

14728

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

PCOS LU HASTALARDA
KARBONHİDRAT METOBOLİZMASI
İLE ENDOKRİN SİSTEMİN 6 SAATLİK
GOTT İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)
14728

Dr. C. Tamer EREL

C. Tamer Erel

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

İSTANBUL - 1991

İÇİNDEKİLER

1. Önsöz
2. Giriş
3. Genel Bilgiler
4. Materyel Method
5. Sonuçlar
6. Tartışma
7. Sonuç
8. Özet
9. Referanslar

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince yetismeme ve mesleki tecrübeme büyük katkıları olan Ana Bilim Dalı Başkanım Sn.Prof.Dr.Necati TOLUN'a teşekkürü bir borç bilirim.

Tezimin ortaya çıkmasında değerli fikir ve yardımlarından her zaman yararlandığım Sn.Prof.Dr.Erdoğan ERTÜNGEALP, Sn.Doç.Umur ÇOLGAR'a şükranlarımı sunarım.

Tezimin istatistik ve bilgisayar işlemlerinde yardımcı olan Sn.Prof.Dr.Mustafa ŞENOCAK ve Sn.Dr.Levent ŞENTÜRK'e teşekkür ederim.

Cerrahpaşa'da geçirdiğim 4 yıl boyunca eğitimimde emekleri geçen eski direktörlerim Sn.Prof.Dr.Şahap KARAALILER,Sn.Prof.Dr.Turgay ATASÜ ve tüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma minnetlerimi arz ederim.

Tezimin laboratuvar çalışmalarında emekleri geçen başta Kimya Mühendisi Sn.Ayşegül EKİNEK olmak üzere tüm çalışanlara ayrıca teşekkür ederim.

GİRİŞ

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden biri de hiperandrogenemidir. Hiperandrogenemisi olan kadınlar sıklıkla jinekologlara hirsutizm, menstürel bozukluklar ve fertilitate problemleri ile baş vururlar. Bu kadınların ufak bir grubunda spesifik etyolojik neden adrenal veya over tümörleri, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing hastalığı, hiperprolaktinemi veya çeşitli ilaç kullanımları gibi belli nedenlerdir. Çoğu hiperandrogenemi vakalarında ise spesifik bir etyolojik neden ayırt edilememiştir. Birçok jinekolog tarafından bu vakalara polikistik over tanısı konmaktadır.

Bazı hiperandrogenemik kadınlarda insülin resistansının görülmesi ve buna bağlı hiperinsülinemi olması (1,2) 1921 de Aschard ve Thiers'in sakallı diabetik kadın tanısı ile (3) başlayan ve son zamanlarda yoğunlaşan konu üzerine ilgiyi çekmiştir.

Daha sonra bir çok araştırmacı androjenler ile glukoz ve insülin arasındaki bu ilişkiye dikkat çekmiştir. (4)

1976 da Kahn ve arkadaşları glukoz intoleransı, hiperinsülinemi ve insülin resistansı ile ilgili olarak bir kavram geliştirmiş ve hastalarını tip A ve tip B olmak üzere, ikiye ayırmıştır. (5)

Bunlardan tip A lar daha genç, virilizasyonu olan, insülin reseptör konsantrasyonunda düşüklük gösteren hastalardı. Bu tip 3 hastanın 2'sinde overlerde bilateral polikistik görünüm vardı. Tip B ler ise daha yaşlı olup, dolaşımda insülin reseptörlerine karşı antikor vardı. Taylor 1982 de bu tür premenapozal kadınlarda hiperandrogenemik bulguların olduğunu göstermiştir. (4)

Daha sonra bir çok araştırmacı overyel hiperandrogenemi ile insülin resistansı arasındaki ilişkiye dikkat çekmişlerdir. (6,7,8)

Son zamanlarda PCOS'da insülin resistansına bağlı gelişen hiperinsülineminin etyolojideki rolü üzerinde durulmaktadır. (1,2,4)

Yapılan lehte ve aleyhte çalışmaların tümü hiperinsülinemi ile PCOS arasındaki ilişkinin kısa süredeki etkileşimini gösteren çalışmalardır.

Çalışmamızın amacı PCOS'u ile insülinemi arasındaki ilişkiyi araştırmak ve bunun 6 saatlik GOTT ile geç sonuçlarını, kontrol grubu ile karşılaştırarak, değerlendirmektir.



GENEL BİLGİLER

Stein ve Leventhal 1935 de oligomenore, hirsutizm, obezite, infertilite ve büyük overler ile karakterize olan orjinal polikistik over sendromunu (PCOS) tariflemişlerdir.(9)

Goldzieher ve Green ise 1962 de PCOS'nu overin disfonksiyonel, hiperplastik teka ve stroma hücrelerinden, LH'ya bağlı olarak androjenlerin fazla salınımı ile karakterize bir endokrinolojik hastalık olarak tanımlamışlardır.(10)

Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %3-5'inde PCOS'unun olduğu tahmin edilmektedir.(9,11) 12610 jinekolojik laparotomi olgusunda 170 adet PCOS'u teşhis edildi.Buna göre ise PCOS insidansı %1,4 dür.(12)

PCOS'unda obezite vakaların %37-41 inde,infertilite %55-74 ünde, hirsutizm %69-86 sında,ovulatuvar bozukluklar %89 unda, disfonksiyonel kanamalar %29 unda,virilizasyon %21 inde, amenore %51 inde, görülmektedir.(12)

Kliniğe anovulasyon ve hirsutizm şikayeti ile gelen 173 vakanın ultrasonografik incelemelerinde, PCOS tanısı konan hastaların %26 sında amenore,%87 sinde oligomenore ve %92 sinde hirsutizme rastlanmıştır.Bu çalışma PCOS'unun teşhisinde ultrasonografinin önemi açısından da değerlidir.(13)

Görüldüğü gibi PCOS'u heterojen özellikler gösteren bir tablodur.Bu tablo hipertekosis, androjen salgılayan tümörler, Cushing hastalığı, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi,bazı merkezi sinir sistemi tümör ve hastalıklarında görülebilir.

Klasik PCOS'unda anatomopatolojik olarak overler bilateral büyük,yumuşak ve inci görünümü bir yüzeyi vardır.Over kapsülü kalınlaşmış ve sklerotik olup, altında subkapsüler multipl kistler vardır.Bunun yanında PCOS'unun yaklaşık %15 inde ise overler normal boyutlarda da görülebilmektedir. Kalınlaşan kapsül genelde 2-4 mm arasında kalınlığı değişmekte olup, içinde subkapsüler ve kortikal yerleşimli, çapları 1-15 mm arasında değişen ve sayısı 20 ve daha fazla olabilen birçok foliküller vardır.(9,11)

Bu anatomopatolojik özelliklerin vajinal prop ile ultrasonografik yöntemlerle teyidi PCOS'unun tanısında önemli

bir yer tutmaktadır. Hahn ve arkadaşları 28 PCOS'lunun (%71) 19 unda, 5 mm çapında birçok ufak kistik boşluk bulunduğunu gösterdi.(14) Orsini ise PCOS'daki ultrasonografik özellikleri şu şekilde özetlemiştir: 1-Büyük kistik over, 2-Büyük solid over, 3-Normal kistik over 4-Normal solid over.(15) Başka bir çalışmada ise 10 mm altında kortikal yerleşimli birçok kistlere 20 hastanın 11 inde rastlanmıştır.(16)

Buradaki birçok kistik oluşumlar maturasyonu tamamlanmamış, atretik foliküllerdir.Teka hücreleri, granülosa hücrelerine oranla daha fazla bulunmaktadır.Granülosa hücrelerinde FSH reseptörleri azdır ve mitotik aktiviteleri düşüktür.Elektron mikroskopisinde de granülosa tabakasındaki hücrelerin endoplazmik retikulumları kaba yüzeyle, çok sayıda poliribozom, mitokondrilerinin lamelar kristal olması daha çok aktif protein sentezi yaptığını gösterirken, teka tabakası hücrelerinin endoplazmik retikulumları düz, içinde lipid damlacıklarının olması ve mitokondrilerinin tubuler kristal olması daha çok steroid sentezi yapıldığını göstermektedir.(9)

Klinik Özellikler

A-Kronik Anovulasyon: Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü düzensiz menstürasyon, oligomenore veya amenoredir. Anormal kanamalar genellikle menarş ile başlar.(12,17) Nedeni karşılanmamış asiklik estrojene bağlı olarak endometriumun aşırı stimülasyonudur. Buna bağlı endometrial hiperplazi ve daha sonra pek sık olmasada endometrial adenokarsinoma gelişebilir.(18)

Kronik anovulasyonun diğer bir bulgusu ise infertilite problemleridir.

B-Hiperandrogenemi: Hirsutizm ve akne hiperandrogeneminin klinik belirtileridir. Androjenler, özellikle androjenlere bağımlı bölgeler olan çene, üst dudak, sakak gibi fasyal ve abdomen, göğüs, ekstremitelerdeki pilosebace ünitelere etki ederek, İnsulin Like Growth Factor I (IGF-I) gibi bir çok diğer faktörler ile birlikte kılınmayı arttırırlar. Hiperandrogenemide başlıca artan androjen olan testesteron (T) 5-alfa-reduktaz aktivitesi ile dehidrotesterona (DHT) dönüşür. Bu da pilosebace ünitesindeki androjen resptörlerine bağlanarak etkisini gösterir.(19,20)

C-Obezite: Obezite ile PCOS'u vakaların %41 inde birliktelik

gösterir.Obesite PCOS'unda artmış olan androjenlerden periferik konversiyon ile estrogen yapımını arttırır.Bu yolla asiklik estrogen stimulusuna vücudu açık bırakır.Ayrıca seks hormon bağlayıcı globlin (SHBG) seviyesini düşürür ve bu yolla serbest testesteron (FT) seviyesini arttırarak etki gösterir.(9) Kilo kaybı ve hipokalorik diet uygulaması, SHBG seviyesini arttırıp, FT seviyesini azaltırken, aynı zamanda PCOS'unun karakteristik biokimyasal özelliklerinin de iyileşmesini sağlayarak ovulatuvar siklusları başlatmıştır.(10)

Ayrıca obesitedeki en önemli endokrin bozukluk bazal kan insülin seviyesinin yükselmesidir.Hem pankreastan salınan insülin artmış,hem de yağ, karaciğer ve kas dokusundaki insülin reseptörlerindeki azalma başta olmak üzere insülin resistansı gelişmiştir.(21)

Obesite ile beraberlik gösteren PCOS ve insülin resistansı ilerideki bölümlerde daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

D-Akantozis Nigrikans (AN): Simetrik,kadifemsi,grı-kahverengi verrüköz, hiperpigmente deri lezyonlarıdır.Genellikle ense, aksilla ve kasıklarda bulunur.AN viseral malinitelerle, endokrin ve metabolik hastalıklar ile beraberlik gösterir.Bunlardan en önemlisi hiperandrojenemik vakaların yaklaşık %5 inde görülen HAIRAN Sendromudur.Burada hiperandrojenemi (HA), insülin resistansı (IR) ve akantosis nigrikans (AN) olarak gösterilmiştir.(9)

E-Aile Öyküsü: Bazı hastaların ailesinde PCOS öyküsü olabilir.Özellikle X e bağlı dominant geçiş üzerinde durulmuştur.Ancak otozomal dominant bir geçişin olamayacağı da dışlanmamıştır.İlaveten birçok araştırmacı X kromozomunda yapısal birçok patoloji tespit etmişlerdir.Karyotiplemede en sık görülen patolojiler 45X/46XX, 46XX/47XX, 46XX/47XXY dir.Ayrıca X kromozomunun uzun kolunda delesyonlar da tespit edilmiştir.(10)

ENDOKRİNOLOJİSİ

PCOS'u fonksiyonel bir bozukluk olup, gonadotropinlerin uygunsuz salınmaları sonucu overden kaynaklanan androjenlerin artması ile karakterizedir.(11)

Anormal gonadotropin sekresyonunun mekanizması açık olmamasına rağmen, bu sendromda LH artmış, FSH ise normal veya normalin altındadır.LH/FSH oranı artmıştır.(12) Ancak LH nun normal olduğu birçok PCOS'u vakası da vardır.Böylece artmış LH/FSH

oranı PCOS ' unun tanınmasında yeterli bir özellik değildir.Hatta bu özelliğe birçok araştırmacı dikkat çekerek PCOS'unu 2 tipe ayırmışlardır.I.tipte LH artmış, LH/FSH oranı fazladır.II.tipte ise LH daki artma az veya yokken, LH/FSH oranı değişmemiştir.(11)

PCOS'unda LH nın hem puls sıklığı, hemde amplitüdü artmış olarak bulunmuştur.FSH nın ise puls sıklığı azalmış, amplitüdü de düşük bulunmuştur.Erken foliküler fazda tipik olarak , LH pulslerinin amplitüdündeki nokturnal yavaşlamanın olmaması ve LH diürnal patterninde görülen bozukluk da PCOS'unda dikkati çeken özelliklerdir.PCOS'lu postmenarşal kızlardaki diürnal LH paterni normallerinin tam tersine dönmüş olup, nokturnal yükselme yerine sabah yükselmeleri görülür. (12,22-29)

LH nın bu puls sıklığı ve amplitüdündeki anormallik, endojen gonadotrop-releasing hormona (GN-RH) karşı hipofizin artmış duyarlılığından kaynaklanmaktadır.(9,11,12)

Bazal estrogen seviyesi ile GN-RH ın arttırdığı LH ve bazal LH seviyeleri pozitif bir ilişki vardır.(11,30) Küçük dozlarda eksojen estrogen verilmesi, normal kişilerdeki hipofizin GN-RH ya duyarlılığını artırır.Ancak PCOS'lularda hipofizin duyarlılığını daha fazla arttırmaz.(12) Zaten androjenlerin periferde aromatzasyonu sonucu oluşan estrogen, hipofizin duyarlılığını arttırmaktadır.(10) Fakat farmakolojik dozlarda verilen estrogen, LH da ve daha belirgin olmamakla beraber FSH da bir düşmeye yol açar.(12) Böylece PCOS'unda hipotalamo-hipofizer aks üzerine estrogenin negatif ve pozitif feed-back etkisi bozulmamıştır.

PCOS'lularda FSH nın düşük olması ise sadece nonsiklik estrogenlerin negatif feed-back etkisi ile açıklanamamalıdır. Ayrıca granüloza hücrelerinden salgılanan inhibin de FSH nın salgısını inhibe etmektedir.(10,31)

PCOS'unda santral dopaminerjik sistemin GN-RH nın sekresyonu üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalktığına ilişkin görüşler vardır.Bu görüş, normal kadınların geç foliküler fazda ve PCOS'lu kadınlarda dopamin infüzyonunun LH yı belirgin derecede azalttığı bulgusundan kaynaklanmaktadır.(32) PCOS'unda dopamin GN-RH nu inhibe edemez, buna bağlı olarak da GN-RH salgısı artar, bu da LH yı artırır.(32) LH nın dopamine bu aşırı cevabı sebat eden bir devamlılık göstermez.(33) Beyinde dopamin metabolizmasında da büyük değişiklikler olmamaktadır. PCOS'lu kişilerde metoklopramide LH, artış ile cevap

vermemektedir.Son zamanlarda insanlarda yapılan in-vitro bir çalışmada, dopamin GN-RH nın sekresyonunu stimüle etmiştir.(34)Bu halen tartışmalı bir konudur.

Endojen opioidlerin GN-RH salınımı üzerine inhibitör etkisi olduğu ileri sürülmektedir.PCOS'ularda opioidlerin inhibitör etkisi azaldığı için GN-RH sekresyonu artmış ve buna bağlı olarak LH nin arttığı sanılmaktadır.(35) Periferik plasma beta endorfin seviyeleri PCOS'unda yüksek bulunmuştur.Fakat bu çalışmalar, santral opioid aktivitenin direkt ölçüsü değildir.(36,37,38) Bazı araştırmacılar PCOS'unda beklenildiği gibi opioid aktiviteyi azalmış olarak bulurken (39), bazıları ise aktivitede herhangi bir değişikliğin olmadığını ileri sürmüşlerdir.(35) PCOS'unda beta endorfin düzeyi artışını bir grup araştırmacı obesiteye bağlamışlardır.(40) PCOS'unda over folikül sıvılarında beta endorfin seviyeleri yüksek bulunmuştur.(41) İnsülin metabolizmasında da rol alan opioidlerin obesite ve PCOS'unda da rol oynaması dolayısıyla ileride daha ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

PCOS'unda majör androjenlerden androstenedion (A) ve testesteron (T)artmıştır. (9,11,12) Genellikle yüksek olan serbest testesteronun deksametazon ile baskılanamaması,PCOS'unda primer androjen kaynağının, adrenalden çok overler olduğunu bize gösterir.Ayrıca over ve adrenal kateterizasyon çalışmaları, HCG stimülasyon testleri, plasma testesteron ve LH pulsasyonlarının birlikteliği, estrogen-projestinlerle overlerin supresyonu overlerin fazla androjen yaptıklarının birer kanıtıdır.(11)

GN-RH uygulayarak hipofiz-over fonksiyonlarının selektif supresyonu sonucu da plazma testesteron ve androstenedion kastre kadınların seviyesine inmiştir.(42)Aynı zamanda dehidroepiandrostenedionsülfat (DHEA-S) ve kortizol seviyelerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır.PCOS'lu ve normal kişilerde GN-RH analogları ile tedaviden önce ve sonra 24 saatlik DHEA-S ve kortizol ritmlerinin adrenokortikotrop hormona (ACTH) cevabı farklı bulunmamıştır.

%50 PCOS'lu vakada DHEA-S seviyesinde bir artma vardır.(11,12)Bilindiği gibi PCOS'unda semptomlar puberte ile başlar. Pubertede adrenarş ile adrenal androjenlerin salgılanması ile ilk endokrin değişiklikler olur.Bunlar bize PCOS'unda adrenallerinde rolü olabileceği fikrini verirse de bunun mekanizması henüz aydınlanmış değildir.

ACTH ve kortizolün plazma düzeyleri ve sirkadian ritmleri kontrol ve PCOS'lular arasında fark göstermemektedir.Ancak

adrenal androjenleri stimüle eden ACTH dan farklı bir hipofiz hormonu olan corticoadrenal stimulating hormon (CASH) vardır.Bu hormon özellikle adrenalın zona retikularis tabakasına etkilidir.(9)

ACTH yapı olarak pro-opiomelanokortinden türer.Bu büyük molekülden ayrıca melanosit stimüle hormon (MSH), lipotropinler ve endorfinler türerler.Beta endorfinlerle vücut ağırlığı ve pankreatik insülin yapımı arasındaki ilişki PCOS'unda dikkat çekici bir beraberlik oluşturmaktadır.(9)

PCOS'unda artan androjenlerin klinik belirtisi hirsutizmdir. Hirsutizmin derecesi periferik androjenlerin seviyesi ile uyumluluk göstermez.Ancak tüm hirsut kadınlarda testesteron yapım oranı artmıştır.(12) T nun aktif bir distal metaboliti olan 3-alfa-androstenediol glukronid ve DHT, androjen metabolizmasının yararlı bir markırıdır.Hirsutizmi klinik olarak belirleyen Ferryman-Gallway skoru ile büyük bir uyumluluk gösterir.(12) Serum 3-alfa-androstenediol glukronidin FT ye oranı, indirekt olarak 5-alfa-redüktaz enziminin aktivitesini değerlendirmede kullanılır.Bu enzim T nu aktif metaboliti olan DHT a çevirir.PCOS'lu hirsutlarda bu oran artmış, 5-alfa-redüktaz aktivitesi de artmıştır.(43)

PCOS'lu hastaların serumlarındaki estron, normal midfoliküler fazdaki kadınlardan anlamlı derecede yüksektir.Estron yapım oranı PCOS'unda normalin 3-4 kat fazlasıdır. (9,11) Serum E2 konsantrasyonu ise, normal kadınların erken veya midfoliküler fazına benzemektedir.Estronun fazlalığı overin sekresyonundan çok artmış periferik aromataz aktivitenin, dolaşımda fazla miktarda var olan androstenedionu estrona çevirmesindedir.

Aromataz aktivitenin %13 ü vücut yağ dokusunun lipid fraksiyonunda, %87 si ise stromal-vasküler fraksiyonundadır.(44)

PCOS'unda overden E2 yapımı azlığının, çeşitli çalışmalarda bir takım enzimlerin eksikliği yada düşük aktivitede olmasına bağlanmıştır.3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi bunlardan biridir.(11) Diğer bir enzim ise 17-ketosteroid redüktazdır.(45)

PCOS'ların granülosa hücre kültürlerinde, aromataz eksikliği de bulunmuştur.Ancak ortama FSH ilavesi ile bunların androstenedion (A) ve T dan E2 sentezleme kapasitelerinin normal olduğu tespit edilmiştir.Bu yüzden overdeki aromataz eksikliği atretik foliküllerin sentez yeteneğinin olmamasına bağlanmıştır.(46)

PCOS'unda 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) normal kadınlardan daha yüksektir. Bunun adrenal mi, over kaynaklı mı olduğuna dair yapılan supresyon ve stimülasyon çalışmaları, daha çok kaynağın over olduğunu göstermektedir.(9)

SHBG seviyesi PCOS'da düşüktür. Bunun sonucunda da serumda FT ve E2 artmıştır.(10,11) SHBG, hiperandrojenemi, hiperprolaktinemi ve obezitede de düşüktür. Karaciğerde sentez edilen SHBG periferde etkili olan DHT u, T den 3 kez, E2 den ise 9 kez daha kuvvetli bağlar. Dolayısıyla PCOS'unda azalması hirsutizmi açıklar.Böylece SHBG PCOS'unda majör bir biyolojik aktivite belirleyicisidir.Ayrıca insülinin de karaciğerde direkt olarak SHBG yapımını azalttığı gösterilmiştir.(47)

Hiperprolaktinemi, PCOS'lu hastaların yaklaşık %25 inde bulunur.(11) Bu beraberliği izah edecek çeşitli hipotezler vardır.Bunlardan biri PCOS'unda estrojenin, özellikle de SHBG nin düşük olmasına bağlı olarak serbest E2 nin artması ve bunun sonucunda da estrojene duyarlı hipofizer PRL sekresyonunun arttığıdır. (9) Ayrıca dopaminin PRL ni baskıladığı bilinmektedir. PCOS'unda azalan santral dopamin aktivitesine bağlı olarak da PRL artışı olabilir.Dopamin reseptör antagonisti olan metaklopromid, bazal PRL yüksek olsun veya olmasın tüm PCOS'lu hastalarda PRL nde büyük artışlara sebep olur.(33) Bu belkide asiklik E2 nin hipofizer hassasiyetine bağlıdır.Aynı şekilde hiperprolaktinemisi olmayan PCOS'lulara eksojen GN-RH verilmesi PRL de büyük yükselmelere sebebiyet verir.(48) Böylece GN-RH artışına bağlı olarak da hiperprolaktinemi olabilir.Ancak bu etki dopaminergik sistem üzerinden etki ediyor olabilir.Eğer PCOS'lulara dopamin verecek olursak serum LH seviyeleri normale döner.(32,33)

İlginç olarak, PCOS'lularda serum DHEA-S ile PRL arasında bir ilişki söz konusudur. Bromokriptin tedavisini takiben PRL ve DHEA-S seviyelerinde, kortizolde herhangi bir değişiklik olmadan azalma olmuştur.Ancak serum A ve T seviyelerinde bir değişiklik olmamıştır.(49)

PATOFIZYOLOJİSİ:

Puberte esnasındaki anormal gonadotropin salgılanması androjen fazlalığının ilk habercisidir.İlk önce pubertede adrenal androjenlerin artması ile gayet abartılı bir adrenarş olur.Bir kere androjen fazlalığı oluca, buna bağlı anormal ve persistan disfonksiyonel işlemler gelişir.Artan A ve T üretimi sonucu bunların periferik konversiyonu ile E1 ve E2 de artar.Aynı zamanda inhibin seviyesi de artar.Karşılanmamış olarak artan

estrogenler,PCOS'unda pozitif feed-back mekanizması sağlam olduğu için ,hipofiz üzerine etki ederek LH salgısını arttırır.Aynı zamanda hipotalamusa etki ederek Gn-RH salınımını da arttırmak suretiyle de LH u arttırır.LH daki bu artışlar FSH da görülmez.FSH estrogenlere negatif feed-back göstererek cevap verir.Ayrıca inhibin de FSH yı baskılar. Artan LH overdeki teka hücrelerinden androjen yapımını arttırır.Yetersiz FSH salınımı nedeni ile de foliküler gelişme olamaz, aromataz enzimi aktif hale geçemeyip A dan E2 yapamaz. Sonuçta ovulasyon oluşamaz.

PCOS VE HİPERİNSÜLİNEMİ

PCOS'u hiperandrogenemik bir bozukluktur. Hiperandrogenemik bozukluklarda insülinin rolü üzerinde son zamanlarda oldukça fazla durulmaktadır.

İNSÜLİN

İnsülin polipeptid yapılı ve yaklaşık 6000 molekül ağırlığında bir hormondur. A zinciri 21 aminoasit ve B zinciri 30 aminoasitten oluşmuştur. Bu zincirler birbirlerine disülfür bağı ile bağlanmıştır.Pankreasın Langerhans adacıklarındaki beta hücrelerinde sentez edilir. İnsülin ilk önce bu hücrelerin endoplazmik retikulumunda preproinsülin olarak sentez edilir.Preproinsülin 109 aminoasit residülü bir polipeptid olup, ribozomlardan endoplazmik retikuluma geçer ve 23 aminoasitli hidrofobik pre bölgesini kaybederek 86 aminoasitli proinsüline dönüşür.Golgi aparatına giden proinsülin, C-peptid segmentini de kaybederek, mikrovessiküller içinde insülin halinde depolanır ve olgunlaşan vesiküller stoplazma içine doğru geçer. C-peptidin kopması insülinin çözülebilirliğini azaltır ve çinko ile hekzamerik kristaller halinde çökmesine yol açar. İnsülin parsiyel eksositoz ile salınırken, ekimolar miktarda C-peptid ve çinko da salınır.Normalde salgılanan hormonun %95 i insülin, %5 i proinsülidir.

Bazal durumda plazmadaki immünoaktif insülin seviyesi 5-15 mikro Ü/ml dir. Bu insülinin %12-20 si proinsülidir.

İnsülinin plazmadaki yarılanma ömrü 10 dakika kadardır.Karaciğer hücreleri ve diğer hedef hücreleri tarafından internalizasyon ile alındığı için etkisi yaklaşık 3 saat sürer.C-peptid ise karaciğerde yıkılmaz ve doğrudan böbrekler yolu ile atılır.

Beta hücrelerinden insülinin salıverilmesi, insülin depolayan veziküllerin, intrasellüler mikrotübüller aracılığı ile hücre membranlarının iç yüzüne taşınması, membranın yapışma

noktasından delinmesi ve vezikülün hücre dışına atılması ile olur. Beta hücresi stimülasyonu ile insülin salıverilmesi arasındaki bağlantıyı kalsiyum kanalları içinden hücre içine giren kalsiyum iyonu sağlar. C-AMP, mitokondri ve endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonu salınmasına neden olur. Hücrenin glukoz ile uyarılması, aksiyon potansiyeli oluşmasına neden olur. Uyarının şiddeti ile orantılı olarak deşarj frekansı artar.

Beta hücrelerinde insülinin salgılanma kinetiği açısından kolay salınan küçük bir havuz ve daha zor salınan büyük bir havuz vardır. Salınan insülinin yarısı karaciğerde portal kan içinde ilk geçiş anında tutulur.

Beta hücrelerinde var olan glukoz-reseptörlere bağlanan glukoz kalsiyum kanallarını açar ve depo insülin salgılanır. Bu dönem kısa sürer, bunu daha uzun süreli depolanmış ve yeni sentez edilmiş insülinin salgılanması izler. (50,51)

Insülin hedef organlarda etkisini insülin reseptörleri üzerinden gösterir. İnsanlarda insülin reseptör geni 19. kromozomun kısa kolu üzerinde, her haploid genom için bir kopya olarak bulunmaktadır. (52) Reseptörün 1346 aminoasidini belirleyen insan DNA sını bu bölge kodlar. Oluşan bu reseptör daha sonra alfa ve beta subünitlerini vermek üzere parçalanır. Olgun bir insülin reseptörü heterotetramerik glukoprotein yapısında olup, 2 alfa ve 2 beta subünitin disülfid bağları ile beta-alfa-alfa-beta şeklinde dizilmesiyle meydana gelir. Alfa subünit tamamen hücre dışında bulunur ve insülini bağlayıcı kısımdır. Beta subünit ise intrasellülerdir ve hücrenin insüline cevap vermesini başlatmaktan sorumludur. Alfa reseptörleri ile bağlanan insülin, beta reseptörlerde değişiklik yaparak, bu reseptörlerdeki latent olarak bulunan tyrosine protein kinazı aktive hale geçirir. Bunun sonucunda beta reseptörleri otofosforile olur ve bu da hücrede insüline karşı oluşacak cevabı doğurur.

Hiperinsülinemi dolaşımda fazla miktarda insülin olması demektir. 3 nedeni vardır. 1-Periferik insülin resistansı, 2-Insülinin karaciğerden metabolizmasının yavaşlamış olması, 3-Pankreastan fazla miktarda insülin salınmasıdır.

Insülin resistansı (IR) dolaşımdaki normal miktarlardaki insülin konsantrasyonunun, normal biolojik etkisini meydana getirememesi olayıdır. Insülin resistansı kompensatuar hiperinsülinemiye yol açar. (53) Böylece kan glukoz seviyesinde artış olurken, insülin seviyesi normaldir. Sağlıklı bir pankreas, bu artan glukozu cevap olarak daha fazla insülin salgılayacaktır. Bunun sonucunda ise kan şeker miktarı normale inecek, ancak kronik olarak yüksek kalan bir insülin seviyesi oluşacaktır.

Diğer bir görüş ise, kronik hiperinsülineminin insülin resistansına yol açtığıdır.(2)Devamlı insülinin yüksek olması kendi reseptörlerini azaltır.Bu da insülin resistansına yol açar.Böylece hiperinsülinemi ile insülin resistansı arasında bir sebep-sonuç ilişkisi vardır.

Eğer pankreasdaki β hücrelerinin fonksiyonları normal ise, insülin resistansı durumunda kan şeker seviyesi normal, glukoz oral tolerans testi (GOTT) normal, ancak şiddetli bir hiperinsülinemi olacaktır.Ama β hücrelerinin fonksiyonları yoksa kan şekeri yüksek, GOTT bozuk ve insülin seviyesi düşük olacaktır.Böylece bu hastalarda non-insülin dependent diabetes mellitus gelişecektir.

İnsülin resistansının (IR) moleküler seviyede üç sebebi vardır. 1-İnsülin reseptör sayısında azalma 2-İnsüline karşı reseptör afinitesinde azalma 3-İnsülin reseptör kompleksinin post reseptör işlemlerini stimüle etmede görülen yetersizlik.(53)

IR ile ilgili olarak klinikte görülen durumların başlıcaları şunlardır: 1-Obezite 2-Kahn'ın A ve B tipi diabeti 3-Glukokortikoid fazlalığı 4-Büyüme hormon fazlalığı 5-Lipoatrofik diabet 6-Leprechaunism 7-Üremi.(53)

Kahn A tipi diabetinde, IR insülin reseptör sayısındaki veya fonksiyon aktivitesindeki azalmaya bağlıdır.Bu genellikle insülin reseptörlerindeki gen defektinden dolayıdır ve çocuklukta ortaya çıkar.Bunlarda kronik bir hiperinsülinemi ve akantozis nigirikans vardır.Puberte ile beraber hiperandrojenemi de başlar. Kahn B tipi diabetinde ise insülin reseptörlerine karşı dolaşımda otoantikörler vardır.Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkar.Diğer otoimmün hastalıklarda beraberdır.(5)

İnsülin reseptörlerinin olmaması veya reseptörlerin afinitesinin azalmasına bağlı görülen IR durumları enderdir.Daha çok insülin reseptör kompleksinin post reseptör işlemlerini stimüle edememesine bağlı IR durumları klinikte görülmektedir.(2)

Burada iki önemli sebep vardır: 1-Intraselüler glukoz taşıyıcılarında bir bozukluk yada 2-İnsülin reseptörlerinin otofosforizasyonunda bozukluk vardır.Son zamanlarda insülin reseptörlerindeki tirozinkinaz aktivitesindeki defekt üzerinde durulmaktadır.(54)

IR ını tespit etmek için bir çok labaratuvar methodu vardır:1-GOTT esnasında insülin ve glukoz ölçümü 2-İnsulin tolerans testi (ITT) 3-Intravenöz glukoz tolerans testi (IVGTT) esnasında

insülin ve glukoz ölçümü 4-Öglisemik insülin klamp tekniği

Ancak bilindiği gibi açlık veya GOTT esnasındaki hiperinsülinemi IR ını gösterdiği gibi, insülinin karaciğerde temizlenmesinin azalması yada pankreasda üretiminin artmasına bağlıda olabileceği için, bu testlerden öglisemik insülin klamp tekniği geliştirilmiştir.(2)

Bu tekniğe göre plazma insülin konsantrasyonu belli bir seviyeye kadar yükseltilir ve bu seviyenin devamı için insülin infüzyonuna klamp tekniği ile devam edilir.Bu arada hastanın plazma glukoz seviyesi 90 mg/dl de sabit tutulur.(2)

Hiperandrojenemik kadınlarda hiperinsülinemi görülmesindeki asıl etkenin IR olduğu düşünülmektedir.Ancak insülinin karaciğerdeki metabolizmasının azalması ve pankreastan üretiminin artmasında etken olabilir.

GOTT kullanılarak, PCOS lu hastalarda kilosu uygun kontrol grubuna oranla IR nin artmış olduğu , öglisemik insülin klamp tekniği , IVGTT ve ITT ile de kanıtlanmıştır.Ayrıca bu çalışmaların tümünde PCOS li kadınlarda görülen IR nin sadece obezite ile açıklanmaması gerektiğide gösterilmiştir.(2)

Hiperandrojenemik kadınlardaki insülinin, karaciğer metabolizması incelendiğinde, insülinin temizlenmesinin azalmış olduğu bulunmuştur.(55) Bilindiği gibi pankreasdan salgılanan insülin ve c-peptid eşit miktarlardadır.Ancak insülin portal dolaşım ile karaciğerde belli bir miktarda temizlenirken c-peptid metabolize olmaz ve aradaki fark bize insülinin hepatik ekstraksiyonu hakkında fikir verir.Buna göre:

1-Total pankreatik insülin üretimi ideal kilo ağırlığı ile orantılıdır.Obezite arttıkça insülin üretimide artar.

2-Periferik IR, FT ile orantılı olup, FT ne kadar fazla ise IR de o kadar artar.

3-İnsülinin hepatik ekstraksiyonu, dolaşımdaki FT ile ters orantılı olup, FT ne kadar fazla ise insülinin hepatik çıkışıda o kadar azdır.(55)

PCOS lu kadınların pankreasları glukoz stimülasyonuna kontrol grubuna oranla daha hassas olup, daha fazla insülin yapımı ile cevap verdikleri gösterilmiştir.(4)

Hiperandrojenemik kadınların %5 inde hiperandrojenemi (HA), insülin resistansı (IR) ve akantozis nigrikans (AN) beraber görüldüğü bildirilmiştir.Buna kısaca HAIR-AN sendromu denmiştir.

Hiperandrogenemi artmış androjen üretimi ve etkisi olarak tanımlanır.PCOS u bunun en önemli bir nedenidir.HAIR-AN sendromunda kaynak çoğunlukla overdir.

HAIR-AN sendromunda primer bozukluk IR ve kompensatör olarak gelişen hiperinsülinemidedir.(56)Hiperinsülinemi LH ile beraber ovaryal androjen yapımını arttırır.(57)AN ise şiddetli hiperinsülinemi hiperandrogeneminin dermatolojik görüntüsüdür. Histokimyasal olarak bu lezyonlarda fazla miktarda glukozaminoglikan olduğu gösterilmiştir.İnsülin, İnsülin Like Growth Factor 1 (IGF-1), Epidermal Growth Factor (EGF) ve T nin AN geliştirdiği gözlenmiştir.(2)

Son zamanlarda HAIR-AN sendromlu kadınların insülin reseptör genlerinde nokta mutasyonların olduğu gösterilmiştir.(58) Kodon 1200 de triptofanın serin ile yer değiştirdiği, bunun sonucundada insülin reseptörlerinin β subunit inin sentezi yapılamamaktadır.Sonuçta tirozinkinaz aktivitesi kaybolmaktadır. Böylece insülin reseptör fonksiyon kaybına bağlı olarak IR meydana gelmektedir.

Yoshimasa ve arkadaşları insülin reseptörleri proreseptör safhasında henüz α ve β subuniteleri ayrılmamışken, arginin yerine serin geçmesi ile oluşan nokta mutasyon sonucu bu ayrılmanın olmadığını ve insülin reseptörlerinin fonksiyone etmediğini bulmuştur.(59)

Leprechaunizm intrauterin gelişme geriliği, azalmış deri altı yağ dokusu, atipik bir yüz,IR ve buna bağlı PCOS ile karakterize bir tablodur.Kadawaki ve arkadaşları bu tablodada insülin reseptörlerinin α subunitini kodlayan genin DNA sında nokta mutasyonu olduğunu göstermiştir.(60)

HAIR-AN sendromunda insülin reseptörlerindeki nokta mutasyonları otozomal dominant geçer.(3)İnsülin reseptörlerinin 2 α ve 2 β subunitinden meydana geldiği düşünülecek olursa, insülin reseptörü için 2 alel genden biri anormal olursa %75 olasılıkla üretilen insülin reseptöründe anormal olacak ve fonksiyon görmeyecektir.

HİPERİNSÜLİNEMİ HİPERANDROGENEMİ İLİŞKİSİ

Burghen ve arkadaşları PCOS li hiperandrogenemik kadınlarda hiperinsülinemi inceleyen ilk araştırmacıdır.(61) Açlık kanındaki insülin seviyesi ile T ve A arasında obez PCOS lular ile obez kontrol grubu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu bulgular obeziteye bağlanmak istenmişsede, normal vücut

ağırlığındaki PCOS li kişilerdede olduğu gösterilmiştir.
(61,62,63)

Buna göre hiperinsülinemi ile hiperandrojenemi arasındaki beraberlik, sebep-sonuç ilişkisi açısından üç hipotez ile açıklanabilir:

- 1-Hiperandrojenemi hiperinsülinemiye sebep olur
- 2-Hiperinsülinemi hiperandrojenemiye sebep olur
- 3-Belli olmayan üçüncü bir faktör her ikisinin oluşmasında rol oynayabilir.

Yapılan bir çok araştırma hiperandrojeneminin hiperinsülinemiye yol açabileceğine açıklık getirmemektedir. Erkeklerde dolaşımda 5 ng/ml T varken bu duruma hiperinsülinemi eşlik etmemektedir. Yine ovarektomi olmuş kadınlarda hiperandrojenemi ortadan kalktığı halde hiperinsülineminin devam ettiği görülmüştür.(63)

Geffner ve Chang hiperandrojenemik kadınlara uzun etkili GN-RH agonistleri vermesine rağmen, hiperinsülinemide bir değişiklik tespit etmemişlerdir.(64)

Pasquali ise PCOS lu ve hiperinsülinemik kadınların progestasyonel antiandrojenik siproteron asetat ile tedavi ederek, dolaşımdaki androjenlerin seviyelerini düşürdükleri halde hiperinsülinemiyi iyileştirememişlerdir.(65)

Son zamanlarda hiperandrojenemi tedavisinde başarılı sonuçlar veren ketakonazolün de, bazal ve sitümile edilmiş serum-insülin konsantrasyonlarına etkisinin olmadığı gösterilmiştir.(66)

Ancak danazol ve oximetholone gibi anabolik androjenlerin uygulanması, hafif derecede bir hiperinsülinemiye yol açabilir.
(2)

Bu çalışmalar hiperandrojeneminin tek başına hiperinsülinemi nedeni olmayacağını göstermiştir. Belki de insülinin hepatik ekstraksiyonunu azaltarak ve IR yi arttırarak hiperinsülinemiye katkıda bulunabilir.(55)

Hiperinsülineminin hiperandrojenemiye sebep olduğuna dair ise oldukça fazla miktarda araştırma vardır. Bu araştırmaların dayandığı dört ana nokta şunlardır:

- 1-PCOS lu kadınlara akut insülin verilmesi dolaşımdaki A ve T artışına sebep olur.

- 2-Hiperinsülinemik ve hiperandrojenemik kadınlara glukoz verilmesi, dolaşımdaki insülin ve androjen seviyelerini arttırır.
- 3-Kadınlarda kilo kaybı ve hipokalorik diyet, androjenlerde azalmaya sebebiyet verir.
- 4-In vitro insülin, muhtemelen overdeki IGF-1 reseptörleri yolu ile androjen yapımını sitümile eder.

Barbieri hiperandrojenik kadınlara yaptığı 3 saatlik GOTT sonucunda bunları kontrol grubuna göre ikiye ayırdı.(67)

Buna göre hiperandrojenik-insülin resistansı olmayan grup (HA-non IR) ve hiperandrojenik ve insülin resistansı olan grup (HAIR).HA non IR grubunda glukoz ve insülin seviyesinde minimal bir artış, T, A ve DHT seviyelerinde hafif azalma, varken LH ve PRL yüksek olarak bulunmuştur.(2,53,67)

HAIR grubunda ise insülin, A, T ve DHT de artma göze çarpmakta iken, LH normal veya az yükselmiş, PRL normal olarak bulunmuştur.(2,53,67)

Diazoxid tedavisi ile bazal ve situmile edilmiş insülin salınımı, obez, non-diabetik, PCOS lu kadınlarda azalmış ve buna paralel olarak serum FT ve TT değerlerinde de bir azalma gözlenmiştir.(68)

Bir çok araştırmacı, öglisemik insülin klamp tekniği ile A da %25- 40 kadar, T de ise %70 oranında artma gözlemişlerdir.(3,69 70)

Normal kadınlarda 1000 cal/gün lük diyet ile T seviyesinde %16 lık A da ise %27 lik bir düşme kaydedilmiştir.(3)

Pasquali ve arkadaşları, obez ve hiperandrojenemik 20 kadında 1000-1500 cal/gün lük 6 ay süre ile diyet uygulamışlar ve kilo kaybından sonra insülin, T, progesteron ve LH seviyelerinde azalma tespit etmişlerdir.(71)

Tüm bu gözlemler kilo kaybının insülin sekresyonunu azalttığını ve buna bağlı olarak da ovaryel androjen yapımını düşürdüğünü kanıtlar.

Hiperinsülinemiye ve hiperandrojenemiye sebep olan üçüncü bir faktör olarak, endorfinler üzerinde oldukça fazla durulmuştur. Karbonhidratlara pankreatik cevabın kısmen endogen opioidler ile ayarlandığı bilinmektedir.(72)

PCOS lu ve hiperinsülinemik kadınların opioid antagonisti olan naloxone veya nalmeferan verilmeden önce, ve sonra GOTT ye cevabına bakılmış ve insülin cevabında yaklaşık %30 luk bir azalma tespit edilmiştir.(72)

Endogen opioidler, gonadotropin sekresyonunu da etkilediği için, PCOS lu kadınlarda endogen opioidlerdeki değişiklik, hiperandrogenemi ve hiperinsülineminin sebebidir.

Deney hayvanlarından özellikle domuz ve sıçanların granüloza hücre kültürlerinde, insülin ve IGF-1, bazal ve (LH,FSH ve CAMP) stimüle edilmiş steroid biosentezini, sitokrom P450 aktivitesi üzerinden sağladığı gösterilmiştir.(2)

Insülin ve IGF-1 insanda androgen yapımında da önemli bir rolü vardır.Normal kadınların over dokusunda insülin ve IGF-1 reseptörleri vardır.Bunlar stroma, teka ve granüloza hücrelerinde bulunmaktadır.PCOS lilerin overlerinin stromasında da bu reseptörlerin varlığı gösterilmiştir.(73-77)

Hiperandrogenemik kadınların over stromasının insülin ile inkübasyonu, T ve A salınımını artırır.Ancak insülin resistansının olduğu bir durumda ortamda bulunan insülinin overden androgen salınımını arttırması, kendi reseptörleri üzerinden değil, IGF-1 reseptörleri üzerindedir.Çünkü bu iki hormon ve reseptörleri yapı itibarı ile birbirine son derece benzerler.IGF1 lerin de P450 aromataz aktivitesi üzerinden etkilerini gösterdiği gösterilmiştir.(56,57,73-77)

Insülin, PCOS unda hipofiz ve hipotalamik seviyede, gonadotropin hormon sekresyonunu stimüle ederek de etki gösterir.İnsülinin fizyolojik konsantrasyonlarda fare hipofiz hücrelerinden GN-RH nın stimüle ettiği LH yı daha da arttırdığı gösterilmiştir.(78) Ayrıca insülinin, hipotalamusa girdiği, nukleus arkuatus ve median eminens de lokalize reseptörlerle bağlandığı gösterilmiştir.(79,80)

MATERYEL METHOD

A-Deneklerin Özellikleri

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Reprodüktif Endokrinoloji Polikliniği ne gelen 10 adet polikistik over sendromlu hasta grubu ile 7 adet kontrol grubu çalışma kapsamına alındı.

Polikistik over sendromlu grubun yaş ortalaması $25,1 \pm 5,78$ olup en genç hasta 19, en yaşlısı 37 yaşında idi. Kontrol grubunu yaş ortalaması $26,7 \pm 6,21$ olup en genci 20, en yaşlısı 38 yaşında idi. Her iki grup arasında yaşlar arasından anlamlı bir fark yoktu. ($t=0,545$ $p>0,05$)

Her iki gruptaki deneklerin boy ve kiloları ölçüldü. Bunlara dayanarak vücut kitle indeksleri hesaplandı. (body mass index-BMI) $[Kilo]/[Boy]^2$ formülü ile hesaplanan BMI lar nomogramlardan bakılarak denekler obez, fazla kilolu ve normal kilolu olarak ayrıldılar. (21) Buna göre PCO grubunda 6 hasta obez, 3 hasta fazla kilolu ve bir hasta normal kilolu iken kontrol grubunda, 5 hasta fazla kilolu, 2 hasta normal kiloda bulunmuştur. Polikistik over grubunun BMI ortalaması $30,52 \pm 5,66$ olup (20,83-37,95) kontrol grubunun BMI ortalaması $23,55 \pm 2,28$ (20,31-27,28) olarak bulundu. BMI lar açısından her iki grup açısından anlamlı bir fark olup PCOS lu grup daha kilolu idi. ($t=3,0645$ $p<0,01$)

Polikistik over sendromlu gruptaki deneklerin klinik şikayetlerine göre tanziminde tüm deneklerde oligomenore, 5 vaka da hirsutizm, 4 vakada da infertilite dikkati çekmekte idi. Yapılan bimanuel vaginal muayene de tüm hastalarda adnexler palpabil idi. Meme muayenelerinde galaktore saptanmadı. Tiroid palpasyonları normal idi.

Vakaların hirsutizmleri, Ferryman-Gallway skorlamasına göre değerlendirildi. (20) PCOS lu grubun ortalama skoru $12,1 \pm 5,32$ (6-22) iken, kontrol grubunun ortalama skoru $3,86 \pm 1,77$ (2-7) olarak hesaplandı. Arada anlamlı bir fark olup, PCOS lu grup belirgin olarak daha hirsut bulundu. ($p<0,05$)

PCOS ve kontrol grubunun yaş, BMI ve hirsutizm skorlaması tablo 1 de gösterilmiştir.

İki hastamızda ense ve aksillada karakteristik akantozis nigrikans tespit edildi.

Tüm hastalara Simens SL-2 sektör vaginal prop ile yapılan ultrasonografilerde polikistik over için karakteristik bulgular

	PCOS		KONTROL	
	ortalama \pm SD		ortalama \pm SD	
YAS	25.1	5.78	26.7	6.27
BMI	30.52	5.66	23.55	2.28
Ferryman-Galway	12.1	5.32	3.86	1.77

TABLO 1

INISYAL DEGERLER	PCO		KONTROL	
	ORT	SD	ORT	SD
GLUKOZ	100.1	11.89 mg/dl	93.43	6.32 mg/dl
INSULIN	18.32	7.09 μ U/ml	8.57	2.62 μ U/ml
PRL	256.5	143.39 mIU/ml	370	164.60mIU/ml
LH	8.99	3.92 IU/ml	5.17	1.68IU/ml
A	4.26	2.07 ng/ml	2.87	0.75 ng/ml
TT	0.76	0.17 ng/ml	0.4	0.19 ng/ml
FT	6.87	2.54 pg/ml	6.22	1.90 pg/ml

TABLO 2

tespit edildi.(14,15,16)Ayrıca yapılan hormonal profillerinde LH/FSH oranının 2/1 olması, androjenlerden en az birinin yüksek bulunması, infertilite nedeni ile gelen hastalara yapılan endometrium biopsilerinde monohormonal sıklusun saptanması, yine bu hastaların laparoskopilerinde polikistik overlerin görülmesi ile tanı teyid edilmiştir.

Çalışma grubuna hiperprolaktinemisi, hiper veya hipotiroidisi olanlar, androjen salgılayan tümörleri olanlar, konjenital adrenal hiperplazisi ve Cushing hastalığı olanlar alınmadı.

Kontrol grubunu ise düzenli adet gören, hirsutizm şikayeti olmayan sadece primer infertilite nedeniyle polikliniğimize başvuran, ovulasyonu, yapılan endometrium biopsilerinde ovulasyonu saptanan, midluteal progesteron değerleri yüksek olan ve folikülometri ile izlemeye ovulasyonu saptanan, genellikle tubal ve erkek faktörü nedeni ile infertil olan çiftlerden seçtik.

B-Çalışma Düzeni

Tüm deneklere 3 gün süre ile 300 gramlık karbonhidrat diyeti uygulandı.Deneklerin adetlerinin 3-7.günlerinde 100 gramlık GOTT yapıldı.Test yapılmadan önce denekler 10 saatlik bir açlık süresine tabii tutuldular.Teste sabah saat 8-9 arasında başlandı.-15 ve 0. dakikalarda inisyel kan örnekleri alındıktan sonra her 30 dakikada bir olmak üzere 360 dakika boyunca deneklerden yerleştirilen heparinli 20 numara intravenöz kanül vasıtasıyla yaklaşık 5 cc kan alındı.Alınan kanda hemen glukoz tayini yapıldı ve daha sonra 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumu ayrıldı.Bu serumlar, sonradan insülin, PRL, LH, TT, FT ve A bakılmak üzere -20° deki buzdolabında saklandı.

C-Tetkiklerin Yöntemleri

Deneklerden alınan kanlarda şeker düzeyleri glukoz-oksidad yöntemi ile Beckman glukoz analizatörü kullanılarak tayin edildi.LH, PRL, insülin, FT, TT ve A radioimmunoassay (RIA) yöntemiyle tayin edilmiştir.(Coat-a-Count, Diagnostic Products Corporation)LH ve PRL için double antibody RIA tekniği insülin FT, TT ve A içinde single antibody RIA tekniği kullanılmıştır.

D-Analiz

Gruplar arasındaki verilerin anlamlılık açısından istatistikî olarak değerlendirmede student-t testi, Mann-Whitney U testi,

Wilcoxon testi kullanılmıştır.Ayrıca gruplar arasında kovaryans ve regresyon analizleri yapılarak bağıntılar incelenmiştir.(31) İstatistik hesapları ile grafik ve tablo çizimleri IBM PS/2 bilgisayar kullanılarak yapıldı.



SONUÇLAR

Polikistik over grubundaki 10 kişinin BMI ları kişilerin boyları ve kiloları ölçülerek hesaplandığında ortalama $30,52 \pm 5,66$ (20,33 -37,95) olarak bulundu.Kontrol grubunda ise BMI ortalaması $23,55 \pm 2,28$ (20,31-27,28) olarak bulundu.Gruplar arasında anlamlı bir fark olup PCOS grubu kontrol grubuna oranla daha kilolu idi.($t=3,065$ $p<0,01$)

PCOS'lu grupta açlık kan şekeri ortalaması $100,1 \pm 11,89$ mg/dl iken kontrol grubunda $93,43 \pm 6,32$ mg/dl olarak bulundu.Bu değerler normal sınırlarda olup arada anlamlı bir fark yoktu.($p>0,05$) Her iki grubun 100 gr lık ve 360 dk lık GOTT esnasındaki çizdikleri eğimler şekil 1 de gösterilmiştir.Arada anlamlı bir fark yoktur.

PCOS ile kontrol grubunun inisyel değerlerinin hepsi tablo 2 de gösterilmiştir.

PCOS' lu grupta açlık insülin ortalaması $18,32 \pm 7,09$ U/ml iken kontrol grubunda $8,57 \pm 2,62$ U/ml bulundu.Arada anlamlı fark olup çalışma grubu kontrol grubundan daha hiperinsülinemik olduğu tespit edildi.($p<0,05$)

PCOS grubunda inisyel LH ortalamaları $8,99 \pm 3,92$ U/ml kontrol grubunda $5,17 \pm 1,68$ olarak hesaplandı.Aradaki fark anlamlı olarak çalışma grubunda fazla idi.($p<0,05$)

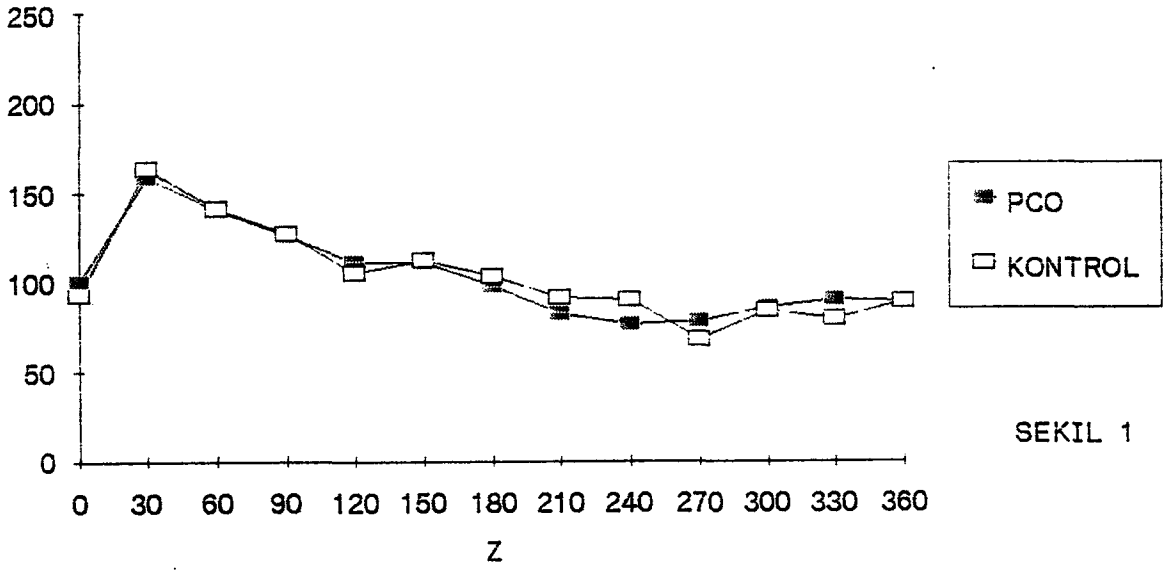
Inisyel TT ortalamaları PCOS lu grupta $0,76 \pm 0,17$ iken kontrol grubunda $0,40 \pm 0,19$ idi.Bu sonuçlara göre aradaki fark anlamlı olup çalışma grubu daha hiperandrojenemik olarak saptandı.($t=4,097$ $p<0,001$)

PCOS grubu ile kontrol grubu arasında inisyel PRL, FT ve A değerlerinin ortalaması açısından anlamlı bir fark olmayıp ($p>0,05$) tüm değerler tablo2 de gösterilmiştir.

360 dakika boyunca yaptığımız GOTT ye reaktif olarak her 30 dakika da bir tayin ettiğimiz insülin değerlerinin toplamalarının ortalaması PCOS grubunda $789,24 \pm 249,86$ U/ml iken kontrol grubunda $454,28 \pm 195,43$ U/ml olarak hesaplandı.Aradaki anlamlı fark bize çalışma grubunun anlamlı olarak daha hiperinsülinemik cevap verdiğini göstermektedir.($t=2,96$ $p<0,01$)

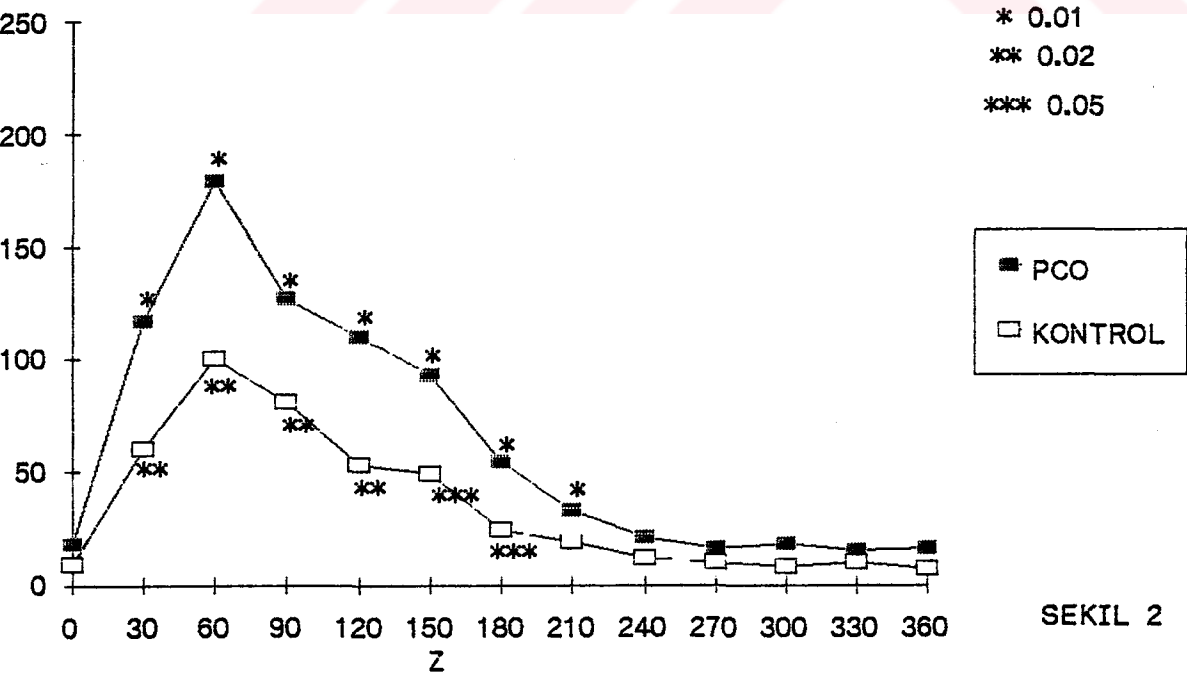
Polikistik over grubunun GOTT ye verdiği maximal insülin cevap ortalamaları $220,47 \pm 52,65$ U/ml iken kontrol grubunun ortalaması

GOTT



SEKIL 1

INSULIN



SEKIL 2

101,34±36,53 U/ml olarak bulundu.Aradaki fark anlamlı idi. (t=5,14 p<0,001)

PCOS grubunda BMI ile inisyel I ortalamaları arasında (r=0,21 p>0,05), A ortalamaları arasında (r=0,16 p>0,05) ve TT ortalamaları arasında (r=0,11 p>0,05) herhangi bir korelasyonun olmadığı görülmüştür.Ancak BMI ile inisyel FT ortalamaları arasında (r=0,27 t<0,05) zayıf bir korelasyonun olduğu görülmüştür.

PCOS lu grupta inisyel insülin ortalamaları ile TT ortalamaları arasında (r=0,45 p<0,05) anlamlı bir korelasyon vardır.Bu korelasyon insülin ile inisyel LH ve A ortalamaları arasında bulunamadı. (r=-0,15 p>0,05, r=0,12 p>0,05)

PCOS grubundaki her 30 dakika da bir GOTT ye verilen insülin cevabındaki inisyale göre artışın veya azalışın anlamlı olup olmadığını grup içinde tayin etmek için değerlendirdiğimizde 30, 60, 90,120,150,180 ve 210. dakika değerlerine kadar anlamlı bir şekilde değiştiğini daha sonra ise şekil 2 de de görüldüğü gibi plato çizdiğini tespit ettik.(p<0,01)

Kontrol grubunda ise 30,60,90 ve 120. dakikalar için p<0,02 anlamlılık derecesinde, 150 ve 180. dakikalar için ise p<0,05 anlamlılık derecesinde bir değişiklik olduğu ve daha sonra plato çizdiği görülmüştür.

60. dakikaya kadar her iki grupta da insülinde görülen değişiklikler artma daha sonra görülen değişiklikler ise azalma şeklindedir.

PCOS grubu ile kontrol grubu, inisyale göre 360 dakika boyunca insülinde görülen değişiklikler açısından kıyaslandığında arada anlamlı bir fark bulunamamıştır.(p>0,05)Şekil 2 de bunu göstermektedir.

Benzer şekilde PCO grubunda her 30 dakika da bir GOTT ye verilen FT cevaplarındaki inisyale göre değişiklik 60 ve 120. dakikalarda p<0,01 anlamlılık derecesinde 150 ve 240. dakikalar için p<0,05 anlamlılık derecesinde değişiklik göstermiştir.Diğer dakikalar için ise anlamlı bir değişiklik olmamıştır.Kontrol grubunda ise 60,120 ve 210. dakikaları için p<0,02 90,150,180 ve 330. dakikalar için p<0,05 derecesinde anlamlı bir değişiklik görülmüştür.Bu değişiklikler inisyale göre azalma yönündedir. PCOS grubu ile kontrol grubu FT deki değişiklikler açısından karşılaştırıldığında 120 ve 210. dakikalarda arada anlamlı olarak fark görüldü.(p<0,05)

PCOS grubunda her 30 dakikada bir GOTT ye verilen A cevabındaki inisyale göre değişikliğin grup içinde anlamlı olup olmadığını değerlendirdiğimizde 150. dakikada $p < 0,01$ derecesinde 30,60,270 ve 330. dakikalarda $p < 0,02$ derecesinde 90, 120 ve 240. dakikalarda ise $p < 0,05$ derecesinde anlamlı bir değişme olduğu görüldü.Kontrol grubunda ise 90, 180, 210 ve 360. dakikalarda $p < 0,02$ derecesinde 120, 240, 270 ve 330.dakikalarda $p < 0,05$ derecesinde anlamlı bir değişme olduğu görüldü.Buradan da belli olduğu gibi PCOS grubunda değişiklik daha uzun ve daha yüksek anlamlılık derecesinde gerçekleşmiştir.A için PCOS grubu ile kontrol grubunun inisyale göre olan değişiklikleri kıyaslandığında ise 180, 210, 240 ve 360. dakikalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.($p < 0,05$)Bu değişikliğe göre kontrol grubunda A da PCOS grubuna göre anlamlı bir şekilde daha fazla düşme vardır.

TT için PCOS grubunda 150, 210 ve 240. dakikalarda $p < 0,01$ derecesinde 270. dakikada $p < 0,02$ derecesinde 120 ve 180. dakikalarda ise $p < 0,05$ derecesinde anlamlı bir değişiklik varken kontrol grubunda tüm dakikalar için inisyale göre anlamlı bir değişiklik tespit edilmemiştir.($p > 0,05$)Her iki grubun eğrileri arasındaki inisyale göre diğer dakikalarda olan değişikliklerin anlamlılığı kıyaslandığında bir fark olmadığı tespit edildi.($p > 0,05$)

Tüm bu veriler şekil 3,4 ve 5 de gösterilmiştir.

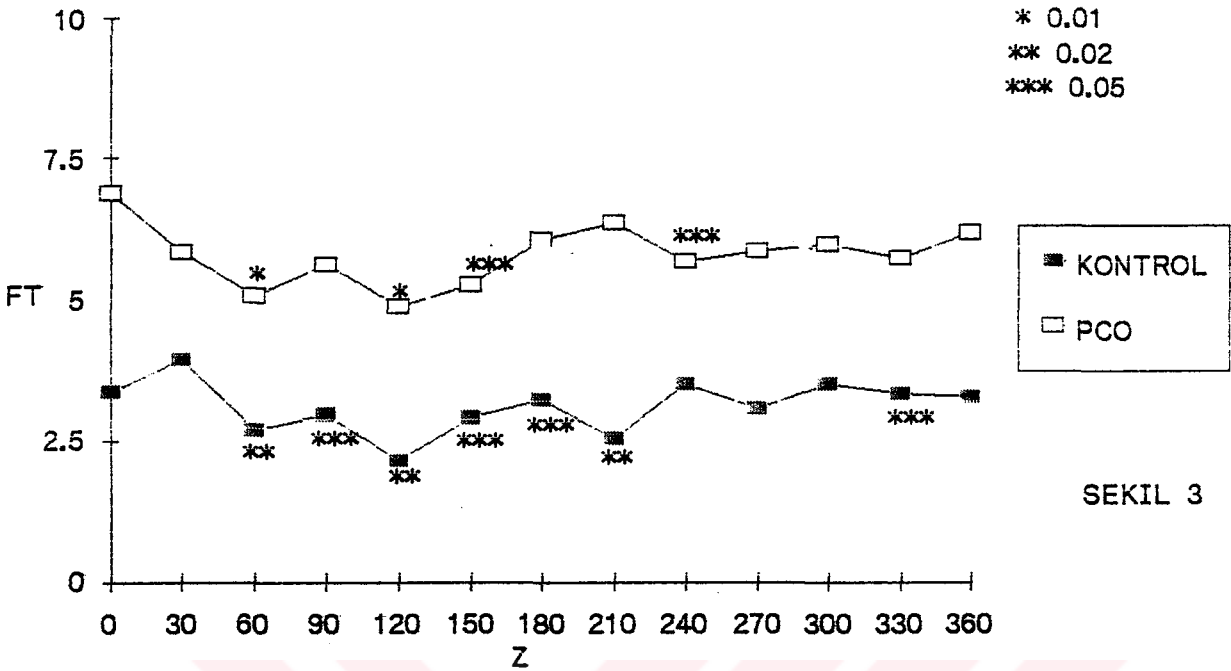
PCOS lular da insülin ve A değerlerinin zaman içinde anlamlı farklılaşım gösterip göstermediği ve aralarında aynı zaman aralıkları için bir ilişkinin olup olmadığı varyans,kovaryans ve regresyon çözümlemesi ile hesaplanmıştır.Buna göre insülinde zaman içinde anlamlı bir değişiklik varken,($f=10,78$ $p < 0,001$) aynı zaman içinde A değerlerinde herhangi bir farklılaşım saptanamamıştır ($f=1,68$ $p > 0,05$)Kovaryans çözümlemesi de bu sonucu teyit etmiştir.($f=1.20$ $p > 0,05$) İnsülin ile A arasında 360 dakika boyunca herhangi bir ilişki gösterilememiştir.($r=-0,04$ $p > 0,05$)

Kontrol grubunda da 360 dakika boyunca insülin değerlerindeki anlamlı farklılaşmaya ($f=11,23$ $p < 0,001$) A daki anlamlı değişiklik eşlik etmesine ($f=2,43$ $p < 0,05$) rağmen , aralarında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.($r=0,27$ $p > 0,05$)

Benzer şekilde PCOS ve kontrol gruplarında insülin ile FT ve TT ilişkileri gözden geçirildi.

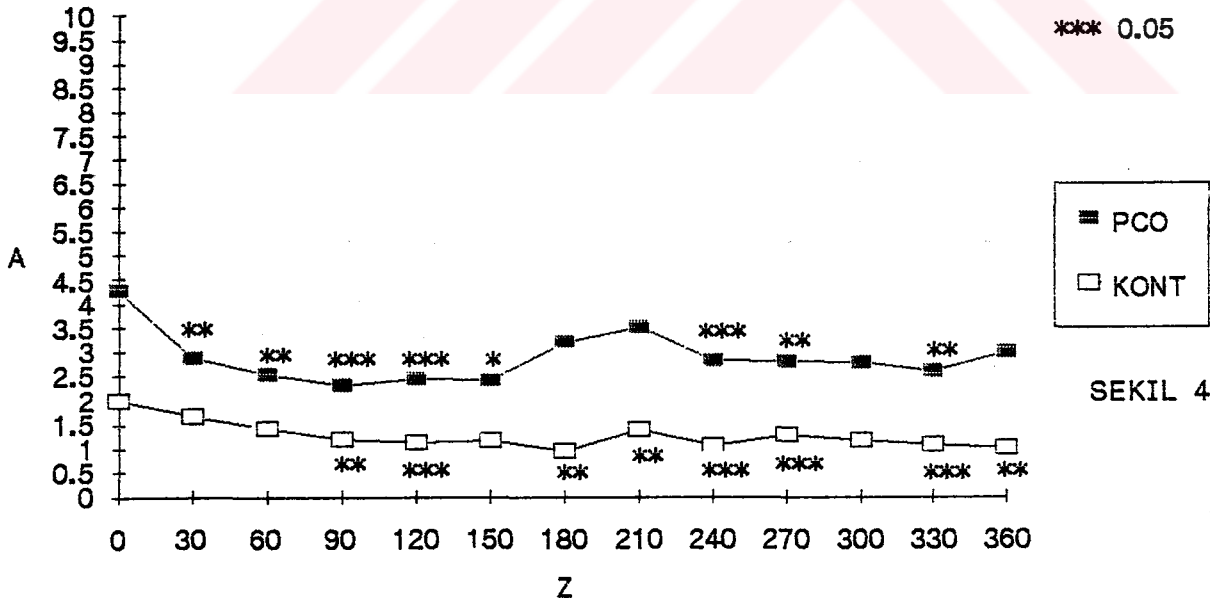
PCOS grubunda insülinin anlamlı farklılaşma gösterdiği 360

FREE TESTESTERON



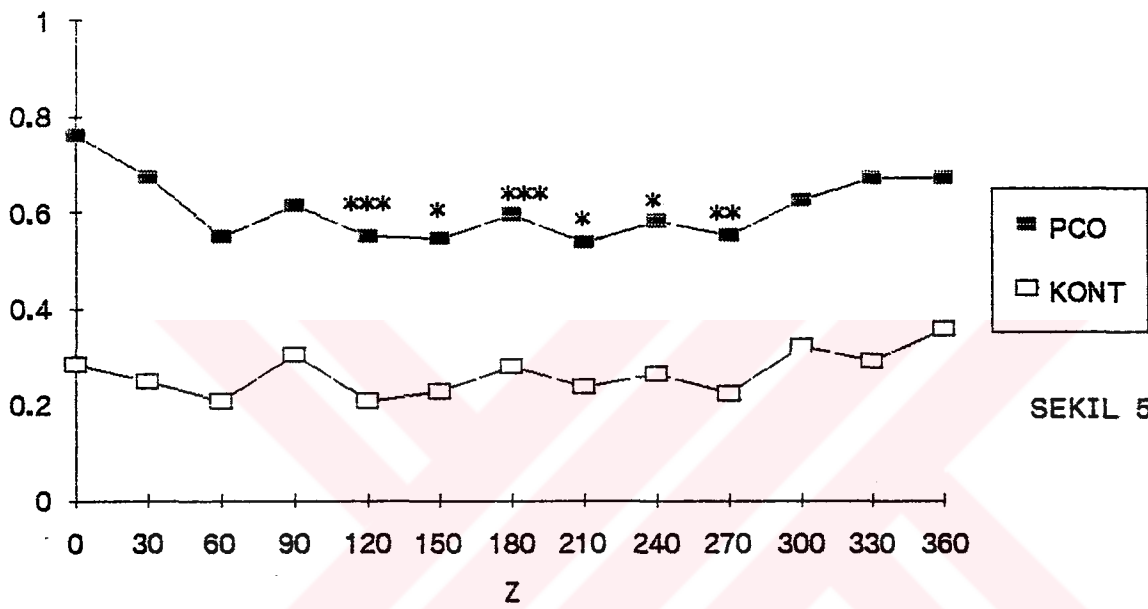
SEKIL 3

ANDROSTRENE DION



SEKIL 4

TOTAL TESTESTERON



SEKIL 5

360 dakika içinde FT anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmüş, ($f=0,57$ $p>0,05$) kovaryans çözümlemesi de aynı sonucu teyid etmiştir. ($f=0,29$ $p>0,05$) Aralarında ise herhangi bir ilişki tespit edilememiştir. ($r=-0,07$ $p>0,05$)

Kontrol grubunda ise varyans çözümlemesinde, insülin için anlamlı bir farklılaşmanın olduğu 360 dakika için FT de anlamlı bir farklılaşma olmadığı görülmektedir. ($f=0,72$ $p>0,05$) Kovaryans çözümlemesi de bunu göstermiştir. ($f=1,23$ $p>0,05$) İnsülin ile FT arasında da ilişkinin, anlamlı olmadığı ortaya konmuştur. ($r=-0,34$ $p>0,05$)

PCOS grubunda insüline göre TT nin varyans analizinde de anlamlı bir farklılaşım bulunamadı. ($f=1,17$ $p>0,05$) Kovaryans çözümlemesinde de bu teyid edilmiştir. ($f=1,46$ $p>0,05$) Buna göre PCOS grubunda insülin ile TT arasında 360 dakika boyunca anlamlı bir ilişkinin olduğu söylenemez. ($r=-0,27$ $p>0,05$)

Kontrol grubunda da TT nin varyans çözümlemesi sonucunda insüline göre zaman içinde anlamlı bir farklılaşım olmadığı görülmüştür. ($f=0,54$ $p>0,05$) Kovaryans analizi de bunu göstermiştir. ($f=0,41$ $p>0,05$) Kontrol grubu içinde insülin ile TT arasında zaman içinde anlamlı bir ilişki yoktur. ($r=0,01$ $p>0,05$)

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışmada PCOS lu hasta grubu ile kontrol grubu arasında yas bakımından sonucu etkileyebilecek bir fark yoktu.

PCOS lu grub ile kontrol grubu arasında açlık glukoz seviyeleri ve GOTT ler arasında anlamlı bir fark bulunamadı.($p>0,05$) Her iki grubun GOTT ye verdiği cevap eğrileri ise şekil 1 de gösterilmiştir.Tüm bu değerler Dünya Sağlık Teşkilatı'nın diabet için belirttiği normallerin sınırları içindedir.(82)

PCOS lu grubun ortalama BMI si $30,52\pm 5,66$ iken kontrol grubunun ortalama BMI si $23,55\pm 2,28$ olarak bulundu.Buna göre PCOS lu hastalar kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha şişmandı. ($t=3,065$ $p<0,01$)

Obezitenin PCOS un etyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir.PCOS olgularının %41 inde obezite vardır.(12) Obezite SHBG seviyesini düşürürken serbest estrojen ve serbest testesteron seviyesini arttırır.(9)

Overler de yapılan androjenler çevre yağ dokularında özelliklede yağ dokusunun stromal-vasküler kompartmanında aromataz enzimi ile estrojene çevrilirler.(44) Bu da ortamda asiklik ve persiste eden bir estrojen seviyesinin olmasını sağlar.

Çalışmamızda BMI ile inisyel FT ortalamaları arasında zayıf, ancak pozitif bir ilişki bulduk ($r=0,27$ $p<0,05$) Bu bulgu obezitenin SHBG seviyesini düşürüp FT seviyesini arttırması ile açıklanabilir.(9)

İnsülin SHBG nin karaciğerde yapımını direkt olarak baskılar.(47) Hiperinsülinemi ve obezitede görülen düşük SHBG seviyelerini,hiperandrojenik durumların daha da arttırması muhtemeldir.Çünkü estrojenler SHBG seviyelerini arttırırken, androjenler azaltır.(84)

Obezite ile PCOS arasında bir paralellik olması şart değildir.Çalışma grubumuzda da BMI ile TT ve A arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.($r=0,16$ $p>0,05$ ve $r=0,11$ $p>0,05$)

Obezite ile hiperinsülinemi arasındaki beraberklik bilinmektedir. Burada hem pankreas tan salınan insülin salgısında bir artma varken, hemde yağ, kas, karaciğerdeki insülin reseptör sayısında bir azalma söz konusudur.(21)

Obezitenin PCOS lu kişilerin insülin reseptör genlerinde

mutasyona bağlı oluşan IR tablosunu arttırdığı bilinmektedir.
(84)

Obez PCOS lu kadınların non-obez PCOS lulara kıyasla daha fazla insülin salgıladıkları bildirilmiştir.(85)

Literatürde, obez ve HAIR-AN sendromlu kişilerde kilo kaybının dolaşımdaki insülin ve androjen seviyelerinin azalmasına sebebiyet verdiğini gösterilmiştir. Burada üzerinde durulan nokta kilo vermekle hiperinsülineminin azalması dolayısıyla hiperandrojeneminin ortadan kalkmasıdır.(71)

Ancak diğer yandan bazı androgenemik kadınların IR sınırın kilodan bağımsız olduğu gözlenmiştir. Yapılan çalışmalar PCOS lu obez hastalarda hiperandrojenemi ile hiperinsülinemi arasındaki beraberliğe kilonun bir etkisi olmadığı yönündedir. Bir çok non-obez PCOS lu hasta da IR ve buna bağlı hiperandrojenemi olduğu görülmüştür.(2,64,67,86,87,88)

Kilo kaybının ve antiandrojenik preparat kullanımının IR de bir azalmaya sebebiyet vermediği de iddia edilmiştir.(65)

Bizde PCOS lu grupta BMI ile inisyel serum insülin ortalamaları arasında bir ilişki saptayamadık.($r=0,21$ $p>0,05$)

Givens ile Berger hiperandrojenemi vakalarını tipik ve atipik olmak üzere 2 ye ayırmışlardır.Tipik grupta LH da önemli ölçüde artış varken, atipik grupta LH da bu artışı gözlememişlerdir.
(89,90)

Barbieri ve arkadaşları ise (67) PCOS lu hastaları insülin resistansı olan (HA-IR) ve insülin resistansı olmayan (HA-NONIR) olarak sınıflamışlardır.HA-IR grubunda:

- 1-Belirgin insülin resistansı, kronik hiperinsülinemi
- 2-Normal veya hafif artmış LH
- 3-Normal PRL seviyesi bulunurken,

HA-NONIR grubunda:

- 1-Minimal bir insülin resistansı, hafif bir insülin yükselmesi
- 2-Belirgin LH artışı
- 3-Hafif artmış PRL seviyesi bulmuşlardır.

Givens'a göre bizim çalışma grubumuzda 6 hasta tipik, 4 hasta atipik gruba girerken, Barbieri ye göre insülin resistansı göz önüne alınacak ise, tüm hastalarımız orta derecede bir IR gösterdikleri için, HA-NONIR grubuna girmektedir.

PCOS lu grupta inisyal LH, I ve TT ortalamalarının kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulmamız literatür ile uyumluluk göstermektedir.(61,67,85,91)

İnsülinin LH sekresyonu üzerine sitümlatör etki yaptığını dair yayınlar vardır.İnsülin mediobazal hipotalamustaki arkuat nukleus ve median eminense etki eder. (80) Bu alan pubertenin başlangıcı, LH ve FSH nın salınımının kontrolünde rolü olan bir bölgedir.(92)

Ayrıca insülinin invitro hipofiz hücrelerinden bazal ve GN-RH ile stimüle edilmiş LH ve FSH sekresyonunu arttırdığı gösterilmiştir.(79)

Yine diabetik farelerde görülen anovulasyonun nedeni hipofizin GN-RH ya olan duyarsızlığıdır.Eğer insülin verilirse ovulasyonun başladığı bildirilmiştir.(79)

Steiner ve arkadaşları maymunlara karbonhidrat, insülin ve aminoasit vererek LH seviyesini arttırmayı başarmışlardır.(91)

Bu bulgular ışığında hiperinsülineminin LH yı arttırmak yolu ile de PCOS un oluşmasına yardımcı olacağı spekülasyonu yapılabilir.Ancak LH nın GN-RH ile baskılanması suretiyle insülin resistansında bir değişiklik olmamıştır. (93) Biz araştırmamızda inisyal serum insülin ortalamaları ile LH arasında anlamlı bir ilişki bulamadık.($r=-0,15$ $p>0,05$) Ancak LH yı PCOS grubunda kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulduk.

Ayrıca PCOS lu grupta bazal insülin seviyesi ile LH seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulmamız, her ikisinde over dokusunda birbirlerinin etkisini potansiyelize ederek hiperandrojenemiye sebep oldukları fikrini desteklemektedir.(57)

Yaptığımız çalışmada bulduğumuz önemli diğer bir sonuç ise PCOS lu hasta grubunda kontrol grubuna göre inisyal ile GOTT ye verdiği cevaba oranla toplam insülin seviyelerinin ortalamalarının anlamlı ölçüde daha fazla olması idi. ($p<0,05$ $p<0,01$) PCOS lu hasta grubunda GOTT ye verilen insülin cevabında ki değişiklik 210. dakikaya kadar anlamlı bir şekilde sürmekte iken ($p<0,01$) kontrol grubunda bu değişiklik 180. dakikaya kadar daha düşük bir anlamalılık derecesinde sürmüştür. ($p<0,05$) Ancak iki grubun insülin düzeyleri arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edilmiştir.($p>0,05$) (şekil 2)

GOTT esnasında normal kişilerin maximal insülin cevabı 100-150

microU/ml den düşüktür. Pankreatik β hücreleri intakt olan kadınlarda orta derecede IR var diyebilmek için 150-300 microU/ml olması gerekir. İnsülin seviyesinin 300 microU/ml den fazla olmasında ise şiddetli IR den bahsedilir.(2) PCOS grubumuzun GOTT ye maximal insülin cevabı ortalaması $220,47 \pm 52,65$ microU/ml iken kontrol grubunun ortalaması $101,84 \pm 36,53$ microU/ml dir. Her iki grup arasında anlamlı fark olup PCOS ta daha yüksektir. ($t=5,14$ $p<0,001$)

Tüm bu sonuçlar çalışma grubumuzun, kontrol grubumuzdan anlamlı olarak daha fazla derecede hiperinsülinemik olduğunu gösterir.

Vakalarımızın inisyaf FT, TT ve A değerleri PCOS ile kontrol grupların arasında kıyaslandığında FT ve A lar için anlamlı bir fark yok iken ($p>0,05$) TT için ileri derecede anlamlı bir fark olduğunu bulduk. ($p<0,001$)

Yine çalışmamızda inisyaf TT ile I arasında pozitif bir ilişkinin olduğunu saptadık. ($r=0,45$ $p<0,05$) TT ile inisyaf insülin arasındaki bu ilişkiye çeşitli araştırmacılar dikkat çekmiştir. Bu araştırmacılar aynı zamanda FT ve A ile insülin arasında da bu ilişkiyi gözlemlemelerine rağmen, çalışmamızda böyle bir ilişki gösterilememiştir. (61,68,91,93)

Altı saatlik ve 30 ar dakikalık aralarla yapılan GOTT ye PCOS ve kontrol grubunun verdiği insülin cevapları ile TT, FT ve A cevaplarının inisyale göre değişim eğimlerine (artış veya azalış yönünde) bakıldığında :

1-İnsülinde çalışma ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamadı. Ancak insülindeki değişim, çalışma grubunda 210. dakikaya kadar, kontrol grubunda ise 180. dakikaya kadar devam etti.

2-TT de çalışma ve kontrol grubu arasında bir fark yoktu.

3-FT de çalışma grubunun inisyale göre gösterdiği değişim eğimi kontrol grubundan 120. ve 210. dakikalarda farklı bulundu.

4-A da ise çalışma grubunun inisyale göre değişim eğimi kontrol grubuna göre 180,210,240 ve 360. dakikalarda farklı bulundu.

Bu FT ve A da görülen farklar genelde kontrol grubunda PCOS grubuna göre daha fazla olmak üzere azalma eğilimi şeklinde kendini gösterdi.

6 saatlik GOTT esnasında PCOS grubunda I değerleri ile FT, A ve TT değerleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Aynı ilişki kontrol grubu için de kurulamamıştır.

Falcone ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 3 saatlik IVGTT

esnasında androjen cevaplarına bakmışlar ve çalışmamıza benzer sonuçlar elde etmişlerdir.(86)

A, TT, FT konsantrasyonlarındaki hafif düşme insülinin akut ovaryan etkisini maskeleyen bir normal diüral androjen sekresyonundan kaynaklanıyor olabilir. (86) İnsülinin invivo androjen sentezi üzerine etkisi akut değil kronik olmalıdır.Zira diazoksit ile insülin süpresyonu yapıldıktan sonra serum T seviyelerinde yavaş bir düşme kaydedilmiştir.(68)

Diğer bir çalışma da Tiitinen ve arkadaşları GOTT ye reaktif insülin artışının stimüle ettiği A ve T artışında PCOS ile kontrol grubu arasında bir fark elde edememişlerdir. Sonuçta PCOS da hiperinsülinemini önemli derecede akut androjen artışı ile kendini göstermediği görülmüştür.(94)

Dunaif ise supra fizyolojik dozlarda insülinin akut ve direkt olarak steroidogenezi değiştirdiğini, ancak devamlı olarak insülinin androjen seviyesini tipik PCOS lularda arttırmadığını göstermişlerdir.(70)

Çalışmamızda GOTT nin 6 saat süre ile devam etmesi,insülin ile androjenler arasındaki ilişkinin uzun süre ile incelenmesine yöneliktir.Çalışmamız sonucunda böyle bir ilişkinin saptanamaması,kısa süre için bakılmış literatür bulguları ile uyumluluk göstermektedir.(68,70,86,94)

Hiperinsülinemi ile hiperandrojenemi arasındaki sebep-sonuç bakımından ilişkide, dolaşımda fazla miktarda bulunan insülinin overden androjen yapımını arttıracak daha çok taraftar toplamıştır.Bunu destekleyen çalışmaları şu şekilde özetlemek mümkündür:

1-PCOS lu hastalara akut insülin uygulaması dolaşımdaki androjenleri arttırır.(57,69,95)

2-Hiperinsülinemik ve hiperandrojenemik kadınlara glukoz verilmesi dolaşımda insülin ve androjenlerin artışına sebebiyet verir.(67)

3-Bu tür hastalarda kilo kaybı ve hipokalorik diyet androjenlerde düşmeye sebep olur.(3,71)

4-Invitro insülin ovaryan stromal androjen yapımını arttırır. (57)

5-Hiperandrojeneminin ooferektomi, GNRH ile, cyproterone asetat ile ortadan kaldırılması hiperinsülinemiye geriletmemiştir. (63,64,65)

Bu hiperinsülineminin nedeni incelendiğinde çoğu araştırmacı IR üzerinde durmuştur. IR ın hiperinsülinemiye yol açarak PCOS da görülen hiperandrojenemiye sebep olduğunu söylemişlerdir. (3,4,88)

Parisi ve arkadaşları obeziteye bakmaksızın hiperandrojenemi deki hiperinsülineminin nedenini periferik IR ile beraber hepatik insülin klirensinin düşmesine bağlamışlardır.(55)

Jialal ve arkadaşları obez olmayan PCOS lulara pankreatik insülin salgısının arttığını hepatik klirensinin ise düştüğünü bulmuşlardır.(96)

Çalışmamızın sonucunda PCOS grubunda kontrol grubuna göre inisyel I ve TT nin yüksek olması, maksimal I cevabının ve GOTT ye reaktif toplam I seviyesinin yüksek olması, inisyel I ortalamaları ile TT ortalamaları arasında anlamlı bir ilişkinin olması bize insülinemi ile androgeneminin birlikteliğini göstermektedir.

Çalışmamızda PCOS grubunda kontrol grubuna göre insülin değişiklikleri ile A ve TT değişiklikleri arasında bir ilişki gösterilememesine rağmen, PCOS grubunda insülinin gösterdiği değişiklik kontrol grubuna göre daha uzun ve mutlak değer olarak daha fazla olması bize bu grupta hiperinsülineminin etyolojik faktörlerden biri olabileceğini düşündürmektedir.

6 saatlik GOTT ile hiperandrojenemik PCOS olgularında hiperinsülinemik bir durumun bulunmasına karşın, androjenlerin bu insülin artışına refakat etmemesi çalışmamızın en önemli bulgularından biridir.

SONUC

PCOS lu kadınların inisyal ve GOTT yapıldıktan sonra kontrol grubuna kıyasla glukoz, insülin, PRL, LH, A, FT ve TT sonuçlarını şu şekilde özetlemek mümkündür:

1-Inisyal glukoz ve GOTT eğrileri karşılaştırıldığında PCOS ile kontrol grubu arasında bir fark bulunamadı.

2-Inisyal insülinler ile GOTT ye reaktif olarak toplam insülinlerin PCOS lu grupta kontrol grubuna oranla daha fazla olduğu görüldü.

3-Inisyal PRL, FT ve A da her iki grup arasında bir fark yoktu.

4-Inisyal TT ler çalışma grubunda daha yüksek olarak bulundu.

5-PCOS grubunda inisyal I ile TT arasında pozitif bir ilişki bulundu.

6-PCOS lu kadınların BMI ları ile inisyal FT ler arasında pozitif bir ilişki bulundu.

7-GOTT yapıldıktan sonra, PCOS grubu ve kontrol grubu I, FT, TT ve A açısından kıyaslandığında:

a-Zaman içindeki insülin ve TT değerlerindeki değişimler açısından bir fark yoktu.

b-120 ve 210. dakikalardaki FT değerlerinin değişimleri anlamlı idi.

c-180, 210, 240 ve 360. dakikalardaki A nın değişimleri anlamlı bulundu.

8-PCOS grubunda insülinin zaman içindeki değişen değerleri ile FT, TT ve A arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Buna göre PCOS ta hiperandrogenemi ile hiperinsülinemi arasında bir beraberlik kuvvetle muhtemeldir. Ancak GOTT ile insülin seviyesindeki değişikliklere paralel bir şekilde diğer androjenlerde bir değişiklik olmayabilir. Bu insülinin over üzerindeki geç etkisinden kaynaklanıyor olabilir.

ÖZET

Bu çalışmada PCOS lu kişilerde hiperinsülinemi ile hiperandrogeneminin varlığının ve GOTT ye birlikte nasıl cevap verdiğini incelemek istedik.

Bu amaçla İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Doğum Reprodüktif Endokrinoloji bölümünde 10 PCOS lu, 7 kişilik de kontrol grubunda çalışma yapıldı.

Tüm kişilerin bazal glukoz, insülin, PRL, LH, FT, TT, A seviyelerine bakıldı. Bu hormonların 360 dakika boyunca yapılan GOTT ye verdikleri cevap, aralarındaki anlamlılık ve ilişkiler saptandı.

Sonuç olarak PCOS grubunda hiperandrogenemi ve hiperinsülineminin varlığı gösterilmesine rağmen, GOTT ne cevap lar arasındaki ilişki anlamlı olarak bulunmadı.

REFERANSLAR

- 1-Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ : The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil. Steril. 1988:50:197
- 2-Barbieri RL, Hornstein MD : Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism : cause and effect. Endocrinol. Metabol. Clin. North. Am. 1988:17:685
- 3-Barbieri RA : Hyperandrogenic disorders. Clin. Obstet. Gynecol. 1990:33:640
- 4-Chang RJ, Geffner ME : Associated non-ovarian problems of PCOD: Insulin resistance. Clin. Obstet. Gynecol. 1985:12:675
- 5-Kahn CR, Flier JJ, Bar RS et al : The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. N. Eng. J. Med. 1976:294:739
- 6-Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE : Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in PCOD. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980:50:113
- 7-Gibson M, Schiff I, Tulchinsky D et al : Characterization of hyperandrogenism with insulin-resistant diabetes type A. Fertil. Steril. 1980:33:501
- 8-Annos T, Taymor M : Ovarian pathology associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. Obstet. Gynecol. 1981:58:662
- 9-Cheung AP, Chang RJ : PCOS. Clin. Obstet. Gynecol. 1990:33:655
- 10-Givens JR, Kurtz BR: Understanding the PCOS Gonadotrophin Down Regulation in Gynecological practice. 1986: Alan R. Liss Inc. 355
- 11-Barnes R, Rosenfield RL : The PCOS : Pathogenesis and treatment. Ann. Inter. Med. 1989:110:386
- 12-Gindoff PR, Jewelewiez R: PCOD. Obstet Gynecol. Clin. North. Am. 1987:14:931
- 13-Adam J, Polson DW, Franks S: Prevalants of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutizm. British. Med. J 1986:293:355
- 14-Hahn LE, Hall DA, Mc Ardle et al: PCOD: Sonographic spectrum. Radiology 1984:150:531

- 15-Orsini LF, Bovicelli L: Ultrasonic findings in PCOD.Fertil. Steril. 1985:43:709
- 16-Gamal HT, Lotfy I, Azab I et al: corrolation of the ultrasonic appearance of the ovaries in PCOD and the clinical hormonal and laparoscopic findings Am.J.Obstet.Gynecol. 1986:154:892
- 17-Yen SSC: The PCOS.Clin.Endocrinol.1986:12:177
- 18-Disaia PJ, Creasman WT : Clinical Gynecologic Oncology. The C.V.Mosby Comp.St.Louis 1989
- 19-Toscano: Hirsutizm: Pilosebaceous unit dysregulation.Role of peripherol and glendular factors.J.Endocrinol.Invest. 1991: 14:153
- 20-Ehrmann DA, Rosenfield RL:An endocrinologic Approach to the patient with Hirsutizm.J.Clin.Endocrinol.Metab.1990:71:1
- 21-Speroff L, Glass RH, Kase NG : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.1989:14:445. Williams Wilkins. Baltimore
- 22-Kazer RR, Kessel B, Yen SSC : Circulating hormone pulse frequency in women with PCOD. J.Clin.Endocrinol.Metab. 1987:65:233
- 23-Waldstreicher J, Santano NP, Hall JE et al : Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with PCOD:Indirect evidence partial gonadotroph desensitization.J.Clin. Endocrinol. Metab. 1988:66:165
- 24-Filicori M, Flamigni C, Campaniello E et al : PCOD: Abnormalities and managemnt with GNRH and GNRH analogs. Am.J. Obstet.Gynecol. 1990:163:1737
- 25-Venturoli S, Parcu E, Gammi L : Different gonadotropin pulsatile fashions in anovulatory cycles of young girls indicate different maturational pathways in adolescence.J.Clin. Endocrinol.Metab.1987:65:785
- 26-Soules MR, Steiner RA, Cohen NL : Nocturnal slowing of pulsatile LH secretion in women during the follicular phase of the menstureal cycle. J.Clin.Endocrinol.Metab.1985:61:43
- 27-Zumoff B, Freeman R, Coupey S et al : Chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with PCOD. N.Engl.J.Med.1983:309:1206

- 28-Porcu E, Venuroli S, Magrini O et al : Circadian variation of luteinizing hormone can have two different profiles in adolescent anovulation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1987;65:488
- 29-Boyar R, Finkelstein J, Roffwang H et al : Synchronization of augmented LH secretion with sleep during puberty. *N.Engl.J.Med.* 1982;287:582
- 30-De Vane GW, Czebala NM, Judd HL et al : Circulating gonadotropins, estrogens and androgens in PCOD. *Am.J.Obstet. Gynecol.*1975;121:496
- 31-Tanabe K, Gagliano P, Channing CP et al : Levels of inhibin F activity and steroids in human follicular fluid from normal and women with PCOD. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1983.57:24
- 32-Quigley ME, Rahaff JS, Yen SSC : Increased LH sensitivity to dopamine inhibition in PCOS. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1981;52:231
- 33-Barnes R, Mileikowsky GN, Cha KY et al : Effects of dopamine and metoclopramide in PCOS. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1986;63:506
- 34-Rasmussen DD, Liu JH, Wolf PL, Yen SSC : GNRH neurosecretion in the human hypothalamus: in vitro regulation by dopamine. *J.Clin Endocrinol.Metab.*1986;62:479
- 35-Barnes RB, Lobo RA : Central opioid activity in PCOD with and without dopaminergic modulation. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1985;61: 779
- 36-Givens JR, Wiedeman A, Anderson RN et al : β -endorphin and β -lipotropin levels in hirsute women: correlation with body weight. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1980;50:975
- 37-Worstman J, Wehrenberg WB, Gavin JR et al : Elevated levels of plasma β -endorphin and α -MSH in the PCOD. *Obstet.Gynecol.*1984: 63:670
- 38-Ruutiainen K, Erkkola R, Injala K : β -endorphin basal levels in hirsute women. *Europ.J.Obstet.Gynec.Reprod.Biol.*1985;20:373
- 39-Cumming DC, Reid RL, Quigley ME et al : Evidence for decreased endogenous dopamine and opioid inhibitory influence on LH secretion in PCOS. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*1984;20:643
- 40-Nappi C, Petraglia F, Cudemo V et al : Plasma β -endorphin

levels in obese and nonobese patients with PCOD. *Europ.J. Obstet. Gynec.Reprod.Biol.* 1989;30:151

- 41-Aleen PA, Eltabbakh GH, Omar RA et al : Ovarian follicular fluid β -endorphin levels in normal and polycystic ovaries. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 1987;156:1197
- 42-Chang RJ, Lauffer LR, Meldrum DR et al : Steroid secretion in PCOS after ovarian suppression by a long-acting GNRH agonist. *J. Clin.Endocrinol.Metab.* 1983;56:897
- 43-Lobo R, Goebelsmann U, Horton R : Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in PCOD. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1985;57:303
- 44-Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR et al : Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1981;53:412
- 45-Toscano V, Balducci R, Bianchi P et al : Ovarian 17-keto steroid reductase deficiency as a possible cause of PCOD. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 1990;71:228
- 46-Erickson GF, Hsueh AJ, Quigley ME et al : Functional studies of aromatase activity in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1979;49:514
- 47-Plymate SR, Matej LA, Jones RE et al : Inhibition of SHBG production in the human hepatoma cell line by insulin and prolactin. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1988;67:460
- 48-Shoupe D, Lobo R : Prolactin response after GNRH in the PCOS. *Fertil.Steril.* 1985;43:53
- 49-Carter JN, Tyson CE, Warre GL et al : Adrenocortical function in hyperprolactinemic women. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1977;45:973
- 50-Kayaalp CO : *Tıbbi Farmakoloji.* Ankara. Cilt 3 : 1989:2354
- 51-Brodoff BN, Bleicher SJ : *Diabetes Mellitus and Obesity.* Williams Wilkins. Baltimore. 1982
- 52-Kahn CR, White MF : The insulin receptor and the molecular mechanism of insulin action. *J.Clin.Invest.* 1988;82:1151
- 53-Flier JS, Kahn CR, Roth J : Receptors, antireceptor antibodies

and mechanisms of insulin resistance. *N. Engl. J. Med.* 1979;300:413

- 54-Yamamoto R, Shiba T, Tobek et al : Defect in Tyrosine Kinase Activity of the insulin resistance and acanthosis Nigricans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990;70:869
- 55-Peiris AN, Mueller RA, Struve MF et al : Relationship of androgenic activity to splanchnic insulin metabolism and peripheral glucose utilization in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987;64:162
- 56-Barbieri RL, Ryan KJ : Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans syndrome : A common endocrinopathy with distinct pathophysiological features. *Am J. Obstet Gynecol* 1983;147:90
- 57-Barbieri RL, Makris A, Randall RW et al : Insulin stimulates androgen accumulation incubation of ovarian stroma from women with hyperandrogenism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986;62:904
- 58-Moller DE, Flier JS. Detection of an alteration in the insulin-receptor gene in a patient with insulin resistance, acanthosis nigricans and the polycystic ovarysyndrome (type A insulin resistance). *N. Engl. J. Med.* 1988;319:1526
- 59-Yoshimasa Y, Seino S, Whittaker J, et al : Insulin resistance diabetes due to a point mutation that prevents insulin proreceptor processing *Science.* 1988;240:784
- 60-Kadawaki T, Berins C, Cama A et al : To mutant alleles of the insulin receptor gene in a patient with extreme insulin resistance. *Science* 1988;240:787
- 61-Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL et al : Insulin resistance in nonobese patients with PCOD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983;57:356
- 62-Jialal I, Naiker P, Reddi K et al : Evidence for insulin resistance in nonobese patients with PCOD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1987;64:1066
- 63-Nagamani M, Dinh TV, Kelder ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986;154:384
- 64-Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N et al : Persistence of insulin resistance polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil. Steril.* 1986;45:327

- 65-Pasquali R, Fabbri R, Ventroli S et al : Effect of weight loss and antiandrogenic therapy on sex hormone blood and insulin resistance in obese patients with polycystic ovaries. *Am.J. Obstet.Gynecol.* 1986:154:139
- 66-Pepper GM, Poretsky L, Gabrilove L et al : Ketoconazole reverses hyperandrogenism in a patient with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1987:65:1047
- 67-Smith S, Ravnikar VA, Barbieri RL : Androgen and insulin responses to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil.Steril.* 1987:48:72
- 68-Nestler JE, Barlaschini CO, Matt DW et al : Suppression of insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with PCOS. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1989:68:1027
- 69-Stuart CA, Prince MJ, Peters EJ et al : Hyperinsulinemia and hyperandrogenism: *Invivo* androgen response to insulin infusion. *Obstet.Gynecol.* 1987:69:921
- 70-Dunaif A, Graft M : Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistance women with the polycystic ovary syndrome. *J.Clin.Invest.* 1989:83:23
- 71-Pasquali R, Antenucci D, Casimiri F et al : Clinical and hormonal characteristics of obese and amenorrheic hyperandrogenic women, before and after weight loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1989:68:173
- 72-Givens JR, Kurtz BR, Kitabchi AE et al : Reduction hyperinsulinemia and insulin resistance by opiate receptor blockade in the polycystic ovary syndrome with acanthosis nigricans. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1987:64:377
- 73-Poretsky L, Smith D, Seibel M et al : Specific insulin binding sites in human ovary. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1984:59:809
- 74-Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M et al : Distribution and characterization of insulin and IGF1 receptors in normal human ovary. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1985:61:29
- 75-Jarrett JC, Ballijo G, Tsibris JCM et al : Insulin binding to human ovaries. *J.Clin.Endocrinol.* 1985:60:460
- 76-Poretsky L, Bhargava G, Kalin MF et al : Regulation of insulin

- receptors in the human ovary : Invitro studies.J.Clin. Endocrinol.Metab.1988:67:774
- 77-Nagamani M, Stuart CA : Specific binding sites for IGF1 in the ovarian stroma of women with PCOD and stromal hyperthecosis Am.J.Obstet.Gynecol.1990:163:1192
- 78-Erickson GF, Garzo VG, Magoffin DA : IGF1 regulates aromatase activity in human granulosa and granulosa luteal cells J.Clin.Endocrinol.Metab.1989:69:716
- 79-Seibel MM : Infertility : A Comprehensive Text.Appleton Lange 1990
- 80-Van Hauten M, Posner BI, Kopriwa BW et al : Insulin binding sites localize to nerve terminals in rat median eminence and arcuate nucleus.Science.1980:207:1081
- 81-Şenocak M : Tıbbi İstatistik : Genel Kavramlar-Uygulama Modelleri.Istanbul.1986
- 82-National Diabetes Data Group : Classification and Diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance.Diabetes 1979:28:1039
- 83-Nestler JE, Powers LP, Matt DW et al : A direct effect of hyperinsulinemia on serum SHBG levels in Obese Women with the PCOS.J.Clin.Endocrinol.Metab.1991:72:83
- 84-Nestler JE, Clore JN, Blackard WG : The central role of obesity(hyperinsulinemia) in the pathogenesis of the PCOS.Am. J.Obstet.Gynecol.1989:161:1095
- 85-Dunaif A, Mandeli J, Fluhr et al : The impact of obesity and chronic hyperinsulinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome.J.Clin. Endocrinol.Metab.1988:66:131
- 86-Falcone T, Finegut DT, Fanthus IG et al : Androgen response endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women.J.Clin.Endocrinol.Metab.1990:1653:1657
- 87-Herbert CM, Hill GA, Diamond MP : The use of the intravenous glucose tolerance test to evaluate nonobese hyperandrogenemic women.Fertil.Steril.1990:53:647

- 88-Dunaif A, Segal KR, Futterweit W et al : Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary sendrome.Diabetes.1989:38:1165-74
- 89-Givens JR, Anderson RN, Unstot ES et al : Clinical findings and hormonal responses in patents with polycystic ovarian disease with normal versus elevated LH levels.Obstet Gynecol. 1976:47:388
- 90-Berger MJ, Tymor ML, Patton WC : Gonadotropin levels and secretary patterns in patents with typical atypical polycystic ovarian disease.Fertil.Steril.1975:23:319
- 91-Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA : Insulin resistance in polycystic ovary sendrome.Am.J.Obstet.Gynecol.1983:147:588
- 92-Wildt L, Marshall G, Knobil E : Experimental induction of puberty in the infantile female rhesus monkey.Science 1980:207: 1373
- 93-Shoupe D, Lobo RA : The influence of androgens on insulin resistance.Fertil.Steril.1984:41:385
- 94-Tiitinen A, Pekonen F, Stenman UH et al : Plasma androgen and estradiol during orla glucose tolerance test in patients with polycystic ovaries.Hum.Reprod.1990:5:242
- 95-Stuart LA, Nagamani M : Insulin infusion acutely augments ovarian androgen production in normal women.Fertil. Steril. 1990: 54:788
- 96-Jialal SM, Norman RJ, Naidoo C et al : Insulin and C-peptid secretion in non-obese patients with PCOD.Horm.Metab.Res. 1989:21 502

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi