

Polikistik Over Sendromunda İnositolün

Emre YALÇIN¹

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda anovulatuvar semptomların ve hiperandrojene-minin büyük kısmından sorumludur ve PKOS üreme ve genel sağlık üzerine etkileri çok fazla olan bir endokrinolojik hastalıktır (1). Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadın-ların %25'ini etkileyen en yaygın endokrinolojik bozukluk olarak kabul edilmektedir (2,3). Genel-likle kronik oligo veya anovülasyon (genellikle oligo veya amenore olarak kendini gösterir) ve hiperandrogenizm durumuyla karakterize edilir ve bu durum yüksek serum luteinize edici hor-mon (LH) seviyelerinden ve bunun sonucunda LH ile folikül uyarıcı hormon (FSH) arasındaki oranın değişmesinden kaynaklanır (4,5,6,7,8).

PKOS, insülin direnci (İD), dislipidemi, en-dotel disfonksiyonu ve sistemik inflamasyon gibi uzun vadeli metabolik anormalliklerle de ilişkili heterojen bir hastalıktır ve PKOS hastası kadınlar sağlıklı kadınlara göre daha erken kardiyovaskü-ler riske yatkın hale gelirler.

PKOS'un değerlendirilmesi ve yönetimi için 2003 yılında Rotterdam'da toplanan ESH-RE (European Society for Human Reproducti-

on and Embryology)/ASRM (American Society for Reproductive Medicine) konferansında be-lirlenen tanı kriterlerinden yararlanılabilece-ği bildirilmiştir ve PKOS tanısı için Rotterdam Kriterleri oluşturulmuştur. Bu kriterler kronik oligo-anovülasyon, ultrason muayenesinde poli-kistik overler ve akne, androjenik alopesi ve hirsutizm içeren hiperandrogenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) dir. Bu üç kriterden ikisi PKOS ta-nısı için yeterli bulunmuştur(9). Buna göre, dört farklı PKOS hasta grubu tanımlanmıştır:

- » Kronik ovulatuvar bozukluk, hiperandroje-nizm ve polikistik over;
- » Kronik ovulatuvar bozukluk ve hiperandroje-nizm;
- » Hiperandrogenizm ve polikistik over;
- » Kronik ovulatuvar bozukluk ve polikistik over.

2018 de ESHRE ve ASRM nin ortaklık ettiği '2018 Uluslararası kanıta dayalı PKOS değerlen-dirme ve yönetim rehberi (2018 PKOS Rehbe-ri)' yayınlanmıştır ve PKOS tanısına bir takım yenilikler getirilmiştir ve Rotterdam kriterleri detaylandırılmıştır.

PKOS kadınlarda neden olduğu endokrin bo-zuklukların yanında birçok metabolik hastalık ile

¹ Uzm. Dr., İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Ege Doğumevi, Perinatoloji Kliniği, dremreyalcin23@gmail.com, ORCID iD: 0000-0001-7088-6749

Olivia M ve arkadaşları tarafından yapılan yeni bir çalışmada MI'ya dirençli hastalarda MI'nın plazma seviyelerinde artış görülmemiştir, bu da yanıt vermeyenlerde MI biyoyararlanımının rolü hakkındaki soruyu gündeme getirmektedir. MI biyoyararlanımı, intestinal emilim, plazmadan dokulara taşınma, endojen sentez ve katabolizma, böbreklerden atılım gibi birçok farklı faktörden etkilenmektedir. MI'ye dirençli hastalarda, monoterapi ile yumurtlama sağlanamazsa, klomifen, rFSH, lactalbümin gibi birkaç farklı ajan eklenebilir (37).

Klomifen sitrat, folikül uyarıcı hormonun (FSH) salgılanmasında artışa neden olan negatif geri besleme mekanizmasını bloke eden bir östrojen reseptör modülatörüdür. Kamenov Z. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MI'ya dirençli hastalar (%38,3) sonraki üç döngü boyunca MI ve klomifen sitrat kombinasyonu ile tedavi edilmiş ve bu kombinasyonla 18 hastanın 13'ü (%72,2) yumurtlamış, beşi (%10,6) ise yumurtlayamamıştır. Yumurtlayan 13 kadından altısı (tüm kadınların %42,6'sı veya %12,8'i) hamile kalırken yedisi (tüm kadınların %53,8'i veya %14,9'u) hamile kalmamıştır. Yazarlar, MI tedavisinden sonra yumurtlamayan veya gebe kalmayan hastalarda klomifen sitrat ile kombinasyonun yumurtlama/gebelik hedefine ulaşmak için yararlı olabileceği sonucuna varmışlardır.

Raffone E. ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada MI ile tedavi edilen ve gebelik elde edemeyen hastalar (n = 38) MI kullanımına devam etmiş ve en fazla üç deneme için rekombinant FSH ile ovülasyon indüksiyonu uygulanmıştır. Menstrüel siklusun ikinci gününden itibaren kademeli bir rejimle başlayan çok düşük dozlu bir protokol (37,5 U/gün) seçilmiştir. Toplam 11 kadında (%28,9) gebelik meydana gelmiştir. Bu gebeliklerin sekizi MI'ye dirençli hastalarda (n = 17), üçü ise sadece MI ile ovülasyonun yeniden sağlandığı grupta meydana gelmiştir (38).

SONUÇ

Son yıllarda üzerinde sıklıkla durulan ve ilgi çeken inositollerle ilgili gittikçe artan miktarda çalışmalar devam etmektedir. Sonuç olarak myoinositol ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda PKOS tedavisinde MI uygulamasının insülin duyarlılığında artış, kan şekeri regülasyonuna yardımcı olması yanında serum androjen düzeyinde azalma sağladığı, bunun sonucunda ise ovülasyonun olumlu yönde etkilendiği bildirilmiştir. Yardımcı üreme teknikleri üzerine olan etkileri incelediğinde de gerek ovaryan stromal kan akımları gerekse gebelik elde etme başarısı açısından sonuçlar olumlu olarak izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):18-23.
2. Papaleo, E.; Unfer, V.; Baillargeon, J.P.; De Santis, L.; Fusi, F.; Brigante, C.; Marelli, G.; Cino, I.; Redaelli, A. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: A novel method for ovulation induction. *Gynecol. Endocrinol.* 2007, 23, 700-703. [Google Scholar] [CrossRef]
3. Barnard, L.; Ferriday, D.; Guenther, N.; Strauss, B.; Balen, A.H.; Dye, L. Quality of life and psychological wellbeing in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2007, 22, 2279-228.
4. Stein, I.; Leventhal, M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1935, 29, 181-191.
5. Conway, G.; Dewailly, D.; Diamanti-Kandarakis, E.; Escobar-Morreale, H.F.; Franks, S.; Gambineri, A.; Kestimir, F.; Macut, D.; Micic, D Pasquali, R.; et al. The polycystic ovary syndrome: A position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur. J. Endocrinol.* 2014, 171, 1-29.
6. Dunaif, A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.* 1997, 18, 774-800.
7. Morin-Papunen, L.C.; Vauhkonen, I.; Koivunen, R.M.; Ruokonen, A.; Tapanainen, J.S. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 2000, 15, 1266-1274.
8. Diamanti-Kandarakis, E.; Alexandraki, K.; Piperi, C.; Protogerou, A.; Katsikis, I.; Paterakis, T.; Lekakis, J;

- Panidis, D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.* 2006, 36, 691–697.
9. McLuskie, L.; Newth, A. New diagnosis of polycystic ovary syndrome. *BMJ* 2017, 12, 356:i6456.
 10. Daughaday, W.H.; Larner, J.; Hartnett, C. The synthesis of inositol in the immature rat ANC chick embryo. *J. Biol. Chem.* 1955, 212, 869–875.
 11. Laganà, A.S.; Garzon, S.; Casarin, J.; Franchi, M.; Ghezzi, F. Inositol in polycystic ovary syndrome: Restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol. Metab.* 2018, 29, 768–780. [Google Scholar] [CrossRef]
 12. Unfer, V.; Facchinetti, F.; Orrù, B.; Giordani, B.; Nestler, J. Myo-inositol effects in women with PCOS: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr. Connect.* 2017, 6, 647–658. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
 13. Pundir, J.; Psaroudakis, D.; Savnur, P.; Bhide, P.; Sabatini, L.; Teede, H.; Coomarasamy, A.; Thangaratinam, S. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2018, 125, 299–308.
 14. Fruzzetti F, Benelli E, Fidecicchi T, Tonacchera M. Clinical and metabolic effects of alpha-lipoic acid associated with two different doses of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol* 2020:2901393
 15. Bizzarri M, Fuso A, Dinicola S, Cucina A, Bevilacqua A. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of inositol (s) in health and disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(10):1181-96
 16. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of inositol (s) in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2016:1849162.
 17. Nordio M, Proietti E. The combined therapy with Myo-inositol and D-chiroinositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to Myo-inositol supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(5):575-581.
 18. Barker CJ. *Inositol Phosphates and Lipids: Methods and Protocols.* New York, Humana Press; 2012.
 19. Galletta M, Grasso S, Vaiarelli A, Roseff SJ. Byebye chiro-inositol-Myoinositol: true progress in the treatment of polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(10):1212-1214.
 20. Seo MD, Enomoto M, Ishiyama N, Stathopoulos PB, Ikuura M. Structural insights into endoplasmic reticulum stored calcium regulation by inositol 1,4,5- trisphosphate and ryanodine receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- Molecular Cell Research* 2014 [E-pub ahead of print], doi:10.1016/j.bbamcr.2014.11.023.
 21. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, et al. Myoinositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecological Endocrinology* 2007;23(12):700-703
 22. D'Souza K, Epand RM. Enrichment of acyl chains in the lipids of the phosphatidylinositol cycle. *Biochim Biophys Acta* 2014;1838(6):1501-1508.
 23. Genazzani AD, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O. Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):114-9
 24. Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2011;15(5):509- 14
 25. Frary JM, Bjerre KP, Glintborg D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Minerva Endocri*
 26. Ozay AC, Emekci Ozay O, Okyay RE, Cagliyan E, Kume T, et al. Different Effects of Myoinositol plus Folic Acid versus Combined Oral Treatment on Androgen Levels in PCOS Women. *Int J Endocrinol.* 2016;2016: 3206872
 27. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;11: CD003053.
 28. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, et al. Ovulation induction with myoinositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:131- 5. [Crossref] [PubMed]
 29. Rolland AL, Peigné M, Plouvier P, Dumont A, Cattaui-Jonard S, Dewailly D. Could myo-inositol soft gel capsules outperform clomiphene in inducing ovulation? Results of a pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(2 Suppl):10-14.
 30. Emekçi Özay Ö, Özay AC, Çağlıyan E, Okyay RE, Gülekli B. Myo-inositol administration positively effects ovulation induction and intrauterine insemination in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled, randomized trial. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(7):524-8. [Crossref] [PubMed]
 31. Chiu TT, Rogers MS, Britton-Jones C, et al. Effects of myo-inositol on the invitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod* 2003;18:408-16.
 32. Bhide P, Pundir J, Gudi A, Shah A, Homburg R, Acharya G. The effect of myoinositol/ di-chiro-inositol on markers of ovarian reserve in women with PCOS undergoing IVF/ICSI: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Apr 16.
 33. Cabrera-Cruz, H.; Oróstica, L.; Plaza-Parrochia, F.; Torres-Pinto, I.; Romero, C.; Vega, M. The insulin-sensitizing mechanism of myo-inositol is associated with AMPK activation and GLUT-4 expression in human endometrial cells exposed to a PCOS environment. *Am. J. Physiol. Metab.* 2020, 318, 237–248. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
 34. Artini, P.G.; Di Berardino, O.M.; Papini, F.; Genazza-

- ni, A.D.; Simi, G.; Ruggiero, M.; Cela, V. Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecol. Endocrinol.* 2013, 29, 375–379. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
35. Gerli, S.; Papaleo, E.; Ferrari, A.; Di Renzo, G.C. Randomized, double blind placebo-controlled trial: Effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2007, 11, 347–356. [Google Scholar]
36. Kamenov, Z.; Kolarov, G.; Gateva, A.; Carlomagno, G.; Genazzani, A.D. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 2015, 31, 131–135. [Google Scholar] [CrossRef]
37. Oliva, M.M.; Buonomo, G.; Calcagno, M.; Unfer, V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J. Ovarian Res.* 2018, 11, 38. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]
38. Conway, G.S.; Honour, J.W.; Jacobs, H.S. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: Clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin. Endocrinol.* 1989, 30, 459–470. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed]