378.35.

75.Sophie J, Yann R, Yves A. Imaging polycystic ovaries, In: Gabor T. Kovasc and Robert Norman, ed. *Polycystic Ovary Syndrome*. İngiltere, Cambridge University Press, 2007, 48-6336.

76.Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Schipper J, Fauser BCJM .Transvaginal sonography and abnormal ovarian apperance in menstruel cycle disturbances. *Ultrasound Med. Biol.* 1991;17: 589-593.

77.Battaglia C, Artini PG, Genazzani AD, Sgherzi MR, Salvatori M, Giulini S, Volpe A. Color Doppler analysis in lean and obese women with polycystic ovaries. *Ultrasound Gynaecol Obstet.* 1996; 7: 342-346.

78.Ozkan S, Vural B, Caliskan E, Bodur H, Turkoz E, Vural F. Color Doppler Sonographic Analysis of Uterine and Ovarian Artery Blood Flow in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Ultrasound* 2007; 35: 305-313.

79.Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, 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; 95:2038.

80.Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22:141.

81.Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, et al. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4546.

82.Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815.

83.Barbieri RL. Hyperandrogenic disorders. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 33: 640.

84.O'Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, et al. A prospective study of the prevalence of clear-cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients presenting with hirsutism or androgenic alopecia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 231.

85.Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 810.

86. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, et al. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994; 331: 968
87. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:173.
88. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 406.
89. Guzick DS, Wing R, Smith D, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61: 598.
90. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551.
91. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505.
92. Gonzalez F. adrenal involvement in polycystic ovarian disease. *Semin in Reprod Endocrinol* 1997;15: 137-57.
93. Kelly AC, Jewelewicz R. Alternate regimens for ovulation induction in polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1990; 54: 195.
94. White DM, Polson DW, Kiddy D, et al. Induction of ovulation with low-dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3821.
95. Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984; 16: 143.
96. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 562.
97. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:402.e1.

98. Yilmaz M, Karakoç A, Törüner FB, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on menstrual cyclicity and hirsutism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 21: 154.

99. Hasegawa I, Murakawa H, Suzuki M, et al. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 323.

100. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626.

101. Gill S, Taylor AE, Martin KA, et al. Specific factors predict the response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2428.

102. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 105.

103. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1470.

104. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6364.

105. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3299.

106. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108.

107. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314.
108. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 60.
109. Godsland IF, Walton C, Felton C, et al. Insulin resistance, secretion, and metabolism in users of oral contraceptives. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 64.
110. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, et al. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50: 517.
111. Korytkowski MT, Mookan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3327.
112. Cibula D, Sindelka G, Hill M, et al. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low-androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17: 76.
113. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, et al. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 365.
114. Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994; 331: 25.
115. Centers for Disease Control and Prevention: Asthma prevalence, health care use and mortality. 2010, Date last updated: Feb 3 2010. Date last accessed: Feb 3
116. Gillum RF: Frequency of attendance at religious services and cigarette smoking in American women and men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Prev Med* 2005; 41:607-13.

117. Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK, Lange P, Vestbo J: Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* 1997;10:822-7.
118. Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, Chapman HA, Carey V, Campbell EJ, Denish P, Silverman RA, Celedon JC, Reilly JJ, Ginns LC, Speizer FE: Gender-related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:2152-8.
119. Machado MC, Krishnan JA, Buist SA, Bilderback AL, Fazolo GP,
120. Santarosa MG, Queiroga F Jr, Vollmer WM: Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:524-9.
121. Hewitt SC, Harrell JC, Korach KS: Lessons in estrogen biology from knockout and transgenic animals. *Annu Rev Physiol* 2005; 67:285-308.
122. Couse JF, Lindzey J, Grandien K, Gustafsson JA, Korach KS: Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor-alpha (ERalpha) and estrogen receptor-beta (ERbeta) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ERalpha-knockout mouse. *Endocrinology* 1997;138:4613-21.
123. Giannopoulos G, Smith SK: Androgen receptors in fetal rabbit lung and the effect of fetal sex on the levels of circulating hormones and pulmonary hormone receptors. *J Steroid Biochem* 1982, 17:461-5.
124. Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA: Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor beta. *Endocr Rev* 2005, 26:465-78.
125. Massaro D, Massaro GD: Estrogen regulates pulmonary alveolar formation, loss, and regeneration in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004, 287:L1154-9.

126. Massaro D, Massaro GD: Estrogen receptor regulation of pulmonary alveolar dimensions: alveolar sexual dimorphism in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006, 290:L866-70.

127. Vegeto E, Cuzzocrea S, Crisafulli C, Mazzon E, Sala A, Krust A, Maggi A: Estrogen receptor-alpha as a drug target candidate for preventing lung inflammation. *Endocrinology* 2010, 151:174-84.

128. Ligeiro de Oliveira AP, Oliveira-Filho RM, da Silva ZL, Borelli P, Tavares de Lima W: Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone. *Neuroimmunomodulation* 2004, 11:20-7.

129. Melgert BN, Postma DS, Kuipers I, Geerlings M, Luinge MA, van der Strate BW, Kerstjens HA, Timens W, Hylkema MN: Female mice are more susceptible to the development of allergic airway inflammation than male mice. *Clin Exp Allergy* 2005, 35:1496-503.

130. Xystrakis E, Boswell SE, Hawrylowicz CM: T regulatory cells and the control of allergic disease. *Expert Opin Biol Ther* 2006, 6:121-33.

131. Franco AL, Oliani SM, Oliveira-Filho RM, Vargaftig BB, Lima de WT: Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007, 293:C1120-8.

132. Jeon YH, Yang HJ, Pyun BY: Lung function in Korean adolescent girls: in association with obesity and the menstrual cycle. *J Korean Med Sci* 2009, 24:20-5.

133. Haggerty CL, Ness RB, Kelsey S, Waterer GW: The impact of estrogen and progesterone on asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003, 90:284-91, quiz 291-3, 347.

134. Troisi RJ, Speizer FE, Willett WC, Trichopoulos D, Rosner B: Menopause, postmenopausal estrogen preparations, and the risk of adult-onset asthma. A prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:1183-8.

135. Farha S, Asosingh K, Laskowski D, Hammel J, Dweik RA, Wiedemann HP, Erzurum SC: Effects of the menstrual cycle on lung function variables in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:304-10.

136. da Silva SB, de Sousa Ramalho Viana E, de Sousa MB: Changes in peak expiratory flow and respiratory strength during the menstrual cycle. *Respir Physiol Neurobiol.* 2006 Feb 28;150(2-3):211-9. Epub 2005 Apr 19.

137. Mandhane PJ, Hanna SE, Inman MD, Duncan JM, Greene JM, Wang HY, Sears MR: Changes in exhaled nitric oxide related to estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Chest* 2009, 136:1301-7.

138. Mishra V. Effect of obesity on asthma among adult Indian women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:1048-58..

139. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J* 1989;2:14-9.

140. Engstrom G, Hedblad B, Nilsson P, Wollmer P, Berglund G, Janzon L. Lung function, insulin resistance and incidence of cardiovascular disease: a longitudinal cohort study. *J Intern Med* 2003;253:574-81.

141. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* 2004;47:195-203.

142. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2453-5.

143. Lyons HA, Huang CT. Therapeutic use of progesterone in alveolar hypoventilation associated with obesity. *Am J Med* 1968;44: 881-8.

144. Sutton FD, Zwillich CW, Creagh CE, Pierson DJ, Weil JV. Progesterone for outpatient treatment of Pickwickian syndrome. *Ann Intern Med* 1975;83: 476-9.

145. Tyler JM. The effect of progesterone on the respiration of patients with emphysema and hypercapnia. *J Clin Invest* 1960;39: 34-41.
146. Cullen JH, Brum VC, Reidt WU. The respiratory effects of progesterone in severe pulmonary emphysema. *Am J Med* 1959; 27: 551-7.
147. Skatrud JB, Dempsey JA, Bhansal P, Irvin C. Determinants of chronic carbon dioxide retention and its correction in humans. *J Clin Invest* 1980; 65: 813-21.
148. Skatrud JB, Dempsey JA, Iber C, Berssenbugge A. Correction of CO₂ retention during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124: 260-8.
149. Dolly FR, Block AJ. Medroxyprogesterone acetate and COPD: effect on breathing and oxygenation in sleeping and awake patients. *Chest* 1983; 84: 394-8.
150. Yannone ME, McCurdy JR, Goldfien A. Plasma progesterone levels in normal pregnancy, labor, and the puerperium. II. Clinical data. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 101: 1058.
151. Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, et al. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984; 46: 145.
152. Milne JA. The respiratory response to pregnancy. *Postgrad Med J* 1979; 55: 318.
153. Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, et al. Respiratory function during pregnancy. *Respiration* 1984; 46: 145.
154. Skatrud JB, Dempsey JA, Kaiser DG. Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. *J Appl Physiol* 1978; 44: 393.
155. Stein, I, Leventhal, M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.

156. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. *Hum Reprod* 1993; 8:959.

157. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:517.

158. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:36.

159. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1175).

160. Hsiao-Ping Yang, Jiunn-Horng Kang, Hsiu-Yueh Su, Chii-Ruey Tzeng, Wei-Min Liu, Shih-Yi Huang. Apnea-hypopnea index in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009;105: 226-229.

161. Ucok K, Akkaya M, Genc A, Akcer S, Gonul Y, Cosar E, Koken G. Assessment of pulmonary functions and anthropometric measurements in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Nov;26(11):827-32.

162. Slatkowska L, Jensen D, Davies GA, Wolfe LA. Phasic menstrual cycle effects on the control of breathing in healthy women. *Respir. Physiol. Neurobiol*. 2006;154:379–388.

163. Driver HS, McLean H, Kumar DV, Farr N, Day AG, Fitzpatrick MF. The influence of the menstrual cycle on upper airway resistance and breathing during sleep. *Sleep*. 2005;28:449–456.

164. Strohl KP, Hensley MJ, Saunders NA, Scharf SM, Brown R, Ingram RH., Jr Progesterone administration and progressive sleep apneas. *JAMA*. 1981;245:1230–1232.

165. Collop NA. Medroxyprogesterone acetate and ethanol-induced exacerbation of obstructive sleep apnea. *Chest*. 1994;106:792–799.
166. Cook WR, Benich JJ, Wooten SA. Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy. *Chest*. 1989;96:262–266.
167. Bayliss DA, Millhorn DE. Central neural mechanisms of progesterone action: application to the respiratory system. *J. Appl. Physiol*. 1992;73:393–404.
168. Hosenpud JD, Hart MV, Morton MJ, Hohimer AR, Resko JA. Progesterone-induced hyperventilation in the guinea pig. *Respir. Physiol*. 1983;52:259–264.
169. Tatsumi K, Mikami M, Kuriyama T, Fukuda Y. Respiratory stimulation by female hormones in awake male rats. *J Appl Physiol*. 1991;71:37–42
170. MacLusky NJ, McEwen BS. Progesterin receptors in rat brain: distribution and properties of cytoplasmic progesterin-binding sites. *Endocrinology*. 1980;106:192–202.
171. Monks DA, Arciszewska G, Watson NV. Estrogen-inducible progesterone receptors in the rat lumbar spinal cord: regulation by ovarian steroids and fluctuation across the estrous cycle. *Horm Behav*. 2001;40:490–496.
172. Farmer CJ, Isakson TR, Coy DJ, Renner KJ. In vivo evidence for progesterone dependent decreases in serotonin release in the hypothalamus and midbrain central grey: relation to the induction of lordosis. *Brain Res*. 1996;711:84–92.
173. Smith SS, Shen H, Gong QH, Zhou X. Neurosteroid regulation of GABA(A) receptors: Focus on the alpha4 and delta subunits. *Pharmacol Ther*. 2007;116:58–76.
174. Feldman JL, McCrimmon DR. Neural Control of Breathing. In: Squire LR, Bloom FE, McConnell SK, Roberts JL, Spitzer NC, Zigmond MJ, editors. *Fundamental Neuroscience*. 2nd ed. San Diego: Elsevier, Academic Press; 2003. pp. 967–990.

175. Carroll J. Developmental plasticity in respiratory control. *J. Appl. Physiol.* 2003;94:375–389.
176. Hannhart B, Pickett CK, Weil JV, Moore LG. Influence of pregnancy on ventilatory and carotid body neural output responsiveness to hypoxia in cats. *J. Appl. Physiol.* 1989;67:797–803.
177. Kastrup Y, Hallbeck M, Amandusson A, Hirata S, Hermanson O, Blomqvist A. Progesterone receptor expression in the brainstem of the female rat. *Neurosci. Lett.* 1999;275:85–88.
178. Penatti EM, Berniker AV, Kereshi B, Cafaro C, Kelly ML, Niblock MM, Gao HG, Kinney HC, Li A, Nattie EE. Ventilatory response to hypercapnia and hypoxia after extensive lesion of medullary serotonergic neurons in newborn conscious piglets. *J. Appl. Physiol.* 2006;101:1177–1188
179. Hodges MR, Best S, Deneris ES, Richerson GB. Adult PET-1 knock-out mice exhibit an attenuated hypercapnic ventilatory response. *Soc. Neurosci.* 2005 Abstr. 352.4.
180. Behan M, Zabka AG, Thomas CF, Mitchell GS. Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2003;136:249–263.