

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), hiperandrojenemi ve kronik anovulasyonla karakterize, hiperinsülinemi, insülin direnci erken yaşta başlayan tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve infertilite gibi morbiditeleri olan bir sendromdur. Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk PKOS'dur ve bu yaş grubundaki sıklığı %6 ile %8 arasında değişmektedir. PKOS'lu hastalarda klinik bulgular oldukça heterojendir, hirsutizm, akne, oligomenore, obezite, overlerde polikistik görünüm ve akantozis nigrikansı içerir.

PKOS'un patofizyolojisinde, insülin direncinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Obez ve normal kilolu PKOS'lu kadınlar kendi yaş ve kilosundaki normal kadınlara göre daha fazla insülin direnci ve hiperinsülinemi gösterirler. PKOS'da insülin direncinin etiopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'da insülin direncinin reseptör sonrası insülin sinyal yolunda bazı moleküler bozukluklar nedeniyle orataya çıktığı gösterilmiştir. Dolaşımdaki TNF α ve serbest yağ asitlerinin bu sinyal yolunu etkilediği ileri sürülmüştür. Dolaşımdaki TNF α ve serbest yağ asitlerinin kaynağı, adiponektin, rezistin ve visfatin gibi diğer adipositokinleri üreten yağ dokusudur.

Visfatin, fare ve insanlarda visceral yağ dokusundan, subkutan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanan, 52 kDa ağırlığında ve 491 amino asit içeren bir adipositokindir. Visfatin daha önce Pre-B koloni destekleyici faktör (Pre B colony enhancing factor, PBEH) olarak tanımlanmıştır ve erken B hücreleri için büyüme faktörüdür. Visfatinin, in vivo ve invitro olarak insülin duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği bulunmuştur. 3T3L1 pre-adiposit ve L6 miyozitte glukoz transportunu ve lipogenezi arttırdığı, karaciğerde ise glukoz üretimini azalttığı gösterilmiştir. İnsülin direnci olan çeşitli klinik durumlarda, visfatinin insülin direnci ile ilişkisinin olduğu öne sürülmüştür.

IL-6, yağ hücresi ve yağ dokusu matriksi tarafından eksprese edilir ve dolaşan IL-6'nın üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır. Yağ dokusunun IL-6

ekspresyonu ve dolaşan IL-6 düzeyi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu ve insülin direnci ile doğrusal ilişki gösterir.

PKOS'lu hastalarda, yağ dokusundan salgılanan, TNF α , IL6, rezistin, adiponektin, leptin, RTBP4 (Retinol Bağlayıcı Protein 4) ve visfatin gibi adipositokinlerin insülin direncindeki rolünü araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Visfatinin in vitro ve in vivo koşullarda, IL-6'nın serum düzeyini arttırdığı, IL6'nın ise 3TL1 adipositlerde visfatin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir. Visfatin düzeyinin normal populyasyonda, IL-6 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda ise visfatin ve IL-6 ilişkisi araştırılmamıştır.

Bu alışma, PKOS etiyopatogenezeine yönelik olarak, kilolu-obez ve normal kilolu PKOS'lu hastalarda, insülin direnci ve hiperandrojenizm ile ilgili parametreleri değerlendirmek, adipokin olarak bilinen visfatin ve IL-6'nın bu parametrelerle ilişkisini göstermek amacıyla planladık.

2.GENEL BİLGİLER

POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur¹. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından, yedi hastadan oluşan bir seride amenore, hirsutizm, obezite ve polikistik overlerin birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir¹. PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar devam etmektedir. PKOS heterojen etyolojisi olduğu düşünülen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve hiperandrojenizme neden olan diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablodur².

PKOS'un Görülme Sıklığı

PKOS'un gerçek prevalansını tespit etmek oldukça zordur. Çünkü hem çalışmaya alınan gruplar hem de kullanılan tanı kriterleri PKOS prevalansını etkilemektedir³. Üreme çağındaki kadınlarda, sıklığı %6 ile %8 arasında bildirilmiştir⁴. Hirsutizm olanlar arasında sıklığı %90, sekonder amenoresi olanlar arasında sıklığı %30 ve oligomenoresi olanlar arasında sıklığı %75'dir⁵.

PKOS'da Klinik Bulgular

PKOS'un klinik bulguları oldukça heterojendir ve yaşla birlikte farklılıklar gösterir. PKOS'un klinik bulguları tablo 1 'de gösterilmiştir⁶.

Hirsutizm ve Diğer Cilt Bulguları

Hirsutizm, PKOS'taki androjen fazlalığının klasik klinik bulgusudur ve hastaların üçte ikisinde görülür⁷. Bazı hastalarda hirsutizmin olmaması; piloseböz ünitenin androjenlere karşı duyarlılığındaki farklılığa bağlıdır.

PKOS'da diğer cilt bulguları; akne, sebore, alopesi, hiperhidroz ve akantozis nigrikansdır⁷. Akantozis nigrikans adrenal bez hastalığı, obezite ve

insülin direnci gibi birçok metabolik ve endokrinolojik hastalığa eşlik edebilir. Akantozis nigrikansın PKOS'lu kadınlarda görülmesi, HAİR-AN sendromunda olduğu gibi hiperinsülinemi varlığına ve insülin direncinin ağırlığına işaret eder⁸.

Menstrasyon Düzensizlikleri

Hiperandrojenemik kadınlarda kronik anovulasyonun klinik özellikleri oligomenore ve amenore olarak ortaya çıkmaktadır. Menstrüel siklusu 35 günden uzun olan kadınlarda, oligomenore ve anovulasyon vardır, bu kadınlarda PKOS görülme sıklığı oldukça fazladır^{9,10}. PKOS'lu erişkinlerin %50'sinde amenore, %30'unda ciddi disfonksiyonel kanamalar görülebilmektedir⁸. PKOS'lu adölesanların üçte ikisinde de menstruasyon bozuklukları görülür. Bu bozukluklar oligomenore, primer amenore ve sekonder amenore olarak karşımıza çıkar⁷. PKOS'lu olguların %20'si düzenli adet görmektedir.

Tablo 1. PKOS'lu Hastaların Yaşa Göre Klinik Bulguları (Kaynak 6'dan uyarlanmıştır).

YAŞ	KLİNİK BULGULAR	YORUM
ÇOCUKLUK	Yok	Ailede PKOS olup olmadığı, Annede gestasyonel diyabet , Düşük doğum ağırlığı ve erken yağlanma araştırılır.
ERKEN ADÖLESAN	-Erken menarş -Düzensiz adetler (oligomenore) -Hirsutizm, Akne -Fazla Kilo veya Obezite -Metabolik Değişiklikler	-Menarşdan bir yıl sonra fizyolojik olarak düzensiz adetler, testosteron ve LH düzeyinin artışı görülebilir. -Klinik hiperandrojenizm klinisyeni PKOS açısından uyarabilir. -Diğer kriterler olmadan USG ile yapılan değerlendirme patognomonik değildir. -Uzun süreli takip gerekir.
GEÇ ADÖLESAN	-Düzensiz adetler (oligomenore) -Hirsutizm, Akne -Hiperandrojenemi -Fazla kilo veya obezite -Metabolik değişiklikler	-Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) varlığında oligo-anovulasyon devam ediyorsa kuvvetli bir şekilde PKOS'u işaret eder. -USG'de PKO morfolojisi tanıyı destekler.
ERİŞKİN FERTİL DÖNEM	-Hiperandrojenizm (hirsutizm,akne, alopesi) -Hiperandrojenemi -Düzensiz adetler (oligo-anovulasyon) -İnfertilite -Fazla kilo veya obezite -Metabolik sendrom ve tip 2 DM klinik bulguları	-Erişkin PKOS hastalarında; infertilite, hiperandrojenizm ve obezite en önemli bulgulardır. -Obezitesi olan tüm PKOS'lu hastalarda Tip 2 DM ve metabolik sendrom araştırılmalıdır.
POSTMENOPOZ	-USG'de PKO -Hafif hiperandrojenizm -Metabolik değişiklikler ve Tip 2 DM?	-Daha önce PKOS tanısı olan hastalarda dahil olmak üzere tüm hastalarda androjen düzeyleri ölçülür. -PKOS hastaları için yaşlarına uygun androjen referans değerleri kullanılır. -Overlerin USG ile değerlendirilmesine ilişkin bilgi yoktur. -Daha önce hiperandrojenemisi olanlarda dikkatli şekilde metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri araştırılır.

Obezite

PKOS hastalarında obezite prevalansı %30 ile %75 arasındadır¹¹. PKOS'lu kadınların yaklaşık %80'inin puberteden önceki dönemlerinde obez oldukları tespit edilmiştir.

Obezite hiperandrojenizmin gelişmesine değişik yollardan katkıda bulunmaktadır. Aşırı kilolu, hiperandrojenizimli kadınların vücudunda

karakteristik yağ dağılımına android (abdominal) obezite adı verilmektedir. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı, insüline karşı daha duyarsız olduğu için metabolik olarak daha aktiftir. Abdominal obezitede, hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diyabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir¹². İnsülin ve androjenlerdeki artış seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyini azaltarak serbest testosteron ve östrodiol düzeyinin artmasına neden olmaktadır¹¹. Obez kadınların hafif bir kilo kaybı (vücut kilolarının %5) bile hiperandrojenizm semptomlarının ve ovulasyon fonksiyonunun düzelmesini sağlar¹³.

Overleri normal olan kadınlarda da obezitenin hiperandrojenizme katkısı olduğu gösterilmiştir¹⁴. Ancak PKOS hastalarında hiperinsülinemi ve hiperandrojenizmin sadece android obezite ile açıklanması uygun değildir. Çünkü normal kilolu PKOS hastalarında da insülin direnci ve androjen yapımında artış olduğu gösterilmiştir¹⁵. Android tip obezitenin insülin direnci ve hiperandrojenizmi ağırlaştırması mümkündür.

Aile öyküsü

PKOS'lu hastaların ailelerinde hipertansiyon, diyabet, insülin direnci ve obezite; erkek aile bireylerinde ise endokrin bozukluklar ve testis fonksiyon bozuklukları daha sık görülür. Ailesel anovulasyon ve polikistik overlerin saptanması hastalığa genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir¹⁶.

PKOS'da Tanı

Tanı Kriterleri

Stein ve Leventhal 1935'de sendromun orijinal tanımını amenore, hirsutizm ve obeziteye eşlik eden multipl subkapsüler küçük kistler içeren büyümüş overler şeklinde yapmışlardır¹.

İlk kez 1990 yılında Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü "modifiye PKOS" tanımını yapmıştır¹⁷. Tanı kriterleri; hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ve diğer androjen fazlalığı sebeplerinin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi) dışlanması olarak belirlenmiştir (tablo 2). Ultrasonografi de polikistik overin gösterilmesinin ise tartışmalı olduğu ileri sürülmüştür.

2003 Rotterdam PKOS Konsensus Konferansında (ESHRE-ASRM) ise klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo ve/veya anovulasyon ve polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³ 'ün üzerinde olması) kriterleri kabul edilmiştir. Diğer hiperandrojenemi nedenleri ekarte edildikten sonra bu kriterlerden herhangi ikisinin tanı için yeterli olacağı belirtilmiştir².

Yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir. Örneğin; hiperandrojenizmi olmayan bir olgu PKOS tanısı alabilmektedir. Bu yeni fenotiplerin sendromu temsil edip etmediği ve klasik PKOS tanımıyla ortak ve ayrılan yönlerinin belirlenmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır¹⁸.

2006 yılında ise Androjen Fazlalığı Topluluğu (AES), PKOS için yeni tanı kriterleri tanımlamışlardır. Bunlar, hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler ve diğer androjen fazlalığı nedenlerinin (21-hidroksilaz eksikliğine bağlı non-klasik adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/anabolik ilaç kullanımı, Cushing sendromu, ağır insülin direnci sendromları, tiroid fonksiyon bozuklukları ve hiperprolaktinemi) dışlanmasıdır¹⁹. PKOS tanısı için bu üç kriterin sağlanması gerekmektedir. Bu kriterlerin kabul edilmesi ile potansiyel PKOS fenotipinde 2003 Rotterdam kriterlerine göre bir fenotip dışlanmıştır (tablo 3).

Tablo 2. PKOS Tanı Kriterleri

1990 Tanı Kriterleri (1 ve 2 beraber) 1) Kronik anovulasyon ve 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm olması (*Diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra)
2003 Rotterdam Kriterleri (3'ünden ikisi) 1) Oligo veya anovulasyon 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 3) Polikistik Overler (*Diğer nedenlerin ekarte edilmesi)
2006 AES Kriterleri (3'ü beraber) 1) Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi 2) Oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler 3) *Diğer nedenlerin dışlanması
*Diğer Nedenler -Konjenital adrenal hiperplazi -Cushing sendromu -Androjen salgılayan tümörler -Hiperprolaktinemi -Tiroid fonksiyon bozukluğu -Androjenik/anabolik ilaç kullanımı

Tablo 3. Oligo-anovulasyon, hiperandrojenemi, hirsutizm ve polikistik overlerin olup olmamasına bağlı potansiyel PKOS fenotipleri (Kaynak 19'dan uyarlanmıştır)

POTANSİYEL FENOTİPLER																
BULGULAR	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
HİPERANDROJENEMİ	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
HİRSUTİZM	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
OLIGO-ANOVULASYON	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
POLİKİSTİK OVER	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√										
2003 ROTTERDAM KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√	√	√	√	√						
AES 2006 KRİTERLERİ	√	√	√	√	√	√	√	√	√							

Hirsutizmin Klinik Olarak Tespit Edilmesi

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir²⁰. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skorunun 8 veya üstünde olması hirsutizm olarak tanımlanır.

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır²¹.

Gonadotropinler

PKOS'lu hastalarda serum LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır²². Bu değerler PKOS'lu kadınların %40-60'ında 95 persentilin üzerindedir²³. Serum LH konsantrasyonunun artmış olması patognomonik olmasına karşın, tanı için gerekli değildir. LH/FSH oranı daha yararlı bir parametredir. Ancak bu parametrelerin hiç biri PKOS tanı kriterlerinde kullanılmamaktadır. Normal kadınlardaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında, sürekli anovulasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH konsantrasyonları ve düşük ya da normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur²⁴. FSH ve LH düzeylerinin erken folliküler fazda ölçülmesi önerilmektedir.

Androjen Düzeyleri ve Diğer Laboratuvar Parametreleri

PKOS ve anovulasyon durumlarında, gonadotropin ve seks steroidlerinin normal menstrüel siklusa görülen dalgalanmaların aksine sabit olarak seyrettiği tespit edilmiştir. Hem östrojen hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bu LH uyarısına bağımlıdır.

PKOS'da erken folliküler fazda total testosteron veya serbest testosteron, SHBG düzeyi ve bu parametreler kullanılarak serbest androjen indeksinin hesaplanması, prolaktin, DHEAS ve 17-OH progesteron düzeylerinin ölçümü önerilmektedir²⁵. PKOS'da görülebilen biyokimyasal bulgular tablo 4'te gösterilmiştir.

Serbest androjen indeksi: total testosteron düzeyi x 100 / SHBG formülü ile hesaplanmaktadır.

Tablo 4. PKOS'un Biyokimyasal Bulguları (Kaynak 8'den uyarlanmıştır)

Androjen Düzeyleri	↑
LH Düzeyi	↑
Serum LH/FSH	2'nin üzerinde
Açlık İnsülin Düzeyi	↑
Açlık Glukoz/İnsülin	↑
Östrododiol ve Östron Düzeyi	↑
SHBG	↓
SAI	↑
Lipid Profili	Kolesterol↑, HDL↓, LDL↑, TG↑
ALT	↑
Prolaktin	↑ (%15-25 vakada)
Ürik Asit, PAI-1, Fibrinojen,	↑
CRP	↑
İdrar Albumin Atılımı	↑

Ultrasonografi

Herhangi bir zaman diliminde, anovulatuvar hastaların yaklaşık %75'inde polikistik overler gelişmektedir²⁶. Polikistik overlerin tespiti için hem transvajinal hem de transabdominal USG kullanılabilir. PKOS'da, overler genellikle normalden büyük ve kronik anovulasyona bağlı olarak kalın bir sedef kapsül ile kaplıdır²⁷. Büyümekte olan ve atreziye uğramış follikül sayısı normalin iki katıdır. Overlerin periferinde inci tanesi gibi 2-9 mm arasında 10 veya daha fazla follikül görülür. PKOS'lu olgularda stromal vaskülaritenin belirgin şekilde arttığı 'tipik vasküler patern' ve hiperekojen santral stroma mevcuttur.

2003 Rotterdam kriterlerine göre kabul edilen polikistik over morfolojisi; bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³'ün üzerinde olması şeklinde kabul edilmiştir². Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir.

Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Ultrasonografik polikistik over görünümü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir²⁸. Oral kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda %14 oranında polikistik over morfolojisi görülmektedir.

PKOS'da Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların elenmesi gerekir. Ayırıcı tanıda, hirsutizme neden olabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan diğer durumlar göz önünde bulundurulmalıdır (tablo 5').

Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme yada hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progesterajen ajanlar, steroidler, fenitoin).

Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm ve virilizan bulgular, neoplastik bir etiyoloji için uyarıcı olmalıdır. Testosteron >300ng/dl, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)> 800µg/dl olması adrenal/over tümörü açısından uyarıcı olmalıdır.

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda <2ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OH Progesteron seviyesinin >10ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur⁹.

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi veya bir miligram deksametazon baskılama testi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %15'e varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği olabileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar⁹.

Polikistik Over Sendromunun Patofizyolojisi

PKOS patofizyolojisi tek bir mekanizma ile açıklanamaz. PKOS patofizyolojisini açıklamak için öne sürülen teoriler²⁹;

1)LH puls sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin defekt,

2)Over androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi

3)Genetik geçiş

4)Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol mekanizması bozukluğu

5)İnsülin sekresyonu ve etkisindeki bozukluk sonucu gelişen insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemidir.

Primer Nöroendokrin Defekt

PKOS'lu kadınlarda nöroendokrin bir defekt sonucu GnRH'nun pulsatil salınımında artış vardır³⁰. Bu durum LH pulslarının hem sıklığını hemde amplitüdünü artırırken, FSH sentezini azaltır. Sonuçta LH/FSH oranı artar. Normalde LH, teka hücrelerinde androjen sentezini, FSH ise granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini düzenler.

PKOS'da, LH salınım frekansının ve amplitüdünün aşırı derecede artması sonucu intraovaryan androjenler artar. İntraovaryan androjenlerin artması folliküler olgunlaşmayı inhibe ederek, foliküler atrezi ve over kapsülünün kalınlaşmasına neden olur. Artan androjenler, granüloza hücrelerinde östrojenlere inkomplet olarak aromatize edildikleri için periferde östrojenlere dönüştürülürler. Progesteron ile karşılanmamış dolaşımdaki yüksek östrojen miktarı, GnRH salınımını dolayısıyla LH salınımını artırır ve böylece bir kısır döngü oluşur²⁹.

Tablo 5. PKOS'un Ayırıcı Tanısı (Kaynak 1 ve 9'dan uyarlanmıştır)

HASTALIK	HİPERANDROJENEMİ HİPERANDROJENİZM veya ikisi	OLİGOMENORE VEYA AMENORE	AYIRICI BULGULAR	
			KLİNİK	HORMONAL VEYA BİYOKİMYASAL
21-HİDROKSİLİZ EKSİKLİĞİNE BAĞLI KLASİK OLMAYAN ADRENAL HİPERPLAZİ	VAR	SIK DEĞİL	Ailede infertilite ve hirsutizm öyküsü	Bazal olarak veya stimülasyon ile tespit edilen 17-OH Progesteron düzeyi.
CUSHİNG SENDROMU	EVET	EVET	Hipertansiyon, stria, kolay yaralanma	24 saatlik idrarda kortizol düzeyleri artımı
HİPERPROLAKTİNEMİ VEYA PROLAKTİNOMA	YOK veya HAFİF	EVET	Galaktore	Plazma PRL düzeyinin artması.
PRİMER HİPOTİROİDİZM	YOK veya HAFİF	OLABİLİR	Guvatr olabilir	TSH düzeyi artmış, tiroksin düzeyi düşük, PRL artmış olabilir.
AKROMEGALİ	YOK veya HAFİF	SIK	Akral büyüme, yüzde kabalaşma, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeyi artar.
OBEZİTE	SIK	SIK DEĞİL	Diğer nedenler dışlanır	Spesifik laboratuvar bulgusu yok.
VİRİLİZASYON YAPAN ADRENAL VEYA OVER NEOPLAZMI	EVET	EVET	Klitteromegali, ağır hirsutizm, erkek tipi saç dökülmesi	Androjen düzeylerinin aşırı artması.
İLACA BAĞLI	SIK	DEĞİŞKEN	Hikaye ile tanı konur	Yok
PREMATÜR OVER YETMEZLİĞİ	YOK	EVET	Diğer otoimmün hastalıklar ile birlikte olabilir	FSH düzeyi artmış, östrodiol düzeyi düşük.

Overlerde Androjen Sentez Defekti

Overlerde Seks Steroidlerinin Yapımının Düzenlenmesi

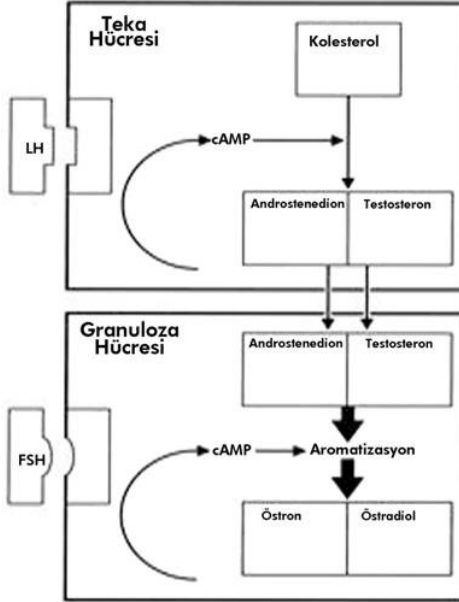
FSH reseptörleri granüloza hücreleri üzerinde, LH reseptörleri ise teka hücreleri üzerinde bulunur. FSH'ın uyarması sonucu LH reseptörleri granüloza hücreleri üzerinde de ortaya çıkar. Teka hücrelerinin LH ile uyarılması

sonucunda p-450 side-chain cleavage (p450scc), p450c17 ve 17 β -OH steroid dehidrojenaz genlerinin yazılımı artar. Bu durum androjen üretimi ile sonuçlanır.

FSH, granuloza hücrelerinde p450 aromataz genini indükler. Teka hücrelerinde üretilen androjenler, granuloza tabakasında p450 aromataz enzimi ile östrojenlere dönüştürülür.

Teka ve granuloza hücreleri otokrin ve parakrin faktörler olarak çalışan peptitler salgılar. İnsülin benzeri büyüme faktörü teka hücrelerinden salgılanır ve teka hücrelerinde LH uyarımına bağlı androjen üretimini, granuloza hücrelerinde de FSH aracılı aromatazasyonu güçlendirir.

Overlerde seks steroidlerinin yapımının düzenlenmesi şekil1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. Overlerde Seks Steroidlerinin Yapımı

Overlerde Androjen Sentez Defekti

Seks steroidlerinin sentez yada metabolizmasındaki primer bir bozukluk over kaynaklı androjen yapımının artmasına ve anovulasyona neden olur³¹. PKOS'lu kadınlardaki temel anormallik aşırı androjen yapımıdır.

PKOS'da teka hücresinde p450c17 (17- α hidroksilaz ve 17-20 liyaz) ve 3 β -OH steroid dehidrojenaz enzim aktivitelerinin arttığı, 17 β -OH steroid dehidrojenaz enzim aktivitesinin ise değişmediği gösterilmiştir^{32,33,34}. Ayrıca

PKOS'lu kadınların teka hücresinde hem bazal hemde LH'ın uyardığı androjen üretiminin arttığı gösterilmiştir³⁵.

Over kaynaklı androjen sekresyonunun artmasının p450c17'nin anormal regülasyonuna bağlı olabileceği öne sürülmüştür³⁶.

PKOS Patofizyolojisinde Rolü Olan Genler

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur³⁷. Genetik faktörler, sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların, anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun sık olmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin arttığı gösterilmiştir³⁸. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir³⁹. PKOS'da hedef dokular mikroassay ile çalışılarak hastalıkla ilgili genler ortaya çıkarılmış ve bu bulunan genlerin bazıları fenotiple uyumlu olarak bulunmuştur¹. Bu genler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. PKOS ile Bağlantılı Genler (Referans 1'den uyarlanmıştır)

GEN ve İLGİLİ PROTEİNİ	YORUM
İNSÜLİN RECEPTÖR (NSR) REGION	PKOS'lu hastalarda D19S884 mutasyonu tespit edilmiştir.
INSULIN VARIABLE NUMBER TANDEM REPEATS (VNTR)	Bu bölge insülin geninin transkripsiyonunda rol alır, klas III alleli PKOS ile ilgili bulunmuştur
INSULIN RECEPTOR SUBSTRAT 1 (IRS-1)	İnsülin Sinyal Yolunda Reseptör Sonrası Molekül, PKOS ile ilgili bulunmuştur.
INSULIN RECEPTOR SUBSTRAT 2 (IRS-2)	İnsülin Sinyal Yolunda Reseptör Sonrası Molekül, PKOS ile ilgili bulunmuştur
CALPAİN 10 (CAPN10)	İnsülin sekresyonu ve etkisinde rolü olan sistein proteaz, Tip 2 DM ile bağlantılı bulunmuştur.
PEROXİSOME PROLIFERATOR ACTIVATED RECEPTOR γ (PPARγ)	PPAR γ 'da Pro12Ala polimorfizmi PKOS'taki insülin direncinin ayarlayıcısıdır.
PROTEİN PHOSPHATASE 1 REGULATORY SUBÜNİT (PPP1R3)	İnsülin direnci ile ilgili bulunmuştur.
FOLLISTATIN	Overde folikül maturasyonu ve androjen sentezini inhibe eder. FSH ve insülin sekresyonunu artırır.
ANDROGEN RECEPTÖR (AR)	CAG tekrarının sayısı PKOS'ta androjen düzeyleri ile ilgili bulunmuştur.
SEX HORMON BINDING GLOBULİN (SHBG)	TAAAA pentanuklotid polimorfizmi PKOS'da tespit edilmiştir
CYTOCHROME P-450c17	PKOS'la ilgili olabilir
CYTOCHROME P-450 11α	PKOS'taki hiperandrojenizm ile ilgili bulunmuş. Ancak zıt sonuçlarda tespit edilmiştir.
11β-OH STEROID DEHİDROGENASE VE HEXOSE-6-PHOSPHATE DEHİDROGENASE	Bu genlerdeki mutasyonlar sonucunda NADPH oluşumu azalır ve 11 β -OH DH enzim aktivitesi azalır.

Adrenal Androjen Üretimi

PKOS'lu hastaların %25'inde, genetik geçiş veya ovaryan hormonal sekresyon sonucunda adrenal androjen üretiminin arttığı tespit edilmiştir²⁹.

Kortizol, karaciğerde 5 α veya 5 β redüktaz enzimi ile geri dönüşümsüz olarak inaktive edilir veya karaciğer ve yağ dokusunda 11 beta-hidroksi dehidrojenaz enzimi ile kortizona dönüştürülür. 5 α redüktaz enzim aktivitesinin artması kortizolün periferik metabolizmasını artırırken, 11 beta hidroksi dehidrojenaz enzim (11 β HSD) aktivitesinin azalması kortizonun kortizole dönüşümünü azaltır. Böylece dolaşan kortizol düzeyinin azalması negatif geri besleme inhibisyonunu azaltarak, ACTH sekresyonun artmasına neden olur²⁹. ACTH düzeyinin artması sonucunda ise adrenal androjen üretimi artar. Bu

hipotezi destekleyen bulgu ise PKOS hastalarının idrarında kortizol metabolitlerinin arttığına gösterilmesidir⁴⁰.

PKOS'ta bu iki enzimin aktivitesindeki bozuklukların mekanizması henüz açıklanamamıştır. PKOS'lu hastaların yarısı obezdir ve obezite bu hastalarda kortizol metabolizmasında anormalliklere yol açar. Ancak 5 α -redüktaz ve 11 β HSD enzim aktivitelerindeki değişiklikler obezite ile açıklanamamaktadır. Çünkü normal kilolu PKOS hastalarında da bu enzim aktivitelerinde bozukluk saptanmıştır²⁹. PKOS'lu hastalarda, 11 β HSD enziminin endojen inhibitör düzeyi normal olarak bulunmuştur⁴¹. Ayrıca östrojenin 11 β HSD enzim aktivitesine etkisinin olmadığı gösterilmiştir⁴².

PKOS'da İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Obez ve normal kilolu PKOS'lu kadınlar, kendi yaş ve ağırlığındaki normal overleri olan kadınlara göre daha fazla insülin direnci ve hiperinsülinemiktirler^{15,43,44}. Bu sonuç insülin direncini oluşturan faktörlerin obeziteden bağımsız olduğunu gösterir²⁹. PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin önemli rolü olduğu düşünülmektedir^{1,6,7,13,15,21,29,32}. PKOS'da insülin direncinde reseptör sonrası bozukluklar önemli rol oynamaktadır.

İnsülin Sinyalizasyonu ve İnsülin Direnci Mekanizmaları

İnsülin direnci, verilen insülin miktarına yeterli yanıt alınamaması olarak tanımlanır.

İnsülin reseptörü (İR), birbirleri ile disülfid köprüleri ile bağlantılı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki α subünit ile hücre membranına lokalize iki β subünitten ibaret bir transmembran proteindir. Hücre dışında hormon bağlayan, hücre içinde tirozin kinaz bölümleri vardır. İnsülinin, insülin reseptörünün dış yüzeyine bağlanması ile birlikte reseptör aktive olur ve hücre içi özgün tirozin parçası otoposforile olarak reseptörün kinaz aktivasyonu başlatılmış olur. Aktive olan İR tirozin kinaz parçasındaki substrat proteinleri fosforile eder, bu fosforile olmuş tirozin rezidüleri ise yolağın altındaki efektörler için bağlanma alanı olarak işlev görür⁴⁵. İnsülin reseptör adaptör protein olarak görev yapan moleküller; insülin reseptör substrat (IRS), fosfo-inositid-3-kinaz (PI-3K) ve protein kinaz B (PKB), tirozin ve fosfotazlar, serin ve treonin kinazlardır. IRS proteinleri, katalitik

olarak kendiliğinden aktif değildirler. Bu güne kadar dört farklı tip IRS (1,2,3,4) klonlanmıştır. İlk olarak 180 kDa ağırlığında IRS-1 tanımlanmıştır. IRS molekülleri, insülinin metabolik ve mitojenik etkilerinin oluşmasından sorumludur. IRS proteinler, insülin reseptör ve PI-3K gibi diğer hücrel substratlar arasında havuz fonksiyonuna sahiptir. PI-3K aktivasyonu IRS moleküllerinin aracılığı ile olmaktadır. PI-3K, IRS üzerindeki fosforile bölgelere bağlanarak 3,4-fosfoinositid (PIP2) ve fosfatidil-inozitol-3,4,5 trifosfat (PIP3) oluşturur. PIP2 ve PIP3, fosfo-inositid-bağımlı kinaz-1'e (PDK) bağlanır. Bu fosfolipidler PDK-1 ve PDK-2'yi plazma membranına yönlendirir. PDK'ların bilinen substratları, PKB ve protein kinaz C'nin atipik formlarıdır. PKB, bir serin/treonin kinazdır. PKB, insülinin glukoz transportu, glikojen sentezi, protein sentezi, lipogenez ve hepatik glikoneogenezin supresyonu üzerindeki etkilerine aracılık eder. PKB, insüline duyarlı dokularda glukoz taşıyıcıları aracılığı (GLUT) ile glukoz alımını ve hücre içi glukoz metabolizmasını kolaylaştırır. PKB, uyarı olmadığında sitoplazmada bulunur, insülin ile uyarıldığında ise PIP2 ve PIP3'e bağlanır. İnsülin etkisinin ortaya çıkmasında etkili faktörlerden birisi de serin/treonin kinazlardır. Glukoz transportu ile direkt ilişkili gibi görünen bu komponent hala tartışmalıdır. Serin kinazlar, glikojen sentezinin ve mitojenle aktive olan kinazın (MAP kinaz) aktivasyonu gibi insülin uyarısının daha ileri basamaklara iletilmesi şeklinde insülin etkisinin oluşmasında ikili fonksiyona sahip olabilir. İnsülin reseptörünün serin fosforilasyonunun rolü açık değildir. İnsülin reseptörünün serin fosforilasyonunun, inhibitör fonksiyonu olabileceği üzerinde durulmuştur. İnsülin reseptörünün serin/treonin fosforilasyonunda PKC aracılık etmektedir.

İnsülin sinyalizasyonun aktive edilmesi kadar, durdurulması da önemlidir. Bu özgün fosfatlar tarafından yapılır. En önemli fosfat protein-tirozin-fosfat-1-B'dir. İnsülin sinyalizasyonunu engelleyen diğer yapılar arasında, PI-3K'nın son ürünlerini inaktive eden fosfat ve tensin homolog (PTEN) ve inositol 5'-fosfat vardır⁴⁵.

İnsülin direnci anatomopatolojik olarak iskelet kası, karaciğer ve yağda olmak üzere üç sınıfa ayrılır. İnsülin direnci hücrel olarak ise aşağıdaki gibi sınıflandırılır^{46,47};

- 1) Reseptör öncesi (prereseptör) düzeyde insülin direnci:
 - a) Anormal beta hücre salgı ürünleri

b)Dolaşan insülin antogonistleri

c)İskelet kası morfolojisi ve kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

2)Reseptör düzeyinde insülin direnci: Reseptör düzeyinde insülin direncinden reseptör sayısında azalma ve reseptör mutasyonları sorumludur. İnsülin reseptör internalizasyonu ve işlenmesinde de çok sayıda eksiklikler tanımlanmıştır.

3)Reseptör sonrası (postreseptör) düzeyde insülin direnci: İnsülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeydeki bozukluklar yapmaktadır. Bu düzeydeki bozukluklar aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

a)İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması,

b)Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler

c)Glukoz transportunda azalma

d)Glukoz fosforilasyonunda azalma

e)Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma

f)Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda defektler.

İnsülin direncinde, postreseptör ve reseptör düzeyindeki bozukluklar daha fazla rol oynar^{46,47}.

PKOS'da İnsülin Direnci ve İnsülin Direnci Mekanizmaları

Hiperandrojenemi ve insülin arasındaki patofizyolojik ilişkiyi ilk olarak Achard ve Thiers "sakallı kadınların diyabeti" olarak tanımladılar⁴⁸. Daha sonra Kahn ve arkadaşlarının şiddetli insülin direnci olan genç kızlarda virilizasyonun olduğunu belirlemeleri, hiperandrojenemik kadınlarda insülin salınımının araştırılmasına yol açmıştır⁴⁸. 1980'de Burghen ve arkadaşları ise obez PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperandrojenizm arasındaki ilişkiyi, insülin seviyelerinin testosteron seviyeleriyle korele olduğunu gözlemleyerek tanımladılar⁴⁹. Hiperandrojenemisi ve diyabetes mellitusu olan kadınlarda akantozis nigrikansın sık görüldüğü tespit edilmiştir⁴⁸.

Farklı fenotiplere sahip, hiperandrojenemi, akantozis nigrikans ve insülin direncine bağlı diyabeti olan sendromlar tanımlanmıştır⁴⁸. Bu sendromlar ve ayırıcı tanıları tablo 7'de sunulmuştur.

Tablo 7. Hiperandrojenemisi ve Hiperinsülinemisi olan Sendromlar (Kaynak 48'den)

SENDROM	Prevelans	Başlangıç	Klinik Bulgu	Hiperandrojenemi	Açlık İnsülin ($\mu\text{U/ml}$)	Etyoloji
Löprikanizm	Nadir	Konjenital	Büyüme Geriliği, Elfin Yüzü	Gonadal Büyüme	>50	İnsülin reseptör geninde mutasyon ve insülin etkisinde genetik bozukluk
Rabson-Mendenhall	Nadir	Konjenital	Dental prekosite, kalın tırnak	Gonadal büyüme	>50	İnsülin reseptör geninde mutasyon ve insülin etkisinde genetik bozukluk
Lipoatrofi	Nadir	Konjenital, Adölesan, Erişkin	Subkutan yağ dokusunun kaybı, Hepatomegali	Ağır	>50	İnsülin reseptör geninde mutasyon ve insülin etkisinde genetik bozukluk
Tip A Sendrom	Nadir	Erişkin	Gerçek virilizasyon	Çok ağır	>50	İnsülin reseptör geninde mutasyon ve insülin etkisinde genetik bozukluk
Tip B Sendrom	Nadir	Erişkin	Otoimmün hastalık	Ağır	>50	Anti-insülin reseptör antikor
PKOS	Sık	Adölesan	Obez ve zayıf PKO, anovulasyon, IGT		<50	Multifaktöryel

PKOS'da İnsülin Direncinin Moleküler Mekanizması

PKOS'da görülen insülin direncinde reseptör sonrası düzeyindeki bozukluklar önemli rol oynamaktadır^{29,48,50}. PKOS'da iskelet kası, fibroblast ve yağ dokusundaki insülin direncini açıklayabilecek insülin sinyal yolu moleküler bozuklukları tablo 8'de gösterilmiştir⁵⁰.

Tablo 8. PKOS'da İnsülin Sinyal İletiminde Moleküler Bozukluklar (Kaynak 50'den uyarlanmıştır)

	YAĞ DOKUSU (in vitro)	FİBROBLAST (in vitro)	İSKELET (in vitro)	İSKELET (in vivo)
İnsülinin Uyardığı Glukoz Alımı	↓	Saptanmamış	↓	Normal
İR Sayı Afinitesi	Normal	Normal	Normal	Normal
İR'nin Bazal Fosforilasyonu	Normal	↑ (%50)	Saptanmamış	Normal
İR'nin İnsülin Aracılı Fosforilasyonu	↓	↓ (%50)	Saptanmamış	Normal
IRS-1 Ekspresyonu	↓ veya Normal	Normal	Normal	↑
IRS-1 Tirozin Fosforilasyonu	↓	Saptanmamış	Saptanmamış	Saptanmamış
IRS-2 Ekspresyonu	Normal	Saptanmamış	↑	Normal
IRS-2 Tirozin Fosforilasyonu	↓	Saptanmamış	Saptanmamış	Saptanmamış
GLUT-4	↓	Saptanmamış	Saptanmamış	Normal
GLUT-1	Saptanmamış	Saptanmamış	Saptanmamış	Saptanmamış
IRS-1'in Aktive Ettiği PI-3K	Saptanmamış	Normal	↓(insülin aracılı)	↓(insülin aracılı)
IRS-2'nin Aktive Ettiği PI-3K	Saptanmamış	Saptanmamış	Saptanmamış	↓ (bazal ve insülin aracılı)
İnsülinin Uyardığı Glikojen Sentezi	Saptanmamış	↓ veya Normal	Saptanmamış	Saptanmamış
AKT(PKB)	Saptanmamış	Normal	Saptanmamış	Saptanmamış
GSK-3	Saptanmamış	↓	Saptanmamış	Saptanmamış

PKOS'da Fibroblastlar'da İnsülin Etkisinin Moleküler Defektleri

PKOS'lu hastaların fibroblastlarında yapılan çalışmalarda, insülin reseptör sayısı ve reseptörlerin insüline olan afiniteleri normal bulunmuştur^{51,52}.

PKOS'luların %50'sinin fibroblast kültürlerinde, insülin reseptör β alt ünitesinde, bazal serin rezidülerinin otfosforilasyonunun arttığı, tirozin otfosforilasyonunun ise azaldığı gösterilmiştir⁵¹. Bu bulgu, insülin aracılı fosforilasyonun minimal düzeyde olduğunu gösterir. İnsülin reseptör β alt ünitesinde, serin rezidülerinin fosforilasyonunun artma nedeni açıklanamamıştır.

PKOS-Ser kadınların fibroblast kültürlerinde, tirozin otfosforilasyonundaki azalmanın selektif olmayan serin-kinaz inhibitörleri ile (PKA inhibitör) düzeldiği, selektif serin kinaz inhibitörleri (PKC inhibitör) ile değişmediği gösterilmiştir⁵³. Bu çalışma, PKOS-Ser kadınların fibroblast kültürlerindeki insülin direncinin, PKA aracılı yol ile olabileceğini düşündürmektedir⁵³.

PKOS'lu hastaların diğer %50'sinin ise PKOS-Ser hastaları ile aynı derecede insülin dirençlerinin olduğu bazal ve insülinin uyardığı insülin reseptörlerinin otfosforilasyonunun normal olduğu bulunmuştur⁵¹. Bu

hastalarda insülin reseptörünün altında insülin sinyal yolunda bir defekt olduğu öne sürülmüştür⁵⁴. İnsülin reseptörünün altındaki sinyal proteinlerinin (IRS-1 ve PI-3K) fosforilasyonundan, insülin reseptörünün β alt ünitesinde, serin fosforilasyonunun artışı sorumlu olduğu gösterilmiştir⁵⁴.

PKOS'lu hastaların, cilt fibroblast kültürlerinde, bazal glikojen sentez oranı normal iken, insülinin uyardığı glikojen sentez oranının arttığı bulunmuştur⁵². Fakat başka bir çalışmada ise fibroblast kültürlerinde insülinin uyardığı glikojen sentezinin normal olduğu gösterilmiştir⁵⁵. Bu farklılık çalışmalarda kullanılan PKOS hasta grubunun heterojen olmasına bağlı olabilir. PKOS hastalarının fibroblast kültürlerinde PKB normal bulunurken, glikojen sentez kinaz-3 fosforilasyonunun azaldığı gösterilmiştir⁵⁴.

Sonuçta PKOS'lu hastaların fibroblastlarındaki insülin direncine, reseptör sonrası insülin sinyal iletiminde bir bozukluğun neden olabileceği öne sürülmüştür⁵⁰.

PKOS'da İskelet Kasında İnsülin Etkisinin Moleküler Defektleri

PKOS'lu hastalarda, hiperinsülinemik öglisemik klemp testi esnasında yapılan kas biyopsilerinde, insülinin uyardığı glukoz alımında azalma olduğu saptanmıştır⁵⁶. İskelet kasında, insülin reseptörü, IRS-1 ve PI-3K p85 regülatör alt ünitesi normal bulunurken, IRS-2'nin önemli derecede arttığı gösterilmiştir⁵⁶. Bazal koşullarda IRS-1'in uyardığı PI-3K aktivitesi normal, insülinin uyardığı IRS-1 aracılı PI-3K aktivitesinin ise azaldığı bulunmuştur⁵⁶. İskelet kasındaki IRS-2 ekspresyonunun artmasının, insülinin uyardığı IRS-1 aracılı PI-3K aktivitesinin azalmasına sekonder olarak geliştiği öne sürülmüştür⁵⁶.

Obez ve normal kilolu PKOS hastalarının, iskelet kaslarından saflaştırılarak elde edilen insülin reseptörlerinin fosforilasyonunun anormal olduğu da gösterilmiştir⁵¹. Başka bir çalışmada ise obez PKOS hastalarının iskelet kası kültürlerinde; insülin reseptörünün β alt ünitesinin, bazal ve insülinin uyardığı tirozin fosforilasyonunun ve iskelet kasında glukoz alımının normal olduğu gösterilmiştir⁵⁷. Bu çalışmada, insülin reseptörünün β alt ünitesinin ekspresyonu, IRS-2 ve PI-3K'nın p85 regülatör alt ünitesi normal bulunurken, IRS-1 ekspresyonunun %35 ve IRS-1'in, 312. serin rezidüsünün

fosforilasyonunun iki kat arttığı gösterilmiştir⁵⁷. 312. serin rezidüsünün fosforilasyonu, insülinin uyardığı IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu azaltır.

İn vivo çalışmalarda, PKOS hastalarının iskelet kasında, IRS-2, GLUT-1 ekspresyonu yüksek, IRS-1 ve GLUT-4 ekspresyonu normal olarak bulunmuştur^{56,57}.

PKOS'da Yağ Dokusunda İnsülin Etkisinin Moleküler Defektleri ve Yağ Dokusunun İnsülin Direnci ile İlişkisi

PKOS'da Yağ Dokusunda İnsülin Etkisinin Moleküler Defektleri

Obezite, hiperandrojenizmin gelişmesine farklı yollardan katkıda bulunmaktadır. Yağ dokusunun androjenik etkisi; viseral yağ dokusunun miktarı ve lipolitik aktivitesinin artması⁵⁸ ve karaciğerde insülin etkisinin azalması sonucunda oluşmaktadır⁵⁹.

PKOS'da, PKA ve hormon sensitif lipazın (HSL) fonksiyonlarının artmasının sonucunda, viseral yağ hücrelerinde katekolamin aracılı lipoliz oranının iki kat arttığı gösterilmiştir⁶⁰.

PKOS'lu hastaların adipositlerinde, insülin reseptörünün ekspresyonunun, reseptörün insüline afinitesinin^{44, 61, 62}, insülin reseptörünün β alt ünitesinin bazal otofosforilasyonu ve reseptör kinaz aktivitesinin normal olduğu, insülinin uyardığı otofosforilasyonun ise önemli derecede azaldığı gösterilmiştir⁵⁰.

PKOS'lu hastaların yağ dokusunda, IRS-1'in ekspresyonu ve tirozin fosforilasyon düzeyinin azaldığı, IRS-2 ekspresyonunun ise normal olduğu gösterilmiştir⁵⁰. İnsülin direnci olan PKOS hastalarında, IRS-2 fosforilasyonunun, insülin direnci olmayan PKOS hastaları ve sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu bulunmuştur⁵⁰. Bu nedenle yağ dokusunda insülin direncinde reseptör sonrası insülin sinyal iletiminde bir defekt olabileceği öne sürülmüştür⁵⁰.

Obez ve normal kilolu PKOS hastalarının yağ dokusunda, insülinin uyardığı maksimal glukoz kullanımının azaldığı saptanmıştır⁶¹. PKOS'lu hastaların adipositlerinde, GLUT-4 ekspresyonu obeziteden bağımsız olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur⁶³. Bu bulgu PKOS hastalarındaki insülinin uyardığı maksimal glukoz kullanımındaki azalmayı açıklayabilir⁵⁴.

Adipositlerde insülin molekülünün insülin reseptörüne bağlanmasında bir bozukluk tespit edilmemiştir⁵⁰.

PKOS'da Yağ Dokusundan Salgılanan Adipositokinlerin İnsülin Direnci ile İlişkisi

1994 yılında leptinin keşfinden sonra yağ dokusu sadece bir depo değil aynı zamanda çeşitli sitokin ve hormon salgılama fonksiyonuna sahip bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir⁶⁴. Yağ hücrelerinin yanında bağ dokusu, sinir dokusu, stroma-vasküler hücreler ve immün hücreleri de içermektedir⁶⁴. Bu dokudan, adipokin veya adipositokin adını verdiğimiz biyoaktif peptitler salgılanmaktadır⁶⁴. Bunlardan, IL-6, TNF- α , IGF-1, CRP, seks hormonları, adiponektin, rezistin, apelin ve visfatin insülin direnci ile ilgilidir⁶⁵. Yağ dokusundan salgılanan adipokinler ve fonksiyonları tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Adipokinler ve Temel Etkileri (Kaynak 65'den uyarlanmıştır)

ADİPOİTOKİN	ETKİSİ
Hormon Sensitif Lipaz	Lipid Metabolizması
LPL	Lipid Metabolizması
RBP-4	Lipid Metabolizması, İnsülin Direnci
IL-6	İnflamasyon, Ateroskleroz, İnsülin Direnci
TNF-α	İnflamasyon, Ateroskleroz, İnsülin Direnci
ADİPSİN	Strese İmmün Cevap
PAI-1	Vasküler Hemostaz
ANJİOTENSİN	Vasküler Hemostaz
PPAR-γ	Lipid Metabolizm, İnflamasyon ve Vasküler Homestaz
CRP	İnflamasyon, Ateroskleroz, İnsülin Direnci
IGF-1	Lipid Metabolizması ve İnsülin Direnci
SEKS HORMONLARI	Lipid Metabolizması, İnsülin Direnci
LEPTİN	Yemek Alımı, Üreme, Anjiogenez ve İmmünite
ADİPONEKTİN	İnflamasyon, Ateroskleroz ve İnsülin Direnci
REZİSTİN	İnflamasyon, İnsülin Direnci
APELİN	İnsülin Direnci
VİSFATİN	İnsülin Direnci

IL-6

Adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerdendir. IL-6, 22-27 kilodalton arasında multipl glikolize formlar halindedir. Yağ dokusundan başka, fibroblastlar, endotel hücreleri ve iskelet kasından da salgılanmaktadır⁶⁵. Dolaşımdaki IL-6'nın üçte birinin yağ dokusundan kaynaklandığı, IL-6 ve IL-6 reseptörünün yağ hücresi ve yağ dokusu matriksi tarafından eksprese edildiği gösterilmiştir^{66,67}.

Yağ dokusunun IL-6 ekspresyonu ve dolaşan IL-6 düzeyinin obezite, bozuk glukoz toleransı ve insülin direnci ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir⁶⁷. Fare ve insanlarda IL-6'nın periferik verilmesinin, hiperlipidemi, hiperglisemi ve insülin direncine neden olduğu gösterilmiştir⁶⁷.

IL-6, karaciğerde insülin reseptör sinyal komponentlerinin ekspresyonunu azaltarak ve sitokin sinyali baskılayıcısı 3'ü (supressor of cytokine signaling 3, SOCS-3) uyararak insülin direnci gelişmesine yol açar⁶⁸. Plazma IL-6 düzeyinin artması, gelecekte tip 2 diyabet ve miyokard infarktüsünün gelişeceğinin habercisidir⁶⁹. IL-6 sağlıklı gönüllülerde doza bağımlı olarak kan glukozunu artırır⁶⁹. IL-6, adiponektin düzeyini azaltarak insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur⁶⁹.

PKOS'lu hastalarda, IL-6 düzeyi ve bunun insülin direnci ile ilişkisi çelişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalarda IL-6 düzeyi artmış olarak bulunurken,⁷⁰ ⁷¹ bazılarında ise normal olarak bulunmuştur⁷².

TNF- α

TNF- α 'da yağ dokusundan salgılanan ve insülin direncinde rolü olduğu bilinen proinflamatuvar sitokinlerdendir⁶⁹. TNF- α , ilk önce 26 kDa ağırlığında hücre yüzeyi transmembran proteini olarak eksprese edilir, daha sonra 17 kDa ağırlığındaki solubl aktif formuna dönüştürülür⁶⁹. TNF- α , yağ dokusunda adiposit ve stromavasküler hücrelerde eksprese edilir⁶⁴. TNF- α 'nın ekspresyonu subkutan yağ dokusunda, viseral yağ dokusuna kıyasla daha fazladır⁶⁴.

Obezitesi ve insülin direnci olan hayvan ve insanlarda, yağ dokusunda TNF- α üretiminin arttığı gösterilmiştir⁶⁹. Yağ dokusunda TNF- α mRNA

ekspresyonunun; vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı ve hiperinsülinemi ile korele olduğu bulunmuştur⁷³. TNF- α düzeyi, kilo kaybı ile azalmaktadır⁶⁹.

TNF- α 'nın metabolik etkileri için pek çok mekanizma ortaya atılmıştır. TNF- α , yağ dokusu ve karaciğer gibi metabolik olarak aktif dokularda gen ekspresyonunu etkilemektedir. Yağ dokusunda, serbest yağ asitleri ve glukozun alımını ve depolanmasını sağlayan genleri baskılar⁶⁴. Yağ dokusunda, IL-6 ve adiponektin gibi adipositokinlerin ekspresyonunu da değiştirir⁶⁴. TNF- α , IRS-1 ve IRS-2'nin serin fosforilasyonunu artırarak insülin sinyal iletimini de bozar⁶⁴. GLUT-4 ekspresyonunu azaltır,⁷⁴ serbest yağ asitlerinin düzeyini artırarak indirekt yolla insülin sinyal iletimini etkiler⁶⁴.

TNF- α 'nın tip 2 diyabetik hastalarda düzeyi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda yüksek iken, bazılarında normal olarak bulunmuştur⁶⁹. Thiazolidinedionların, TNF- α 'nın insülin üzerine olan inhibitör etkilerini geriye çevirdiği gösterilmiştir⁶⁹.

PKOS'lu hastalarda TNF' α ' düzeyi bazı çalışmalarda kontrol grubu ile benzer bulunurken⁷², bazı çalışmalarda ise yüksek bulunmuştur⁷⁵. Yine bazı çalışmalarda ise, PKOS'lu hastalarda TNF- α düzeyinin obeziteden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir^{76,77}. Normal kilolu PKOS'lular da, mononükleer hücrelerden salgılanan TNF- α 'nın, yüksek hiperglisemi ile baskılanmadığı gösterilmiştir⁷⁸. Bu bulgu zayıf PKOS'lu hastalarda, TNF- α 'nın insülin direncine katkısını destekler niteliktedir.

Leptin

Leptin, 16 kDa ağırlığında, 167 amino asit ihtiva eden ve yapısal olarak sitokinlere benzerlik gösteren bir proteindir⁷⁹. Ob gen tarafından kodlanır⁷⁹. Leptin viseral yağ dokusundan, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla salgılanmaktadır. Leptinin; over, iskelet kası, mide, hipofiz ve karaciğerde de eksprese edildiği gösterilmiştir⁷⁹.

Leptin afferent doyunluk sinyali olarak hipotalamusa etki ederek insan ve farelerde iştahı baskılar ve enerji harcanmasını artırır⁷⁹. Leptin reseptörü (OB-R), büyük ve tek membran kaplayan ve sitokin klas 1 ailesine ait bir proteindir⁷⁹. Gerek leptin gen gerekse leptin reseptör gen mutasyonları obezite ile sonuçlanmaktadır⁷⁹. Leptin ekspresyonu insülin, glukokortikoidler, TNF- α ve

östrojenlerle artmakta, β -3 adrenerjik aktivite, androjenler, büyüme hormonu ve PPAR- γ agonistleri ile azalmaktadır⁷⁹.

Leptin eksikliği ve direnci olan obez deney hayvanlarında ciddi düzeyde insülin direnci geliştiği gösterilmiş ve bu durum leptin uygulanması ile hızla düzelmiştir⁸⁰.

Leptin, üreme fonksiyonuyla da direkt ilişkilidir. Normal insanlarda, serum leptin düzeyi ve LH pulsları arasında korelasyon saptanmıştır⁸¹.

PKOS'lu hastalarda, yüksek serum leptin düzeyinin over disfonksiyonuyla ilişkisi olabileceği öne sürülmüştür⁸². Hipotalamik amenoresi olan bir kadında, leptin tedavisi ile ovulasyonun normale döndüğü, tiroid ve GH aksının ve kemik formasyon belirteçlerinin iyileştiği gösterilmiştir⁸³.

PKOS'lu hastalarda serum leptin konsantrasyonu, normal insanlarda olduğu gibi vücut yağ oranı ile ilişki gösterir⁸⁴. Obez PKOS'lu hastalarda serum leptin düzeyleri ile androjen ve insülin düzeyleri arasında bir ilişki gösterilememiştir⁸⁵. Başka bir çalışmada ise hem obez hem de normal kilolu PKOS'lu hastalarda serum leptin düzeyi benzer kilolu kontrollerinden farklı bulunmamıştır. Ancak obez PKOS'lu hastalarda normal kilolu PKOS'lu hastalardan daha fazla yağ oranına bağlı olarak yüksek bulunmuştur⁸⁶. Bu çalışmada leptinin, insülin ve insülin direnci ile ilişkisinin vücut kilosundaki değişime bağlı olduğu ve leptin düzeyinin adiponektin ile negatif, rezistinle pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir⁸⁶.

Adiponektin

Adiponektinin farklı gruplar tarafından, Gelatine Binding Protein 28 (GBP28), Adiposit Complement Related Peptit (Arcp 30), Adiposit Most Abundant Gene Transkript 1(apM1) ve Adipo Q olarak adlandırılmıştır.⁷⁹ Adiponektin yapısal olarak kollajen, kompleman faktör ve TNF α ile benzerlik gösterir.⁶⁴ 247 amino asit içeren protein; sinyal kısmı, kollajen benzeri kısım ve C-terminal globuler kısım olmak üzere üç bölgeden oluşur⁷⁹. 180 kDa olarak düşük moleküler ağırlıklı ve 400-600 kDa yüksek moleküler ağırlıklı olmak üzere iki formda bulunur⁷⁹. Bu izoformların biyolojik fonksiyonları farklıdır. Bazı biyolojik etkilerinin ortaya çıkması için adiponektinin oligomerize olması şarttır⁷⁹.

Adiponektin matür adipositler tarafından salgılanır, adiposit farklılaşması esnasında ekspresyonu ve salınımı artar⁶⁴. Adiponektin, subkutan yağ dokusundan visceral yağ dokusuna oranla daha fazla salgılanır⁶⁴.

Adiponektinin Adipo R1 ve Adipo R2 olmak üzere iki reseptörü tanımlanmıştır⁶⁴. Adiponektin reseptöre bağlandıktan sonra AMP kinaz (AMPK) aktivasyonuna, insülin reseptörünün fosforilasyonuna ve PPAR α aktivasyona yol açarak glukoz alımı ve yağ asidi oksidasyonunu gerçekleştirir. Bu yollarla karaciğer ve kas dokusunda insülin duyarlılığının iyileşmesini sağlar⁶⁴.

İnsülin direnci ve adiponektin düzeyi arasında ters korelasyon vardır⁸⁷. Adiponektin düzeyi, insülin direnci ve obezitede azalır, insülin direnci düzelmesi ve kilo verme ile artar⁷⁹. Özetle adiponektin; insülin duyarlılığını artırır, lipid düzeylerini düzeltir, ayrıca anti-inflamatuar ve antiapoptotik etkileri vardır⁸⁸.

PKOS'lu hastalarda, androjenlerin plazma adiponektin düzeyini azalttığı gösterilmiştir⁸⁹. Obez ve normal kilolu PKOS'lu hastalar aynı vücut kitle indeksine sahip kontrolleri ile karşılaştırıldıklarında adiponektin düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir⁹⁰. Obez PKOS'lu hastaların adiponektin düzeyi ise normal kilolu PKOS'lu hastalardan ve obez kontrollerin adiponektin düzeyi normal kilolu kontrollerden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve tüm gruplarda adiponektin düzeyinin, vücut kitle indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir⁹⁰. Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda adiponektin düzeyinin düşüklüğünün obezite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Başka bir çalışmada da, PKOS'lu hastalarda adiponektin düzeyi aynı vücut kitle indeksli kontrollerinden farklı saptanmamıştır⁹¹. Bu çalışmada hem PKOS'lu hastalarda hem de kontrol grubundaki adiponektin düzeyinin, obezite ve insülin direncinin derecesi ile bağımsız olarak korelasyon gösterdiği bulunmuştur⁹¹. PKOS'lu hastalarda adiponektin düzeyinin OGTT esnasında arttığını, rezistin düzeyinin ise değişmediği ve serum adiponektin ve rezistin düzeyinin ters korelasyon gösterdiği saptanmıştır⁹². Adiponektin düzeyinin postprandial olarak artmasının obez ve insülin dirençli olgularda glukoz toleransını devam ettiren bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür⁹². Bu çalışmada da PKOS'lu hastalarda adiponektin ile insülin direnci arasında direk bir korelasyon gösterilememiştir ve adiponektin/rezistin oranının ileride kardiyovasküler hastalık açısından belirleyici olabileceğini öne sürülmüştür⁹².

Daha önceki çalışmalardan farklı olarak Carmina ve arkadaşları, PKOS'lu hastalarda adiponektin düzeyini benzer VKI'ne sahip kontrol grubundan daha düşük olarak bulmuşlar ve düşük adiponektin düzeyinin PKOS'lu hastalardaki endotel disfonksiyonunda rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir⁹³.

Rezistin

Rezistin, adipozite özgü sekretuar protein (adiposit spesifik secretory protein ,ADSF) ve inflamatuvar bölgede bulunan (found in inflammatory zone, FIZZ3) olarak da adlandırılan, 25kDa ağırlığında sisteinden zengin protein ailesindedir⁷⁹.

İnsanlardan elde edilen rezistin molekülü, 114 amino-asitli, sinyal peptit, değişken bölge ve C terminal olmak üzere üç kısımdan oluşur. Olgun molekül kovalent ve kovalent olmayan bağlarla dimer yapısı oluşturma eğilimindedir⁷⁹. İnsanlarda rezistin ana kaynağı adipositlerden ziyade kemik iliği ve periferde ki mononükleer hücrelerdir⁷⁹.

Ob/ob mice, db/db mice ve diyet ile obez hale gelen farelerde serum rezistin düzeyi artmış olarak bulunmuştur⁶⁵. Farelerde insülin direnci durumlarında rezistin ekspresyonunun artmış olması sabit bir bulgudur⁶⁵. İnsanlarda ise obezite ve/veya insülin direnci ile rezistin ilişkisi tartışmalıdır.

PKOS'lu hastalarda, serum rezistin düzeyleri kontrol hastaları ile benzer bulunmuştur^{94,95}. Rezistin düzeyinin, insülin direnci ve seks hormon düzeyleri ile bir ilişkisi gösterilememiştir.

Visfatin

Fukuhara ve arkadaşları, fare ve insanlarda visceral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanan 52 kDa ağırlığında ve 491 amino asit içeren visfatin adında yeni bir protein tespit etmişlerdir⁹⁶. Visfatin daha önce PBEH olarak tanımlanmıştır ve erken B hücreleri için büyüme faktörüdür; iskelet kası, karaciğer ve immün hücrelerde de eksprese edilir⁹⁷.

Visfatinin, insüline duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği bulunmuştur⁹⁶. 3T3L1 pre-adiposit ve L6 miyozitte glukoz transportunu ve lipogenezisi arttırdığı, karaciğerde ise glukoz üretimini azalttığı gösterilmiştir⁹⁶. Heterozigot visfatin knock out farelerin plazma glukoz düzeyi, kontrol farelerden daha yüksek bulunmuştur⁹⁶. Bu farelerde visfatin

tedavisinin insülin duyarlılığını arttırarak serum glukoz ve insülin düzeyini düşürdüğü gösterilmiştir⁹⁶.

Visfatinin adiposit farklılaşması üzerine etkisi olduğu gibi, visceral, mezenterik ve subkutan yağ dokusunda trigliserit birikimini arttırdığı ve glukozdan trigliserit sentezini hızlandırdığı ve böylelikle adipogenezisi uyardığı saptanmıştır⁹⁶.

Plazma visfatin düzeyi açlık koşullarında plazma insülin düzeyinin %10'u iken beslenmeyle bu oran %3'e düşer⁹⁶. İn vitro olarak, insülin reseptörünü etkileyerek insülin reseptörünün, IRS-1 ve IRS-2'nin tirozin fosforilasyonunu arttırdığı, insüline benzer biçimde hem PI3K hem de MAP kinaz yolağını uyardığı gösterilmiştir⁹⁶. Visfatinin insülin reseptörüne bağlanma afinitesi insülin ile benzer bulunmuştur⁹⁶. İnsülin reseptörlerini direkt aktive etmekle birlikte insülininden farklı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (İnsülin-Like Growth Factor-1, IGF-1) reseptörlerine bağlanma afinitesi son derece zayıftır⁹⁶. Bu bulgular ışığında visfatinin, insülin reseptörünü insülininden farklı bir yolla aktive ettiği ve insülin mimetik etkisini hem parakrin hem de hormonal yolla gösterdiği ileri sürülmüştür^{96,98}.

Visfatin regulasyonunda rolü olan pek çok faktör bulunmuştur. Visfatin gen ekspresyonunun, yağ hücrelerinin farklılaşması ve deksametazonla arttığı, büyüme hormonu, izoproterenol, forskolin ve kolera toksiniyle azaldığı, insülinle ise değişmediği gösterilmiştir⁹⁹. Haider ve arkadaşları ise in-vitro ve in vivo olarak hiperglisemi ile bazal visfatin düzeyinin arttığını, insülin ve somatostatinin glukozun visfatini arttırıcı etkisini azalttığını göstermişlerdir¹⁰⁰. Yağ hücresinde, glukozun visfatin salgısını arttırmak için PI3K/AKT yolunu kullandığı saptanmıştır¹⁰⁰. İnsülinin visfatin regulasyonu üzerindeki bu etkisini destekler nitelikte başka bir çalışmada ise 3T3-L1 pre-adiposit ve adipositlerde deksametazonun visfatini arttırdığı; insülin, progesteron, testosteron, T3, serbest yağ asitleri ve TNF- α 'nın ise visfatinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir¹⁰¹. Obez ratlarda yapılan bir çalışmada, PPAR- α ve PPAR- γ agonistlerinin, visceral yağ dokusunda visfatin mRNA düzeyini arttırdığını, bu artışın plazma insülin düzeylerinde azalma, glisemi ve lipid profilinde iyileşme ile birlikte olduğu saptanmıştır¹⁰². İnsanlarda ise visfatinin thiazolidinedionlar ile yönlendirilmediği gösterilmiştir¹⁰³.

Berndt ve arkadaşları, erkeklerde plazma visfatin düzeyinin vücut kitle indeksi ve vücut yağ oranı ile direkt ilişkili olduğunu öne sürmüştür, Fukuhara'nın bulgusunun aksine viseral ve subkutan yağ dokusunda visfatin ekspresyonu açısından fark bulunmadığını, visfatin ile insülin duyarlılığı arasında bir ilişki olmadığını saptamışlardır¹⁰⁴. Pagano ve arkadaşları ise obez insanlarda plazma visfatin düzeyini ve gluteal subkutan yağ dokusunda visfatin ekspresyonunu düşük, visseral yağ dokusundaki visfatin ekspresyonunun yüksek olduğunu ve cinsiyetler arasında plazma visfatin düzeyi açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir¹⁰⁵. Yine bu çalışmada, sadece obez grupta plazma visfatin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif doğrusal ilişki saptanmış, visfatinin insülin direnci ile bir ilişkisi gösterilememiştir¹⁰⁵.

Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda, plazma visfatin düzeyinin arttığı, adiponektin düzeyinin azaldığı ve visfatinin düzeyinin artmasının bağımsız bir şekilde tip 2 diyabete yol açtığı öne sürülmüştür¹⁰⁶. Plazma visfatin düzeyinin, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda beta hücre fonksiyon bozukluğunun derecesi ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir¹⁰⁷. Gestasyonel diyabetli hastalarda ise plazma visfatin düzeyi bazı çalışmalarda düşük¹⁰⁸, bazılarında ise yüksek bulunmuştur¹⁰⁹. Plazma visfatin düzeyi, gestasyonel diyabeti olmayan, intrauterin gelişme geriliği olan gebe kadınlarda ise yüksek olarak bulunmuştur¹¹⁰.

PKOS'lu hastalarda da, visfatin ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin, subkutan ve viseral yağ dokusunda visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir¹¹¹. Başka bir çalışmada ise obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin obez kontrol grubundan farksız olduğu, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ise serum visfatin düzeyinin normal kilolu kontrol grubundan yüksek olduğu ve plazma visfatin düzeyinin insülin ile negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir¹¹². Normal kilolu PKOS'lu hastalarda, plazma visfatin düzeyinin serum testosteron ve serbest androjen indeksinin bağımsız belirleyicisi olduğu öne sürülmüştür¹¹².

PKOS'da Overlerde İnsülinin Sinyal Yolağı ve İnsülinin Hiperandrojenemiye Katkısı

PKOS'lu kadınlardaki, yüksek androjen düzeyinin kaynağı teka hücrelerinden salgılanan testosterondur.

Teka hücrelerinde, LH reseptörleri, insülin reseptörü, lipoprotein reseptörleri, stereoidogenic acute regulatory protein (StAR), P-450scc, 3 β -hidroksi steroid dehidrojenaz, sitokrom P450c17 enzimleri aşırı eksprese edilir⁵⁰. Bu moleküllerin hepsi testosteron üretimindeki artışa katkıda bulunur.

Polikistik overlerin teka hücrelerinde, insülinin kendi reseptörlerine etki ederek androjen üretimini arttırdığı gösterilmiştir¹¹³. İnsülin ve LH, teka hücrelerinden androjenlerin sentezinde sinerjik etki gösterirler¹¹⁴. Bu iki farklı hormonun sinerjik etkisinin, her iki hormonunda StAR ve p450c17'yi kodlayan genlerle etkileşimlerine bağlı olabileceği öne sürülmüştür¹¹⁵. Teka hücrelerinde, insülin aracılı androjen üretiminde direkt MAP kinazın rolü yoktur. Çünkü MAP kinazın inhibisyonu ile 17- α hidroksilaz aktivitesinde bir değişiklik gösterilememiştir¹¹⁶. PKOS'da, MAP kinaz yolundaki değişikliklerin insülinden bağımsız olarak overlerde fazla androjen üretiminin patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir¹¹⁷. Polikistik overlerdeki teka hücrelerinde, MAP kinaz, ERK1 ve ERK2'nin düşük düzeylerinde insülinden bağımsız olarak androjen üretiminin arttığı gösterilmiştir¹¹⁷. PI-3K'nın inhibisyonu ile insülinin uyardığı 17 α -hidroksilaz aktivitesi ve AKT aktivasyonunun bozulduğu, insülinin teka hücrelerinde androjen üretimini, PI-3K yolunun aktivasyonu ile yaptığı gösterilmiştir¹¹⁶.

İnsülin, hipofizde LH sekresyonunun amplitüdünü artırır¹¹⁸. LH salınım frekansının ve amplitüdünün aşırı derecede artması sonucu overde androjen üretimi artar.

İnsülinin, seks steroidleri üzerine bir etki yapmaksızın, karaciğerde SHBG sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir¹¹⁹. SHBG'nin azalması ile östrojen ve androjenlerin dolaşımdaki serbest formları artar, buna bağlı olarakta biyolojik etkileri artar. Ayrıca kanda SHBG düzeyinin düşük bulunması insülin direncini kanıtlayan basit ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir¹²⁰.

İnsülin doğrudan karaciğeri etkileyerek IGFBP-1 sentezini azaltır, böylece dolaşımdaki IGFBP-1 düzeyi azalır¹²¹. Hiperinsülinemik PKOS'lu hastalarda da

IGFBP-1 düzeyi düşük bulunmuştur¹²². İnsülin ayrıca overlerde IGF-1 reseptörlerini de artırır. IGFBP-1 düzeyinin düşmesi ile IGF-1'in serbest formu artar bu teka hücrelerinde androjen sentezinin artmasına neden olur¹²².

İnsülin, teka hücrelerinde 17 α -hidroksilaz ve 3 β -hidroksi dehidrojenaz enzim aktivitesini artırarak androjen üretimini artırır,^{114,116,123} granuloza ve teka hücrelerinde ise progesteron üretimini artırır. Ayrıca insülin, granuloza hücrelerinde, P450scc aktivitesini, östrodiol ve progesteron üretimini ve LDL reseptör sayısını artırarak steroidogeneze katkıda bulunur⁵⁰.

PKOS'un Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'da Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastalarda, diyabet gelişim riski artmıştır. Bu risk normal popülasyondan 5-10 kat daha fazladır^{124,125}.

Yaş, VKİ, bel çevresinin, bel/kalça oranının artması ve birinci dereceden akrabalarda diyabet öyküsünün olması PKOS'da diyabet gelişimi için risk faktörleridir¹²⁶.

PKOS hastalarında, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabetin kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur^{124,126,127}. Obez PKOS'lularda %31 oranında glukoz tolerans bozukluğu, %7,5 oranında aşikar diyabet; normal kilolu PKOS'lularda ise glukoz tolerans bozukluğu %10, aşikar diyabet ise %1,5 olarak saptanmıştır¹²⁶. PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığının %10 civarında olduğu gösterilmiştir¹²⁶. Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir.

PKOS hastalarının yanısıra, tüm birinci derece akrabalarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir³⁰.

PKOS'da Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'da insülin direnci, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hemostatik bozukluklara yol açarak kardiyovasküler riski artırır,^{128,129,130} ayrıca bu risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskini artırır^{131,132,133}.

PKOS'lu hastalarda lipid düzeylerindeki değişikliklerin de kardiyovasküler risk faktörü olduğu gösterilmiştir¹³⁴. PKOS'lu hastalarda en sık görülen lipid bozukluğu yüksek TG, düşük HDL kolesterol düzeyidir¹³⁵. PKOS'lu hastalarda plazma LDL kolesterol düzeyi normal olsa bile aterosjenik küçük ve daha yoğun moleküllü LDL düzeyinin yükseldiği gösterilmiştir¹³⁶.

PKOS'da endotel disfonksiyonunun ve tromboz eğiliminin arttığı gösterilmiştir.^{137,138,139}

PKOS'da Kanser

PKOS'lu hastalarda, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi; endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir¹.

PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır¹⁴⁰.

PKOS'da Tedavi

PKOS'un etiopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatiktir. Bu anlamda, tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir¹⁴¹.

Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır¹⁴².

PKOS'da uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de son yıllarda önem kazanmıştır¹⁴¹. PKOS'da kullanılan ilaçlar, etki mekanizmaları ve yararlı etkileri tablo 10'da gösterilmiştir¹⁴³.

Tablo 10. PKOS'da Kullanılan İlaçlar (Kaynak 143'den uyarlanmıştır)

İLAÇ GRUBU	İLAÇ ÖRNEĞİ	ETKİ MEKANİZMASI	YARARLI ETKİLERİ			
			Hirsutizm ve Akne	Amenore	Anovulasyon	İnsülin Direnci
Oral Kontraseptifler	Etinil östradiol/desogestrel Etinil östradiol/drospirenon Etinil östradiol/norgestimat	LH ↓, Androjen Üretimi ↓, SHBG ↑ ve Serbest testosteron ↓	+	+	-	-
Anti-östrojenler	Klomifen Sitrat	GnRH puls frekansını değiştirerek FSH ve LH ↑	-	-	+	-
Gonadotropinler	HMG, uFSH	Folikül gelişimini uyarır	-	-	+	-
Antiandrojenler	Siproteron Asetat Flutamid Ketakonazol Spironolakton	Androjen reseptörüne bağlanır, androjen sentezini ↓, Testosteron klirensini ↑, Progesteron benzeri etki	+	-	-	-
Biguanidler	Metformin	Glukoneogenez ↓, Hedef dokularda insülin etkisini ↓, İntestinal glukoz absorpsiyonunu ↓, Gonadotropin salınımı ↓, Androjen Sentezi ↓, 17-OH Progesteron ↓, SHBG ↑	+	+	+	+
Thiazolidinedionlar	Pioglitazon Roziglitazon	Hedef dokularda insülin etkisini ↑, Direkt olarak steroidogenez ↓, LH ve S. Testosteronu ↓, 17-OH Progesteron ↓	+	+	+	+
Glukokortikoidler	Deksametazon Prednizon	ACTH'ı azaltmalarına sekonder olarak adrenal androjen üretimini ↓	+	+	+	-
Opiod Antagonistler	Naltrekson	İnsülin klirensini ↑	-	-	+	+
D-chiro-inozitol	INS-1 (piyasada yok)	Serum serbest testosteronu ↓, SHBG ↑	-	-	+	+

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Bu prospektif, kontrollü klinik çalışma 01/02/2007 ve 01/06/2007 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışmaya hasta grubu olarak üreme çağındaki PKOS tanısı almış, 21 normal kilolu (VKI <25kg/m²), 31 fazla kilolu ve obez (VKI >25kg/m²) toplam 52 kadın alındı. Kontrol grubuna ise anamnezlerinde herhangi bir hastalık ve menstrüel düzensizlik bulunmayan, hiperandrojenemi ve USG'de polikistik overleri olmayan 15 sağlıklı kadın alındı.

Çalışma öncesi Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alındı. Hastalara çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi, etik kurul onayı anlatıldı ve sözlü olarak katılmaya onay veren hastalar çalışmaya dahil edildi.

PKOS'lu hasta seçiminde 2006 Androjen artışı topluluğunun kriterleri göz önüne alındı (19).

- 1)Hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi
- 2)Oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler
- 3)Diğer nedenlerin dışlanması

Tanı bu kriterlerin üçünün varlığında konuldu. Hirsutizm skorlaması için Ferriman Gallwey skorlanması kullanıldı; skoru 8 ve üzerinde olan hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kalp, böbrek, karaciğer hastalığı, hipertansiyon, infeksiyon, Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi ve diyabet), insülin direncini etkileyen ilaç (oral kontraseptifler, metformin, glitazonlar, NSAID) kullananlar ve sigara içenler çalışmaya dahil edilmedi.

İlk başvuru esnasında hastaların boyları (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m² cinsinden vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı. Hastaların bel çevreleri ve kalça çevreleri hastalar ayakta ve kollar yanda olacak şekilde, bel çevresi için umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi için ise büyük torakanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bu değerlerle bel/kalça oranları hesaplandı.

Tüm hastalardan erken foliküler fazda (adetin 2-5. günlerinde) 12 saat açlıktan sonra kan şekeri, insülin, total kolesterol, HDL, LDL, TG, visfatin, total testosteron, FSH, LH, E2, 17-OH Progesteron, PRL, DHEAS, SHBG, serbest T3, serbest T4, TSH, IL-6 serum düzeylerine bakmak için antekubital venöz kan örnekleri alındı. Visfatin ve IL-6 dışındaki parametreler hemen çalışıldı. Tokluk kan şekeri yemekten iki saat sonra çalışıldı. Visfatin ve IL-6 düzeyine bakmak için serum örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra -70°C'de saklandı.

Bütün hastalara Cushing Sendromunu elemek amacıyla 1 mg deksametazon supresyon testi yapıldı. Test için hastalara gece 23.00'de 1 mg deksametazon verildi ve sabah 08.00'de alınan venöz kanda kortizol seviyesi 50nmol/L altında olanlar normal kabul edildi. 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı adrenal hiperplazi tanısını elemek için 17-OH Progesteron düzeylerine bakıldı. 2ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi. Çalışma planlanırken 2ng/ml üzerindeki değerler için ACTH stimülasyon testinin yapılması planlandı. Sadece bir hastanın 17-OH Progesteron düzeyi 2,43 ng/ml saptandı ve ACTH stimülasyon testi yapılarak adrenal hiperplazi tanısı dışlandı. Adrenal bez ve overden kaynaklanan androjen salgılayan tümörleri elemek için DHEAS ve testosteron düzeyine bakıldı. Çalışma planlanırken testosteronun >300 ng/dl, DHEAS'nin >800µg/dl olan olgularda ileri araştırma yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı.

Çalışmaya alınan tüm olguların PRL, ST3, ST4 ve TSH düzeyleri normal sınırlar içindeydi.

Laboratuvar Ölçümleri

Visfatin ve IL-6 dışındaki parametreler hemen çalışıldı. Visfatin ve IL-6 düzeyine bakmak için serum örnekleri 3000 rpm'de 5 dakika santrifuj edilip serumları ayrıldıktan sonra -70°C'de saklandı.

Visfatin C konsantrasyonu, enzim immün assay yöntemiyle, Visfatin C-Terminal-Human EIA (Cat No EK-003-80 Phoenix Pharmaceuticals Inc. California, USA) ticari kitinin prospektüsüne uygun olarak çalışıldı.

IL-6 düzeyi, Immulite One (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA) cihazında kemilüminesan immunoassay yöntemi ile çalışıldı.

Glukoz, total kolesterol, HDL, TG, düzeyleri rutin klinik yöntemlerle, Cobas Integra 800 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı.

İnsülin, kortizol, testosteron, FSH, LH, östrojen, prolaktin, DHEAS, TSH, serbest T4, serbest T3, düzeyleri elektrokemilüminesan yöntemiyle, Modular E170 otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) çalışıldı.

SHBG, kemilüminesan immunoassay yöntemiyle, İmmulite One (Diagnostics Products Corporation, Los Angeles, USA) cihazında,

17-OH Progesteron, enzyme-linked immunosorbent assay yöntemiyle 17-OH Progesteron ELİSA (Cat No 063608. Biosource International, Inc. Belgium) ticari kiti kullanılarak çalışıldı.

HOMA_{IR}: [Açlık İnsülini(mIU/ml)xAçlık Glukoz (mg/dl)]/405 formülü ile hesaplandı. İnsülin direnci için HOMA_{IR}'nin 2,7 üzerindeki değerleri kabul edildi.

SAI: [Total testosteron /SHBG]x100 formülü ile hesaplandı.

Ultrasonografi

Hastaların ultrasonografik ölçümleri radyoloji bölümü tarafından transabdominal USG kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı 2003 Rotterdam konsensus kararı tanımlamasına göre bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10cm³ ün üzerinde olduğunda konuldu(2).

İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Science, version 13.0) kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama ± SD olarak verildi. Verilerin analizinde, uygun olan yerlerde Student T Test, Kolmogorov-Smirnov test, one-way ANOVA test, Kruskal-Wallis test, Tukey's test ve Mann-Whitney U test kullanıldı.

Farklar ve korelasyonlar P değeri <0,05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD. Endokrinoloji ve Metabolizma BD'da yapılan bu çalışmaya PKOS tanısı almış 31 kilolu-obez kadın, 21 normal kilolu kadın olmak üzere toplam 52 kadın hasta grubuna, 15 sağlıklı gönüllü kadın ise kontrol grubu olarak alındı. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 67 idi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo 11'de gösterildi.

Tablo 11.PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri

	PKOS (n=52)	Kontrol (n=15)	P
Yaş(yıl)	23,32±6,68	23,46±5,15	0,941
Boy (cm)	160,32±6,12	162,2±4,75	0,279
Kilo (kg)	70,75±19,43	54,67±7,73	0,003
VKI (kg/m ²)	27,27±6,96	20,85±2,08	0,01
Bel çevresi (cm)	88,30±17,10	78,40±15,63	0,037
Kalça çevresi(cm)	106,44±14,32	99,93±10,83	0,127
Bel/Kalça	0,82±0,09	0,78±0,09	0,140
Hirsutizm skoru	17,36±4,71	4,86±1,40	0,000
AKŞ (mg/dl)	89,08±9,02	85,60±5,87	0,165
İnsülin (mIU/ml)	18,27±14,46	9,23±3,58	0,02
HOMA _{IR}	4,38±3,87	1,96±0,81	0,02
Kolesterol (mg/dl)	175,80±44,09	152,06±25,50	0,051
HDL (mg/dl)	55,40±14,02	54,85±7,87	0,898
LDL (mg/dl)	98,20±39,80	82,00±26,64	0,144
Trigliserid (mg/dl)	107,94±62,51	73,93±19,74	0,043
T. testosteron (ng/ml)	0,929±0,40	0,46±0,18	0,000
SHBG (nmol/L)	27,04±12,99	60,52±14,70	0,000
Serbest androjen indeksi (SAi)	1,45±0,94	0,28±0,17	0,000
FSH (mIU/mL)	5,79±2,0	6,04±1,72	0,661
LH (mIU/mL)	8,69±5,48	5,60±3,16	0,024
E2 (pg/ml)	66,67±47,70	90,51±49,32	0,095
Visfatin (ng/ml)	29,19±13,49	21,80±7,55	0,047
IL-6 (pg/ml)	2,35±0,90	2,12±0,63	0,368
2. saat TKŞ (mg/dl)	108,78±21,44	103,71±19,24	0,413

Tüm PKOS'lu hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yaş ve boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). PKOS grubunun kilo, VKI ve bel çevresi kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$). PKOS grubunun, kalça çevresi ve bel/kalça oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi ($p>0,05$). PKOS grubunun, hirsutizm skoru, total testosteron düzeyi, LH düzeyi ve serbest androjen indeksi kontrol grubundan yüksek ($p<0,05$), SHBG düzeyi, kontrol grubundan düşük saptandı ($p<0,05$). PKOS grubu ile kontrol grubu arasında FSH, E2, AKŞ, TKŞ düzeyi açısından fark saptanmadı ($p>0,05$). PKOS grubunun insülin, HOMA_{IR} düzeyleri kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$). PKOS grubunda serum visfatin düzeyi kontrol grubundan yüksek iken ($p<0,05$), IL-6 düzeyleri açısından iki grup arasında fark saptanmadı($p>0,05$).

PKOS grubunda yer alan hastalar kendi aralarında VKI $>25\text{kg/m}^2$ olanlar kilolu-obez PKOS, VKI $<25\text{kg/m}^2$ olanlar ise normal kilolu PKOS olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo 12. PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Biyokimyasal Özellikleri

	Kilolu-Obez PKOS(n=31)	Normal PKOS(n=21)	Kilolu Kontrol(n=15)
Yaş(yıl)	24,32±7,90	21,85±4,06	23,46±5,15
Boy(cm)	160,64±6,03	159,85±6,37	162,2±4,75
Kilo (kg)	82,89±15,62	52,82±5,56	54,67±7,73
VKI (kg/m ²)	31,70±5,50	20,74±1,75	20,85±2,08
Bel çevresi(cm)	98,37±14,18	73,45±7,42	78,40±15,63
Kalça çevresi (cm)	114,01±13,08	95,26±6,81	99,93±10,83
Bel/Kalça	0,86±0,08	0,76±0,07	0,78±0,09
Hirsutizm skoru	17,22±3,93	17,57±5,79	4,86±1,40
AKŞ (mg/dl)	91,30±9,92	85,80±6,40	85,60±5,87
İnsülin	21,55±16,32	13,42±9,60	9,23±3,58
HOMA _{IR}	5,04±4,45	3,39±2,59	1,96±0,81
T.Kolesterol (mg/dl)	176,25±35,79	175,14±55,09	152,06±25,50
HDL (mg/dl)	51,37±13,29	61,35±13,20	54,85±7,87
LDL (mg/dl)	99,53±32,26	96,23±49,71	82,00±26,64
Trigliserid (mg/dl)	123,23±72,16	85,38±35,43	73,93±19,74
T.Testosteron (ng/ml)	0,92±0,39	0,92±0,43	0,46±0,18
SHBG (nmol/L)	24,41±8,73	30,93±17,03	60,52±14,70
Serbest androjen indeksi (SAI)	1,53±0,97	1,32±0,90	0,28±0,17
FSH (mIU/mL)	5,87±2,36	5,69±1,36	6,04±1,72
LH (mIU/mL)	8,16±5,06	9,47±6,08	5,60±3,16
E2 (pg/ml)	62,83±48,39	72,35±47,26	90,51±49,32
Kortizol (nmol/L)	22,37±9,59	19,27±5,07	18,94±5,02
17-OH progesteron (ng/ml)	1,21±0,44	1,37±0,61	1,27±0,40
Visfatin (ng/ml)	26,04±10,60	33,85±16,04	21,80±7,55
IL-6 (pg/ml)	2,51±1,07	2,10±0,49	2,12±0,63
2. Saat KŞ (mg/dl)	111,16±22,25	105,26±20,21	103,71±19,24

Grupların yaş ve boy ortalamalarında istatistiksel olarak fark saptanmadı(p>0,05). Kilolu-obez PKOS alt grubunun kilo, VKI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranları ortalamaları hem normal kilolu PKOS hem de kontrol grubundan yüksek saptandı(p<0,05). Normal kilolu PKOS grubunun, VKI, bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ortalamaları ise kontrol grubundan farklı saptanmadı (p değerleri tablo 13'de gösterilmiştir).

Tablo 13. PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Özelliklerinin Karşılaştırılması

(P1, kilolu-obez PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P2, normal kilolu PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P3, kilolu-obez ve normal kilolu PKOS'luların karşılaştırılması)

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol	P1	P2	P3
YAŞ	24,32±7,90	21,85±4,06	23,46±5,15	0,904	0,735	0,360
BOY (cm)	160,64±6,03	159,85±6,37	162,2±4,75	0,680	0,471	0,884
KİLO (kg)	82,89±15,62	52,82±5,56	54,67±7,73	0,000	0,887	0,000
VKI (kg/m²)	31,70±5,50	20,74±1,75	20,85±2,08	0,000	0,996	0,000
BEL ÇEVRESİ (cm)	98,37±14,18	73,45±7,42	78,40±15,63	0,000	0,491	0,000
KALÇA ÇEVRESİ (cm)	114,01±13,08	95,26±6,81	99,93±10,83	0,000	0,423	0,000
BEL/KALÇA	0,86±0,08	0,76±0,07	0,78±0,09	0,005	0,870	0,00

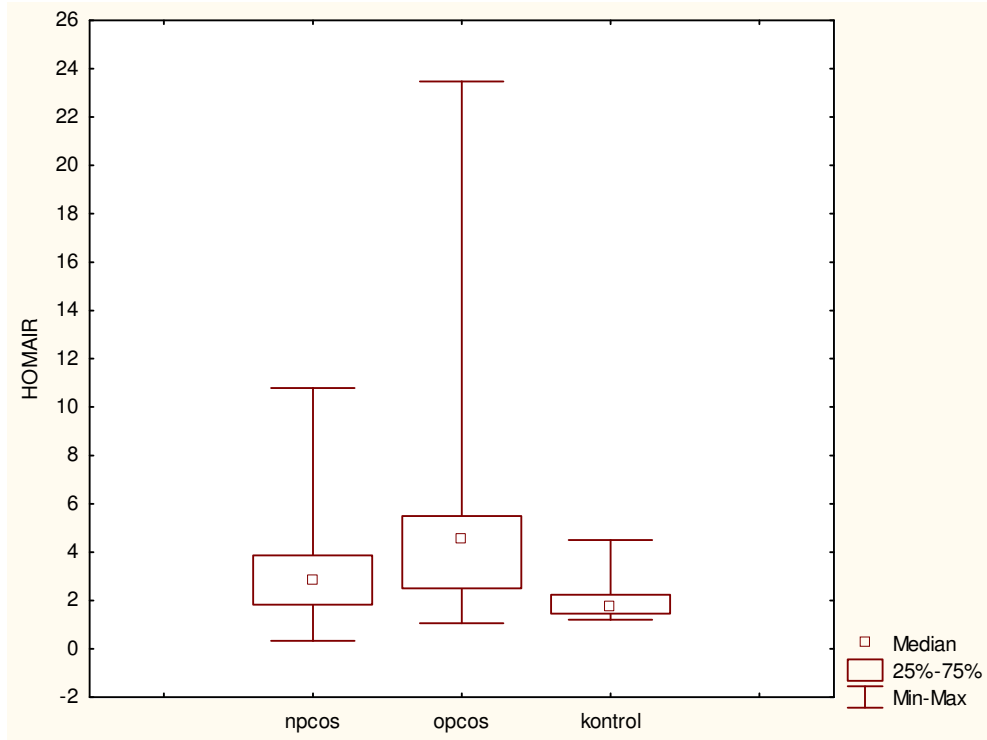
Hasta alt grupları ve kontrol grubu metabolik parametreler açısından karşılaştırıldığında, AKŞ, TKŞ açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Kilolu-obez PKOS alt grubunun insülin ortalaması, kontrol grubunun insülin ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0,05$), normal kilolu PKOS grubunun insülin ortalaması ile benzerdi ($p>0,05$). Normal kilolu PKOS grubunun insülin ortalaması kontrol grubunun insülin ortalaması ile benzer olduğu saptandı ($p>0,05$). Gruplar $HOMA_{IR}$ ortalamaları açısından karşılaştırdığında ise kilolu-obez PKOS alt grubunun $HOMA_{IR}$ ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek ($p<0,05$), normal kilolu PKOS alt grubunun ortalaması ile benzerdi ($p>0,05$). Normal kilolu PKOS alt grubunun $HOMA_{IR}$ ortalaması, kontrol grubunun ortalamasından istatistiksel olarak farklı saptanmadı ($p>0,05$). Alt grupların total kolesterol ve LDL-K ortalaması, kontrol grubunun ortalaması ile benzerdi. Kilolu-obez PKOS alt grubunun HDL ortalaması, normal kilolu PKOS alt grubunun HDL ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük, normal kilolu ve kilolu-obez PKOS alt gruplarının HDL ortalamaları ise kontrol grubunun HDL ortalamalarından istatistiksel olarak farklı değildi. Kilolu-obez PKOS alt grubunun TG ortalaması ise normal kilolu PKOS alt grubu ve kontrol grubunun TG ortalamasından yüksekken, normal kilolu PKOS alt grubu ve kontrol grubunun TG ortalaması arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p değerleri tablo 14'de gösterilmiştir).

Tablo 14. PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubu Arasındaki Metabolik Parametrelerin İlişkisi

(P1, kilolu-obez PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P2, Normal kilolu PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P3, kilolu-obez ve normal kilolu PKOS'luların karşılaştırılması)

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol	P1	P2	P3
AKŞ	91,30±9,92	85,80±6,40	85,60±5,87	0,076	0,997	0,052
TKŞ	111,16±22,25	105,26±20,21	103,71±19,24	0,500	0,974	0,584
İnsülin	21,55±16,32	13,42±9,60	9,23±3,58	0,001515	0,478477	0,086043
HOMA_{IR}	5,04±4,45	3,39±2,59	1,96±0,81	0,000978	0,150563	0,292711
Kolesterol	176,25±35,79	175,14±55,09	152,06±25,50	0,156	0,229	0,995
LDL-K	99,53±32,26	96,23±49,71	82,00±26,64	0,306	0,506	0,948
HDL	51,37±13,29	61,35±13,20	54,85±7,87	0,641	0,268	0,015
TG	123,23±72,16	85,38±35,43	73,93±19,74	0,014	0,806	0,041

HOMA_{IR}'nin 2,77 üzerindeki değerleri, çalışılan hasta grubunda değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. Bu değer cut off olarak alındığında, kilolu-obez PKOS alt grubundaki hastaların %70,9'unda, normal kilolu PKOS alt grubundaki hastaların ise %52,3'ünde, kontrol grubunun ise %6,66'ında değişik derecelerde insülin direnci olduğu saptandı (tablo 15). Hasta alt gruplarının HOMA_{IR} ortalamalarının dağılımları şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Hasta alt gruplarının HOMA_{IR} ortalmalarının dağılımları

Tablo 15. HOMA_{IR}'e Göre Olguların Sayısı ve Yüzdesi

	Kilolu-Obez PKOS (n=31)	Normal PKOS(n=21)	Kilolu Kontrol(n=15)
HOMA_{IR} >2,77	22(% 70,9)	11 (% 52,3)	1(%6,66)
HOMA_{IR} <2,77	9(%29,1)	10(%47,7)	14(%93,44)

Tüm PKOS'lu hasta grubunun insülin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı (p 0,02) ve HOMA_{IR}'nin testosteron (p 0,029) ve serbest androjen indeksi (p 0,009) ile pozitif doğrusal ilişkisi, SHBG (p 0,012) ile negatif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı.

HOMA_{IR}'ın kilolu-obez PKOS alt grubunda VKI, bel çevresi, kalça çevresi ile neğatif doğrusal ilişkisinin olduğu (p<0.05), normal kilolu PKOS alt grubunda ise sadece insülin ve glukoz ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı(p<0.05).

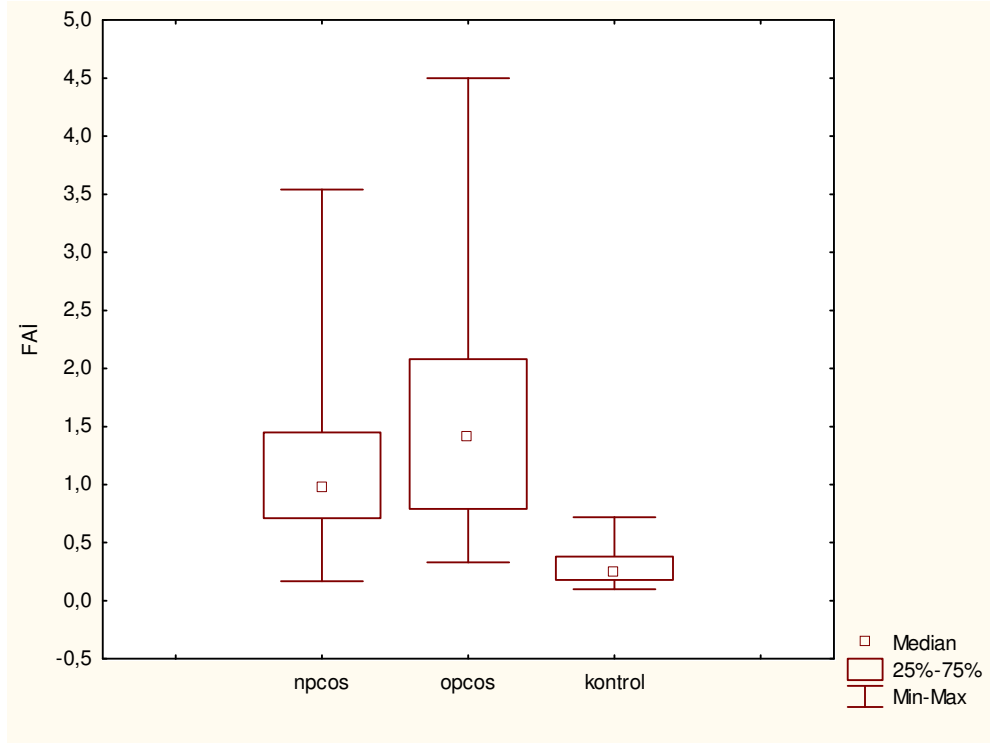
Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun hirsutizm ve androjenemi ile ilgili parametrelerinin karşılaştırması tablo 16'da gösterilmiştir. Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun, SAI ortalamaları şekil 3'de, testosteron ortalamaları şekil 4'de gösterilmiştir.

Kilolu-obez ve normal kilolu PKOS alt gruplarının, total testosteron, SHBG, SAI ve hirsutizm skor ortalaması kontrol grubundan yüksek saptandı. Kilolu-obez PKOS alt grubunun total testosteron, SHBG, SAI ve hirsutizm skor ortalamalarının, normal kilolu PKOS alt grubunun ortalamaları ile benzer olduğu saptandı. Kilolu-obez ve normal kilolu PKOS alt grubunun FSH, E2 ,LH ve 17-OH progesteron ortalamaları istatistiksel olarak farklı değildi. Normal kilolu PKOS alt grubu ve kilolu-obez PKOS alt grubunun LH ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı saptanmadı.

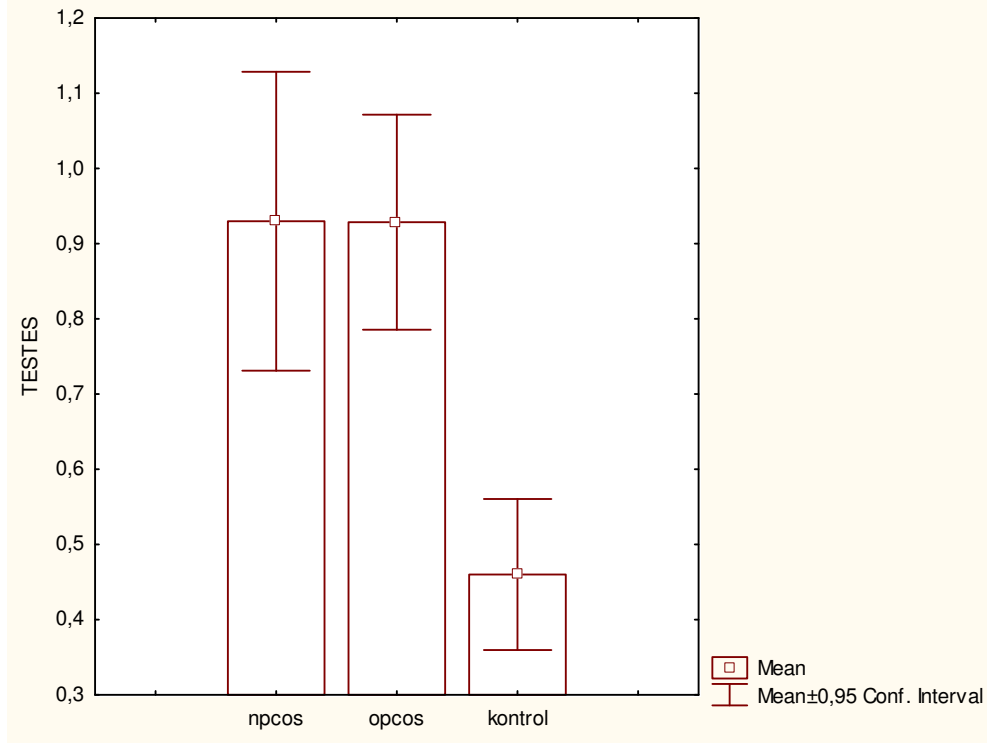
Tablo 16. PKOS Alt grupların ve Kontrol Grubunun Hirsutizm ve Androjenemi ile İlgili Parametrelerin Karşılaştırılması

(P1, kilolu-obez PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P2, normal kilolu PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P3, kilolu-obez ve normal kilolu PKOS'luların karşılaştırılması)

	Kilolu- Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol	P1	P2	P3
T. Testosteron (ng/ml)	0,92±0,39	0,92±0,43	0,46±0,18	0,000	0,001	1,000
SHBG (nmol/L)	24,41±8,73	30,93±17,03	60,52±14,70	0,000001	0,000121	1,00000
Serbest Androjen İndeksi (SAI)	1,53±0,97	1,32±0,90	0,28±0,17	0,000000	0,000043	1,00000
Hirsutizm Skoru	17,22±3,93	17,57±5,79	4,86±1,40	0,000	0,000	0,956
FSH (mIU/mL)	5,87±2,36	5,69±1,36	6,04±1,72	0,954	0,853	0,945
LH (mIU/mL)	8,16±5,06	9,47±6,08	5,60±3,16	0,251	0,070	0,635
E2 (pg/ml)	62,83±48,39	72,35±47,26	90,51±49,32	0,170	0,510	0,766
17-OH Progesteron	1,21±0,44	1,37±0,61	1,27±0,40	0,925	0,817	0,490



Şekil 3. Grupların SAI Ortalamalarının Karşılaştırılması



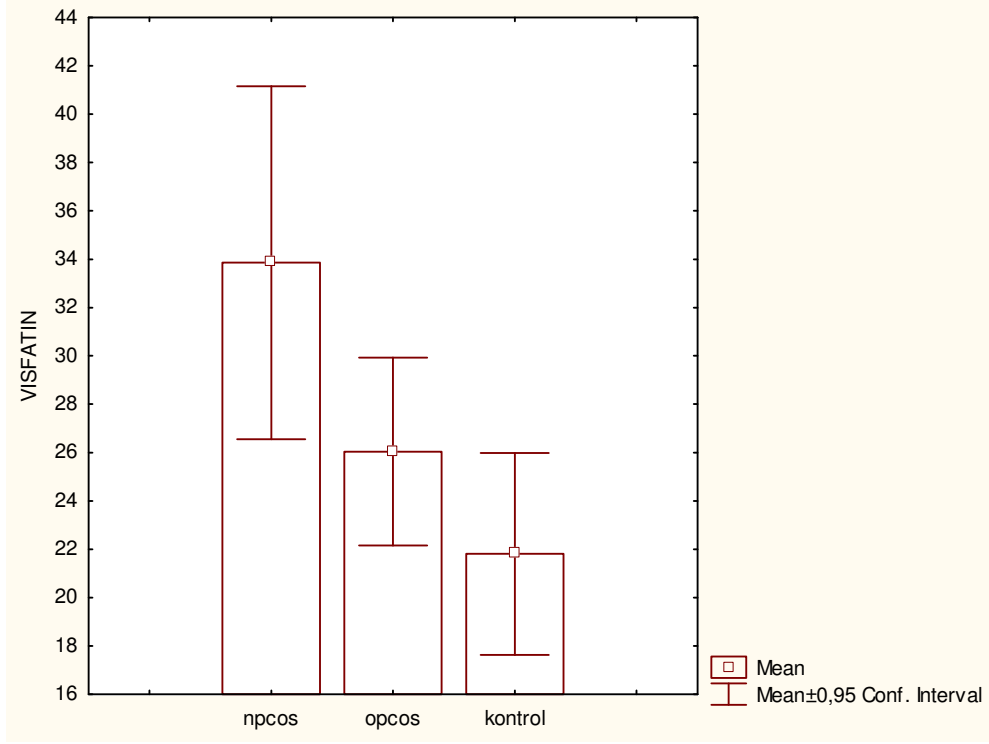
Şekil 4. Grupların Testosteron Ortalamalarının Karşılaştırılması

Hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun serum visfatin ve IL-6 ortalamalarının karşılaştırılması tablo 17 ve şekil 5'de sunulmuştur. Kilolu-obezi PKOS alt grubunun visfatin ortalaması kontrol grubundan farklı değildi ($p = 0,508$). Normal kilolu PKOS alt grubunun visfatin ortalaması ise kontrol grubundan yüksek saptandı ($p = 0,012$). Kilolu-obezi PKOS alt grubu ve normal kilolu PKOS alt grubunun visfatin ortalamaları açısından farklı değildi ($p = 0,064$). IL-6 ortalamaları açısından ise gruplar arasında fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 17. PKOS Alt Gruplarının ve Kontrol Grubunun Visfatin ve IL-6 Düzeylerinin Karşılaştırılması

(P1, kilolu-obezi PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P2, normal kilolu PKOS ile kontrol grubunun karşılaştırılması, P3, kilolu-obezi ve normal kilolu PKOS'luların karşılaştırılması)

	Kilolu-Obez PKOS	Normal kilolu PKOS	Kontrol	P1	P2	P3
VİSFATİN	26,04±10,60	33,85±16,04	21,80±7,55	0,508	0,012	0,064
IL-6	2,51±1,07	2,10±0,49	2,12±0,63	>0,05	>0,05	>0,05



Şekil 5. Grupların Visfatin Ortalamalarının Karşılaştırılması

Visfatin ve IL-6'nın, tüm gruplarda çalışılan diğer parametrelerle ilişkisi tablo 18'de gösterilmiştir. Çalışılan tüm populasyon değerlendirildiğinde, visfatinin, kolesterol, HDL, total testosteron, SAI ve 17-OH progesteron ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı ($p < 0,05$). Visfatinin, IL-6, HOMA_{IR}, insülin, glukoz, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve VKI ile bir ilişkisi saptanmadı (tablo 18). IL-6'nın PKOS grubunda; kilo, VKI, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı, AKŞ ve HOMA_{IR} ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı ($p < 0,05$).

Tablo 18. Tüm PKOS'lu grupta visfatin ve IL-6'nın diğer parametrelerle ilişkisi

	VİSFATİN	IL-6
Yaş	R -0,96 P 0,439	R 0,125 P 0,312
Kilo (kg)	R -0,229 P 0,062	R 0,391 P 0,001
VKI (kg/m²)	R -0,178 P 0,150	R 0,441 P 0,000
Bel Çevresi (cm)	R -0,156 P 0,206	R 0,484 P 0,000
Kalça Çevresi (cm)	R -0,180 P 0,144	R 0,306 P 0,012
Bel/Kalça	R -0,053 P 0,672	R 0,457 P 0,000
Hirsutizm Skoru	R 0,251 P 0,102	R 0,195 P 0,114
AKŞ (mg/dl)	R 0,022 P 0,857	R 0,306 P 0,012
İnsulin	R 0,024 P 0,857	R 0,300 P 0,014
HOMA_{IR}	R 0,077 P 0,537	R 0,269 P 0,027
Kolesterol (mg/dl)	R 0,245 P 0,046	R -0,017 P 0,89
HDL (mg/dl)	R 0,415 P 0,000	R -0,200 P 0,105
LDL (mg/dl)	R 0,162 P 0,191	R -0,005 P 0,968
Trigliserid (mg/dl)	R -0,128 P 0,301	R 0,172 P 0,163
Total Testosteron (ng/ml)	R 0,268 P 0,029	R 0,142 P 0,251
SHBG (nmol/L)	R -0,210 P 0,088	R -0,125 P 0,313
SAI	R 0,318 P 0,009	R 0,139 P 0,263
17-OH Progesteron	R 0,390 P 0,001	R 0,194 P 0,116
Visfatin (ng/ml)	-	R -0,019 P 0,878
IL-6 (pg/ml)	R -0,019 P 0,878	-

Visfatinin bu parametrelerle ilişkisinin hangi alt grupta olduğunu saptamak için alt grup analizi yaptığımızda, normal kilolu PKOS alt grubunda, visfatinin SAI (p 0,008) ve 17-OH progesteron (p 0,023) ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı. Kilolu-obez PKOS alt grubunda ise visfatinin, HDL-K ile pozitif doğrusal ilişkisinin (p 0,037) olduğu saptandı. Kontrol grubunda ise visfatinin sadece kalça çevresi ile pozitif doğrusal ilişkisinin (p 0,035) olduğu görüldü (tablo 19).

Tablo 19.Visfatinin PKOS Alt Gruplarında ve Kontrol Grubunda Metabolik Parametrelerle İlişkisi

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol
AKŞ	p>0,05	p>0,05	p>0,05
İnsülin	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HOMA_{IR}	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Testosteron	p>0,05	p>0,05	p>0,05
SAI	p>0,05	0,008	p>0,05
T. Kolesterol	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HDL	P 0,037	p>0,05	p>0,05
LDL	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TG	p>0,05	p>0,05	p>0,05
VKI	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Bel/Kalça	p>0,05	p>0,05	p>0,05

IL-6'nın bu parametrelerle ilişkisinin hangi grupta olduğunu tespit etmek için alt grup analizi yapıldı. Sadece kilolu-obez PKOS alt grubunda IL-6'nın kilo, VKI, bel çevresi ve bel/kalça oranı ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğunu ($p<0,05$) diğer parametrelerle bir ilişkisinin olmadığını saptadık. Normal kilolu PKOS alt grubu ve kontrol grubunda ise IL-6'nın çalışılan diğer parametrelerle herhangi bir ilişkisi saptanmadı(tablo 20).

Tablo 20. IL-6'nın PKOS Alt Gruplarında ve Kontrol Grubunda Metabolik Parametrelerle İlişkisi

	Kilolu-Obez PKOS	Normal Kilolu PKOS	Kontrol
AKŞ	p>0,05	p>0,05	p>0,05
İnsülin	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HOMA_{IR}	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Testosteron	p>0,05	p>0,05	p>0,05
SAI	p>0,05	p>0,05	p>0,05
T. Kolesterol	p>0,05	p>0,05	p>0,05
HDL	p>0,05	p>0,05	p>0,05
LDL	p>0,05	p>0,05	p>0,05
TG	p>0,05	p>0,05	p>0,05
VKI	P 0,006	p>0,05	p>0,05
Bel /Kalça	P 0,034	p>0,05	p>0,05

5.TARTIŞMA

PKOS'un etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, PKOS patofizyolojisinde insülin direnci ve hiperinsülineminin rolü üzerinde durulmaktadır^{1,6,7,13,15,21,29,32}. PKOS'lu kadınların, kendi yaş ve ağırlığındaki normal kadınlara göre daha fazla insülin dirençli ve hiperinsülinemik oldukları gösterilmiştir^{29,43,44}.

Çalışmamızda, tüm PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde, HOMA_{IR} ortalamalarının kontrol grubundan anlamlı yüksek olduğunu saptandı. Hastaları kilolu-obez ve normal kilolu olarak alt gruplara ayırdığımızda ise, kilolu-obez PKOS'lu hastaların HOMA_{IR} ortalamaları kontrol grubundan yüksekken, normal kilolu PKOS'lu hastaların HOMA_{IR} ortalamaları ise kontrol grubundan farklı değildi. Normal kilolu PKOS'luların insülin dirençli olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla beraber^{15,43,44}, olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır^{144,145}. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği insülin direncini değerlendirmede altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak HOMA_{IR}'nin, insülin direncini değerlendirmede öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği kadar duyarlı olduğu gösterilmiştir¹⁴⁶. PKOS'lu hastalarda ise HOMA_{IR}'nin obez hastalarda insülin direncini tespit etmek için iyi bir tarama yöntemi olduğu, normal kilolu hastalarda ise uygun bir tarama yöntemi olmadığı öne sürülmüştür¹⁴⁷. Normal kilolu PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile ilgili çelişkili sonuçlar, çalışmalarda insülin direncini tespit etmede kullanılan yöntemlerin farklılığı ile açıklanabilir. HOMA_{IR}'nin 2,77 değeri cut-off olarak alındığında, 2,77'nin üzerindeki değerler çalışılan grupta değişik derecelerde insülin direncini yansıtır. PKOS'lu hastalarda, insülin direncinin prevalansı %64 ile %79 arasında saptanmıştır^{148,149}. Çalışmamızda, kilolu-obez PKOS'lu hastaların %71'inde, normal kilolu PKOS'luların ise % 52'inde HOMA_{IR} 2,77'nin üzerinde saptandı. Hem kilolu-obez hem de normal kilolu PKOS hastaların 2,77'nin üzerindeki HOMA_{IR} değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksekti. Obez PKOS'lu hastalarda insülin direncinin, normal kilolu PKOS'lu hastalardan daha ağır olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla beraber^{44,61}, her iki grupta insülin direncinin aynı derecede olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur¹⁵⁰. Çalışmamızda, kilolu-obez PKOS'lu hasta grubunun HOMA_{IR}

ortalamasının, normal kilolu PKOS'lu hasta grubunun HOMA_{IR} ortalaması ile benzer olduğu saptandı.

İnsülin direnci sonucunda hiperinsülinemi oluşur. İnsülin, karaciğerde SHBG sentezini inhibe etmektedir¹¹⁹. SHBG'nin azalması ile östrojen ve androjenlerin dolaşımdaki serbest formları, buna bağlı olarak da biyolojik etkileri artar. Ayrıca kanda SHBG düzeyinin düşük bulunması insülin direncini kanıtlayan basit ve etkin bir yöntem olarak kabul edilmiştir¹²⁰. İnsülin, teka hücrelerinde 17 α -hidroksilaz ve 3 β -hidroksi-dehidrojenaz enzim aktivitesini arttırarak androjen üretimini arttırır^{114,116,123}. Çalışmamızda, tüm PKOS'lu hasta grubunun insülin düzeyi kontrol grubundan yüksek saptandı ve HOMA_{IR}'nin testosteron ve serbest androjen indeksi ile pozitif, SHBG ile negatif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterildi.

Obez PKOS'lu hastalarda, android tipte yağ dağılımı vardır^{151,152}. Çalışmamızda, kilolu-obez PKOS'lu hastalarda bel çevresi ve bel kalça oranı normal kadınlardan anlamlı derecede yüksekti. Bu bulgu kilolu-obez PKOS'lu hastalarımızın android tipte vücut yağ dağılımının olduğunu desteklemektedir. Normal kilolu PKOS'lu hastalarımızın, bel çevresi ve bel kalça oranları normal kadınlardan farklı değildi. Normal kilolu PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımının olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber^{151,152,153}, olmadığını gösteren çalışmada mevcuttur¹⁵⁴. PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımı insülin direncinin ve metabolik bozuklukların iyi bir göstergesi olduğu bildirilmiştir^{11,155,156}. Çalışmamızda, kilolu-obez PKOS'lu hastalarda, HOMA_{IR}'nin bel çevresi ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğunu, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ise HOMA_{IR}'nin antropometrik ölçümlerle bir ilişkisinin olmadığını gösterdik.

PKOS'lularda insülin direncinin mekanizması yeterince açık değildir. Ancak PKOS'da insülinin, insülin reseptörüne bağlanmasında herhangi bir bozukluk olmadığı ve insülin direncinin, reseptör sonrası insülin sinyal yolunda bir takım moleküler bozukluklar nedeniyle ortaya çıktığı gösterilmiştir⁵⁰. Bu moleküler bozuklukların reseptör dışında, reseptör sinyalini ve bu sinyalin IRS'lere iletimini etkileyen dolaşımdaki bazı faktörler nedeniyle olduğu ileri sürülmüştür⁵⁴.

Son zamanlarda yağ dokusunun sadece depo olarak fonksiyon görmediği, IL-6, TNF- α , adiponektin, rezistin ve visfatin gibi adipokin adını

verdiğimiz peptitleri dolaşıma salgılayarak insülin direncini etkileyen endokrin fonksiyonunun da olduğu gösterilmiştir^{64,65,66,69}. PKOS'lu hastalarda, adiponektin, rezistin, IL-6, leptin ve retinol binding protein 4 gibi adipositokinlerin plazma düzeyleri ve insülin direnci ile ilişkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır^{70,72,75,76,77,90,91,94,95,157,158,159}.

Visfatin, fare ve insanlarda visceral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanan bir adipositokindir⁹⁶. Visfatinin, insüline duyarlı hücrelerde, insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği bulunmuştur⁹⁶. İnsülin direncinin olduğu çeşitli klinik durumda, visfatinin plazma düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır^{105,108,109,111,112,160}. Pagona ve arkadaşları, obez insanlarda plazma visfatin düzeyini düşük¹⁰⁵, Zahorska-Markewicz ve arkadaşları ise obez kadınlarda plazma visfatin düzeyini yüksek bulmuşlardır¹⁶⁰. Tan ve arkadaşları, obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin arttığını¹¹¹, Kowalska ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin kontrol grubuyla benzer olduğunu, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ise serum visfatin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğunu göstermişlerdir¹¹².

Çalışmamızda, tüm PKOS'lu hasta grubunda, plazma visfatin düzeyinin kontrol grubundan yüksek olduğu saptandı. Alt grup analizi yapıldığında kilolu- obez PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyi kontrol grubu ile benzer, normal kilolu PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyi ise kontrol grubundan yüksek bulundu.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir^{111,112}. Araştırmamızda, bu çalışmaların aksine, tüm PKOS'lu hasta grubunda, kilolu- obez PKOS'lu hasta alt grubunda ve normal kilolu PKOS'lu hasta alt grubunda, plazma visfatin düzeyinin açlık insülin düzeyi ve HOMA_{IR} ile ilişkisinin olmadığı saptandı. Visfatinin, insülin direnci ile olan ilişkisi daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda da çelişkili bulunmuştur. Tip2 diyabetes mellitusta plazma visfatin düzeyinin arttığını ve visfatinin insülin direnci ile ilişkisinin olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla beraber^{106,107}, visfatin düzeyinin değişmediğini ileri süren çalışmalarda mevcuttur¹⁶¹. Gestasyonel diyabeti olan hastalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur^{108,109}. Yine bizim bulgumuzu destekler nitelikte,

insanlarda metformin ve glitazonların, visfatin regülasyonun da rolünün olmadığı gösteren yayınlarda mevcuttur^{103,162}.

Fukuhara ve arkadaşları, visfatin ekspresyonunun viseral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazla olduğunu göstermişlerdir⁹⁶. Berndt ve arkadaşları ise, bu dokularda visfatin ekspresyonu açısından fark olmadığını bildirmişlerdir¹⁰⁴. Diğer bir çalışmada, obez insanların gluteal subkutan yağ dokusunda visfatin ekspresyonunun düşük olduğu, viseral yağ dokusunda ise arttığı gösterilmiştir¹⁰⁵. Tan ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda hem subkutan hem de viseral yağ dokusunda visfatin ekspresyonunun arttığını öne sürmüşlerdir¹¹¹. Çalışmalarda, visfatinin VKI, bel çevresi ve bel kalça oranı ile ilişkisi çelişkilidir^{96,104,105,111,112}. Çalışmamızda, tüm PKOS'lu grup, kilolu-obez PKOS'lu alt grup ve normal kilolu PKOS'lu alt grupta, plazma visfatin düzeyinin VKI, bel çevresi ve bel/kalça oranı ile bir ilişkisinin olmadığı saptandı.

Son zamanlarda visfatin düzeyini etkileyen ve regülasyonunda rolü olan faktörler araştırılmaktadır. İn-vitro ve in vivo çalışmalarda, hiperglisemi ile bazal visfatin düzeyinin arttığı, insülin ve somatostatinin ise glukozun visfatini artırıcı etkisini azalttığı bildirilmiştir¹⁰⁰. İnsülinin visfatin regülasyonu üzerindeki bu etkisini destekler nitelikte başka bir çalışmada ise 3T3-L1 pre-adiposit ve adipositlerde deksametazonun visfatini arttırdığı, insülin, progesteron, testosteron, tiroksin, serbest yağ asitlerinin ise visfatin düzeyini azalttığı gösterilmiştir¹⁰¹. Ayrıca visfatin ekspresyonunun, insülin direncini indükleyen IL-1 β , TNF- α ve IL-6 gibi yağ dokusundan salgılanan sitokinlerle de regüle edildiği öne sürülmüştür^{163,164}. Plazma visfatin düzeyinin, beta hücrelerindeki hasarla orantılı olarak arttığı gösterilmiştir¹⁰⁷. Visfatinin, viseral yağ dokusuna otokrin/parakrin yolla etki ederek yağ diferansiasyonunu ve yağ depolanmasını etkilediği de ileri sürülmüştür⁹⁸. Yapılan çalışmalarda, plazma visfatin düzeyi ve insülin direnci ile olan ilişkisiyle ilgili çelişkili sonuçlar, visfatin regülasyonunda rolü olan faktörlerin (viseral yağ dokusundaki ekspresyonu, insülin, glukokortikoidler, testosteron, progesteron, tiroid hormonları) ve beta hücre fonksiyonunun bireyler arasındaki farklılığı ile açıklanabilir.

PKOS'lu hastalarda en sık görülen lipid bozukluğu, yüksek TG, düşük HDL kolesterol düzeyidir.¹³⁵ LDL kolesterol düzeyi artmadan aterosjenik olan küçük ve yoğun molekülü LDL'nin yükseldiği gösterilmiştir¹³⁶. Çalışmamızda, tüm PKOS'lu hasta grubunda, kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri kontrol

grubundan farklı değilken, TG düzeyinin normal kadınlardan yüksek olduğu saptandı. Kilolu-obez PKOS'lu hasta alt grubunda, kolesterol, LDL, HDL düzeyi kontrol grubundan farklı değilken, TG düzeyi hem normal kilolu PKOS alt grubundan hem de kontrol grubundan yüksekti. HDL düzeyi ise kilolu-obez alt grubunda, normal kilolu PKOS grubundan düşük saptandı. Normal kilolu PKOS alt grubumuzda ise kolesterol, HDL, LDL ve TG düzeyleri kontrol grubundan farklı değildi. Yapılan bir çalışmada visfatinin, HDL kolesterol ve apolipoprotein A1 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir¹⁶⁵. Çalışmamızda da tüm PKOS'lu grupta visfatinin, kolesterol ve HDL ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı.

Normal kilolu PKOS'lularda, visfatinin testosteron ve SAI ile doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir¹¹². Çalışmamızda, plazma visfatin düzeyinin tüm PKOS'lu hastalarda total testosteron ve SAI ile doğrusal ilişkisinin olduğunu, alt grup analiz yaptığımızda ise sadece normal kilolu PKOS'lularda plazma visfatin düzeyinin SAI ile doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı. Bu bulgu visfatinin, henüz bilinmeyen bir mekanizma ile insülin benzeri etkisi yoluyla, PKOS'lu hastalarda overlerden androjen sentezini arttırarak, SAI'yi etkilediğini düşündürebilir.

IL-6'nın, yağ hücresi ve yağ dokusu matriksi tarafından eksprese edildiği ve dolaşan IL-6'nın üçte birinin yağ dokusundan kaynaklandığı bilinmektedir^{66,67}. PKOS'lu olmayan hasta gruplarında IL-6 düzeyinin, vücut kitle indeksi ve insülin direnciyle ilişkisi gösterilmiştir⁶⁷. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda, IL-6 düzeyinin normal kişilerle benzer olduğu⁷² bazılarında ise yüksek olduğu^{70,71} öne sürülmüştür. Olszanecka-Glinianowicz ve arkadaşları ise obez PKOS'lu hastalarda, IL-6 düzeyinin kontrol grubundan düşük olduğunu göstermişlerdir¹⁶⁶. Çalışmamızda ise plazma IL-6 düzeyi, tüm PKOS'lu grupta, kilolu-obez PKOS'lu grupta ve normal kilolu PKOS'lu grupta, kontrol grubundan farklı saptanmadı. PKOS'lu hastalarda, IL6 düzeyinin normal veya düşük ölçülmesi, bu hastaların hormonal ortamlarının diğer hasta gruplarından farklı olmasına bağlı olabilir. Çünkü IL-6 sekresyonunun, östradiol, östron¹⁶⁷ ve glukokortikoidler ile azaldığı gösterilmiştir¹⁶⁸. PKOS'lu hastalarda, östradiol, östron⁸ ve glukokortikoidlerin sentezinin fazla olduğu bilinmektedir¹⁶⁹.

IL-6, karaciğerde insülin reseptör sinyal komponentlerinin ekspresyonunu azaltarak ve SOCS-3'ü uyararak insülin direnci gelişmesine neden olur⁶⁸. Yağ dokusunun IL-6 ekspresyonu ve dolaşan IL-6 düzeyinin; obezite, bozuk glukoz

toleransı ve insülin direnci ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir⁶⁷. PKOS'lu hastalarda ise plazma IL6 düzeyinin insülin direnci ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber^{70,72}, olmadığını gösteren çalışmalarda mevcuttur¹⁶⁶. Çalışmamızda, tüm PKOS'lu grupta plazma IL-6 düzeyi, kilo, VKI, bel çevresi, bel/kalça oranı, AKŞ, açlık insülin ve HOMA_{IR} ile doğrusal ilişkisinin olduğu saptandı. Alt grup analizi yaptığımızda ise sadece kilolu-obeze PKOS'lu hastalarda, VKI ve bel kalça oranı ile doğrusal ilişkisi bulundu. Normal kilolu PKOS'lu hasta grubunda ve kontrol grubunda IL-6 düzeyinin herhangi bir parametre ile ilişkisi saptanmadı.

İn vitro insan monosit hücrelerinde, visfatinin IL-6 üretimini aktive ettiği ve farelerde ise IL-6'nın serum düzeyini arttırdığı gösterilmiştir¹⁷⁰. 3TL1 adipositlerde ise IL-6'nın, visfatin ekspresyonunu baskıladığı gösterilmiştir¹⁶⁴. Normal populasyonda, visfatin düzeyinin, IL-6 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir¹⁷¹. Çalışmamızda, PKOS'lu hastalarda visfatin düzeyi ile IL-6 düzeyi arasında bir ilişki saptanmadı. PKOS'lu hastalarda, hormonal ve metabolik ortamın farklılığı, normal populasyondan farklı olarak, visfatin ve IL6 regülasyonunu etkilediğini düşündürmektedir.

Bu nedenle PKOS'lu hastalarda, farklı hormonal ve metabolik ortamların adipositlerin regülasyonu üzerindeki etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, kilolu-obezi PKOS'lu hastaların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız HOMA_{IR} değerlerini sağlıklı kadınlardan yüksek bulduk. Normal kilolu PKOS'lu hastaların insülin düzeyleri ve HOMA_{IR} değerleri ise sağlıklı kadınlarla benzer düzeydeydi.

Visfatin düzeylerinin, normal kilolu PKOS hastalarında sağlıklı kadınlardan yüksek olduğunu, fakat PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile bir ilişkisinin olmadığını gösterdik. Ancak visfatinin, tüm PKOS grubunda testosteron ve SAI ile, normal kilolu PKOS alt grubunda ise SAI ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğunu saptadık. Bu bulgular, visfatinin PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperinsülinizm mekanizmasını etkilemeden, insülin mimetik etkiyle overlerden androjen sentezini arttırabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle visfatinin, over androjen sentezi üzerine etkilerini araştırarak çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

Ayrıca çalışmamızda tüm PKOS'lu grupta, plazma IL-6 düzeyinin abdominal obezite ve insülin direnci parametreleri ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğunu gösterdik. Ancak tüm gruplarda visfatin ve IL6 düzeyi arasında bir ilişki saptamadık.

Sonuç olarak, bulgularımız PKOS'lu hastalarda visfatinin androjenemi ile, IL6'nın ise insülin direnci ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Visfatin ve IL-6 regülasyonunda rol oynayan hormonal ve metabolik faktörlerin PKOS'lu hastalarda normal popülasyondan farklı olması nedeniyle bu faktörlerin adipositokinlerin regülasyonu üzerindeki etkileri araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
3. Hart R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and outcomes. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006;20:751-778.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
5. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J* 1986 (Clin Res Ed). 9; 293(6543): 355-359.
6. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006;1092:158-174.
7. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:677-705.
8. Vignesh JP, Mohan V. Polycystic ovary syndrome: A component of metabolic syndrome?. *J Postgrad Med* 2007;53:128-134.
9. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006;61:125-135.
10. Pedersen SD, Brar S, Faris P, et al. Polycystic ovary syndrome: Validated questionnaire for use in diagnosis: *Can Fam Physician* 2007;53:1042-1047.
11. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1148-1159.

12. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: Their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000;21:697-738.
13. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1192;36:105-111.
14. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin MR, et al. Hormonal profile of women with self-reported symptoms of oligomenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:141-147.
15. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356.
16. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, et al. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol obstet Invest* 1989;28:23.
17. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens J, Haseltine FP, Merriam GR eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific; 377-384.
18. Aziz R. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;78:1-785
19. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess Society. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:9237-9245.
20. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005;353:2578-2588.
21. Carmina E, Koyama T, Chang L, et al. Does ethnicity influence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812
22. Taylor AE, McCourt B, Martin K, et al. Determinants of gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;10:2705-2712.
23. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, et al. New approaches to PCOS

- and other forms of anovulation. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2002;57:755-767.
24. Doi S.A.R, Towers PA, Scott CJ, et al. PCOS: an ovarian disorders that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis?. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;18:4-16.
 25. Bako AU, Morad S, Atiomo WA. Polycystic ovary syndrome: An overview. *Reviews in Gynaecological Practice* 2005;5:115-122.
 26. Azziz R, Marin C, Hoq L, et al. Healthcare-related economic burden of the polycystic ovary syndrome (PCOS) during the reproductive lifespan. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4650–4658.
 27. Hughston PE. Morphology and the morphogenesis of the Stein-Leventhal Syndrome. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37:59-62.
 28. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1:870-872.
 29. Tsilchorozidou T, Overton C, Convay S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60:1-28.
 30. Walstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, et al. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women polycystic ovarian disease: Indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:165-177.
 31. Taylor AE: Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998;27:877- 903.
 32. Salehi M, Vera Bravo R, Sheikh A, et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity?. *Metabolism* 2004;53:358-71.
 33. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarache and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92:10619-623.
 34. Rosenfield RI, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990;53:785-791.
 35. Nelson et al. The biochemical basis for increased testosterone

- production in theca cells propagated from patients with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925-33.
36. Şahin Y, Keleştimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993;39:151-155.
 37. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217-56.
 38. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-2036.
 39. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: Heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
 40. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5 α -Reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;335:431-433.
 41. Walker BR, Rodin A, Taylor NF, et al. Endogeneous inhibitors of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 do not explain abnormal cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2000;66:165-172.
 42. Finken MJ, Andrews RC, Andrew R, et al. Cortisol metabolism in healthy young adults: sexual dimorphism in activities of A-ring reductases, but not 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3316-3321.
 43. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
 44. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, et al. Evidence for distinctive and intrinsic defect in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41:1257-1266.
 45. White MF. The molecular basis of insulin action. In: DeGroot LJ and Jameson JL eds. *Endocrinology* 5th Edition. Philadelphia. Elsevier Saunder 2006:975-1000.
 46. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22:674-682.

47. Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and associated disease. *Clinica Chemica Acta* 2007;375:20-35
48. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implication for pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997;18:774-800.
49. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
50. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG: Molecular mechanism of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *TRENDS in Molecular Medicine* 2006;12:324-332.
51. Dunaif A, Xia J, Book C, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblast and skeletal muscle. *J Clin Invest* 1995;96:801-810
52. Book C and Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3110-3116
53. Li M, Youngren JF, Dunaif A, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblast from patients with PCOS: Effects of serin kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4088-4093
54. Venkatesan AM, Dunaif A and Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001;56:295-308
55. Ciaraldi TP. Lack of insulin resistance in fibroblast from subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1998;47:940-946.
56. Dunaif A, Wu X, Lee A, et al. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:392-399.
57. Courbould A, Kim YB, Youngren JF, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;288:1047-1054.
58. James RG, Krakower GR, Kissebah AH. Influence of androgenicity on

- adipocyte and precursor cells in female rats. *Obes Res* 1996;4:463-470.
59. Krakower GR, Meier DA, Kissebah AH. Female sex hormones, perinatal and peripubertal androgenisation on hepatocyte insulin dynamic in rats. *Am J Physiol* 1993;264:342-347.
 60. Ek I, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-492.
 61. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-83.
 62. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. Cellular insulin resistance in adipocyte from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1421-1425.
 63. Rosenbaum D, Haber RS, Dunaif A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT-4 glucose transporters in adipocytes. *Am J Physiol* 1993 ;264:197-202.
 64. Kershaw E and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
 65. Ronti T, Lupattelli G and Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006;64:355-365.
 66. Fain JN, Madan AK, Hiler MI, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, adipocyte from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissue of obese humans. *Endocrinology* 2004;145:2273-2282.
 67. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev* 2003;24:278-301.
 68. Senn IJ, Klover PJ, Nowak IA, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin-6-dependent insulin resistance in hepatocyte. *J Biol Chem* 2003;278:13740-13746.
 69. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:447-452.
 70. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, et al. Plasma IL-6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity and

- sleep apnea. *Metabolism* 2006;55:1076-1082.
71. Amato G, Conte M, Mazziotti G, et al. Serum and follicular fluid cytokines during stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 2003;101:1177-1182.
 72. Mohlig M, Spranger J, Osterhoff M, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol* 2004;150:525-532.
 73. Kern PA, Saghizadeh M, Ong JM, et al. The expression of tumor necrosis factor in human adipose tissue. Regulation by obesity, weight loss, and relationship to lipoprotein lipase. *J Clin Invest* 1995;95:2111-2119.
 74. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT-4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocyte by tumor necrosis factor α . *J Biol Chem* 1991;266:21839-21845.
 75. Puder JJ, Varga S, Kraenzelin M, et al. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6014-6021.
 76. Gonzalez F, Thusu K, Rahman EH, et al. Elevated serum levels of tumor necrosis factor α in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999;48:437-441.
 77. Sayin N, Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, et al. Elevated serum TNF- α levels in normal weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2003;48:165-170.
 78. Gonzalez F, Minium J, Rote SN et al. Hyperglycemia alters TNF- α release from mononuclear cells in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5336-5342.
 79. Koerner A, Kratzch J, Kiess W. Adipocytokines: Leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005;19:525-546.
 80. Shimomura I, Hammer RE, Ikemoto S, et al. Leptin reverses insulin resistance and diabetes mellitus in mice with congenital lipodystrophy. *Nature* 1999;401:73-76.
 81. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, et al. Synchronicity of frequently

- sampled, 24-h concentration of circulating leptin, LH and estradiol in healthy women. *Proceeding of the National Academy of Sciences, USA* 1998;95:2541-2546.
82. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, et al. Serum leptin concentration in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4166-4199.
 83. Klein J, Perwitz N, Kraus D, et al. Adipose tissue as source and target for novel therapies. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism* 2006;17:26-32.
 84. Pirwany IR, Fleming R, Satar N, et al. Circulating leptin concentration and polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2001;145:289-294.
 85. Vicennati V, Gambiari A, Calzoni F, et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism* 1998;47:988-992.
 86. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2005;152:389-394.
 87. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone?. *Diabetes Care* 2003;26:803-812
 88. Lafontan M, Vigurie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: Focus on adiponectin. *Current Opinion in Pharmacology* 2006;6:1-6.
 89. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin sensitizing adipocyte derived protein. *Diabetes* 2002;51:2734-2741.
 90. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2619-2623.
 91. Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2004;61:738-746.
 92. Lewandowski KC, Szoland K, O'Callaghan C, et al. 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. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005;85:61-69.
93. Carmina E, Orio F, Palombo S, et al. Endotelial dysfunction in PCOS: Role of obesity and adipose hormones. *The American Journal of Medicine* 2006;119;356.e1-e6.
 94. Seow KM, Juan CC, Wu LY, et al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004;19:48-53.
 95. Panidis D, Koliakos G, Koutis A, et al. Serum resistin levels with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:361-366.
 96. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
 97. Samal B, Sun Y, Stearns G, et al. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14:1431-1437.
 98. Sethi JK, Vidal-Puig A. Visfatin: The missing link between intrabdominal obesity and diabetes? *TREND in Molecular Medicine* 2005; 11:344-347.
 99. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the adipocytokine visfatin in 3T3L1 adipocyte. *Journal of Endocrinology* 2005;185:1-8.
 100. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49:1909-1914.
 101. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormone in 3T3-L1 pre-adipocyte and adipocyte. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2006;0:1-8.
 102. Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al. Effects of PPAR α and γ agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF α in visceral fat of OLETF rats. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2005;336:747-753.
 103. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopsakis V, et al. Visfatin is

- an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:28-30.
104. Berndt J, Klötting N, Kralisch S, et al. Plasma visfatin concentration and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;54:2911-2916.
105. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre B-cell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-3170.
106. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre B-cell enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-299.
107. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive β -cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-2875.
108. Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased plasma visfatin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:364-367.
109. Krzyzanowska K, Krugluger W, Mittermayer F, et al. Increased visfatin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:605-609.
110. Fasshauer M, Blüher M, Stumvoll M, et al. Differential regulation of visfatin and adiponectin in pregnancies with normal and abnormal placental function. *Clinical Endocrinology* 2007;66:434-437.
111. Tan BK, Chen J, Digby JE, et al. Increased visfatin mRNA and protein levels in adipose tissue and adipocyte in women with polycystic ovary syndrome: Parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5022-5028.
112. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2007;22:1824-1829
113. Nestler JE, Jacobowicz DJ, de Vagras AF, et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human theca cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using

- inositoglycan mediators as the signal transduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-2005.
114. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis JD. Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20 lyase (CYP 17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology* 2000;141:2735-2742
 115. Sekar N, Lavoie HA, Veldhuis JD. Concerted regulation of steroidogenic acute regulatory gene expression by luteinizing hormone and insulin (or IGF-1) in primary cultures of porcine granulosa-luteal cells. *Endocrinology* 2000;141:3983-3992.
 116. Munir I, Yen HW, Geller DH, et al. Insulin augmentation of 17 α -hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but extracellular signal regulated kinase $\frac{1}{2}$ in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145:175-183.
 117. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, et al. Alteration in mitogen-activated protein kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Molecular Endocrinology* 2005;19:379-390.
 118. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 α activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996;335:617-623.
 119. Nestler JE. Sex hormone binding globulin: A marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:273-276
 120. Jayagopal V, Klipatrick ES, Jenings PE, et al. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovary syndrome: implication for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1528-1533.
 121. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al. Insulin regulation of insulin like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese human. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355-1360.

122. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-939.
123. McAllister JM, Byrd W, Simpson ER. The effects of growth factors and phorbol esters on steroid biosynthesis in isolated human theca interna and granulosa-lutein cells in long term culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:106-112.
124. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22:141-146.
125. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789.
126. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:165-169.
127. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:177-184.
128. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-312.
129. Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
130. Cussons JA, Stuckey GA Bronwyn, et al. Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives [review]. *Atherosclerosis*: in press, corrected proof. available online 28 November 2005.
131. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.

132. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 2000;73:150-156.
133. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-984.
134. Talbott E, Clerici A, Berga SL, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998;51:415-422.
135. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:946-951.
136. Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-462.
137. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-2421.
138. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3287-3290.
139. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9:505-510.
140. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
141. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005;36:168-174.
142. Pasquali R, Gambineri A. Insulin sensitizing agents in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2006;154:763-775.
143. Krysiak R, Okopien B, Gdula-Dymek A, et al. Update on the

- management of polycystic ovary syndrome. *Pharmacological Reports* 2006;58:614-625.
144. Herbert CM, Hill GA, Diamond MP. The use of the intravenous glucose tolerance test to evaluate nonobese hyperandrogenemic women. *Fertil Steril* 1990;53:647-553.
145. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, et al. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: Evidence of two distinct populations. *Fertil Steril* 1992;58:487-491.
146. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000;23:57-63.
147. Amador N, Espinoza G, Guizar JM, et al. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin* 2001;53:407-412.
148. De Ugarte MC, Bartolucci AA, et al. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2004;83:1454-59.
149. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;82:661-665.
150. Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 2001;55:191-199.
151. Douchi T, Ijin H, Nakamura S, et al. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;86:516-519.
152. Lefebvre P, Bringer J, Renard E, et al. Influences of weight, body fat patterning and nutrition on the management of PCOS. *Hum Reprod* 1997;12:72-81.
153. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
154. Good C, Tulchinsky M, Mauger D, et al. Bone mineral density and

- body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999;72:21-25.
155. Lord J, Thomas R, Fox B, et al. The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006;113:1203-1209.
156. Yücel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2006;126:81-86.
157. Graham TE, Yang Q, Blüher M, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-2563.
158. Weiping L, Qingfeng C, Shikun M, et al. Elevated serum RTBP4 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2006;30:283-287.
159. Hahn S, Backhaus M, Broecker-Preuss M, et al. Retinol-binding protein 4 levels are elevated in polycystic ovary syndrome women with obesity and impaired glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2007;157:201-207.
160. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56:1131-1134.
161. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2007;56:451-458.
162. Hsieh CH, He CT, Lee CH, et al. Both slow-release and regular-form metformin improve glycemic control without altering plasma visfatin level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56:1087-1092.
163. Ognjanovic S, Bao S, Yamamoto SY, et al. Genomic organization of the gene coding for human pre-B-cell colony enhancing factor and expression in human fetal membranes. *J Mol Endocrinol* 2001;26:107-117.
164. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Interleukin-6 is a negative

- regulator visfatin gene expression in 3T3L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:586-590
165. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, et al. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. *Clinical Endocrinology* 2006;65:667-672
166. Olszanecka-Glinianowicz M, Banas M, Zahorska-Marlkiewicz B, et al. Is the polycystic ovary syndrome associated with chronic inflammation per se? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007;133:197-202.
167. Puder JJ, Freda PU, Goland RS, et al. Estrogen modulates the hypothalamic-pituitary-adrenal and inflammatory cytokine responses to endotoxin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2403-2408.
168. Papanicolaou DA, Petrides JS, Tsigos C, et al. Exercise stimulates IL-6 secretion: inhibition by glucocorticoids and correlation with catecholamines. *Am J Physiol* 1996;271:601-605.
169. Tsilchorozidou T, Honour JW, Conway SW. Altered cortisol metabolism in polycystic ovary syndrome: Insulin enhances 5 α reduction but not the elevated adrenal steroid production rates. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5907-5913.
170. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, et al. Visfatin: An adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *Journal of Immunology* 2007;178:1748-1758.
171. Oki K, Yamane K, Kamei N, et al. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clinical Endocrinology* doi:10.1111/j.1365-2265.2007.02966.x

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AES	Androjen Fazlalığı Topluluğu
ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
DHEAS	Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DM	Diyabetes mellitus
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GLUT-4	Glukoz Taşıyıcısı-4
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA_{IR}	Homeostasis Model Assessment İnsülin Rezistansı
HSD	Hidroksi Steroid Dehidrogenaz
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1
IL-6	İnterlökin 6
IR	İnsülin Reseptörü
IRS-1	İnsülin Reseptör Substrat-1
IRS-2	İnsülin Reseptör Substrat-2
LH	Luteinize Edici Hormon
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
MAP Kinaz	Mitojenle Aktive Olan Kinaz
11βHSD	11 Beta Hidroksi Dehidrogenaz
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PI-3K	Fosfatidil İnositol 3 Kinaz
P450c17	17- α hidroksilaz ve 17-20 liyaz
P450scc	Side Chain Clevage
PKB	Protein Kinaz B
PIP2	3,4-fosfoinositid
PIP3	Fosfo-İnositid-Bağımlı Kinaz-1
PDK	Fosfo-İnositid-Bağımlı Kinaz
PPAR	Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör
RTBP4	Retinol Bağlayıcı Protein 4

SAI	Serbest Androjen İndeksi
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
USG	Ultrasonografi
TNF α	Tümör Nekrozis Faktör α
TG	Trigliserit
VKI	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
Şekil 1 (Overlerde seks steroidlerinin yapımı)	20
Şekil 2 (Hasta alt gruplarının HOMA _{IR} ortalamalarının dağılımları)	49
Şekil 3 (Grupların SAI ortalamalarının karşılaştırılması)	51
Şekil 4 (Grupların testosteron ortalamalarının karşılaştırılması)	52
Şekil 5 (Grupların visfatin ortalamalarının karşılaştırılması)	53

TABLolar DİZİNİ

Tablolar	Sayfa No
Tablo 1 (PKOS'lu hastaların yaşa göre klinik bulguları)	12
Tablo 2 (PKOS tanı kriterleri)	14
Tablo 3 (Oligo-anovulasyon, hiperandrojenemi, hirsutizm ve polikistik overlerin olup olmamasına bağlı potansiyel PKOS fenotipleri)	15
Tablo 4 (PKOS'un biyokimyasal bulguları)	16
Tablo 5 (PKOS'un ayırıcı tanısı)	19
Tablo 6 (PKOS ile bağlantılı genler)	22
Tablo 7 (Hiperandrojenemisi ve hiperinsülinemisi olan sendromlar)	26
Tablo 8 (PKOS'da insülin sinyal iletiminde moleküler bozukluklar)	27
Tablo 9 (Adipokinler ve temel etkileri)	30
Tablo 10 (PKOS'da kullanılan ilaçlar)	41
Tablo 11 (PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özellikleri)	45
Tablo 12 (PKOS alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri)	47
Tablo 13 (PKOS alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması)	48
Tablo 14 (PKOS alt gruplarının ve kontrol grubu arasındaki metabolik parametrelerin ilişkisi)	49
Tablo 15 (HOMA _{IR} 'e göre olguların sayısı ve yüzdesi)	50
Tablo 16 (PKOS alt grupların ve kontrol grubunun hirsutizm ve androjenemi ile ilgili parametrelerin karşılaştırılması)	51
Tablo 17 (PKOS alt gruplarının ve kontrol grubunun visfatin ve IL-6 düzeylerinin karşılaştırılması)	52
Tablo 18 (Tüm PKOS'lu grupta visfatin ve IL-6'nın diğer parametrelerle ilişkisi)	
Tablo 19 (Visfatinin PKOS alt gruplarında ve kontrol grubunda metabolik parametrelerle ilişkisi)	55
Tablo 20 (IL-6'nın PKOS alt gruplarında ve kontrol grubunda metabolik parametrelerle ilişkisi)	55

