

**T.C.  
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA SERUM ADİPONEKTİN  
SEVİYELERİ VE BU SEVİYELERİN LİPİD PROFİLİ, İNSÜLİN REZİSTANSI,  
BİYOKİMYASAL VE HORMONAL PARAMETRELERLE KORELASYONU**

**TEZ YÖNETİCİSİ  
DOÇ. DR. AYHAN COŞKUN**

**DR.SEMİH YANCAR  
UZMANLIK TEZİ**

**KAHRAMANMARAŞ-2011**

## ÖNSÖZ

Tüm uzmanlık eğitimim süresince ve tezin yapım aşamasında desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Ayhan Coşkun'a teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim süresince bütün bilgi birikimi ve deneyimlerini tarafıma aktaran değerli hocalarım Doç. Dr. Gürkan Kıran, Doç. Dr. Hakan Kıran ve Yrd. Doç. Dr. Deniz Cemgil Arıkan 'a teşekkür ederim.

Her zaman olduğu gibi hayatımın tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince desteklerini esirgemeyen sevgili ailem ve değerli eşime teşekkür ederim.

DR.SEMİH YANCAR

## İÇİNDEKİLER

1- GİRİŞ VE AMAÇ	4
2- GENEL BİLGİLER	4-20
2.1 Polikistik Over Sendromu	4-17
2.2 Adipoz Doku Özellikleri ve Endokrin Fonksiyonları	17-18
2.3 Adiponektin	18-20
3- GEREÇ VE YÖNTEM	20-22
4- BULGULAR	22-25
5- TARTIŞMA	26-32
6- KAYNAKLAR	33-43
7- ÖZET	44
8- İNGİLİZCE ÖZET	45

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS) tanı kriterleri ve farklı popülasyonlarda sıklığı değişiklik göstermesine rağmen üreme çağı kadınlardaki en sık rastlanan endokrinolojik bozukluktur. Sendrom, klinikte karşımıza sıklıkla oligo-anovulasyon, hirsutizm, akne, infertilite, disfonksiyonel uterin kanama yakınmaları ile çıkar. Son yıllarda etyopatogenezinde insülin direncinin rolü ortaya konmuş ve uzun dönemde obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi sağlık riskleriyle ilişkili bulunmuştur (1). Hastaların PCOS semptomlarıyla ilk karşılaşması ve tıbbi yardım araması genellikle adolesan yaşlarda olmaktadır.

Adiponektin insülin sensitize edici, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan yağ doku hücrelerinden salgılanan bir plazma proteinidir. Düşük adiponektin düzeyleri ileride metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. Genel populusyonda insülin direnci ile ilişkisi ve obezite arttıkça adiponektin düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Obezite olmadan insülin direnci gösteren bir grup olan PCOS'lu kadınlardaki adiponektin düzeylerini ve farklı parametrelerle ilişkisini inceleyen çalışmaların sendromun etyopatogenezinin anlaşılmasına katkısı bulunmaktadır. Biz çalışmamızda PCOS'lu hastalarda adiponektin seviyelerinin; lipid profili, insülin direnci, biyokimyasal ve hormonal parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Polikistik over sendromu

PCOS araştırmacılar tarafından çok çeşitli tanımlamaları yapılan ve literatürde bir konsensusa varılamamış; bu sebeple etyolojisi, genetik alt yapısı, tedavi yöntemleri ve sekelleri konusunda tartışmaların halen devam ettiği bir sendromdur.

İlk kez 1935 yılında Irving F.Stein ve Micheal L. Leventhal , «Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries» başlıklı makalelerinde anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlar ve bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi ettiklerinde semptomların gerilediğini görmüşlerdir. Bu bulgulara dayanarak hastalığın, overin yüzeyindeki tunika tabakasının kalınlaşmasına bağlı olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda bu konuda yapılan birçok çalışma sonucunda PCOS metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir (1-3).

Genel kabul, PCOS'ta klinik tablonun semptomlar ve bulgular topluluğundan oluşması sebebiyle hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılmasıdır. Semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır. Tanı kriterlerinin net tanımlanmış olması bilimsel çalışmalarda bilginin paylaşılabilmesi açısından olduğu kadar klinikte de önemlidir.

Bir hastaya PCOS tanısı konulması, hastada infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, endometriyum kanseri, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve muhtemelen kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı anlamına gelir (4).

PCOS, birçok değişken noktadan başlatılabilecek bir kısır döngünün sonucudur. Siklusun herhangi bir döneminde oluşan fonksiyon değişikliği de aynı sonucu doğurmaktadır. Son çalışmalarda yalnızca belli kriterlere uyan hastalar bu gruba alınmıştır. Bu da oldukça heterojen bir klinik popülasyonun yalnızca belli alt gruplarının tanımlanmasına neden olmaktadır (5,6).

### **2.1.1 TANI**

PCOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanan bir endokrin patolojidir. 1990 yılında National Institute of Health (NIH) Konferansı'nda PCOS, açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır.

Buna karşılık 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 yılındaki NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile sendrom tanısının konulması önerilmiştir (Tablo 1) (6).

Ancak the Androgen Excess Society (AES)'nin 2006 yılında yayınladığı bir konsensus raporunda 1990 NIH kriterlerinin modifiye edilerek kullanılması önerilmektedir. Burada NIH kriterlerinde olduğu gibi hiperandrojenizm PCOS için olmazsa olmaz kabul edilmektedir. Polikistik over (PCO) görüntüsü ise ovaryan disfonksiyon grubu içinde değerlendirilmekte ve hiperandrojenizm olmadan PCOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 1) (4).

Tablo 1. PCOS tanı kriterleri.

<b>1990 NIH tanı kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kronik anovülasyon ve</li><li>• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve</li><li>• Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi</li></ul>
<b>2003 Rotterdam tanı kriterleri*</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Oligo-anovülasyon</li><li>• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları</li><li>• PCO görüntüsü</li></ul>
<b>2006 Androgen Excess Society tanı kriterleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hiperandrojenizm ve</li><li>• Ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PCO görüntüsü) ve</li><li>• Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi</li></ul>

\* Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca androjen fazlalığı yapan diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

### **2.1.2 PREVALANS**

Hangi tanımlama kriteri kullanılırsa kullanılsın PCOS fertil çağıdaki kadınların en sık rastlanan endokrin hastalığıdır. Prevalans %4-9 olarak verilmektedir (10). Fertil popülasyonda ultrasonografide (USG) PCO morfolojisine rastlanma prevalansı ise %21-22 olarak verilmektedir. Yani her beş kadından birinde USG’de PCO görülmektedir. Sendromun prevalansı toplumlara ve kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. Erişkin kadınlarda %3 ile %23 arasında bildirilmiştir (11).

PCOS’ lu kadınlarda en sık bildirilen semptom anovülasyona bağlı menstruel düzensizliğin olmasıdır. Balen ve ark.nın yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada 1871 PCOS’lu kadının %30’unun düzenli adet gördüğü, %50’sinin oligomenore, %20’sinin amenore yakınması olduğu bildirilmiştir (12).

Anovulasyonu etkileyen nedenlerden biri olan obezite, periferik östrojen ve pankreatik insülin üretiminin artması sonucunda, artan LH düzeyleri aracılığı ile folikül maturasyonunun bozulmasına bağlı anovulasyonu arttırır (13).

Anovulasyonu olan kadının düzenli adet görmesi pek olası değildir. Fakat anovulasyonu araştıran bir çalışmada, hiperandrojenemisi olan ve düzenli adet gören kadınlarda bu oran %21 olarak bildirilmiştir (14).

Yapılan bir çalışmada endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların %75'inde, amenoresi olan hastaların ise %30'unda ultrasonografik olarak PCO görünümü saptanmıştır. Bu kadınların %60'ında hirsutizm mevcut olup, hastaların %90'ında ise LH ve /veya serum androjen değerleri yüksek bulunmuştur (17). Benzer başka bir çalışmada ise, PCOS tanısında ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgularla tanı konulmuştur. Çalışmada oligomenoresi olan hastaların %90'ında, amenoresi olanların %37'sinde, genel olarak da anovulatuvar infertilitesi olanların %73'ünde PCOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı uyumluluk göstermiştir (18).

Hiçbir jinekolojik yakınması olmayan gönüllü 257 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %22'sinde ultrasonografik olarak PCO saptanmış; klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Adet düzensizliği, USG'de PCO saptanan kadınların %75' inde saptanırken, overleri normal olan kadınların ise sadece %1'inde saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG'de PCO saptanan kadınların yaklaşık %94'ünde, PCOS göstergesi olan en az bir semptom veya bulguya rastlanmıştır (19).

Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenemi olup akne veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak PCO sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG'de PCO saptanan hastaların PCOS' lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır (20).

Anovulasyonu olan bir hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir. Dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenemi olan ve USG'de PCO saptanan hastaları PCOS'un bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür.

### 2.1.3 PCOS Etyolojisi ve Patogenezi

PCOS reproduktif çağda en sık görülen endokrinopati olmasına ve pek çok çalışmaların da hedefi olmasına rağmen etyolojisi hala net olarak anlaşılamamış bir durumdur. Yapılan çalışmalar PCOS'lu overlerin teka hücrelerinin normal teka hücrelerinden daha fazla miktarlarda androjen salgıladığını göstermiş ve dolayısıyla PCOS' da intrinsik bir anormalliğe dikkat çekmiştir. PCOS, genetik yatkınlık ve çevresel (başlıca nutrisyonel) risk faktörlerinin kombine etkisiyle tetiklenen heterojen, kompleks bir metabolik sendromdur. PCOS'a sebep olan genetik ve post-konsepsiyonel mekanizmalar net olarak ortaya konulamamış olup, bu konu üzerinde çalışmalar halen devam etmektedir. PCOS'un genetik altyapısında çalışılan genler daha çok androjen ve insülin üretimiyle, insülin salınımı etkisinde rolü olan genlerdir. PCOS olgularında gözlenen ovaryan hiperandrojeneminin otozomal dominant geçişli olduğu ileri sürülmektedir.

PCOS olgularında antral folikül gelişiminin 5-10mm safhasında durakladığı bilinmektedir. Folikulogenezdeki problem folikül gelişiminin erken evrelerinde, preantral gelişim döneminde ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde folikulogenezin folikül stimülan hormonun (FSH) primer etkisinden bağımsız olduğu bilinmektedir. Bu dönemde etkin olan faktörün ovaryan mikroçevrede yer alan parakrin ve otokrin faktörler olduğu düşünülmektedir. Büyüme uyarıcı faktörler, transforme edici büyüme faktörleri (TGF- $\beta$ ), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi pek çok faktörün erken folükül gelişimi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Ovaryan androjen üretimindeki artışa paralel olarak östrojen yapımında da artış kendini göstermektedir.

Ovulatuvar PCOS olguları ve normal olgulara oranla anovulatuvar PCOS olgularında granuloza hücrelerinden daha fazla miktarda östradiol salgılandığı bildirilmektedir. Mikroçevredeki bu değişikliklerde etken faktörün lüteinizan hormon (LH) fizyolojisindeki farklılık olduğu düşünülmektedir. PCOS olgularında LH'nin pulsatil salınımının bozulduğu ve tonik bir yükseklik gözleendiği bilinmektedir. LH'nin erken foliküler gelişim evresinde mikroçevrede yol açtığı değişikliğin, folikül gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve gelişimde prematür arreste yol açtığı düşünülmektedir. LH'nin bu etkisine insülin ve IGF mekanizmasındaki değişikliklerin de katkıda bulunduğu gösterilmiştir.

Obez PCOS olgularında hiperinsülinemi, patogeneizde önemli rol oynar. Obezitedeki insülin rezistansının mekanizması açık değildir. İnsülin, overdeki androjen sensitivitesinin



kilit enzimi olan P450 sitokrom enziminin aktivitesini artırarak androstenedion ve testosteron salınımını artırır. Yüksek seviyelerdeki insülin, teka hücrelerindeki IGF-1 reseptörlerine bağlanır. IGF-1, teka hücrelerinin LH'ya olan androjen cevabını artırır. Bunun yanı sıra insülin karaciğerde seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve IGF-1 bağlayıcı protein sentezini azaltır. Böylece bir yandan androjen sentezi artarken, diğer tarafta dolaşımdaki serbest androjenlerin bağlayıcı proteinler tarafından kontrolü baskılanır. Sonuçta hiperandrojenemi bir kısır döngü içerisine girer.

#### **2.1.4 PCOS tanı ve bulguları**

PCOS, klinik ve biyokimyasal özellikleri değerlendirildiğinde heterojendir ve olgularda geniş bir semptomlar ve bulgular spektrumu gözlenmektedir.

##### **2.1.4.1 Klinik bulgular**

PCOS'un tanısı uzun yıllar yalnızca klinik bulgulara dayanarak yapılmıştır. Bu alanda yapılan araştırmalar sayesinde tanı kriterleri arasına özellikle kliniği tipik olmayan vakaları daha iyi tanımlamaya olanak veren iki temel tanı kriteri daha eklenmiştir. Bunlar biyokimyasal parametreler ve overin ultrasonografik özellikleridir. Normal menarşi takiben aşırı tüylenme başlanması, kilo artışı ve bunu takiben düzensiz menstrüel sikluslar çoğunlukla rastlanan öyküdür.

PCOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (21,22).

##### **2.1.4.1.1 Oligo-amenore**

Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Bununla birlikte %20 vakada düzenli adetler görülebilmekteyken, %30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. 2003 Rotterdam kriterlerine göre yılda 6 veya daha az adet görme oligoamenore olarak kabul edilmektedir.

#### **2.1.4.1.2 Hirsutismus**

Hirsutismus genetik ve çevresel faktörlerle değişkenlik gösterdiğinden değişik etnik gruplarda görülmeyebilir. Hirsutismus olgularının %90'ında sebep PCOS'dur. Hirsutismus sadece kan androjen seviyelerinin yüksekliğine bağlı olmayıp, kıl foliküllerinin androjenlere genetik olarak duyarlılığın artmasıyla da ilişkilidir. Bu sebeple anovulatuvar, hiperandrojenemik kadınların bazılarında hirsutismus görülmeyebilir.

Anovulatuvar kadınların %70'inde kozmetik olarak sorun oluşturan hirsutismus yakınması söz konusudur. Hirsutismus varlığında mevcut bulguların subjektif olarak değerlendirilmesi yerine Ferriman Gallway skoru gibi objektif skorlama sistemlerinin kullanılması faydalıdır (23).

Ferriman Gallway skoru ile vücudun 9 bölgesinde kıl dağılımı şiddetine göre 1'den (hafif) 4'e (şiddetli) kadar skorlama yapılır ve toplam skor 8 ve üzerinde ise hirsutismus tanısı konur.

#### **2.1.4.1.3 Akne ve Alopesi**

Yağlı cilt ve akne bir hiperandrojenemi bulgusu olup obez kadınlarda daha sıktır. Ancak hiperandrojeneminin en önemli bulgusunun hirsutizm olduğu unutulmamalıdır.

#### **2.1.4.1.4 Ultrasonografik olarak PCO morfolojisi**

İlk olarak Adams tarafından tanımlanmıştır (24). Buna göre overin herhangi bir planında genelde periferik (subkortikal) yerleşimli olan fakat bazen de rastgele dağılım gösteren her bir overde 12 veya daha fazla 2-9mm çapında folikül bulunması ve /veya over hacminin 10cm<sup>3</sup>'ün üzerinde olması ve hiperekogen, büyük, santral stroma gözlenmesi olarak ifade edilmektedir (Resim 1). PCOS overleri bilateral olarak oldukça büyük izlenmektedir. PCOS olgularının foliküllerinin teka tabakaları belirgindir ve PCOS'da artmış androjenlerin kaynağını oluşturmaktadır.

Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıkça, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır (25).

## Resim 1



Robert J Norman, Ruijin Wu and Marcin T Stankiewicz. Polycystic ovary syndrome. MJA 2004; 180: 132–137.

Polikistik overde antral foliküllerin yanında preantral folikül sayısı da artmıştır. Tipik over morfolojisinde ifade edilen stromal belirginleşme stroma hacminin kantitatif olarak belirlenmemiş olması nedeniyle eleştirilmektedir. Fakat artmış stroma hacmi önemlidir. İnsülin rezistansı, serum testosteron üretimi, hirsutismus ve vücut kitle indeksi (VKİ) ovarian hacim ve ekojenite ile korele bulunmuştur.

Artmış stromal hacim Adams tarafından stromanın hacminin tüm over hacminin %25'inden daha fazla olması şeklinde kabaca tarif edilmiştir (26). Bir başka tanımlamada stromal/total alan oranının 0.34'ün üzerinde olması olarak ifade edilmektedir. Normal menstruel düzeni olup ultrasonografide PCO morfolojisi gözlenen kadınların %90'ından fazlasında PCOS' un klinik ve biyokimyasal özelliklerinden biri tespit edilmiştir. Ovulatuvar fakat PCO görünümlü kadınlarda subfertiliteye ve düşüklere daha fazla rastlanmaktadır. Bu durumun artmış serum LH düzeyiyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir. Tipik ultrasonografik PCO görünümü olan fakat klinik veya biyokimyasal PCOS özelliklerinin gözlenmediği kadınların ise PCOS değil polikistik overleri olduğu söylenmelidir. Bu durum şimdiki bilgilerle herhangi bir tedavi gerektirmemekle birlikte, ileriki dönemlerde kilo alımı gibi tetikleyici bir faktör ile PCOS gelişme potansiyeli taşımaktadır.

USG'de sadece PCO görünümü mevcut iken, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlar teşhis için yeterli değildir. Çünkü USG'de PCO görünümü; androjen üreten tümörler, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi gibi nedenlerle oluşabilmektedir. Anovulatuvar kadınlarda PCO görünümü %75'tir (27,28). Sonuç olarak PCO görüntüsünün yalnızca bir belirti olduğu, bir hastalık olmadığı unutulmamalıdır (1).

#### 2.1.4.1.5 Obezite

Obezite de hirsutismus gibi genetik ve çevresel faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Yapılan çoğu çalışmada obezite ve PCOS arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır. VKİ arttıkça testosteron düzeylerinin de arttığı gösterilmiştir. Obezite PCOS'lu kadınlarda sık görülmekle birlikte genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir.

Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık (KVH) riski ile bağımsız bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. PCOS'lu kadınlarda android tipte obezite sıkça görülmektedir. Anovulasyonu ve PCOS'u olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (30). Obezite, normal ovulasyonu bozan üç değişiklik yapmakta olup, zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış.
2. Serbest estradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma.
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artış.

Kilonun kendisinden ziyade vücut yağ dağılımı (santral yağlanma; bel/kalça oranının 0.8'in üzerinde olması) daha fazla önem taşımaktadır. Obez PCOS olgularında kilo vermenin LH hipersekresyonunu azalttığı ve insülin rezistansını düzelttiği ifade edilmektedir. Obezitenin tanımlanmasında VKİ hesabından faydalanılır. VKİ vücut ağırlığının (kg), boy ölçümünün karesine (m<sup>2</sup>) bölünmesi ile hesaplanır.

$$VKİ(kg/m^2) = \text{Ağırlık}(kg) / \text{boy}^2(m^2)$$

VKİ' nin 25 ve üzerinde olduğu olgularda obeziteden bahsedilir. PCOS olgularının %45-60'ında obezite gözlenmektedir. VKİ ile infertilite, hirsutismus ve menstruasyon düzensizlikleri arasında yakın ilişki söz konusudur. Başlangıç kilosunun %5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenemi ve hiperinsülinemiye azaltmaktadır.

#### 2.1.4.1.6 İnfertilite/Subfertilite

PCOS anovulatuvar infertilitenin önde gelen sebebidir ve anovulatuvar infertilitenin %75'i PCOS'a bağlıdır. Bu hastalarda hiperinsülineminin ve yüksek LH, düşük FSH seviyelerinin anovulasyona neden olduğu bildirilmektedir. PCOS olgularında yapılan geniş bir çalışmada yüksek oranda primer (%46) ve sekonder (%26) infertilite tespit edilmiştir (31).

#### **2.1.4.1.7 Hiperprolaktinemi**

Serum prolaktin düzeyi PCOS olgularının %20-40'ında hafif olarak yüksek bulunsa da nonspesifik olduğundan tanımlamada bir bulgu olarak değerlendirilmemektedir.

#### **2.1.4.1.8 İnsülin rezistansı ve Hiperinsülinemi**

Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon mevcut olan olgularda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı altta yatan patoloji olabilmektedir ve bu olguların %40'ında OGTT ile glukoz intoleransı (bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM) gösterilmiştir. PCOS olgularında sıklıkla görülebilen insülin rezistansı ekstra-splanknik olduğundan açlık kan şekeri genelde normaldir (32). Bir çalışmaya göre PCOS reproduktif çağıdaki kadınların %5-10'unda görülmekte bu hastaların da %50-65'inde obezite, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) bulunmaktadır (15,16).

İnsülin metabolizması değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler öne sürülse de tarama amacıyla en pratik ve ucuz yöntem açlık kan şekeri örneğinde glukoz/insülin oranı hesaplamasıdır (33). Eğer bu oran 4.5'un altında ise insülin rezistansından bahsedilir. Ancak bu ölçümün diğer zahmetli testlerle farklılık gösterdiği ve bu sebeple rutinde kullanılamayacağı, onun yerine 2 saatlik OGTT' nin daha değerli olduğu ifade edilmektedir (34). PCOS tanısında insülin rezistansının ortaya konması çok önemli olmasa da tanının doğru konmasında, terapötik kararların alınmasında, gelişmelerin takibinde ve araştırma amacıyla kullanılabilir.

İnsülin rezistansı ve PCOS arasında iyi bilinen bir ilişki mevcuttur. Pankreasın  $\beta$  hücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alımını stimule eder. Hücreler insüline direnç gösterdiği zaman insülin direncinden bahsedilir. Pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanır ve sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar. İnsülin rezistansı, belirli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır. İnsüline yanıt olarak glukoz alımının olmaması, geçmişte sendrom X, günümüzde ise metabolik sendrom olarak adlandırılan sendromun önemli bir komponentidir. Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (35). İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır (36).

Hiperandrojenemik kadınlarda hiperinsülinemi tanısında öglisemik klemp tekniği kullanılmaktadır. Bu teknikteki amaç glukoz infuzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu

sabit bir normal glukoz düzeyi sağlamaktadır. Ortama insülin eklenerek hücrelere glukoz alımı ölçülmekte; daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu anlaşılmaktadır. Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir (37).

Hiperandrojenizm ile birlikte görülen periferik insülin direnci, insülin reseptör geninde mutasyonlar sonucunda gelişebilmektedir. Bu mutasyonlar hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmaya neden olmaktadır. Polikistik overli kadınlarda, periferik insülin direncinin reseptör kinazın aktivasyonundan sonraki bir etap olan tirozinin azalmış otofosforilasyonuna bağlı olduğunu düşündüren deneysel çalışmalar mevcuttur (38). Bu bulgu, reseptörlerin sayısı veya fonksiyonunda bir anormallik bulunmadığını düşündürmektedir. Glukoz transportunu sağlayan insülin uyarısındaki bozukluk muhtemelen reseptör sonrası bir probleme bağlıdır. Aynı klinik bulgular mevcut olan farklı hastalarda, insülin direnci için farklı nedenler mevcut olabileceği unutulmamalıdır.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (41).

Android obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu durumda yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha dirençli olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (39).

Vücutta merkezi (android) obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu belirlenmiştir ve bu iki parametre arasında ters orantı olduğu saptanmıştır (40).

Merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Başlangıç kilosunun %5'inden daha fazla

kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiği azaltmaktadır (42). Sonuç olarak insülin rezistansı PCOS'un patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır.

#### **2.1.4.2 Biyokimyasal parametreler**

PCOS aslında klinik bir tanıdır ve çok az sayıda laboratuvar tetkiki gerektirmektedir. Yapılan tetkiklerle PCOS'un diğer hastalıklardan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. İstenmesi gereken tetkiklerden DHEAS (Dihidroepiandrosteron sülfat) , 17 hidrokspirogesteron (17-OHP) , serum total testosteron (tT) seviyesi, tiroid stimulan hormon (TSH), triiyodotironin (sT3), serbest tiroksin (sT4), LH, FSH, prolaktin (PRL) ölçümleri yapılmalıdır. DHEAS ve tT ölçümlerinin primer amacı androjen üreten ovaryan veya adrenal kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir. PCOS' da adrenal hiperandrojenemi görülse de hiperandrojeneminin asıl kaynağı overlerdir.

Ultrasonografik olarak PCO olan kadınların %40-50'sinde serum LH düzeyleri ve %30-50'sinde serum testosteron düzeyleri artmış olarak tespit edilmiştir. Normal menstrüel düzeni olan kadınlarda menstrüasyon sırasında ve oligo-amenoreik kadınlarda herhangi bir zamanda alınan kanda artmış serum LH düzeyi tespit edilmesi PCOS tanısını düşündürür. Çünkü FSH düşük veya normal olduğunda buna sebep olacak başka bir durum söz konusu değildir. İleri sürülen LH/FSH oranının 2.5'in üzerinde olması tanıda çok önemsenmemektedir. Bazen FSH normal sınırının üst düzeyine yakın olabilmektedir. Laboratuvarlar arasındaki muhtemel farklılıklar nedeniyle yüksek LH ve testosteron düzeylerini sayısal olarak tanımlamak çok doğru değildir.

Yüksek androjen düzeyleri varlığında non-klasik adrenal hiperplaziyi ekarte edebilmek için foliküler faz 17-OHP ölçümü yapılmalıdır. Fakat bu durumla PCOS sıklıkla birliktelik göstermektedir. Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsutizmi olan bir kadın değerlendirilirken 21 hidrokstilaz eksikliği olan non-klasik konjenital adrenal hiperplaziyi (NKAH) ekarte etmek için 17 -OHP düzeyine bakılır. Sonuç 3 ng/ml'nin altında ise NKAH güvenilir şekilde ekarte edilir (50).

Serum total testosteronun 150 ng/dl altındaki düzeyleri ovaryan ve adrenal bir tümörü, hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan, fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda tT'un 60-80 ng/dl'nin üzerinde olması PCOS tanısında anlamlıdır. 200 ng/dl üzerindeki değerlerde adrenal tümör açısından inceleme yapılması

gerekmektedir. Ancak PCOS hastalarında 250 ng/dl'ye kadar testosteron yüksekliği görülebilir. 250 ng/dl'nin üzerindeki değerlerin adrenal tümör açısından pozitif prediktif değeri %9'dur (51).

DHEAS seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir. Çoğu laboratuvar 350 ng/dl üzerindeki değerleri yüksek olarak kabul etmektedir (52).

SHBG ve plazma serbest testosteron (sT) seviyeleri tanıda faydalıdır. Androjen fazlalığı olan kişilerde SHBG'ye daha az androjen bağlanmasından dolayı PCOS'da biyolojik olarak aktif sT ölçümünün daha faydalı olacağını söyleyenler vardır, ancak sT ölçümü daha pahalı bir yöntemdir. Androstenedion tanı açısından tT benzer özelliktedir. Ancak PCOS tanısında androstenedion kullanımına yönelik daha az bilgi vardır. Androstenedion; overler ve adrenal bez tarafından salgılanan androjendir. SHBG'e bağlanmadığı için tahmini total androjen düzeyini gösterir (53).

#### **2.1.4.2.1 PCOS'ta kullanılan İnsülin rezistansı tanı testleri**

##### **2.1.4.2.1.1 Açlık insülin**

Açlık insülin düzeyleri etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte, 13  $\mu$ U'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Yapılan bazı çalışmalarda açlık insülin değeri 24  $\mu$ U'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistant olarak kabul edilir (43). Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedir (44).

##### **2.1.4.2.1.2 Açlık glukoz / Açlık insülin oranı (FGIR)**

Açlık glukoz (AG) (mg/dl) / açlık insülin (AI) ( $\mu$ U/mL) oranı (fasting glucose insulin ratio- FGIR) 1998'den beri, PCOS olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen, gittikçe popülaritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır. Değer düştükçe insülin direncinin derecesi de artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PCOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (45). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0.33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşüktür.



### **2.1.4.2.1.3 Homeostatic Model Assesment (HOMA)**

HOMA indeksi= (açlık insülin X açlık glukoz)/ konstant olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa konstant 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, değer ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (46,47).

Bazı yayınlarda Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (48).

### **2.1.4.2.1.4 Ouantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)**

QUICKI=  $1/[\log(AI)+\log(AG)]$  olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifisite gösteren QUICK indeksinde standart değer belirlenememiştir, indeks halen değerlendirme aşamasındadır. İnsulin direnciyle ters orantılı olup değeri düştükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (49).

### **2.1.4.3 PCOS ve koruyucu hekimlik**

PCOS ile pek çok hastalık arasında bağlantı kurulmuştur. PCOS ile tip 2 DM, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, gestasyonel DM, endometriyal kanser, meme ve over kanseri arasında ilişki kurulmuş olması PCOS olgularının tanılarının mümkün olduğunca erken konulması gerektiğini gösterir. Bu da bu olguların ömür boyu yakın takibi açısından önemlidir.

## **2.2 Adipoz doku özellikleri ve endokrin fonksiyonları**

Yağ dokusu bağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20' sini, kadınlarda ise vücut ağırlığının % 20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Farklı yerleşim, renk ve patoloji gösteren “uniloküler” ve “multiloküler” olarak adlandırılan iki tip yağ dokusu vardır. Olgunlaşmış unilokuler yağ dokusu (sarı yağ dokusu) hücreleri, sitoplazmalarının ortasında bir tek sarı yağ damlacığı içerir ve nukleusu kenara itmiştir. Multilokuler yağ dokusu (kahverengi yağ

dokusu) hücrelerinin sitoplazmalarında ise çok sayıda lipid damlacığı ve kahverengi mitokondriler mevcuttur. Kahverengi rengi, içerdiği çok sayıda kan damarları ve mitokondrilerdeki renkli sitokromlardan kaynaklanır. Multilokuler yağ dokusu, vücudun her tarafına yayılmış unilokuler yağ dokusunun aksine vücudun belli yerlerinde toplanmıştır.

Adipoz doku geleneksel açıdan, içerdiği triaçilgliserollerin, gerektiğinde enerji amacıyla kullanılmak üzere depolandığı bir doku olarak tariflenmektedir. Adipoz doku organizmadaki en büyük enerji rezervuarıdır ve adipositler lipogenezis ve lipoliz oluşumu için gerekli tüm enzimleri içerirler.

Adipoz dokunun;

- Enerji depolama
- Yağda eriyen vitaminleri depolama
- Fiziksel koruma sağlama
- Termogenezis

fonksiyonlarına ek olarak, günümüzde adipositlerden ve adipoz stromal hücrelerden derive proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin yolla hem lokal hem de sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir.

Adipositlerden sentezlenen sitokinlerin homeostazisde, immun cevapta, vazoregulasyonda ve steroid metabolizmasında rol oynadığı bilinmektedir. Bu proteinlerin birçoğu yağ kütlesi depolanmasında artmaktadır ve obezitenin birçok morbiditesinden sorumludur. Bunlardan üçünün artmış aktivitesi (tümör nekrozis faktör, interlökin-6 ve rezistin) obezitede görülen artmış insülin rezistansının gelişiminde önemli rol oynar. Buna karşın adiponektin ve leptinde olduğu gibi diğer adipokinler iskelet kasındaki yağ asitlerinin beta oksidasyonunda stimulator etki yoluyla insülinin az kullanılmasına neden olurlar.

Adipositlerin diferansiyasyonu nükleer transkripsiyon faktörü, peroksizom proliferator activated receptor ile kontrol edilir. Enerji fazlalığı geliştiğinde tümör nekrozis faktör, anjiotensinojen ve rezistin gibi adipositlerden türeyen faktörlerle feedback yoluyla adiposit diferansiyasyonu ve lipid depolanması inhibe edilir.

## **2.3 ADİPONEKTİN**

Adiponektin, 1990'lı yılların ortalarında bağımsız dört grup tarafından farklı deneysel yaklaşımlar kullanılarak tanımlanmıştır. Saito ve ark. tarafından klonlanan ve GBP 28 (gelatin binding protein 28 gene) adı verilen adipoz doku spesifik genin daha önce Maeda ve ark.nca tanımlanan "adipose most abundant gene transcript (APM1)" ile aynı gen olduğu ve

adiponektin adı verilen proteinin mRNA'sını kodladığı bildirilmiştir. Bu yüzden literatürde adiponektin, GBP28, “adipocyte complement related protein 30 (ACRP30)”, AdipoQ, APM1 geni gibi değişik isimlendirmeler mevcuttur. En sık kullanılan isim adiponektindir (54-57).

APM1 geni 3q27 bölgesinde yer alır. APM1 3 ekzon ve 2 introndan oluşan 17 kb uzunluğunda bir genidir. APM1 içeren kromozom 3 bölgesi (3q27) aynı zamanda metabolik sendrom fenotipinde kuvvetli bir şekilde etkisi olan bir “Quantatif Trait Locus”(QTL) içermektedir. Dolaşımında trimer, dimer ve daha fazla multimerler şeklinde bulunabilir.

Sentezini indüklediği bilinen tek doğal madde IGF-I dir. Adipositler dışında kas hücreleri ve karaciğer hücreleri tarafından sentezlenebilir (58,59). Ayrıca farklı birçok reseptörü olduğu da bilinmektedir (60).

Adiponektin düzeylerinin biyokimyasal ölçümü mikro-ELISA yöntemi ile yapılmaktadır. Serum veya plazmada ölçüm yapılabilir. Ölçüm hemen yapılmayacağı durumlarda -20°C'nin altında sıkıca kapatılmış plastik tüplerde saklanabilir (61). Sabah veya akşam, aç veya tok yapılan ölçümler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (62). Ortalama düzeyi, sağlıklı kadınlarda erkeklerden yüksek bulunmuş ve düzeylerin yaşla korelasyonu gösterilmiştir. Kadınlardaki düzeyin menstrual siklusun günleriyle ilgisi gösterilememiştir (63). Anne sütünde plazmadan daha yüksek düzeylerde, yenidoğan kordon kanında erişkin plazma düzeyine göre 3-4 kat artmış miktarlarda tespit edilmiştir (64).

Yağ dokuda üretilmesi nedeniyle obezitede artması beklenirken, plazma adiponektinini ölçen kesitsel çalışmalarda obezite ile arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir (65).

Adiponektin düzeylerinin kardiyovasküler hastalık (66) ve insülin direnci (67) ile negatif korele olduğu gösterilmiştir. Ayrıca adiponektin geni kromozom 3p27 üzerinde lokalize edilmiştir ve bu bölgenin tip 2 diyabet ve obeziteye genetik yatkınlık ile ilgisi tespit edilmiştir (72). Adiponektinin insülin direncini düzeltici etkisi konusunda öne sürülen mekanizmalardan biri hormonun iskelet kaslarında serbest yağ asidi oksidasyonunu artırarak dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azaltmasıdır (73,74). Karaciğer üzerine etkisi ise serbest yağ asidi alımını azaltmaktır. Bu sayede karaciğerdeki trigliserid miktarını azaltarak insülin sensitivitesinde artışa yol açar ve glukoz salınımı azalır (75). Adiponektin ayrıca adenosin monofosfat ile indüklenen protein kinazı uyararak adipositlerde ve kaslarda glukoz alımını artırır (76,77).

Adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile korelasyonunun obezite veya yağ miktarı ile olan korelasyondan daha kuvvetli olduğu görülmüştür (68).

İnsülin direnci ile adiponektin arasındaki bağlantıyı gösteren bu çalışmalara bakıldığında adiponektin insülin direnci ve metabolik sendrom gelişmesine sebep olan bir mekanizma içinde yer alabileceği gibi, adiponektin salınımı insülin tarafından kontrol ediliyor olabilir; yani dolaşımdaki adiponektin sadece insülin direncini gösteren bir belirteç olabilir (69).

Yapılan çoğu hayvan çalışması adiponektin ve insülin direnci bulgularına ışık tutmaktadır. Obezite ve tip 2 diyabeti olan kemirgen çalışmasında adiponektin verilerek insülin direnci düzeltilmiştir (70). Genleri değiştirilerek adiponektini fazla üreten farelerde insülin direnci kaybolmuştur (71). Adiponektin üretimi genetik olarak engellenmiş farelerde artmış insülin direncinin yanı sıra yüksek TNF- $\alpha$  düzeyleri ve ateroskleroza yatkınlık görülmüştür (78,79).

Adiponektinin metabolik etkileri dışında antiinflamatuvar etkileri de vardır. Adiponektin myelomonositik aktiviteyi, makrofajların fagositik aktivitesini ve TNF- $\alpha$  üretimini azaltır (81). Metabolik ve antiinflamatuvar etkilerine bakılarak adiponektinin antiaterojenik rolü olduğu söylenebilir.

Kısaca adiponektin insülin sensitize edici, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan adiposit kaynaklı bir plazma proteinidir. Fizyolojik ve patofizyolojik rolü tam aydınlatılmış olmasa da, insülin direncinde görülen düşük düzeylerden yola çıkarak terapötik olarak düzeylerinin düzenlenmesi insülin direnci için ümit vadeden bir tedavi yöntemi olabilir (82).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

Çalışmamızda Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne hirsutizm, infertilite ve adet düzensizliği yakınması ile başvuran tüm olgular PCOS yönünden prospektif olarak değerlendirildi. PCOS tanısı için 2003 Rotterdam tanı kriterleri kullanıldı. Buna göre oligo- anovulasyon (yılda 6 ve altında adet görme), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve PCO görüntüsü olarak kabul edilen 3 kriterden ikisinin bulunması ile PCOS tanısı konuldu. PCOS tanısı alan ve son üç ayda medikal tedavi görmemiş olan toplam 44 olgu çalışmaya dahil edildi. Olgular 18-39 yaş aralığında idi ve tüm olguların boy, kilo, bel-kalça çevre ölçümleri yapıldı. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallway (mFG) skora göre skorlandı. Skorun 8 ve üzeri olduğu olgularda hirsutizm tanısı konuldu.

Klinik hiperandrojenizmin tespiti için üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk hirsutizm yönünden değerlendirildi. Hirsutizm değerlendirmesinde mFG skorlama sistemi kullanıldı. Bu sisteme göre her bölgeye 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. Bu skorlama sisteminde 8 ve üzeri değerler hirsutizm olarak kabul edildi.

Adetin 2-5. günleri arasında transvajinal USG ile her bir overde 2-9mm arası 12 adet ve üzerinde follikülün görülmesi PCO görüntüsü olarak kabul edildi.

Hiperandrojenemi laboratuvar tanısı için serum tT ve DHEAS seviyelerine bakıldı ve tT > 80 ng/dl ve DHEAS > 350 ng/dl değerler yüksek olarak kabul edildi. Ayrıca tT > 200 ng/dl durumunda adrenal tümör ayırıcı tanısı için adrenal bezler bilgisayarlı tomografi ile incelendi.

Olgular (spontan veya progesteron tedavisini takiben oluşan) adetlerinin 2-5. günleri arasında kliniğimize çağırıldı. Kan örnekleri 12 saat açlığı takiben sabah saat 08:00-09:00 arasında ön kol venlerinden alındı. Biokimyasal, hormonal ve adiponektin analizleri için üç ayrı jelli kuru tüpe üçer mililitre kan örnekleri alındı. Takiben 75 gramlık oral glukoz tolerans testi (75 gr OGTT) için 75 gr anhidre glukoz 250 mililitre suda çözülerek 5 dakika içinde olgulara verildi ve 2 saatlik bekleme süresinin ardından tekrar ön koldan venöz kan örneği alındı.

Tüpler yarım saatlik pıhtılaşma süresinin tamamlanmasının ardından 4000 devir/dakika hızında 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve birinci tüpteki serum biokimyasal analizler için 2. tüpteki serum hormonal analizler için ayrıldı. Üçüncü tüpten elde edilen serum örnekleri ise ileride yapılacak adiponektin analizleri için -20°C'de donduruldu.

Biyokimyasal ölçümler için ayrılan tüpten AST, ALT, BUN, Kreatinin, kolesterol, HDL, LDL ve açlık kan şekeri değerleri -RL DADE BEHRING SIEMENS- analizatöründe orijinal kitleriyle çalışıldı. Hormonal parametreler olan FSH, LH, E2, PRL, DHEAS, tT, sT3, sT4, Trigliserid (TG), kortizol, insülin düzeyleri immünolojik metotla tam otomatik kemiluminesans immunoassay sistem ile (IMMULITE 2000 Analizatöründe orijinal kitleri kullanılarak) çalışıldı.

Tüm olgulardan elde edilen ve adiponektin analizleri için dondurularak -20°C'de bekletilen serum örneklerinden aynı anda adiponektin değerleri (adiponektin kiti kullanılarak,

enzyme-linked immunosorbent assay, RayBio Human Adiponectin/Acrp30 ELISA Kit, ABD) çalışıldı.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows 15.0) programı kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanıldı.  $p < 0.05$  ise %95'lik güven aralığında, sonuç istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya alınan 44 olguda ortalama yaş 23.3 (17-39), ortalama boy 160.7 (150-173) cm, ortalama kilo 63.7 (46-93) kg, ortalama VKİ 24.7 (18.3-37.1), Ortalama BÇ/KÇ oranı 0.82 (0.71-0.94) olarak saptandı ( Tablo-2).

Tablo 2. Olguların demografik özellikleri.

<b>TABLO-2</b>	<b>YAŞ (yıl)</b>	<b>KİLO (kg)</b>	<b>BOY (cm)</b>	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>BÇ/KÇ</b>
Mean	23.3	63.7	160.7	24.7	0.8
Median	22.0	59.5	160.0	23.0	0.8
Standart Deviation	4.8	12.6	5.5	5.2	0.1
Minimum	17.0	46.0	150.0	18.3	0.7
Maximum	39.0	93.0	173.0	37.1	0.9

BÇ/KÇ oranı  $>0.85$  değeri, olgularda insülin rezistansı göstergesi olarak kabul edildi (41). Bu değere göre 12 olguda insülin rezistansı saptandı. VKİ indeksi  $>25$  olan toplam 15 olgu mevcuttu.

Olgulara ait serum ve plazmadaki kan değerleri aşağıdaki gibi 4 ana başlık altına ayrıldı ve bu değerlerin tümü ile serum adiponektin düzeyleri arasında ayrı ayrı korelasyon analizi yapıldı.

- 1) Hormonal parametreler
- 2) Biyokimyasal parametreler
- 3) Lipid profili parametreleri
- 4) İnsülin rezistansı parametreler

Olguların ortalama FSH değeri 5.6 (1.8-15.7) mIU/ml, LH 7.5 (1.6-15.7) mIU /ml, LH/FSH oranı 1.4 (0.1-4.6), E2 62.8 (20.0-148.0) pg/ml, PRL 12.1 (4.1-28.7) ng/ml, DHEAS

238.0 (69.0-567.0) ug/dl, tT 64.2 (20.0-116.0) ng/dl, sT3 4.0 (1.2-8.6) pg/ml, sT4 1.4 (0.8-9.7) pg/ml, TSH 1.8 (0.3-9.0) uIU/ml, kortizol 17.7 (5.3-46.3) ug/dl, adiponektin düzeyleri 152.3 (1.0-400.0) pg/ml olarak saptandı (Tablo-3).

LH/FSH >2.5 üzerinde toplam 7 vaka mevcuttu.

Tablo-3. Olguların hormon değerleri.

<b>TABLO-3</b>	<b>FSH</b> mIU/ml	<b>LH</b> mIU/ml	<b>LH/FSH</b>	<b>E2</b> pg/ml	<b>PRL</b> ng/ml	<b>DHEAS</b> ug/dl	<b>tT</b> ng/dl	<b>sT3</b> pg/ml	<b>sT4</b> pg/ml	<b>TSH</b> uIU/ml	<b>Kort</b> ug/dl	<b>A</b> pg/ml
Mean	5.6	7.5	1.4	62.8	12.1	238.0	64.2	4.0	1.4	1.8	17.7	152.3
Median	5.4	6.6	1.2	54.1	10.2	226.5	65.8	4.1	1.2	1.4	17.2	122.2
Std. Deviation	2.3	4.8	0.9	31.0	6.5	104.4	24.5	1.1	1.3	1.5	8.5	124.3
Minimum	1.8	1.6	0.1	20.0	4.1	69.0	20.0	1.2	0.8	0.3	5.3	1.0
Maximum	15.7	26.0	4.6	148.0	28.7	567.0	116.0	8.6	9.7	9.0	46.3	400.0

(Kort:Kortizol, A:Adiponektin).

Olguların ortalama hemoglobin (Hb) değeri 13.1 (9.9-14.9) g/dl, ortalama AST 23.1 (12.0-40.0) u/l, ortalama ALT 39.1 (19.0-65.0) u/l, ortalama BUN 10.2 (5.0-21.0) mg/dl, ortalama kreatinin 0.6 (0.4-0.9) mg/dl olarak saptandı (Tablo-4).

Tablo- 4: Olguların biyokimyasal değerleri

<b>TABLO-4</b>	<b>Hb</b> g/dl	<b>AST</b> u/l	<b>ALT</b> u/l	<b>BUN</b> mg/dl	<b>Kr</b> mg/dl
Mean	13.1	23.1	39.1	10.2	0.7
Median	13.2	20.5	35.0	10.0	0.6
Standart Deviation	1.0	10.6	19.9	3.2	0.1
Minimum	9.9	12.0	19.0	5.0	0.4
Maximum	14.9	40.0	65.0	21.0	0.9

Olguların ortalama kolesterol düzeyi 170.0 (107.0-285.0) mg/dl, ortalama HDL 46.1 (28.0-79.0) mg/dl, ortalama LDL 100.2 (54.0-212.0) mg/dl, ortalama TG 101.9 (35.0-378.0) mg/dl olarak saptandı (Tablo-5).

Tablo-5: Olguların lipid profili değerleri.

<b>TABLO-5</b>	<b>Kolesterol mg/dl</b>	<b>HDL mg/dl</b>	<b>LDL mg/dl</b>	<b>TG mg/dl</b>
Mean	170.0	46.1	100.2	101.9
Median	158.5	45.5	90.5	84.5
Standart Deviation	39.1	11.2	32.5	62.5
Minimum	107.0	28.0	54.0	35.0
Maximum	285.0	79.0	212.0	378.0

Olguların ortalama FGIR düzeyi 15.0 (3.0-47.0), ortalama açlık insülin 8.3 (2.0-31.1)  $\mu$ U/ml, ortalama AKŞ 87.1 (74.0-130.0) mg/dl, ortalama VKİ 24.7 (18.3-37.1)  $\text{kg}/\text{m}^2$ , ortalama 75gr OGTT 97.6 (53.0-184.0) mg/dl, ortalama HOMA-IR 1.8 (0.4-6.4) ve ortalama BÇ/KÇ oranı ise 0.8 (0.7-0.9) olarak saptandı (Tablo-6).

Tablo-6: Olguların insülin rezistans parametreleri.

<b>TABLO-6</b>	<b>AG/Aİ</b>	<b>Aİ <math>\mu</math>U/ml</b>	<b>AKŞ mg/dl</b>	<b>VKİ <math>\text{kg}/\text{m}^2</math></b>	<b>75 gr OGTT mg/dl</b>	<b>HOMA-IR</b>	<b>BÇ/KÇ</b>
Mean	15.0	8.4	87.1	24.7	97.6	1.8	0.8
Median	12.3	6.9	85.5	23.0	93.0	1.4	0.8
Standart deviation	9.5	6.0	10.7	5.2	26.7	1.4	0.1
Minimum	3.0	2.0	74.0	18.3	53.0	0.4	0.7
Maximum	47.0	31.1	130.0	37.1	184.0	6.4	0.9

HOMA-IR indeksi  $>2.7$  olan toplam 9 hasta mevcuttu. Bazı çalışmalarda Türk toplumunda HOMA-IR  $> 2.7$  değerlerinin insülin direncini gösterdiği bildirilmiştir (48).

Tüm olgular arasında, 75 gr OGTT  $>140$  olan 4 olgu mevcuttu ve bu 4 olgunun tümünde de VKİ indeksi  $>25$  iken, beklenenin tersine bu olguların HOMA-IR indekslerinin ise  $< 2.7$  olduğu saptandı.

Çalışmadaki tüm olgular arasında AG(mg/dl) /Aİ ( $\mu$ U/mL) oranı 4.5'un altında olan olgu sayısı 2 idi. Birçok çalışmada, PCOS'lu hastalarda 4.5'un altındaki AG/Aİ oranının insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifisite gösterdiği bildirilmiştir (45).

Açlık insülin düzeyleri etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte, 13  $\mu$ U/ml'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Yapılan bazı çalışmalarda açlık insülin değeri 24  $\mu$ U/ml'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistan olarak



kabul edilir (43). Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (44). Çalışmamızda ise açlık insülin değeri >24 µU/ml'nin üzerinde 2 olgu, >13 µU/ml'nin üzerinde 5 olgu saptandı.

#### 4.1 Olguların Adiponektin seviyeleri ile diğer parametreler arasında Pearson korelasyon analizi:

Adiponektin seviyeleri ile hormonal, biyokimyasal, lipid ve insülin rezistans parametreleri arasındaki korelasyon sonuçları aşağıda tablo 7, 8, 9, 10'da gösterilmiştir.

Tablo-7: Adiponektin seviyeleri ile hormonal parametreler arası korelasyon.

TABLO-7	FSH	LH	LH/FSH	E2	PRL	DHEAS	Tt	St3	St4	TSH	K
p değeri	0.075	0.335	0.938	0.049*	0.324	0.999	0.358	0.436	0.358	0.501	0.205

(\* p<0.05 düzeyinde anlamlı)

E2 ile adiponektin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu. Diğer hormonal parametrelerle adiponektin seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

Tablo-8: Adiponektin seviyeleri ile biyokimyasal parametreler arası korelasyon.

TABLO-8	Hb	AST	ALT	BUN	Kr
p değeri	0.198	0.057	0.063	0.613	0.071

(\* p<0.05 düzeyinde anlamlı)

Biyokimyasal parametrelerle adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo-9: Adiponektin düzeyleri ile lipid profili parametreleri arası korelasyon.

TABLO-9	Kolesterol	HDL*	LDL	TG
p değeri	0.116	0.044*	0.223	0.246

(\* p<0.05 düzeyinde anlamlı)

Lipid profili parametrelerinden sadece HDL düzeyleri ile adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Tablo-10: Adiponektin düzeyleri ile insülin rezistans parametreleri arası korelasyon.

TABLO-10	AG/Ai	INSULİN	AKŞ	Vki	75 GR OGTT	HOMA-IR	BÇ/KÇ
P değeri	0.395	0.914	0.317	0.788	0.247	0.664	0.504

(\* p<0.05 düzeyinde anlamlı)

İnsülin rezistansı parametreleri ile adiponektin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

## 5.TARTIŞMA

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal , “Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries” başlıklı makalelerinde anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler ) olarak tanımlandığından bu yana PCOS, literatürde bir konsensusa varılmamış olan ve bu sebeple etyolojisi, genetik alt yapısı, tedavi yöntemleri ve sekelleri bilimsel olarak netleşmemiş bir sendromdur. Sendrom tanımının kullanılmasının ana sebebi semptomlar ve bulgular topluluğundan oluşmasıdır. Semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır. Tanı kriterlerinin net tanımlanması bilimsel çalışmalarda bilginin paylaşılabilmesi açısından önemli olduğu kadar klinikte de önemlidir.

Bugün PCOS'nun iki tanımı genel kabul görmektedir. İlki 1990 yılında U.S. National Institute of Health (NIH)'e bağlı National Institute of Child Health and Human Disease (NICHD) tarafından yapılan konsensus toplantısında kararlaştırılmıştır. Önem sırasına göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, oligoanovulasyon ve diğer bilinen hastalıkların ekarte edilmesi, PCOS'nun tanı kriterleri olarak kabul edilmiştir (7).

Diğer tanım ise 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından yapılan konsensus toplantısında ortaya konmuş, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin varlığı (androjen fazlalığı yapan diğer hastalıklar ekarte edilmek kaydıyla) PCOS olarak ifade edilmiştir (8).

- 1) Oligo – anovulasyon
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3) Polikistik over görüntüsü

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı; her bir overde 2-9mm çaplı en az 12 folikül olması ve/veya over hacminin  $10 \text{ cm}^3$ 'ün üzerinde olmasıdır. Artmış stromal hacim veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir (9).

En yeni geniş katılımlı konsensus toplantısının sonuçları 2006 yılında Androgen Excess Society tarafından PCOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır. Sendromun özellikleri ovulatuar ve menstruel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler,

idiyopatik hirsutizm vakaları, ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır.

PCOS olgularında antral folikül gelişiminin 5-10mm büyüklükte durakladığı bilinmektedir. Folikulogenezdeki problem erken folikül gelişim evrelerinde, preantral dönemde ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde folikulogenezin FSH'nın primer etkisinden bağımsız olarak ovaryan mikroçevrede yer alan parakrin ve otokrin faktörlerin etkisinde olduğu düşünülmektedir. Büyüme uyarıcı faktörler, TGF- $\beta$ , IGF gibi pek çok faktörün erken follükül gelişimi üzerine etkisi olduğu bilinmektedir. Ovaryan androjen üretimindeki artışa paralel olarak östrojen yapımında da artış kendini göstermektedir. Anovulatuvar PCOS olgularında, ovulatuvar PCOS olguları ve normal overlere sahip olgulara oranla granüloza hücrelerinden daha fazla miktarda östradiol salgılandığı bildirilmektedir. Mikroçevredeki bu değişikliklerde etken faktörün LH fizyolojisindeki farklılık olduğu düşünülmektedir. PCOS olgularında LH'nın pulsatil salınımının bozulduğu ve tonik bir yükseklik gözleendiği bilinmektedir. LH'nın erken foliküler gelişim evresinde mikroçevrede yol açtığı değişikliğin, folikül gelişimini olumsuz yönde etkilediği ve gelişimde prematür arreste yol açtığı düşünülmektedir. LH'nın bu olumsuz etkisine insülin ve IGF'nin içinde yer aldığı mekanizmaların eklendiği gösterilmiştir.

Hangi tanımlama kriteri kullanılırsa kullanılsın PCOS fertil çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıktır. Prevelans % 4-9 olarak verilmektedir (10). PCOS'un tanısı uzun yıllar boyunca yalnız klinik bulgularla yapılmıştır. Bu alanda yapılan araştırmalar sayesinde tanı kriterleri arasına özellikle tipik kliniği olmayan vakaları daha iyi tanımlamaya olanak veren iki temel tanı kriteri-biyokimyasal parametreler ve overin ultrasonografik özellikleri daha eklenmiştir. Bu olgularda çoğunlukla rastlanan öykü, normal menarşi takiben aşırı tüylenmenin başlaması, kilo artışı ve bunu takiben düzensiz menstrüel siklusların olmasıdır. Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olması karakteristiktir. Sıklıkla oligomenore – amenore şeklinde görülür. Bununla birlikte % 20 vakada düzenli adetler görülebilirken % 30 vakada ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama meydana gelebilmektedir. Anovulasyonu olan kadının düzenli adet görmesi pek olası değildir. Fakat bir araştırma hiperandrojenemisi olan ve düzenli adet gören kadınlarda anovulasyon oranını %21 olarak bildirmiştir (14). Balen ve ark.nın yaptığı geniş kapsamlı bir çalışmada 1871 PCOS'lu kadının %30'unun düzenli adet gördüğü, % 50'sinin oligomenore, %20'sinin amenore yakınması olduğu bildirilmiştir (12). Obezite, periferik östrojen ve pankreatik insülin üretiminin artması

sonucunda LH düzeylerinin artarak folikül maturasyonunun bozulması yoluyla anovulasyonu arttırır (13).

PCOS; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar tabloya eklenebilir (21, 22).

Hirsutismus olgularının %90'unda sebep PCOS'tur. Hirsutismus genetik ve çevresel faktörlerle değişkenlik gösterdiğinden değişik etnik gruplarda görülmeyebilir. mFG skorlaması ile vücudun 9 bölgesindeki kıl dağılımı şiddetine göre 1'den (hafif) 4'e (şiddetli) kadar skorlandırılır ve toplam skor 8 ve üzeri ise hirsutismus tanısı konur. Hirsutismusun sadece kan androjen seviyeleri yüksek olanlarda değil, kan seviyeleri normal iken kıl foliküllerinin androjenlere karşı genetik duyarlılığın arttığı kişilerde de ortaya çıktığı gösterilmiştir. Buna karşılık hiperandrojenemik kadınların bazılarında hirsutismus görülmeyebilir. Anovuluar kadınların %70'i hirsutismusu kendileri açısından kozmetik sorun olarak görmektedir. Hirsutismus varlığında mevcut bulguların subjektif olarak değerlendirilmesi yerine mFG skoru gibi objektif kriterlerin kullanılması faydalıdır (23).

Tanısal değeri artık tartışmalı olsa da obezite ve PCOS arasında anlamlı bir ilişki vardır. VKİ arttıkça testesteron düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Hirsutismus gibi obezite de genetik ve çevresel faktörlerle değişkenlik göstermektedir. Obezite PCOS'lu kadınlarda sık görülür ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. PCOS' lu kadınlarda android tipte obezite sıkça görülmektedir. Anovulasyonu ve PCOS' u olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (30).

Son yıllarda PCOS etyopatogenezinde insülin direncinin rolü ortaya konmuş ve sendrom uzun dönemde obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi sağlık riskleriyle ilişkili bulunmuştur (1). Pankreasın  $\beta$  h ücrelerinden salgılanan insülin, vücuttaki tüm hücreler tarafından glukoz alımını stimüle eder. Hücreler insüline direnç gösterdiği zaman insülin rezistansından bahsedilir. Pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanır ve sonuç olarak hiperinsülinemi ortaya çıkar.

İnsülin rezistansı, belirli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır. İnsuline yanıt olarak glukoz alımının olmaması, geçmişte sendrom X, günümüzde ise metabolik sendrom olarak adlandırılan klinik durumun önemli bir komponentidir. Metabolik

sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile birlikte (35). İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır (36).

Obezite olmadan insülin direnci görülen PCOS'lu hastaların varlığı nedeniyle, insülin sensitize edici, antiinflamatuvar ve antiaterojenik özellikleri olan adiposit kaynaklı bir plazma proteini olan adiponektinin düzeylerini ve farklı parametrelerle ilişkisini inceleyen çalışmaların sendromun etyopatogenezinin netleşmesine katkı sağlama potansiyeli vardır. Fizyolojik ve patofizyolojik rolü tam aydınlatılmış olmasa da adiponektinin insülin direncinde düşük düzeylerde görülmesinden yola çıkarak terapötik olarak düzeylerinin düzenlenmesi insülin direnci için ümit vadeden bir tedavi yöntemi olabilir (82). Düşük adiponektin düzeyleri ileride metabolik sendrom ve tip 2 diyabet gelişimi için risk faktörüdür. Genel populasyonda insülin direnci ve obezite arttıkça adiponektin düzeylerinin azaldığı bilinmektedir. Adiponektin düzeyleri ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen bir derlemede, düşük adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmektedir. Gün içinde değişim göstermeyen, çok az miktarda kan örneğinde bile güvenle ölçülebilen adiponektin düzeylerinin metabolik sendrom için muhtemel bir belirteç olduğu vurgulanmaktadır (118).

PCOS hastalarında kan adiponektin seviyeleri ve bu seviyelerle biyokimyasal ve hormonal parametreler arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmamızda sadece adiponektin seviyeleri ile HDL ve E2 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu saptanırken ( $p < 0.05$ ), diğer hiçbir parametre ile adiponektin arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Türk toplumunda HOMA'nın 2.4-2.7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği bazı yayınlarda bildirilirken (48), çalışmamızda HOMA-IR indeksi 2.7'nin üzerinde olan toplam 9 olgu saptandı. Çalışmamızda 44 olgunun 15'inde VKİ  $25\text{kg/m}^2$ 'nin üzerinde olarak saptanırken, 4'ünde 75g OGTT 140mg/dl'nin üzerinde bulundu. Bu 4 olgunun VKİ  $25\text{kg/m}^2$ 'nin üzerinde ve HOMA-IR indeksleri ise 2.7'den az olarak belirlendi.

Birçok çalışmada FGIR oranı 4.5' un altında olmasının PCOS'lu hastalarda insülin direnci yönünden %95 sensitivite ve %84 spesifisite gösterdiği bildirilmiştir (45). Çalışmamızda 44 hastanın sadece 2'inde FGIR oranı 4.5' tan az olarak saptandı.

Açlık insülin düzeyleri etnik gruplara göre farklılık göstermekle birlikte,  $13\ \mu\text{U/ml}$ 'nin üzerindeki değerler insülin direnci açısından uyarıcı kabul edilebilir. Yapılan bazı

çalışmalarda açlık insülin değeri 24 µU/ml'nin üzerinde olan olgular insüline rezistan olarak kabul edilmektedir (43). Çalışmamızda ise açlık insülin değeri 24 µU/ml'nin üzerinde 2 olgu, 13 µU/ml üzerinde 5 olgu saptandı.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile bel/kalça oranı arasında anlamlı korelasyon yoktu ( $p= 0.504$ ). Ancak, santral obezitenin sadece bel/kalça oranıyla tanımlanması her zaman yeterli değildir. Abdominal yağlanmanın dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA) yöntemiyle değerlendirildiği ve normal kilolu PCOS olgularında bile belirgin santral obezite olduğunu bildiren çalışmalar vardır (82). Biz de çalışmamızda santral obeziteyi değerlendirmede bel/kalça oranı yerine DEXA yöntemini kullanmış olsaydık, anatomik farklılıklardan dolayı sonuçlarımızda gözden kaçabilecek gizli abdominal yağlanmanın ortaya konması sağlanabilirdi. Ancak DEXA klinikte uygulanması zor, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olduğu için rutinde kullanılmaz. PCOS' lu kadınlarda DEXA yöntemiyle ölçülen abdominal yağlanmanın hangi klinik bulgularla yakın ilişkili olduğunu gösterecek geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda adiponektin düzeyleri ile lipid parametreleri arasında yapılan korelasyon analizlerinde HDL düzeyleri ile anlamlı pozitif korelasyon saptanırken; total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Yapılan benzer bir çalışmada sağlıklı obez olmayan 204 erkek ve 214 kadında aterojenik lipid profili (artmış kolesterol, artmış LDL, artmış trigliserid ve azalmış HDL düzeyleri) ile düşük adiponektin düzeyleri arasında ilişki olduğu saptandı (83). PCOS' lu hasta gruplarında yapılan çalışmalarda aterojenik lipid profili olanlarda düşük adiponektin düzeyleri olduğu gösterilmiştir (84-86). Yapılan bir başka çalışmada 19 hastalık PCOS grubunda dislipidemi ile adiponektin düzeyleri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır (87). Ancak çalışmadaki olgu sayısının az olması, net bir yorum yapılmasını güçleştirmektedir.

Çalışmamızda adiponektin seviyelerinin sadece E2 düzeyleri ile arasında bir korelasyon saptanırken, diğer hormonal parametrelerle arasında (testosteron, DHEAS, FSH, LH, LH/FSH, PRL, sT3, sT4, TSH, kortizol düzeyleri) herhangi bir korelasyon bulunamadı. Başka bir çalışmada sağlıklı kadınlarda adiponektin seviyeleri ile androjen düzeyleri arasında korelasyon gösterilememiştir (88). Literatürde PCOS' lu olgularda androjen düzeyleri ile adiponektin düzeylerinin birlikte arttığını bildiren çalışmaların (89-91) yanı sıra, bunlar arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da (92-94) mevcuttur.

Androjen düzeylerinin ölçülmesinde laboratuvar yöntemlerinin önemi büyüktür. Total testosteron ölçümünün kadınlarda yeterli olmadığı, bununla birlikte serbest testosteron

düzeylerinin daha kıymetli bilgi sağladığı bilinir (95). Fakat serbest testosteronu en iyi ölçen “equilibrium dialysis ve ultrasentrifugasyon” yöntemi zor ve pahalı bir yöntemdir (96). Yaygın olarak kullanılan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız direkt immunassay yöntemi ise aynı güvenilirlikte sonuç vermemektedir.

Klinik ilaç uygulamaları ile serum androjenlerinin geri dönüşümlü olarak düşürülebildiği gösterilmiştir (97). Hiperandrojenemik adolesanlarda metformin ve 4. jenerasyon oral kontraseptiflerle yapılan tedaviye bir androjen reseptör blokörü olan flutamid'in eklenmesiyle vücut ve abdominal yağlanmada, androjenlerde azalma ve adiponektin düzeylerinde artma görülmüştür (98). Aynı grubun obez olmayan genç kızlarda yaptığı bir başka çalışmada, metforminin testosteron düzeylerini düşürdüğü, adiponektin düzeylerini artırdığı ve santral obeziteyi azalttığı gösterilmiştir (99).

Çalışmamızda olguların ortalama VKİ değerini 24.7 (18.3-37.1) kg/m<sup>2</sup> olarak saptadık. VKİ 25 kg/m<sup>2</sup>'nin üzerinde olan olgu sayısı 15 idi. Olguların adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında bir korelasyon saptanmadı. Literatürde PCOS'lu olgu grubu ile yaş ve kilo olarak eşleştirilmiş kontrol gruplarının karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda gruplar arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmazken (100,101), PCOS grubunda adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak düşük bulunduğu çalışmalar da vardır (102,103). Bu çalışmalardaki farklı sonuçların PCOS tanısı alan grupların heterojenliğinden kaynaklanabileceğini düşünüyoruz.

Oligoanovulasyon ve ultrasonografide PCO ile uyumlu over görünümü olan, fakat hiperandrojenizmi olmayan PCOS' lu olguların endokrin ve metabolik özellikleri daha az belirgindir ve bu olgularda daha az insülin direnci görülür (104). Bu nedenle PCOS grubunun değişik semptomlarla farklı kliniklere başvurması, özellikle sınırlı sayıda olgunun karşılaştırıldığı çalışmalarda sonuçları etkileyen bir faktördür.

Adiponektin düzeylerinin azalmasıyla insülin direncinde artma beklenir. Çünkü adiponektin kasta ve karaciğerde insülinin etkisini artırmaktır. Bu etkisiyle adiponektin bir insülin hassaslaştırıcı (insülin sensitizer) gibi işlev görmektedir. PCOS' lularla yapılan pek çok çalışmada bu ilişki gösterilmiştir (105-111). Fakat literatürde bu ilişkinin izlenmediği veya insülin direncinin, düşük adiponektin düzeylerinin majör göstergesi olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (112-115).

Biz çalışmamızda insülin direncini 75 gr OGTT ile araştırdık. Açlık glukoz ve insülin değerleri ile FGIR ve HOMA-IR skorlarını kullandık. Hatun ve arkadaşlarının (103) toplumumuz için belirlediği 2.7 değeri, HOMA-IR cut-off değeri olarak kabul edildi.

Olgularımız arasından 75 gr OGTT 140mg/dl' nin üzerinde saptanan 4 olgu vardı ve bunların tümünde VKİ 25kg/m<sup>2</sup>' nin üzerinde; HOMA-IR indeksi 2.7' nin altında idi. Çalışmamızda 75gr OGTT insülin rezistans tespitinde fayda sağlasa da, olgu sayımızın düşük olması (n= 4) bu sonuçtan bir genelleme yapmamızı engellemektedir. Ancak belirgin obezitesi olanlar, dislipidemi gibi ek metabolik risk taşıyanlar ve özel insülin direnç belirtileri (prematür adrenarş, akantozis nigrikans) olanlar için rutin OGTT'nin gerekli olduğunu düşünüyoruz.

PCOS'da hiperinsülinizm ve insülin direncinin hiperandrojenizme yol açtığı ve hiperandrojenizmin abdominal yağlanmaya neden olduğu göz önüne alınırsa, abdominal yağlanmanın artışı ile adiponektin düzeylerinin azalması ve böylece insülin direncinin daha da artması şeklinde bir kısır döngünün ortaya çıktığı öne sürülebilir (116). Fakat bu ilişkilerin netleşmesi için geniş ölçekli çalışmalara gereksinim vardır. Sığır teka ve granüloza hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada, adiponektinin steroid hormon yapımındaki inhibitör etkisinin özellikle teka hücreleri üzerine olduğu ve bu inhibitör etkinin LH ve IGF-I aracılığı ile olabileceği belirtilmiştir (117).

Fizyolojik ve patofizyolojik rolü tam aydınlatılmış olmasa da insülin direncinde serum adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiş (82), başka bir çalışmada adiponektinin insülin direncini gösteren bir marker olabileceği ileri sürülmüştür (69). Literatürde adiponektin düzeylerinin insülin direnci ve hiperinsülinemi ile korelasyon gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur (68). Yine literatürde çalışmaların çoğunda PCOS olgularında serum adiponektin seviyeleri ile insülin rezistans parametreleri arasında bir korelasyon bulunmuş iken biz çalışmamızda böyle bir korelasyon bulamadık. Literatürde az sayıda da olsa, bizim gibi bir korelasyon bulamayan çalışmalar mevcuttur. Yine, literatürde adiponektin seviyeleri ile lipid profili, biyokimyasal ve hormonal parametreler arasında bir korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar mevcut iken, biz adiponektin düzeyi ile bu parametreler arasında sadece E2 ve HDL seviyeleri arasında bir korelasyon saptadık. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ve literatürde yer alan çelişkili sonuçlar göz önüne alınırsa, adiponektinin henüz tanımlanmamış fonksiyonlarının ve metabolik ilişkilerinin daha güvenilir bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş ve detaylı çalışmalara ihtiyaç olduğu söylenebilir.



## 6. KAYNAKLAR

- 1) Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;465-91.
- 2) Rajkhowa M, Glass MR, Rutherford AJ et al. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? BJOG 2000;107: 11-8.
- 3) Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. BMJ 1998;317:329-32.
- 4) Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Nov; 91(11): 4237-45.
- 5) Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007; 25: 685-97.
- 6) Rotterdam ESRH/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: 19-25.
- 7) Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, Merriam GR (eds). Polycystic Ovary Syndrome. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992: 377-384.
- 8) The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2004;19: 41-47.
- 9) The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2004;19: 1-7.
- 10) Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of PCOS. Hum Reprod 2002; 17: 2495-2499.
- 11) Khan U. Polycystic ovary syndrome in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2007;20: 101-104.

- 12) Balen AH, Conway GH, Kaltsas G, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995;10: 2107-2111.
- 13) Norman RJ, Clark AM. Lifestyle factors in aetiology and management. In Kovacs (ed) *Polycystic Ovarian Syndrome*. Cambridge: Cambridge University Press, 2000.
- 14) Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 1999;71: 319-322.
- 15) Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94: 190-6.
- 16) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998; 31: 87-120.
- 17) Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 87-120.
- 18) Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 235-45.
- 19) Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries. a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
- 20) Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987;1: 113-31.
- 21) Toprak S, Yonem A, Cakir B et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Res* 2001; 55: 65-70.
- 22) Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18: 685-706.
- 23) Ferriman D, Gallway JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin. Endocrinol Metab.* 1961; 21: 1440-1447.
- 24) Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwamid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile GnRH. *Lancet* 1985; ii: 1375 -1378.
- 25) Farguham CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34: 67-72.
- 26) Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwamid N, Tucker M, Morris DV, Price J, Jacobs HS. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile GnRH. *Lancet* 1985; ii: 1375 -1378.

- 27) Farguham CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1994; 34: 67-72.
- 28) Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology* 1999;151:779-80.
- 29) Speroff L, Class RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005; 465-91.
- 30) Poretsky L, On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states, *Endocr Rev* 1991; 12: 3.
- 31) Balen AH, Conway gs, Kaltsas G, et al. PCOS: the spectrum of disorder in 1741 patients. *Hum Reprod* 1995; 10: 2107 -2111.
- 32) Crosignani PG, Nicolasi AE, Polycystic ovarian disease; heritability and heterogeneity. *Hum Reprod update* 2001; 7: 3-7.
- 33) Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2694 - 2698.
- 34) Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecological Endocrinology and infertility*. Seventh edition, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
- 35) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
- 36) O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in  $\beta$ -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241.
- 37) O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS, Defects in  $\beta$ -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241.
- 38) Dunaif A, Xia J, Book C.B, Schenker E, Tang Z, Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome, *J Clin Invest* 1995;96: 801.
- 39) Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N, Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70: 473.

- 40) Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults, *New Engl. J Med*, 1990; 322:229.
- 41) Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935, *New Engl. J Med*, 1992; 327:1350.
- 42) *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Leon Speroff, RH Class, NG Kase, 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465-491.
- 43) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999; 22: 1462-1470.
- 44) Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust*. 1998;169:537-540.
- 45) Legro RS, Finegood D, Dunaif A. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2694-2698.
- 46) Mather KJ, Hunt AE, Steinberg HO, et al. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86: 5457-5464.
- 47) Gutt M, Davis CL, Spitzer SB, et al. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract*. 2000;47: 177-184.
- 48) Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insulin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 7(2): 023-026.
- 49) Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87: 144-147.
- 50) Phipps WR. polycystic ovary syndrome an ovulation induction. *Obstet Gynecol Practice* 2004;4: 211-20.
- 51) Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen –secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999;13: 394-400.
- 52) Berek JS. *Novak jinekoloji*. 13. baskı Nobel tıp Kitabevi, İstanbul 2004;876.

- 53) Olah KS. The modern management of hirsutism. *Rev In Gynecol Practice* 2004;4: 211-20.
- 54) Maeda K, Nishida M, Kihara S, Sakai N, Nakajima T, Hasegawa K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor APM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996; 221:286-289.
- 55) Saito K, Tobe T, Minoshima S, Asakawa S, Sumi'ya J, Yoda M, Nakano Y, Shimizu N, Tomita M. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*, 1999; 229: 67-73.
- 56) Hu E, Liang P, Spiegelman BM: AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem*, 1996; 271: 10697-10703.
- 57) Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Reed DE, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF: Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 2005-2010.
- 58) Nakano Y, et al. Isolation and characterisation of GBP28, a novel gelatin binding protein purified from human plasma. *J Biochem (Tokyo)*. 1996; 120(4): 803-812.
- 59) Tsao TS, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/adiponectin structure and signalling deficiency. Different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem*. 2003; 278(50): 5081-5087.
- 60) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*. 2003;423:762-79.
- 61) Mediagnost Enzyme immunoassay for quantitative determination of human adiponectin DE/CA 40/ 00809 /18 (Reference intervals for adiponectin levels in human serum). Shand B, Elder P, Scott R, Frampton C, Willis J. Biovariability of plasma adiponectin. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2006, Vol 44; Numb 10, 1264-1268.
- 62) Kleiblová P, Springer D, Haluzík M. The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. *Physiol Res*. 2006;55(6):661-6.
- 63) Weyermann M, Beermann C, Brenner H, Rothenbacher D. Adiponectin and leptin in maternal serum, cord blood, and breast milk. *Clin Chem*. 2006 Nov;52(11): 2095-102.

- 64) Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257: 79-83.
- 65) Hotta K, Funahashi T, Arita Y, Takahashi M, et al. Plasma concentrations of novel, adipose specific protein, adiponectin in type 2 diabetic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20: 1595-1599.
- 66) Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1930-1935.
- 67) Funahashi T, Weyer C, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86: 1930-1935.
- 68) Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb; 89(2): 447-52.
- 69) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941-946.
- 70) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003; 278: 2461-2468.
- 71) Vionnet N, Hani El H, Dupont S, Gallina S, Francke S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet.* 2000;67: 1470-1480.
- 72) Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 2001; 7: 941-946.
- 73) Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98: 2005-2010.

- 74) Kamon J, Yamauchi T, Waki H, Terauchi Y, et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipotrophy and obesity. *Nat Med.* 2001;7: 941-946.
- 75) Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002; 8: 1288-1295.
- 76) Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes.* 2003;52: 1355-1363.
- 77) Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med.* 2002; 8: 731-737.
- 78) Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, Kubota T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem.* 2002; 277: 25863-25866.
- 79) Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood.* 2000; 96: 1723-1732.
- 80) Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb; 89(2): 447-52.
- 81) Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean woman with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2001; 16: 1255-1260.
- 82) Im JA, Kim SH, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism.* 2006 Nov;55(11):1546-50.
- 83) Xita N, Papassotiriou I, Georgiou I, Vounatsou M, Margeli A, Tsatsoulis A. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers *Metabolism.* Department of Endocrinology, University of Ioannina, Greece 2007 Jun;56(6):766-71.
- 84) Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, Glogowska-Szelag J. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jun;27(6): 528-34.

- 85) Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witord E, et al. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(6): 325-331.
- 86) Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeva HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol Genet Metab*. 2005 May; 85(1): 61-9.
- 87) Gavrilu A, Chan JL, Yiannakouris N, Kontogianni M, Miller LC, Orlova C, Mantzoros CS. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Oct; 88(10): 4823-31.
- 88) Glinborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, Hermann AP. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug; 155(2): 337-45.
- 89) Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005; 83(6): 1708-1716.
- 90) Vrbikova J, Dvorkova K, Hill M, Vcelak J, Stanicka S, Vankova M, et al. Determinants of circulating adiponectin women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2005;60: 155-161.
- 91) Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004; 61(6): 738-746.
- 92) Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006 Sep; 21(9): 2257-65.
- 93) Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witord E, et al. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007;23(6): 325-331.



- 94) Taieb J, Mathian B, Millot F, Patricot MC, Mathieu E, Queyrel N, et al. Testosterone measured by 10 immunoassays and by isotope-dilution gas chromatography-mass spectrometry in sera from 116 men, women and children. *Clin Chem* 2003; 49: 1381.
- 95) Gruschke a, Kuhl H. Validity of radioimmunological methods for determining free testosterone in serum. *Fertil Steril* 2001; 76: 576.
- 96) Nishizawa H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, and insulin-sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes*. 2002;51: 2734-2741.
- 97) Ibáñez L, Valls C, Cabré S, De Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradioldrospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Sep; 89(9): 4716-20.
- 98) Ibanez L, Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 39-43.
- 99) Gülçelik NE, Aral Y, Serter R, Demir Y, Culha C. Adiponektin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(9): 511-515.
- 100) Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, Zullo F, Colao A, Lombardi G, Vettor R. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun; 88(6): 2619-23.
- 101) Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyk J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, Hermann AP. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug;155(2):337-45.
- 102) Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol investig*. 2005; 12(2): 129-134.
- 103) Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10): 3922-3927.
- 104) Aral Y, Gülçelik NE, Serter R, Demir Y, Culha C. Adiponektin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22(9): 511-515.

- 105) Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)*. 2004; 61(6): 738-746.
- 106) Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2005; 83(6): 1708-1716.
- 107) Sepilian V, Nagamani M. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Soc Gynecol Investig*. 2005; 12(2): 129-134.
- 108) Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, Glogowska-Szelag J. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest*. 2004 Jun; 27(6): 528-34.
- 109) Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, et al. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PCOS: a randomised placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(2): 263-269.
- 110) Dulcuzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Metab*. 2003; 88(8): 3626-3631.
- 111) Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006 Sep; 21(9): 2257-65.
- 112) Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, Lombardi G, Lobo RA. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005 Mar; 152(3): 389-94.
- 113) Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Kaliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18: 1790.
- 114) Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeva HS, Lewinski A. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between

adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol Genet Metab.* 2005 May; 85(1): 61-9.

- 115) Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod.* 2006 Sep; 21(9): 2257-65.
- 116) Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, Hulsey LB, Spicer LJ. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Mol Cell Endocrinol.* 2008 March; 284(1-2): 38-45.
- 117) Brooks NL, Moore KS, Clark RD, Perfetti MT, Trent CM, Combs TP. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes Obes Metab.* 2007 May; 9(3): 246-58.

## ÖZET

### **PCOS'lu olgularda serum adiponektin seviyeleri ve bu seviyelerin lipid profili, insülin rezistansı, biyokimyasal ve hormonal parametrelerle korelasyonu**

**Amaç:** Polikistik over sendromlu (PCOS) olgularda adiponektin seviyelerini belirlemeyi ve bu seviyelerin; lipid profili, insülin direnci, biyokimyasal ve hormonal parametrelerle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

**Gereç ve yöntem:** PCOS'lu 44 olgudan menstrüel siklusun 2-5. günleri arasında kan örnekleri alındı. Bu kan örneklerinde adiponektin, total kolesterol, low density lipoprotein, high-density lipoprotein (HDL), trigliserid, folikül stimülan hormon, luteinizan hormon, östradiol (E2), total testosteron, kortizol, açlık insülin, dihidroepiandrosteron sülfat, tiroid stimülan hormon, serbest triiyodotironin, serbest tiroksin, prolaktin seviyeleri çalışıldı ve 75 gr oral glukoz tolerans testi yapıldı. Biyokimyasal olarak hemoglobin, aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz, blood urea nitrogen, kreatinin ve açlık glukoz seviyeleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi, açlık glukoz/açlık insülin (FGIR), homeostatic model assesment indeksi (HOMA-IR) ve bel/kalça oranları hesaplandı. Adiponektin seviyeleri ile tüm bu parametreler arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırıldı.

**Bulgular:** Adiponektin seviyeleri ile biyokimyasal ve insülin rezistans parametreleri arasında herhangi bir korelasyon bulamadık. Lipid profili ve hormonal parametreler arasında ise sadece adiponektin ile HDL ve E2 düzeyleri arasında bir korelasyon saptadık.

**Sonuç:** Beklenenin tersine adiponektin seviyeleri ile başta insülin rezistansı olmak üzere çoğu parametre arasında bir korelasyon bulamadık. Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular ve literatürde yer alan çelişkili sonuçlar göz önüne alınırsa, adiponektinin henüz tanımlanmamış fonksiyonlarının ve metabolik ilişkilerinin daha güvenilir bir şekilde ortaya konabilmesi için daha geniş ve detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## **ABSTRACT**

### **Serum adiponectin levels and its correlation with lipid profile, insulin resistance, biochemical and hormonal parameters in patients with polycystic ovary syndrome**

**Background:** We aimed to investigate adiponectin levels and its correlation with the lipid profile, insulin resistance, biochemical and hormonal parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Materials and Methods:** Blood samples of 44 patients with PCOS were collected between 2nd-5th days of menstrual cycle. Adiponectin, total cholesterol, low density lipoprotein, high-density lipoprotein (HDL), triglycerides, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estradiol (E2), total testosterone, cortisol, fasting insulin, fasting glucose, dihydroepiandrosterone sulfate, thyroid stimulating hormone, free triiodothyronine, free thyroxine, prolactin levels were measured and 75 g oral glucose tolerance test was performed in all women. Hemoglobin, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, blood urea nitrogen, creatinine and fasting glucose levels were measured as biochemical parameter. In all cases, body mass index, fasting glucose/fasting insulin (FGIR), Homeostasis Model Assessment Index (HOMA-IR) and waist/hip ratio were calculated. A correlation between adiponectin levels and all these parameters was investigated.

**Results:** We couldn't be able to find any correlation between adiponectin levels and biochemical or insulin resistance parameters. There was positive correlation between adiponectin levels and HDL or E2 when lipid profile and hormone levels were considered.

**Conclusion:** Contrary to expectations, we could not find a correlation between adiponectin levels and most parameters including insuline resistance tests. If we consider that there are some contrevsies between our results and the results reported by the others in the literature, larger studies are needed to clarify undefined functions of adiponectin and its metabolic relationships.