

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM VİSFATİN,
ADİPONEKTİN VE REZİSTİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emre DİKMEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

2009

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM VİSFATİN,
ADİPONEKTİN VE REZİSTİN DÜZEYLERİNİN METABOLİK VE
LABORATUVAR PARAMETRELER İLE İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Emre DİKMEN

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. İlhan TARKUN

İç Hastalıkları A.D. Başkanı :

Prof. Dr. Ahmet YILMAZ

2009

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

	Sayfa No
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	I
Şekiller Dizini	III
Tablolar Dizini	IV
1. AMAÇ VE KAPSAM	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Foliküler Gelişim ve Polikistik Overler	3
2.2 Polikistik Over Sendromu (PKOS) Patofizyolojisi ve Anovulasyon	3
2.3 PKOS Tanısı, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	9
2.4 PKOS ve Yağ Dokusu	13
2.5 Visfatin	15
2.6 Adiponektin	17
2.7 Rezistin	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni	20
3.2 Laboratuvar Ölçümleri	22
3.3 Ultrasonografik Ölçüm	23
3.4 İstatistiksel Analiz	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. ÖZET	47
8. ABSTRACT	48
9. KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

α	alfa
β	beta
17 β HSD	17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
3 β HSD	3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AMPK	Adenozin mono fosfat aktive protein kinaz
cm	santimetre
DHEASO4	Dehidroepiandrosteron sülfat
dl	desilitre
DM	Diyabetes Mellitus
FSH	Folikül stimüle edici hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL-K	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HOMA-IR	İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirilmesi
ICAM	Hücrelerarası adezyon molekülü
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein
IL	İnterlökin
IRS	İnsülin reseptör substrat
kg	kilogram
L	Litre
LDL-K	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LH	Lüteinize edici hormon
m	metre

mcg	mikrogram
mg	miligram
ml	mililitre
MAPK	Mitojen aktive protein kinaz
MCP	Monosit kemoatraktan protein
ng	nanogram
nmol	nanomol
NIH	Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi
pg	pikogram
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PPAR- α	Peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa
QUICKI	Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi
SHBG	Seks hormon bağlayıcı globulin
TNF- α	Tümör nekroz faktör-alfa
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
TZD	Thiazolidinedion
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ	Vücut kitle indeksi
VLDL-K	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

ŒEKİLLER DİZİNİ

Œekil 1 : Polikistik over sendromundaki anovulasyon fizyopatolojisi *(Syf: 5)*

Œekil 2 : PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarında insülin direnci saptanan hasta oranları *(Syf: 27)*

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1 : 1990 NIH tanı kriterleri *(Syf: 9)*

Tablo 2 : 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri *(Syf: 10)*

Tablo 3 : Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması *(Syf: 24)*

Tablo 4 : Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması *(Syf: 25)*

Tablo 5 : Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması *(Syf: 25)*

Tablo 6 : Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması *(Syf: 26)*

Tablo 7 : Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması *(Syf: 26)*

Tablo 8 : Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması *(Syf: 27)*

Tablo 9 : Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması *(Syf: 28)*

Tablo 10 : Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması *(Syf: 30)*

Tablo 11 : Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması *(Syf: 31)*

Tablo 12 : Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması *(Syf: 32)*

Tablo 13 : Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması *(Syf: 33)*

Tablo 14 : Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması (*Syf: 33*)

Tablo 15 : PKOS alt gruplarının serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması (*Syf: 34*)

Tablo 16 : PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum visfatin düzeyi arasındaki ilişki (*Syf: 35*)

Tablo 17 : PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki (*Syf: 36*)

Tablo 18 : PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum rezistin düzeyi arasındaki ilişki (*Syf: 37*)

1. AMAÇ VE KAPSAM

Polikistik Over Sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık % 6-8 olarak bildirilmiştir (1). En önemli bulguları hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over morfolojisidir. Multisistemik ve metabolik bir hastalık olarak kabul edilen PKOS'da başlıca klinik belirti ve bulgular ise menstrüel düzensizlik, hirsutizm, akne, obezite ve infertilitedir. PKOS; tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi hastalıkların gelişmesi açısından bir risk faktörü sayılmaktadır ve görülme sıklığı da göz önünde bulundurulduğunda günümüzde toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir problem olarak kabul edilmektedir.

PKOS, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, patogenezinde insülin direnci, overler, adrenal bezler, hipofiz bezi ve genetik faktörlerin bir arada rol oynadığı oldukça karmaşık bir sendromdur. İnsülin direnci ve artmış insülin sekresyonunun, overyan androjen üretimini arttırarak PKOS patogenezinde önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastaların %50-70'inde insülin direnci saptanmış olup, bu oran, benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında normal popülasyona göre belirgin olarak yüksektir (2). PKOS'lu hastalardaki insülin direncinin, obeziteden bağımsız olarak geliştiği düşünülmektedir. Normal kilolu PKOS'lu hastalarda da insülin direnci varlığının tespit edilmesi, bu görüşü destekleyici niteliktedir (3).

Yağ dokusu, PKOS patogenezinde ayrı bir öneme sahiptir. Hastalık bulgularının şiddeti, adipoz doku ile yakın ilişki göstermektedir. Vücut ağırlığında %5 oranında azalmanın bile ovulatuvar fonksiyon ve hiperandrojenizme ait belirti ve bulgularda anlamlı bir iyileşmeye neden olduğu saptanmıştır (4). PKOS'lu hastalarda en dikkat çekici bulgulardan birisi visceral ve abdominal subkutan yağ dokusu birikimi ile karakterize ve insülin direnci ile ilişkili olan android tipte yağ dağılımıdır.

Yağ dokusu, metabolik olarak aktif bir dokudur ve 'adipokin' olarak bilinen metabolik açıdan önemli birçok protein salgılamaktadır. Adipokinlerin bir kısmı,

obezite ile ilişkili insülin direnci ve kardivasküler komplikasyonlarda önemli bir rol oynamaktadır.

Visfatin, fareler ve insanlarda, subkutan yağ dokusuna göre daha fazla oranda visceral yağ dokusundan salgılanan, yakın geçmişte tanımlanmış bir adipokindir. İn vitro çalışmalar, visfatinin insülin benzeri etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Visfatinin insülin mimetik etkisinin gösterilmesi, insülin direnci ile ilişkili PKOS, obezite, tip 2 diyabet gibi klinik durumlarda etkisinin araştırılmasına neden olmuştur.

Adiponektin, dolaşımdaki seviyesi insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon gösteren, obezite ve tip 2 diyabet gibi insülin direnci saptanan durumlarda azalan, in vivo ve in vitro çalışmalarda, hayvan ve hücre modellerinde insülin duyarlılığını arttırıcı etki gösteren, anti-aterojenik ve anti-inflamatuar etkileri tanımlanmış bir adipokindir.

Rezistin, hayvan deneylerinde obezite ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösteren ancak insanlarda bu ilişkinin halen tartışmalı olduğu bir diğer adipokindir.

Çalışmamızda, vücut kitle indekslerine göre obez, fazla kilolu ve normal kilolu olarak gruplandırılan PKOS'lu hastalarda serum visfatin, adiponektin, rezistin düzeylerinin sağlıklı bireylerle karşılaştırılması olarak belirlenmesi; hormonal ve metabolik parametreler ile ilişkilerinin saptanması ve obezite ve/veya insülin direnci ile olası bağlantıları dolayısıyla PKOS patogenezine katkılarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Foliküler Gelişim ve Polikistik Overler

Ovulasyon, insanlarda foliküler gelişimin son basamağını oluşturur. Folikülogenez, primordial foliküllerin büyüme fazına girmesi ile başlar ve ovulasyon aşamasına kadar sırasıyla, preantral (primer ve sekonder), antral ve pre-ovulatuvar folikül olarak devam eder. Normal sıklısta, antral foliküller arasından ovulasyonu gerçekleştirecek bir dominant folikül seçilir. Dominant folikülün mikroortamındaki FSH' nin devamlı olarak artarak östrodiol seviyesini arttırdığı, yüksek östrodiol seviyelerinin de hipofiz üzerinde negatif feedback etkiyle FSH yapımını inhibe ettiği ve FSH' nin azalması sonucunda dominant folikül dışındaki foliküllerin atreziye uğradığı bilinmektedir.

Polikistik Overler (PKO) normal overlere göre 2 ila 6 kat daha fazla sayıda primer, sekonder ve antral folikül içerirler (5). Folikül sayısındaki artışın mekanizması henüz bilinmemektedir ancak birçok kanıt anormal androjeni işaret etmektedir. PKOS lu kadınlarda yapılan bazı çalışmalarda folikül sayısı ile serum testosteron ve androstenedion seviyeleri arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (6). Dişi rhesus maymunlarına dihidrotestosterone uygulanması sonucu over hacmi ve folikül sayısında artış saptanması da androjenlerin over hücreleri üzerindeki etkisini göstermesi açısından önemlidir (7). Erken foliküler gelişim gonadotropinlerden bağımsızdır. Anovulatuvar PKOS'lu kadınlardaki karakteristik polikistik over görüntüsünü, 2-8 mm çapındaki antral folikül birikimi oluşturur. Diğer bir deyişle dominant folikülün seçilememesi sonucu, büyük antral foliküllerin gelişim aşamasında durakladığı düşünülmektedir.

2.2 Polikistik Over Sendromu (PKOS) Patofizyolojisi ve Anovulasyon

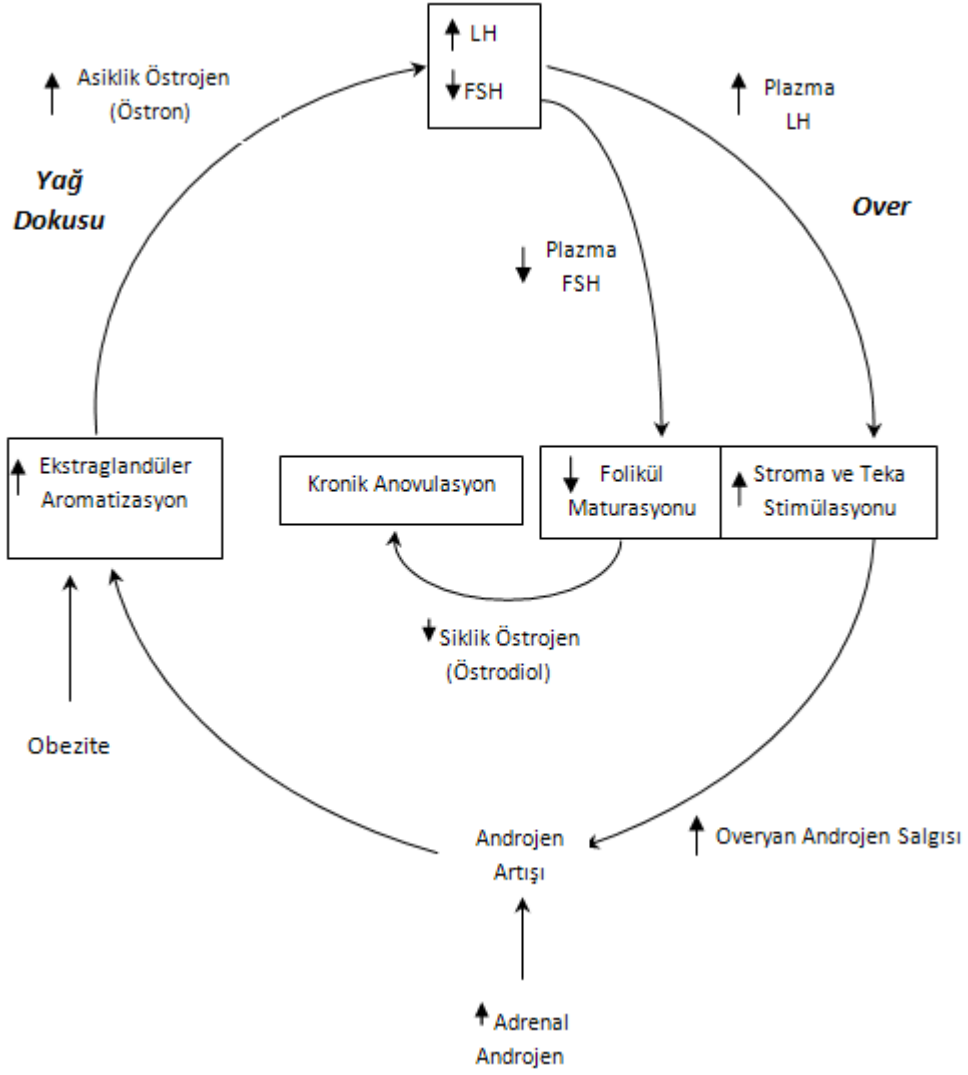
Menstruasyonun hemen öncesinde ve mens sırasında, östrojen, progesteron ve inhibin'in negatif feedback etkisinin ortadan kalkması, hipofiz ön lobundan FSH sekresyonunun artması ile sonuçlanır . Bu artış foliküler büyüme ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün büyümesi devam ederken, folikül tarafından oluşturulan

otokrin ve parakrin faktörler FSH'ya olan foliküler duyarlılığı devam ettirir. Bu da foliküler gelişimin başarıyla tamamlanması için gerekli olan androjenik mikroçevrenin östrojenik hale gelmesini sağlar (8).

PKOS'un etiyopatogenezi henüz aydınlatılmamış olsa bile, insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir. Tüm bu fizyopatolojik değişiklikler sonucunda meydana gelen artmış overyan androjen konsantrasyonu, androjenlerin östrojene aromatisasyonunu sağlayan aromataz aktivitesini engelleyerek, foliküler gelişim için gerekli sayılan over içi östrojenik ortamın sağlanamamasına neden olur. Ayrıca artmış androjenlerin periferde östron ve serbest östrodiol dönüşümü sonucu total östrojen miktarındaki artışın FSH üzerindeki negatif etkisi, preovuluar folikül gelişimi ve dominant folikül seçimi için gerekli olan belirli bir FSH eşik düzeyine ulaşılmasını engeller ve anovulasyon meydana gelir. Dolaşımdaki yüksek östrojen miktarı, GnRH salınımını ve dolayısıyla LH salınımını artırır ki bu da intraoveryan androjen üretimi ile sonuçlanarak kısır bir döngü oluşmasına sebep olur.

PKOS'daki anovulasyonun fizyopatolojisi Şekil 1 de özetlenmiştir.

Şekil 1.



' Williams Textbook of Endocrinology 9th Edition Chapter 15 Figure 15-45 ' den uyarlanmıştır.

PKOS patofizyolojisine yönelik öne sürülen teoriler şunlardır (9):

1. LH salınım sıklığı ve düzeyinde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk: PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH atımlarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama 24 saatlik serum LH konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (10). Bu sonuca, GnRH salınım dinamiğindeki değişikliklerin neden olduğu ileri sürülmektedir. GnRH atım sıklığındaki artış ve GnRH uyarısına artmış hipofizer cevap başlıca sorumlu tutulan mekanizmalardır. Östrojenlerin ve östrojenlere aromatisasyonundan bağımsız olarak androjenlerin, hipotalamus ve/veya hipofizer seviyede gonadotropin anormalliklerine sebep olup olmadığı halen tartışma konusudur. Artmış LH konsantrasyonlarının overyan disregülasyon açısından gerekli olmadığı hatırlanmalıdır (11). Gerçekten de LH aşırı salınımı özellikle obez olmayan hastalarda daha belirgin olmak üzere, PKOS'lu kadınların sadece 1/3'ünde gelişmektedir (12).

2. İnsülin direnciyle sonuçlanan insülin sekresyonunda bozukluk ve kompensatuar hiperinsülinemi: PKOS ve insülin direnci arasındaki ilişki günümüzde iyi bir şekilde tanımlanmıştır. İnsülin direnci, obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların ortak özelliklerinden birisidir. Bu hastaların, yaş-kilo eşleştirilmiş normal kadınlara göre insüline daha fazla direnç geliştirdiği ve hiperinsülinemik olduğu bilinmektedir (2,13). Obez PKOS'lu kadınlarda, obez olmayanlara göre insülin direnci daha belirgin hale gelmektedir (14).

PKOS'daki insülin direncinin patogenezi açıklamak için birçok çalışma insülin sinyal mekanizmaları üzerine odaklanmıştır. İnsülinin etkisi, tirozin kinaz reseptörü üzerinden yürütülür. Tirozin otofosforilasyonu, insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini artırırken, serin fosforilasyonu, bu aktiviteyi inhibe eder. Tirozin fosforile edilmiş insülin reseptörü, sinyal iletimini başlatan IRS-1 ve IRS-2 (insülin reseptör substrat 1 ve 2) gibi hücre içi substratları fosforilize eder. PKOS'lu hastaların ez az %50'sinde, insülin direncine yol açan başlıca mekanizmanın, insülin reseptörünün aşırı serin fosforilasyonu olduğu bilinmektedir. İnsülin etkisindeki azalmanın, glukoz metabolizmasıyla sınırlı kaldığı, steroidogenez gibi diğer biyolojik aktivitelerinin hasarlanmadığı düşünülmektedir (9). Özetle, PKOS'daki

insülin direnci, reseptör sayısı ve fonksiyonunda bozukluk olmaksızın, post-reseptör sinyal yolundaki hata sonucu gerçekleşmekte ve glukoz transportunda azalmaya yol açmaktadır. Serin fosforilasyonu, over ve adrenal dokuda androjen biyosentezinde anahtar enzim olan P450c17 enzim aktivitesini de düzenlemektedir. Serin fosforilasyonunun, P450c17 enzim aktivitesini ve androjen sentezini arttırdığı gösterilmiştir (15). Sonuç olarak, serin fosforilasyonu gibi tek bir hatanın, PKOS'lu hastaların bir kısmında hem insülin direncine hem de hiperandrojenizme yol açtığı söylenebilir.

Androjenlerin, hiperinsülinemiye neden olduğunu destekleyen çalışmalar olsa da, bu etkinin sınırlı kaldığına ve hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açan birincil faktör olduğuna dair birçok kanıt bulunmaktadır. GnRH agonist uygulanması, oral kontraseptif tedavi ya da overyan kama rezeksiyonu/ laparoskopik overyan koteterizasyonu gibi cerrahi tedavi yöntemleri ile androjen seviyeleri normale getirilmesine rağmen, insülin direncinde düzelme olmaması, endojen androjenlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin sürdürülmesinde temel patolojik mekanizmada rol oynamadığını göstermektedir (16,17). Genel olarak kabul edilen görüş, hiperinsülineminin PKOS'daki androjen üretimini arttırdığı yönündedir. İnsülin, direkt olarak overdeki kendi reseptörü ve insülin benzeri büyüme faktörlerine ait reseptörler üzerinden ko-gonadotropin etki göstererek, LH aktivitesini güçlendirdiği gibi; indirekt olarak LH atım amplitüdlerinde artışa yol açar (9). Yüksek insülin konsantrasyonlarında insülin, overdeki kendi reseptörüne yapısal benzerlik gösteren IGF-1 reseptörüne bağlanır. IGF-1'in overyan teka hücrelerinde, LH'ya olan tekal androjen yanıtının artmasında etkili olduğu ve böylece androjen üretiminde artışa yol açtığı bilinmektedir. İnsülinin, hiperandrojenizme katkıda bulunan diğer önemli iki etkisi de; daha fazla serbest androjen ve östrojen oluşmasını sağlayan, karaciğerde SHBG sentezinin inhibisyonu ve IGFBP-1'in hepatik üretimini inhibe ederek, dolaşımdaki IGF-1 düzeylerinde artışa yol açmasıdır.

PKOS'lu kadınlarda, insülin duyarlılığının iyileştirilmesi ve insülin düzeylerinin düşürülmesi ile, hiperandrojenizme ait klinik bulguların düzeltilebileceği mümkün gibi gözükmektedir. Kilo vermek, PKOS'lu hastalarda endokrin ve overyan

disfonksiyonu düzeltirken (18,19) ; diazoksid ve somatostatin gibi farmakolojik ajanlarla insülin sekresyonunun azaltılması veya metformin ve glitazonlar gibi insülin duyarlılığını iyileştiren tedaviler sonucu serum insülin düzeylerindeki azalma, overyan androjen sekresyonundaki azalmayla ilişkili bulunmuştur (20,21).

3. Artmış overyan androjen üretimiyle sonuçlanan androjen sentez bozukluğu:

PKOS'daki temel bozukluğun artmış intraoveryan androjen konsantrasyonu olduğunu ileri süren çok sayıda araştırmacı bulunmaktadır (9). Over kaynaklı androjen biyosentezinde sitokrom P450c17 enzim kompleksinin anahtar enzim olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu ve normal kadınların overlerinden teka ve granuloza hücrelerinin izole edilerek, uzun dönem kültür uygulanması sonucu elde edilen veriler, PKOS'a ait teka hücrelerinin, kontrol grubuna göre, P450c17 ve 3 β HSD enzim aktivitelerinde sırasıyla %500 ve %1000 den fazla artış tespit edildiğini göstermektedir. Buna karşılık 17- β HSD enzim aktivitesinde değişiklik bulunmamıştır. Bu bilgiler ışığında, PKOS'daki artmış testosteron sekresyonunda primer belirleyici rolün, testosteron öncüllerinin artmış sentezine bağlı olduğu ileri sürülmüştür (22).

4. Kortizol metabolizmasında değişim sonucu artmış androjen üretimi:

PKOS'lu kadınların %25'inde, genetik geçiş veya overyan hormonal sekresyonun sonucu olduğu düşünülen, artmış adrenal androjen üretimi bulunmaktadır (23,24). Kortizolü inaktive eden 5 α redüktaz (5 α -R) enzim aktivitesinin artması ve kortizolün rejenarasyonunu sağlayan 11 β HSD aktivitesinin azalması sonucunda periferik kortizol metabolizmasındaki artış, artmış adrenal androjen üretiminde sorumlu tutulan başlıca mekanizmadır (25,26). Normal serum kortizol seviyelerinin devam ettirilebilmesi amacıyla, artmış kortizol metabolizmasına yanıt olarak, ACTH sekresyonunda kompensatuar artış görülür ve böylece androjen fazlalığı meydana gelir. PKOS'lu kadınlarda tespit edilen artmış idrar kortizol metabolitleri de bu teoriyi desteklemektedir. Bununla birlikte, PKOS'daki 5 α -R ve 11 β HSD aktivitesindeki değişim henüz kesinlik kazanmamıştır. PKOS'lu kadınların yarısından fazlasının fazla kilolu olduğu göz önünde bulundurulduğunda, obezitenin kortizol metabolizmasında anormalliğe neden olabileceği düşünülebilir. Sonuç

olarak, PKOS'da değişmiş kortizol metabolizmasını açıklamak için daha fazla veriye gereksinim vardır (27).

5. Genetik bağlantı: PKOS'un etiyopatogenezinde genetik geçişin rolü tartışmalıdır. PKOS'lu hastaların premenopozal birinci derece akrabalarında başlıca endokrin fenotipin hiperandrojenizm olduğu ileri sürülmüştür (28,29). İnsülin direnci de benzer şekilde genetik geçişle bağlantılı ailesel bir yatkınlık göstermektedir. İkiz PKOS'lu kadınların androjen ve açlık insülin düzeylerinde anlamlı korelasyon tespit edilmiştir (30). İnsülin direnci ve hiperandrojeneminin tek bir genin değişken ifadelenmesi veya iki veya daha fazla genin etkileşimini yansıtabileceği düşünölmüştür (9).

2.3 PKOS Tanısı, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

İlk kez 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal anovulasyonla ilişkili bir semptom kompleksi tanımladılar. Tanımladıkları yedi hasta, oligomenore ya da amenoresi olan ve cerrahi olarak bilateral polikistik over morfolojisi saptanan kadınlardı. Hastalık, çeşitli semptom ve bulguların farklı kombinasyonlarından oluşabilmektedir. Bu nedenle, halen sendromun tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir.

Yakın zamana kadar pek çok araştırmacı, 1990 Ulusal Enstitüsü'nün Çocuk ve İnsan Gelişimi için Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH-NICHD) tanı kriterleri üzerine odaklanmıştır. Bu tanım, over kaynaklı hiperandrojenemi ve anovulasyonu, PKOS'un ana özellikleri arasına koymaktadır.

Tablo 1

1990 NIH tanı kriterleri (üç kriterin varlığı da şarttır)

1. Kronik anovulasyon
 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi
 3. Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu gibi)
-

Bu tanı kriterleri, tanı açısından belirli bir standardizasyonu sağlaması açısından önemli bir adım olup; PKOS'un klinik, biyokimyasal ve uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisini inceleyen çok merkezli birçok klinik çalışmaya da vesile olmuştur. Ancak 2000'li yıllara gelindiğinde mevcut tanı kriterlerinin tüm olası PKOS klinik özelliklerini kapsamadığı ve mevcut tanısal kriterlerle, uzun dönem sağlık riskleri arasında tam bir korelasyon kurulamadığı anlaşılmıştır. Tanısal kriterlerdeki bu yetersizlikler ile morfolojik veya klinik tanı kriterlerinden hangisinin daha baskın olduğuna yönelik tartışmalar sonunda, ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) sponsorluğunda, 2003'te düzenlenen Rotterdam'daki ortak karar toplantısında yeni tanı kriterleri kabul edilmiştir (31).

Tablo 2

2003 Rotterdam ESHRE/ ASRM tanı kriterleri (üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı şarttır)

1. Oligo-veya anovulasyon
 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
 3. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü ve diğer sebeplerin dışlanması (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu)
-

Yeni kriterlere göre NIH konferansındaki tanımlamaya ek olarak yeni fenotipler PKOS olarak tanımlanmaktadır. Polikistik overleri ve ovulatuvar disfonksiyonu olup, hiperandrojenemisi olmayanlar; polikistik overleri ve klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenemisi olup, ovulatuvar disfonksiyonu olmayanlar da PKOS tanımlamasına dahil edilmişlerdir (32).

Tanı kriterlerinde tanımlanan oligo-anovulasyon, klinik bulgu olarak karşımıza oligomenore veya amenore şeklinde ortaya çıkmaktadır. Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarşdan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay veya daha fazla süreyle

menstruasyon periyodunun olmamasıdır. Geniş çaplı çalışmalarda, PKOS'lu hastaların yaklaşık %75'inde menstrüel disfonksiyon saptanmıştır. Hastaların %20 civarındaki bir kısmı da normal menstrüel siklus tanımlamaktadır (33,34). Kronik anovulasyonun teşhisi açısından, yalnızca menstrüel öykünün sorgulanması, yüksek oranda yanlış negatif sonuçlara yol açabilmektedir. Bu nedenle, klinik olarak hiperandrojenemisi olan ve düzenli adet gören kadınlarda anovulasyonun varlığı açısından, menstrüel siklusun 20 ile 24. günleri arasında serum progesteron düzeylerinin ölçümü klinik pratikte yararlanılması gereken bir yöntemdir.

Hiperandrojenizmin birincil olarak klinik belirtisinin, hirsutizm olduğu düşünülmektedir. Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Geniş topluluklarda normal sınırlarının halen belirlenememiş olması, genetik ve etnik farklılıklar göstermesi, Ferriman Gallwey gibi standart skorlama metodlarının az sayıda klinisyen tarafından kullanılması gibi nedenlerden dolayı hirsutizm tanısında güçlükler oluşabilmektedir. Bugün için hirsutizm tanı ve değerlendirilmesi için en yaygın kullanılan sistem, inspeksiyon yöntemiyle yapılan, modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemidir. Bu sistemde 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, göbek üstü, göbek altı, üst kol, uyluk, sırt, bel) değerlendirilmekte ve kıllın uzunluğu, yoğunluğu ve sertliğine göre 0-4 arasında skorlanmaktadır. Skoru 8'in üzerinde olan vakalar hirsutizm olarak kabul edilir (35). Akne, androjen artışı olan olgularda karşılaşılan bir durumdur. PKOS'lu hastaların yaklaşık %15-25'inde görüldüğüne dair çalışmalar mevcuttur (36). Ancak bugün için kesin prevelansı noktasında net bir görüş yoktur. Androjenik alopesi ise, hiperandrojenizmin klinik bulguları arasında çok sık olarak kullanılsa da, androjenik alopesisi olan kadınların büyük kısmında polikistik overler olduğu görülmüştür (32,37).

Androjen fazlalığını biyokimyasal olarak ortaya koymak; normal populasyon arasındaki farklar, androjen düzeylerinin normal aralıkları belirlenirken yaş ve VKİ'nin göz önünde bulundurulmaması ve standart değerlerin tam olarak ortaya konamaması, hormonal supresyon tedavisinden serum androjenlerinin fazlaca etkilenmesi ve tedavi kesildikten sonra dahi dolaşımda düşük seviyede kalması gibi nedenlerden ötürü oldukça zordur. Bu kısıtlamalara rağmen, hiperandrojenemiyi

ortaya koymada serbest testosteron veya serbest androjen indeks ölçümlerinin duyarlı metodlar olduğu düşünülmektedir. Total testosteron seviyelerinin tek başına değerlendirilmesi, androjen fazlalığının tespitinde çok duyarlı bir belirteç gibi gözükmemekte; ayrıca PKOS'lu hastaların az bir kısmında izole DHEAS yüksekliği görülebildiği de hatırlanmalıdır (38).

Ultrasonografik olarak overde, en az tek taraflı, 2-9 mm boyutlarındaki foliküllerden ≥ 12 adet bulunması veya en az tek taraflı over hacminin $> 10 \text{ cm}^3$ olması durumu, polikistik over (PKO) görünümü olarak tarif edilmektedir. Tanımda da belirtildiği gibi, tek bir polikistik overin varlığı tanı için yeterlidir. Bu tanımlamalar oral kontraseptif kullanan kadınlar için geçerli değildir. Çünkü oral kontraseptif kullanımı over morfolojisini değiştirebilir. Dominant folikül ($>10 \text{ mm}$) veya korpus luteum varlığında değerlendirme bir sonraki siklus tekrarlanmalıdır (31,38). PKO morfolojisinin tanı için mutlak gerekli olmadığı ve PKOS'lu hastaların yaklaşık %10-30'unda USG ile polikistik overlerin gösterilemediği bildirilmiştir (39).

Tanı kriterleri içinde yer almasa da, PKOS'lu hastalarda, normal kontrollerle karşılaştırıldığında dikkat çekici bir bulgu da dolaşımdaki yüksek LH seviyeleri ve yüksek LH / FSH oranlarıdır. PKOS'lu hastaların yaklaşık %60'ında yüksek LH seviyeleri (normalin 95. persantil üstünde) gözlenebilmektedir (40,41). Buna karşılık LH / FSH oranı hastaların %95'ine yakın bir oranda yüksek tespit edilebilmektedir (41). Bu bilgiler ışığında, özellikle zayıf amenoreik kadınlarda, serum LH ölçümlerinin yararlı ikincil bir bulgu olarak kullanılabilmesi söylenebilir (38).

İnsülin direnci, PKOS'un etiyopatogenezinde önemli bir rol oynasa da, tanı aracı olarak kullanılmamaktadır. İnsülin direnci, obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'sinde görülmektedir. PKOS lu hastaların yaklaşık yarısında obezite tespit edilmesi ve obezite ile insülin direnci arasında tanımlanmış yakın ilişki nedeniyle, bu hastalarda insülin direnci bulunması şaşırtıcı değildir. Ancak, PKOS daki insülin direnci tek başına obeziteyle açıklanamamaktadır. PKOS'lu obez kadınlardaki insülin direncinin, düzenli adet gören obez kadınlardakinden de yüksek olduğu gösterilmiştir (2). Toplumda, insülin direncini değerlendirmede halen değerli bir klinik test yoktur. Euglisemik klemp ve glukoz tolerans testi gibi dinamik invazif

testler önerilse de zaman ve kaynak tüketimi fazladır (38). Obez PKOS'lu kadınlarda, OGTT ile teşhis edilen bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diyabetes Mellitus prevalansı yüksek olarak saptandığından, PKOS'lu ve VKİ >27 kg/m² olan hastaların OGTT ile taranması önerilmektedir (38,42). Özellikle obez PKOS'lu hastaların anovulatuvar olan grubunda ve ailede diyabet öyküsü mevcut olanlarda, Tip 2 DM gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (38).

PKOS tanısı konmadan önce, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu, androjen salgılayan tümörler gibi, benzer klinik özelliklere sahip hastalıklar mutlak olarak dışlanmalıdır. Ayrıca PKOS'lu hastalarda, üst sınırdaki veya hafif prolaktin yükseklikleri görülebilse de hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozuklukları, prematüre overyan yetmezlik, hipogonadotropik hipogonadizm, ilaç kullanımı (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi) ve HAIR-AN sendromu gibi hastalıklar ayırıcı tanıya girmelidir. Hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etiyoloji için uyarıcı olabilir. Testosteronun ≥ 200 ng/dl olması over veya adrenal tümörü; DHEA-S ≥ 800 μ g/dl olması ise adrenal tümörü düşündürmektedir (43). Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH Progesteron düzeyinin erken foliküler fazda < 2 ng/ml saptanması ile dışlanır. Bu değerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OH Progesteron seviyesinin > 10 ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koymaktadır. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulgular varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

2.4 PKOS ve Yağ Dokusu

Yağ dokusunun, PKOS patolojisinin gelişmesinde ve sürdürülmesinde önemli bir rol oynadığına dair birçok kanıt bulunmaktadır. Adipozite ve hastalık semptomları arasında yakın ilişkinin yanında, orta derecede kilo kayıpları bile menstrüel düzen, fertilité ve hiperandrojenik özelliklerin iyileşmesinde etkili olabilmektedir. Çok sayıda PKOS hastasının, %38 - %88 arasında değişen oranlarda fazla kilolu veya obez oldukları görülmektedir (44). PKOS'daki obezitenin nedeni henüz bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık ve obeziteye yol açan çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle oluştuğu düşünülmektedir. Obezitenin, ovulasyon üzerine hormonal etkileri; androjenlerin periferde östrojenlere aromatisasyonundaki

artış, SHBG düzeylerinin azalmasıyla artmış serbest östrojen ve testosteron seviyeleri ve artan insülin düzeylerinin ovaryan stromal dokuda androjen üretimini uyarması olarak özetlenebilir (8). Sendromun dikkat çekici bulgularından biri de android tipte yağ dağılımıdır. Android tipte yağ dağılımı, yağ dokusunun esas olarak visceral ve abdominal subkutan dokuda birikmesi anlamına gelmektedir ve insülin direnciyle yakından ilişkilidir. VKİ'den bağımsız olarak, bu şekilde bir yağ dağılımının PKOS'lu hastaların yaklaşık %50-60'nı etkilediği düşünülmektedir. Android tipte yağ dağılımının oluşum mekanizmalarından biri de; erken gelişim aşamasında veya çocukluk çağında yüksek doz testosterona maruz kalınması sonucu oluştuğunu iddia etmektedir (45,46). Diğer öne sürülen mekanizma ise hiperinsülineminin adipositler üzerindeki doğrudan etkisi sonucu oluştuğu yönündedir.(47)

Yağ dokusu, bilindiği üzere lokal ve sistemik düzeyde etkileri olan, adipokin adı verilen birçok biyoaktif peptid salgılamaktadır. Bunlardan bazıları; leptin, TNF α , IL-6, adiponektin, rezistin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), makrofaj ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), adipsin ve asilasyon uyarıcı protein (ASP), renin anjiyotensin sistemi (RAS)'nin proteinleri ve yakın geçmişte tanımlanmış olan visfatindir. Adipokinlerin tanımlanması, önceden beri enerji deposu olarak görülen yağ dokusunun, vücudun önemli bir endokrin organı olduğunu göstermiştir.

Obeziteye bağlı gelişen insülin direncinde adipokinler önemli bir rol oynamaktadır. Obezitenin ortaya çıkmasıyla, artan trigliserit depoları nedeniyle yağ hücrelerinin boyutunda artış meydana gelmektedir. Adipositlerin hipertrofiye olması ve yağ dokusundan artan oranlarda MCP-1 (monosit kemoatraktan protein-1) salgılanması , yağ dokusunda makrofaj infiltrasyonuna yol açan inflamatuvar bir sürecin başlamasına neden olur. Adipositler ve makrofajlardan salgılanan MCP-1, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler, adiposit fonksiyonunu değiştirerek, lipolizin artmasına ve trigliserid sentezinin azalmasına yol açar. Sonuçta, dolaşımdaki serbest yağ asidi (SYA) miktarında artış meydana gelir. Dolaşımda artan serbest yağ asitlerinin ve/veya metabolitlerinin kas hücresi içerisinde birikmesi kas hücresinin glukoz alımında bozukluğa yol açar ve insülin direnci oluşur (48).

Adipokinlerin genel olarak ovulasyon ve overyan steroidegenез üzerindeki etkileri ile bilgiler sınırlıdır. Bununla birlikte; leptinin deney hayvanlarına uygulanmasıyla, direkt olarak overleri etkilemesi sonucu, anovulasyona yol açtığı görülmüştür (49). Ayrıca insanlarda, serum leptin düzeyleri ile LH pulsalitesi arasında korelasyon saptanmıştır (50). PKOS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda, serum leptin konsantrasyonları, hastalığın kendisinden ziyade vücut yağ oranı ile ilişkili gözükmemektedir. Ovulatuar ve anovulatuar PKOS'lu hastaların serum leptin düzeyleri arasında fark saptanmaması da, leptinin bu hastalardaki ovulasyonun düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmediğini göstermektedir (51). Sonuç olarak leptinin, PKOS'lu obez kadınlarda, sendromun patogeneğinde bir kısım rol alabileceğini söylemek mümkündür. Yakın geçmişte insanlarda, testosteronun adiponektin düzeylerini negatif olarak etkilediği; rezistinin ise insan teka hücre kültürlerinde, insülin ile sinerjistik etki göstererek ve 17 α hidroksilaz enzim aktivitesini arttırarak testosteron üretimi üzerinde uyarıcı etkiye sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (52,53).

2.5 Visfatin

2005 yılının başlarında Fukuhara ve arkadaşları, insan ve farelerin visceral yağ dokusunda yüksek oranda bulunan ve plazma düzeyleri obezite gelişimi sırasında artan, 'visfatin' adını verdikleri yeni bir adipokin tanımlamışlardır. Fukuhara ve ark., daha önce tanımlanmış, 52 kDa ağırlığında ve lenfositlerden salgılanan bir sitokin olan Pre-B koloni destekleyici faktör (PBEF)'ün, insanlarda ve farelerde yağ dokusu ile ilişkisini incelerken; plazma PBEF konsantrasyonlarının, visceral yağ dokusu miktarı ile yüksek oranda ilişki gösterdiğini, buna karşılık subkutan yağ dokusu miktarı ile zayıf bir ilişkisi olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuç referans alınarak PBEF'nin visceral yağ dokusundan yüksek miktarlarda salgılanan bir faktör olduğu ve bu yüzden visfatin adıyla yeni bir tanımlamaya gidildiği belirtilmiştir (54).

Visfatinin biyolojik fonksiyonları araştırılırken glukoz azaltıcı etkisi tanımlanmıştır. Rekombinant visfatinin c57BL/6J farelerine intravenöz olarak uygulanması ile plazma glukoz düzeylerinde 30 dakika içinde anlamlı azalma meydana gelmiştir. Bu etki doz bağımlı olup, eş zamanlı plazma insülin değerlerinde değişiklik olmamıştır. Benzer şekilde visfatinin, insülin rezistan obez farelere injekte

edilmesiyle, plazma glukozunda anlamlı düşüş olmuş ve bu etki insülin injeksiyonu sonucu oluşan etki ile eş değer bulunmuştur (54).

Visfatinin, insülin benzeri etkilerinin detaylandırılması amacıyla değişik hücre kültürleri incelenmiş ve visfatinin 3T3-L1 adipositlerde ve L6 miyositlerde hücre içine glukoz alımını arttırdığı ve hepatositlerden glukoz salınımını azalttığı görülmüştür. Bu etkiler, insülin etkilerine benzer bulunmuştur. Visfatinin adiposit farklılaşması üzerine etkisi araştırılmış ve viseral mezenterik ve subkutan yağ dokusunda, insüline benzer şekilde, visfatinin trigiserit birikimini arttırdığı ve glukozdan trigliserit sentezini hızlandırdığı görülmüştür (54).

İn vitro olarak visfatinin, insülin reseptörünün tirozin fosforilasyonunu ve insülin sinyal basamaklarından olan IRS-1 ve IRS-2 yi arttırdığı tespit edilmiştir. Visfatinin, insülin reseptörüne bağlanma afinitesi insülin ile benzer, IGF-1 reseptörüne bağlanma afinitesi ise çok zayıf bulunmuştur. Ayrıca insülin ve visfatinin insülin reseptörü üzerinde ortak bağlanma bölgesi olmadığı da tespit edilmiştir. Sonuç olarak visfatinin insülin reseptörünü doğrudan ancak farklı bir yolla aktive ettiği ileri sürülmüştür (54).

Özetle, pek çok kanıt visfatin ile insülinin, in vivo ve in vitro olarak ortak özellikler taşıdığını göstermektedir. İnsülin ve visfatin arasındaki önemli farklardan birisi, insülinin açlık ve tokluk durumlarından önemli ölçüde etkilenirken, farelerde açlık ve tokluk durumunda plazma visfatin düzeylerinde anlamlı değişiklik olmamasıdır. Plazma visfatin seviyesi açlıkta insülinin %10'u iken, bu oran beslenme durumunda %3'e düşmektedir. Visfatinin plazmadaki bu düşük konsantrasyonu nedeniyle, plazma glukozu üzerine etkisi, insüline kıyasla ılımlı kalmaktadır (54).

İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörlerinin, pre-B hücre koloni oluşumunu güçlendirdiği rapor edilmiştir. Bu durum PBEF/ visfatin'in diğer bir insülin benzeri etkisi olarak yorumlanabilir. Sonuç olarak visfatinin, insülin mimetik etkilerinin keşfedilmesi, glukoz ve lipid metabolizması, adiposit farklılaşması ve çoğalması ve insülinle ilişkili diğer biyolojik olayların aydınlatılması açısından önem taşımaktadır (54).

2.6 Adiponektin

Adiponektin, 1995 ve 1996 yıllarında birbirinden bağımsız dört farklı grup tarafından farklı metodlar kullanılarak tanımlanmıştır. Adiponektinin diğer isimleri; Adipose Most Abundant Gene Transkript 1 (apM1) , Adipocyte Complement Related Protein of 30kDa (Acrp 30), Gelatin Binding Protein of 28 kDa (GBP28) ve AdipoQ'dur (55). Adiponektin esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma verilir. Adiponektin, Tip 8 ve Tip 10 kollojen ve kompleman C1q ile de yapısal benzerlik göstermektedir (55). Adiponektin, dolaşımdaki plazma proteinlerinin % 0,01' ini oluşturur ve plazma düzeyleri 3 – 30 µg / mL arasında değişir (56).

AdipoR1 ve AdipoR2 olmak üzere iki farklı adiponektin reseptörü tanımlanmıştır (57). Bu reseptörler PPAR- α , AMPK ve MAPK sinyal moleküllerini aktive ederek işlev gösterirler (57). AdipoR1 başlıca çizgili kasda, AdipoR2 ise başlıca karaciğerde eksprese olur. AdipoR1'in AMPK aktivasyonu üzerinden insülin duyarlılığını arttırdığı bilinirken, AdipoR2'nin yağ asidi ve karbonhidrat metabolizması üzerindeki düzenleyici rolü netlik kazanmamıştır.

Adiponektin, subkutan yağ dokusundan, viseral yağ dokusuna göre daha fazla salgılanır. Plazma adiponektin düzeyleri cinsiyetler arasında da farklılık göstermektedir ve erkeklerde, kadınlara göre plazma seviyeleri belirgin olarak düşüktür. Bu farklılığın pubertal gelişim sırasında, serum androjenlerinin etkisiyle oluştuğu varsayılmaktadır (58). Obezitede dolaşımdaki adiponektin seviyesi azalırken, kilo verilmesiyle düzeyleri artar (56).

Adiponektin karaciğerde, serbest yağ asidi oksidasyonunu artırır ve glukoneogenezi inhibe ederek hepatik glukoz üretimini azaltırken; kas dokusunda, glukoz kullanımını ve serbest yağ asidi oksidasyonunu arttırarak insülin duyarlılığını artırır. İnsülin direnci ile adiponektin düzeyleri arasında negatif bir ilişki mevcuttur (55).

Adiponektin, miyelomonositer seri hücre öncüllerinin gelişimini inhibe eder, B lenfositlerinin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar. Bu şekilde hematopoez ve immunité üzerine de etkiler göstermektedir (59,60).

Adiponektin, damar duvarında TNF- α üretimini baskılayarak, VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinde azalmaya yol açar ve monosit adezyonunu inhibe eder. Ayrıca makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü engeller ve büyüme faktörlerinin uyardığı düz kas hücrelerinin bu bölgeye göçü ve proliferasyonunu azaltır (61). Böylelikle adiponektinin, erken aterosklerotik süreçte damar koruyucu özelliği olduğu söylenebilir.

Pek çok faktörün adiponektin üzerinde inhibitör etkileri olduğu söylenebilir. Bunlar arasında; katekolaminler, glukokortikoidler, sitokinler (TNF- α ve IL-6), prolaktin, büyüme hormonu ve androjenler yer alır (62).

Özetle, adiponektin yağ dokusundan salgılanan, antidiyabetik, antiinflamatuvar ve antiaterosklerotik bir hormondur.

2.7 Rezistin

Rezistin yaklaşık 12- kDa ağırlığında bir polipeptiddir. Sisteinden zengin C-terminal bölgeye sahip olduğundan, rezistin benzeri moleküller adı verilen bir protein ailesi içinde yer alır. Rezistin alternatif ismi 'found in inflammatory zone (FIZZ3)' olarak bilinir (63).

Rezistin, 2001 yılında, bir antidiyabetik ilaç olan thiazolidinedionların (TZD) etkileri araştırılırken, adiposit farklılaşması sırasında artan ve TZD ile *in vitro* olarak down regülasyona uğrayan yeni bir mRNA'nın keşfedilmesi sonucu tanımlanmıştır (63). Farelerde yapılan *in vivo* çalışmalar da, yağ dokusuna özgü rezistin ekspresyonunu ve TZD'ler ile down regüle edildiğini doğrulamıştır. Farelerde rezistin ekspresyonu, viseral yağ dokusunda, subkutan yağ dokusuna göre 15 kat fazla bulunmuştur (64). Farelerde, yağ dokusu kitlesi ve adiposit farklılaşmasına bağlı oranda artan rezistin ekspresyonunun, insanlarda yağ dokusu kaynaklı olmadığını ileri süren çalışmalar mevcuttur. Rezistin insanlarda, yüksek oranda kemik iliği ve periferik mononükleer hücreler tarafından eksprese edildiği, az bir oranda da akciğer, plasental doku ve pankreasın β hücrelerinden eksprese edildiği ileri sürülmüştür (62).

İlk yapılan araştırmalarda, rezistinin, insülin mekanizması üzerinde ciddi etkileri olduğu ileri sürülmüş ve obezite ile birlikte görülen insülin direnciyle ilişkilendirilmiştir. Hayvan deneylerinde, adiposit kültürlerine rekombinant rezistin uygulanması sonucu, insülinle uyarılan glukoz alımında bozulma olduğu, anti-rezistin antikollarının ise bu bozulmayı engellediği görülmüştür. Benzer şekilde farelerde rekombinant rezistin ile in vivo tedavi sonucu, insülin direncinin arttığı, rezistinin immunonötralizasyonu sonucunda ise tam tersi etkiler olduğu gözlenmiştir (63). Ayrıca, öglisemik hiperinsülinemik koşullarda, rezistin infüzyonunun, hepatik insülin direncine yol açtığı tespit edilmiştir (65). İlerleyen çalışmalarda, TZD'ler ile rezistinin up regüle edildiği ve obez farelerde rezistin ekspresyonunun azaldığına dair çelişkili sonuçlar açıklanmıştır (64). Yakın zamanda, rezistin geninden yoksun farelerde, açlık glukozunda azalma olduğu, glukoz toleransında iyileşme ve insülin duyarlılığında artış olduğu tespit edilmiştir ve glukoz homeostazındaki bu iyileşme, azalmış hepatik glukoneogenez ile ilişkili bulunmuştur. Rezistin yokluğunun, AMPK aktivasyonuna ve karaciğerde glukoneogenezden sorumlu enzimleri kodlayan gen ekspresyonunda azalmaya yol açtığı ileri sürülmüştür (66). Son olarak, rezistinden yoksun hayvanlarda, yağdan zengin diyet uygulayarak oluşturulan obezite ve insülin direnci modelinde, kilo eşleştilmiş kontrollere göre, açlık glukozunda azalma tespit edilmiştir ve rezistinin hiperglisemi ve obezite ile ilişkili insülin direncinde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

İnsanlarda yapılan rezistin ile ilgili çalışmalar ise çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır. Çok sayıda epidemiyolojik çalışmaya rağmen, insanlarda, yağ dokusu ile rezistin ekspresyonu arasında veya dolaşımdaki rezistin düzeyleri ile adipozite ya da insülin direnci arasında net ve tutarlı bir ilişki tespit edilememiştir (64). Rezistin, insan makrofajlarında da eksprese edildiğinin gösterilmiş olması nedeniyle inflamatuvar durumlarla ilişkisi olduğu düşünölmektedir. Rezistin, damar duvarında VCAM-1, ICAM-1, MCP-1 ve endotelin-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini arttırdığından dolayı vasküler endotel hücrelerinde direkt proinflamatuvar etkiye sahip olduğu ileri sürölmektedir (67,68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Bu prospektif, klinik çalışma 01.05.2008 ve 01.05.2009 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı Polikliniğinde gerçekleştirildi.

Çalışma öncesi Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındı (2008/49 - İAEK: 7/10). Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınlara, yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden olgular onamı alınarak çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya katılan hasta grubu, Endokrinoloji polikliniğine tüylenme artışı ve/veya adet düzensizliği şikayeti ile başvuran 17 ile 40 yaş arasındaki kadın hastalar arasından seçildi.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam ESHR/ASRM tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu.

1. Oligo- veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Ultrasonografik polikistik over görünümü

Tanı; diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, bu kriterlerden en az ikisinin varlığında konuldu.

Oligo-anovulasyon, klinik olarak oligo-amenore (yılda 6'dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe) varlığı ile belirlendi.

Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsutizm ve/veya akne varlığı esas alındı. Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılarak, hastaların

hirsutizm skoru belirlendi. Skoru 8'in üzerinde olan vakalarda, klinik olarak hiperandrojenizm olduğu kabul edildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, tiroid hastalığı, hipertansiyon, diyabet, malignite, kronik böbrek hastalığı, vb.), son 6 ay içerisinde oral kontraseptif ajan veya antidiyabetik, antihipertansif, antiobezite, antihiperlipidemik, glukokortikoid, ovulasyon indüksiyonu gibi tedavi ajanlarından herhangi birini kullanan olgular çalışma dışında tutuldu.

Kontrol grubu, klinik olarak adet düzensizliği ve hirsutizmi bulunmayan, biyokimyasal olarak hiperandrojenizm tespit edilmemiş, yaş ve vücut kitle indeksleri hasta grubu ile uyumlu sağlıklı kadınlardan oluşturuldu.

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bel çevresi; umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça oranları hesaplandı.

Tüm olgulardan, erken foliküler fazda (adetin 2-5. günlerinde) 8-12 saat açlık sonrasında, açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülin, Total Kolesterol (Total-K), LDL Kolesterol (LDL-K), HDL Kolesterol (HDL-K), Trigliserid (TG), TSH, serbest T3, serbest T4, prolaktin, kortizol, LH, FSH, total testosteron, serbest testosteron, SHBG, estradiol, DHEA-SO₄, 17-OH Progesteron, Androstenedion, visfatin, adiponektin ve rezistin serum düzeylerine bakmak için antekubital venöz kan örnekleri alındı. Visfatin, adiponektin ve rezistin dışındaki parametreler hemen çalışıldı. Visfatin, adiponektin ve rezistin için alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilip, serumları ayrılarak – 80 °C' de saklandı.

Hastalara 75 gr OGTT uygulanarak 2. saat plazma glukoz düzeyleri kaydedildi. OGTT 2. saat plazma glukoz düzeyi ≥ 200 mg/dl olan hastalar Tip 2 DM tanısı almış olacağından çalışmaya dahil edilmedi.

Tanı kriterlerinde de belirtilen, benzer klinik görünümüne yol açabilecek, başlıca Cushing Sendromu ve Konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer etiyolojik nedenlerin dışlanması amacıyla hastaların tümüne 1mg deksametazon supresyon testi uygulandı

ve 17-OH Progesteron düzeyleri ölçüldü. 1mg deksametazon supresyon testi için hastalara gece 23.00'de 1mg deksametazon p.o. verildi ve sabah 08.00'de alınan venöz kanda kortizol seviyesi 1,8 µg/dl altında olanlar normal kabul edildi. 17-OH Progesteron düzeyi 2ng/ml altındaki değerler normal kabul edildi. Adrenal bez veya overyan tümörü düşündürülecek ölçüde total testosteron (>200 ng/dl) ve DHEASO4 (>800µg/dl) yüksekliği olguların hiçbirinde saptanmadı. Çalışmaya alınan hastaların tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeyleri normal sınırlar içersindeydi.

3.2 Laboratuvar Ölçümleri

Visfatin C düzeyi, enzim immün assay yöntemiyle, *Visfatin C-terminal (Human) EIA* (Cat. No: EK-003-80 Phoenix Pharmaceuticals, Inc.,California,USA) kiti ile çalışıldı.

Adiponektin düzeyi, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle, *AssayMax Human Adiponectin (Acrp30) ELISA* (Catalog # EA2500-1 Lot # 0201815 AssayPro, USA) kiti ile ELİSA cihazında çalışıldı.

Rezistin düzeyi, ELISA yöntemiyle, *AssayMax Human Resistin ELISA* (Catalog # ER1001-1 Lot # 0257822 AssayPro, USA) kiti ile ELİSA cihazında çalışıldı.

Glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri Aeroset otoanalizöründe, 'Abbott Diagnostics, Wiesbaden, Germany' kitleri ile çalışıldı.

İnsülin, serbest T3, serbest T4, TSH, kortizol, prolaktin, FSH, LH, estradiol, total testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle Cobas analizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) okutuldu.

SHBG, kemilüminesan immunometrik assay yöntemiyle, Immulite 2000 cihazında (Siemens Medical Solutions Diagnostics, Los Angeles, USA) çalışıldı.

Serbest testosteron ve Androstenedion düzeyleri, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle; 17-OH Progesteron düzeyi, enzim immün assay yöntemi kullanılarak, Dynex-Dsx cihazında çalışıldı.

HOMA-IR (Homeostasis model assesment), QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Index) ve açlık plazma glukoz / açlık plazma insülin oranı, olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanıldı.

HOMA-IR: [Açlık plazma glukozu (mg/dL) x açlık plazma insülin (μ IU/mL)] / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (69).

QUICKI: $1 / [\log (\text{açlık plazma glukoz}) + \log (\text{açlık plazma insülin})]$ formülü ile hesaplandı (70).

Olguların biyokimyasal hiperandrojenizm açısından değerlendirilmesinde kullanılan metodlardan biri, 'serbest androjen indeksi'nin belirlenmesi idi.

Serbest androjen indeksi : [Total testosteron (nmol/L) / SHBG(nmol/L)] x100 formülü ile hesaplandı.

3.3 Ultrasonografik Ölçüm

Hastaların ultrasonografik ölçümleri, Radyoloji ve Kadın Doğum Hastalıkları bölümleri tarafından, transvajinal veya transabdominal USG kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı, 2003 Rotterdam konsensus kararı tanımlamasına göre, en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya en az tek taraflı over volümünün 10 cm^3 'ün üzerinde olduğunda konuldu.

3.4 İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 13.0 (Statistical Package for the Social Science, version 13.0) kullanılarak değerlendirildi. Tüm verilerin normal dağılıma uygunluk testleri yapıldı. Normal dağılıma uygunluğun sağlanamadığı analizlerde, verilerin logaritma cinsinden değerleri hesaplanarak, normal dağılıma uygun hale getirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Verilerin analizinde independent sample t test; bağıntı analizi için de Pearson korelasyon analizi ve normal dağılımın sağlanamadığı analizlerde Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Her analizde p değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Kocaeli Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 55 hasta ile sağlıklı kontrol grubunda yer alan 49 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 104 idi.

Hasta ve kontrol grubunda yer alan olgular, vücut kitle indekslerine göre; normal kilolu (VKİ: 18,5-24,9), fazla kilolu (VKİ: 25-29,9) ve obez (VKİ \geq 30) olmak üzere üç bölümde gruplandırıldı. Buna gruplandırmaya göre çalışmaya; 17 normal kilolu, 13 fazla kilolu ve 25 obez PKOS'lu hasta dahil edildi. Kontrol grubuna; 17 normal kilolu, 12 fazla kilolu ve 20 obez olgu dahil edildi.

PKOS'lu hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun demografik verileri ile antropometrik özellikleri Tablo 3,4,5 de gösterilmiştir.

Tablo 3: Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Normal kilolu PKOS (n=17)	Normal kilolu kontrol (n=17)	p
Yaş	21,11±2,59	22,70±2,25	0,056
VKİ	22,36±2,88	20,64±2,12	0,051
Bel çevresi (cm)	80,47±7,45	74,29±7,86	0,025
Kalça çevresi (cm)	92,94±6,85	93,47±5,66	0,777
Bel/kalça oranı	0,86±0,05	0,79±0,07	0,003

Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$).

Grupların bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında, normal kilolu PKOS'lu grupta ortalama bel çevresi 80,47±7,45 cm iken kontrol grubunda 74,29±7,86 cm bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,025$).

Her iki grup arasında kalça çevresi açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Bel/kalça oranı, hasta grubunda 0,86±0,05, kontrol grubunda

0,79±0,07 bulundu ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p=0,003).

Tablo 4: Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Fazla kilolu PKOS (n=13)	Fazla kilolu kontrol (n=12)	p
Yaş	22,07±5,18	22,58±2,39	0,565
VKİ	27,38±1,41	27,02±1,09	0,481
Bel çevresi (cm)	89,92±5,37	92,91±8,11	0,285
Kalça çevresi (cm)	103,38±4,83	105,08±3,70	0,338
Bel/kalça oranı	0,86±0,03	0,88±0,07	0,507

Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 5: Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun demografik ve antropometrik özelliklerinin karşılaştırılması

	Obez PKOS (n=25)	Obez kontrol (n=20)	p
Yaş	23,72±6,15	23,75±4,5	0,831
VKİ	34,56±5,72	37,12±5,33	0,119
Bel çevresi (cm)	107,72±12,08	111,95±11,85	0,246
Kalça çevresi (cm)	115,88±11,17	122,35±10,15	0,051
Bel/kalça oranı	0,92±0,06	0,91±0,06	0,368

Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

PKOS'lu hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun insülin direnci ile ilişkili parametreleri Tablo 6,7,8 de gösterilmiştir.

Tablo 6: Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması

	Normal kilolu PKOS (n=17)	Normal kilolu kontrol (n=17)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	90,35±8,72	82,94±7,65	0,013
Açlık insülin (µIU/ml)	6,46±2,94	4,8±1,73	0,055
Glukoz/İnsülin	18,03±10,36	19,89±8,34	0,322
HOMA-IR	1,44±0,66	0,98±0,38	0,021
QUICKI	0,367±0,036	0,387±0,031	0,095

Normal kilolu PKOS'lu hastaların açlık kan şekeri, normal kilolu kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu (sırası ile, 90,35±8,72 mg/dl, 82,94±7,65 mg/dl; p=0,013). Hasta grubunda açlık insülin düzeyleri kontrol grubundan yüksek bulundu ancak istatistiksel anlamda fark saptanmadı (sırası ile, 6,46±2,94 µIU/ml, 4,8±1,73 µIU/ml; p=0,055). HOMA-IR değeri ortalama olarak alındığında, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ortalama HOMA-IR 1,44±0,66 bulunurken, kontrol grubundaki değeri 0,98±0,38 idi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksekti (p=0,021). İki grup arasında, açlık glukoz/insülin oranı ve QUICKI değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 7: Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması

	Fazla kilolu PKOS (n=13)	Fazla kilolu kontrol (n=12)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	91,53±6,56	88,25±6,86	0,233
Açlık insülin (µIU/ml)	8,91±3,57	8,52±4,67	0,687
Glukoz/İnsülin	12,28±5,69	12,66±5,21	0,863
HOMA-IR	1,98±0,73	1,85±1,01	0,707
QUICKI	0,346±0,023	0,351±0,025	0,580

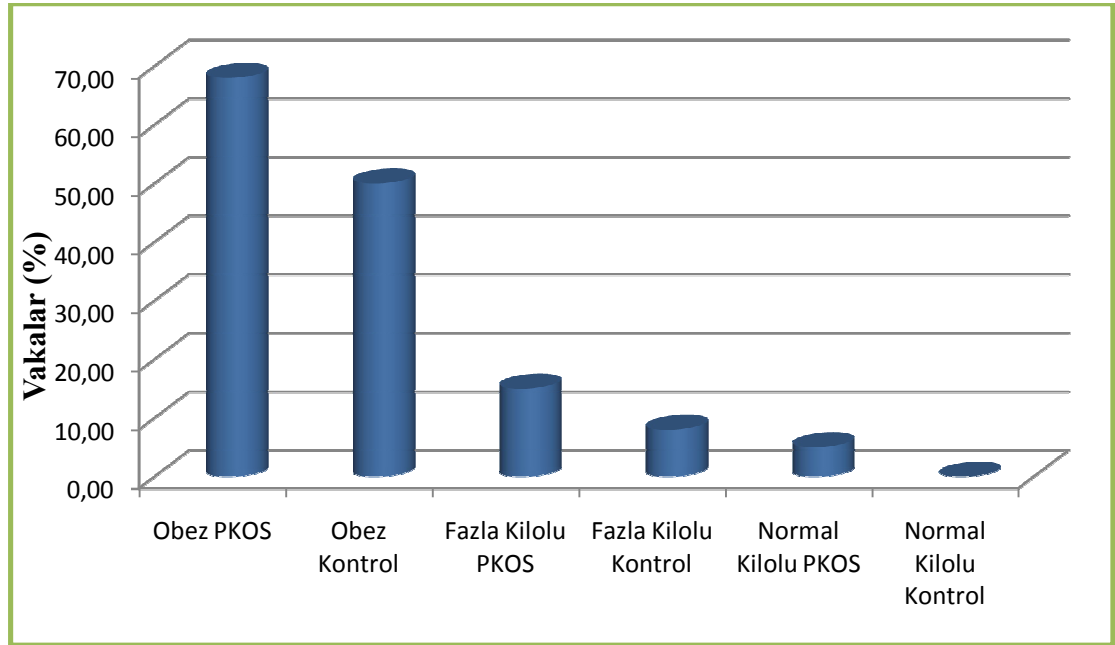
Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri, açlık insülin, açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR ve QUICKI değerleri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı (p>0,05).

Tablo 8: Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun insülin direnci indekslerinin karşılaştırılması

	Obez PKOS (n=25)	Obez kontrol (n=20)	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	92,16±10,86	90,7±5,37	0,586
Açlık insülin (µIU/ml)	13,89±6,11	14,37±6,4	0,792
Glukoz/İnsülin	8,99±8,38	7,8±3,82	0,715
HOMA-IR	3,21±1,66	3,22±1,47	0,870
QUICKI	0,325±0,03	0,324±0,02	0,945

Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri, açlık insülin, açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR ve QUICKI değerleri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p>0,05$). Her iki grupta da, HOMA-IR değerlerine göre ($>2,7$) insülin direnci mevcuttu.

Şekil 2: PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarında insülin direnci saptanan hasta oranları



HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerlerinin, insülin direnci varlığını yansıttığı göz önüne alındığında, obez PKOS'lu hastaların %68'inde (17 hasta), fazla kilolu PKOS'lu hastaların %15'inde (2 hasta) ve normal kilolu PKOS'lu hastaların %5'inde (1 hasta) insülin direnci varlığı gösterilmiştir. Obez, fazla kilolu ve normal kilolu

kontrol grubundaki insülin direnci saptanan olgu oranları sırasıyla %50, %8 ve %0 bulunmuştur (Şekil 2)

PKOS'lu hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal özellikleri Tablo 9,10,11 de gösterilmiştir.

Tablo 9: Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	Normal kilolu PKOS (n=17)	Normal kilolu kontrol (n=17)	p
Total kolesterol (mg/dl)	167,64±24,09	154,52±33,97	0,203
LDL-K (mg/dl)	90,18±29,48	79,32±24,50	0,251
HDL-K (mg/dl)	60,35±14,76	61,35±14,39	0,880
Trigliserid (mg/dl)	85,47±48,60	69,23±22,82	0,342
TSH (µIU/ml)	1,97±1,03	1,90±0,92	0,845
sT3 (pg/ml)	3,17±0,39	3,05±0,40	0,378
sT4 (ng/dl)	1,28±0,18	1,17±0,15	0,057
Prolaktin (ng/ml)	16,40±5,91	16,13±5,47	0,880
Kortizol (µg/dl)	12,58±5,51	14,62±3,71	0,107
LH (mIU/ml)	11,92±7,05	4,55±2,71	0,000
FSH (mIU/ml)	5,19±1,84	5,44±2,13	0,711
LH / FSH	2,4±1,39	0,87±0,57	0,000
DHEA-SO4 (mcg/dl)	281,23±89,50	179,10±79,45	0,001
Total testosteron (ng/dl)	73,57±28,64	33,53±13,29	0,000
Estradiol (pg/ml)	76,72±28,64	64,10±46,05	0,327
SHBG (nmol/L)	33,75±10,98	64,73±39,90	0,002
Serbest androjen indeksi	8,84±4,71	2,78±2,47	0,000
Serbest testosteron (pg/ml)	4,85±3,45	2,61±1,66	0,031
Androstenedion (ng/ml)	6,31±4,92	2,39±0,88	0,000
17-OH Progesteron(ng/ml)	0,94±0,45	0,61±0,40	0,016

Normal kilolu PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, normal kilolu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (hasta grubunda 11,92±7,05 mIU/ml, kontrol grubunda 4,55±2,71 mIU/ml; p=0,000). LH/FSH oranı

ortalamasına bakıldığında hasta grubunda bu oran $2,40 \pm 1,39$ iken, kontrol grubunda ise $0,87 \pm 0,57$ olduğu gözlemlendi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($p=0,000$). DHEA-SO4 düzeyleri de hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu (hasta grubu $281,23 \pm 89,50$ mcg/dl, kontrol grubu $179,10 \pm 79,45$ mcg/dl; $p=0,001$). Total testosteron PKOS'lu grupta $73,57 \pm 28,64$ ng/dl, kontrol grubunda $33,53 \pm 13,29$ ng/dl bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). SHBG düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük tespit edildi (hasta grubu $33,75 \pm 10,98$ nmol/L, kontrol grubu $64,73 \pm 39,90$ nmol/L; $p=0,002$). Serbest testosteron düzeyleri PKOS'lu hastalarda $4,85 \pm 3,45$ pg/ml, kontrol grubunda $2,61 \pm 1,66$ pg/ml bulundu ve hasta grubunda istatistiksel anlamda yüksekti ($p=0,031$). İki grup arasındaki androjen düzeylerinin karşılaştırılması açısından önemli bir parametre olduğu bilinen serbest androjen indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek olarak saptandı (hasta grubunda $8,84 \pm 4,71$; kontrol grubunda $2,78 \pm 2,47$; $p=0,000$). Androstenedion düzeyleri PKOS'lu grupta $6,31 \pm 4,92$ ng/ml, kontrol grubunda $2,39 \pm 0,88$ ng/ml idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). Benzer şekilde 17-OH Progesteron düzeyleri hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (PKOS grubu $0,94 \pm 0,45$ ng/ml, kontrol grubu $0,61 \pm 0,4$ ng/ml; $p=0,016$). Normal kilolu PKOS ve hasta grubu arasında Total kolesterol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, TSH, sT3, sT4, prolaktin, kortizol, FSH ve estradiol seviyeleri açısından istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Tablo 10: Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	Fazla kilolu PKOS (n=13)	Fazla kilolu kontrol (n=12)	p
Total kolesterol (mg/dl)	166,23±27,15	179,91±18,37	0,265
LDL-K (mg/dl)	97,43±23,45	110,28±17,34	0,136
HDL-K (mg/dl)	47,84±11,53	49,66±7,46	0,647
Trigliserid (mg/dl)	104,76±49,07	84,83±27,03	0,300
TSH (µIU/ml)	1,37±0,53	2,09±0,94	0,027
sT3 (pg/ml)	3,41±0,34	3,42±0,57	0,969
sT4 (ng/dl)	1,25±0,14	1,19±0,11	0,252
Prolaktin (ng/ml)	16,52±3,73	14,19±5,95	0,249
Kortizol (µg/dl)	14,10±5,82	13,81±3,95	0,888
LH (mIU/ml)	16,15±13,06	5,63±1,60	0,004
FSH (mIU/ml)	6,02±1,87	5,74±2,29	0,733
LH / FSH	2,77±2,1	1,20±0,74	0,023
DHEA-SO4 (mcg/dl)	267,69±122,21	203,81±93,40	0,158
Total testosteron (ng/dl)	84,33±47,87	38,21±16,09	0,002
Estradiol (pg/ml)	92,78±129,96	101,86±124,00	0,85
SHBG (nmol/L)	23,61±11,92	39,32±11,66	0,003
Serbest androjen indeksi	17,66±21,30	3,76±2,12	0,000
Serbest testosteron (pg/ml)	4,93±4,87	1,94±1,54	0,009
Androstenedion (ng/ml)	5,13±4,53	2,72±1,20	0,074
17-OH Progesteron(ng/ml)	0,80±0,43	0,50±0,23	0,088

Fazla kilolu PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, normal kilolu kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (hasta grubunda 16,15±13,06 mIU/ml, kontrol grubunda 5,63±1,60 mIU/ml; p=0,004). LH/FSH oranı ortalaması hasta grubunda 2,77±2,1 iken, kontrol grubunda 1,20±0,74 saptandı ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,023). Total testosteron düzeyleri PKOS'lu grupta 84,33±47,87 ng/dl, kontrol grubunda ise 38,21±16,09 ng/dl bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,002). SHBG düzeyleri fazla kilolu hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük tespit edildi (hasta grubu

23,61±11,92 nmol/L, kontrol grubu 39,32±11,66 nmol/L; p=0,003). Serbest androjen indeksi, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda yüksek olarak saptandı (hasta grubunda 17,66±21,30; kontrol grubunda 3,76±2,12; p=0,000). Serbest testosteron düzeyleri hasta grubunda 4,93±4,87 pg/ml, kontrol grubunda 1,94±1,54 pg/ml bulundu ve hasta grubunda istatistiksel olarak yüksekti (p=0,009). Kontrol grubunda TSH düzeyleri hasta grubuna göre yüksek tespit edildi (sırasıyla, 2,09±0,94 µIU/ml, 1,37±0,53; p=0,027). Fazla kilolu PKOS ve hasta grubu arasında Total kolesteol, LDL-K, HDL-K, trigliserid, sT3, sT4, prolaktin, kortizol, FSH, estradiol, Androstenedion ve 17-OH Progesteron seviyeleri açısından istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi (p>0,05).

Tablo 11: Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

	ObezPKOS (n=25)	Obez kontrol (n=20)	p
Total kolesterol (mg/dl)	175±35,34	164±25,25	0,316
LDL-K (mg/dl)	101,55±30,16	98,16±23,4	0,844
HDL-K (mg/dl)	50,68±12,54	47,2±7,93	0,335
Trigliserid (mg/dl)	115,75±66,35	97,2±49,22	0,476
TSH (µIU/ml)	2,41±1,06	2,24±1,07	0,574
sT3 (pg/ml)	3,34±0,42	3,30±0,35	0,761
sT4 (ng/dl)	1,22±0,13	1,17±0,20	0,224
Prolaktin (ng/ml)	12,59±5,67	13,11±5,58	0,761
Kortizol (µg/dl)	12,53±5,41	12,03±4,72	0,749
LH (mIU/ml)	9,44±5,77	4,73±1,88	0,001
FSH (mIU/ml)	5,56±1,46	5,51±1,79	0,924
LH / FSH	1,72±1,09	0,92±0,46	0,003
DHEA-SO4 (mcg/dl)	302,8±109,34	165,43±69,89	0,000
T.testosteron (ng/dl)	74,51±24,04	33,13±15,81	0,000
Estradiol (pg/ml)	63,13±33,77	78,36±55,02	0,545
SHBG (nmol/L)	20,99±12,02	29,31±10,21	0,006
Serbest androjen indeksi	16,96±10,32	4,27±2,20	0,000
Serbest testosteron (pg/ml)	4,85±3,10	2,46±1,60	0,000
Androstenedion(ng/ml)	4,94±2,90	2,33±0,85	0,000
17-OH Progesteron (ng/ml)	0,84±0,39	0,60±0,38	0,023

LH düzeyleri obez PKOS'lu hastalarda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (hasta grubu $9,44 \pm 5,77$ mIU/ml, kontrol grubu $4,73 \pm 1,88$ mIU/ml; $p=0,001$). LH/FSH oranı hasta grubunda $1,72 \pm 1,09$ iken, kontrol grubunda $0,92 \pm 0,46$ idi ve hasta grubunda belirgin olarak yüksekti ($p=0,003$). Obez PKOS'lu hastalarda DHEA-SO4 seviyeleri $302,8 \pm 109,34$ mcg/dl, kontrol grubunda $165,43 \pm 69,89$ mcg/dl saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,000$). Total testosteron düzeyleri hasta grubunda anlamlı oranda yüksekti (hasta grubu $74,51 \pm 24,04$ ng/dl, kontrol grubu $33,13 \pm 15,81$ ng/dl; $p=0,000$). Kontrol grubunda SHBG düzeyleri hasta grubundan istatistiksel anlamda yüksek saptandı (kontrol grubu $29,31 \pm 10,21$ nmol/L, hasta grubu $20,99 \pm 12,02$ nmol/L; $p=0,006$). Obez PKOS'lu hastalarda serbest androjen indeksi $16,96 \pm 10,32$, obez kontrollerde $4,27 \pm 2,20$ bulundu ve hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti ($p=0,000$). Serbest testosteron hasta grubunda $4,85 \pm 3,10$ pg/ml, kontrol grubunda $2,46 \pm 1,60$ pg/ml ve istatistiksel olarak hasta grubunda yüksek tespit edildi ($p=0,000$). 17-OH Progesteron düzeyleri PKOS'lu grupta ortalama $0,84 \pm 0,39$ ng/ml, kontrollerde $0,60 \pm 0,38$ ($p=0,023$); Androstenedion düzeyleri hasta grubunda $4,94 \pm 2,9$ ng/ml iken kontrol grubunda $2,33 \pm 0,85$ bulundu ($p=0,000$) ve bu parametreler de PKOS'lu olgularda kontrol grubuna oranla anlamlı derece de yüksekti.

PKOS'lu hasta alt gruplarının ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeyleri Tablo 12, 13, 14' te gösterilmiştir.

Tablo 12: Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal kilolu PKOS (n=17)	Normal kilolu kontrol (n=17)	p
Visfatin (ng/ml)	$37,51 \pm 21,95$	$29,23 \pm 15,61$	0,205
Adiponektin (ng/ml)	$30,98 \pm 15,80$	$37,82 \pm 20,27$	0,280
Rezistin (ng/ml)	$1,27 \pm 0,53$	$1,66 \pm 0,99$	0,195

Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel anlamda fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 13: Fazla kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması

	Fazla kilolu PKOS (n=13)	Fazla kilolu kontrol (n=12)	p
Visfatin (ng/ml)	94,03±163,89	24,66±11,90	0,024
Adiponektin (ng/ml)	24,75±10,45	31,63±15,77	0,208
Rezistin (ng/ml)	1,33±0,29	1,59±0,55	0,155

Fazla kilolu PKOS'lu hastalarda serum visfatin düzeyleri 94,03±163,89 ng/ml, kontrol grubunda 24,66±11,90 ng/ml bulundu ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit edildi ($p=0,024$).

Her iki grup arasında serum adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel anlamda farklılık saptanmadı ($p>0,05$)

Tablo 14: Obez PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması

	Obez PKOS (n=25)	Obez kontrol (n=20)	p
Visfatin (ng/ml)	100,54±94,71	27,22±14,95	0,000
Adiponektin (ng/ml)	23,55±12,83	25,84±13,02	0,410
Rezistin (ng/ml)	1,44±0,40	1,44±0,49	0,907

Obez PKOS'lu hastalarda serum visfatin düzeyleri 100,54±94,71 ng/ml bulunurken, obez kontrol grubunda 27,22±14,95 ng/ml saptandı ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel anlamda belirgin olarak yüksek bulundu ($p=0,000$).

Obez hasta ve kontrol grubu arasında serum adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 15: PKOS alt gruplarının serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin karşılaştırılması

	Obez PKOS	Fazla Kilolu PKOS	Normal Kilolu PKOS	P1	P2	P3
Visfatin	100,54±94,71	94,03±163,89	37,51±21,95	0,264	0,186	0,003
Adiponektin	23,55±12,83	24,75±10,45	30,98±15,80	0,606	0,278	0,084
Rezistin	1,44±0,40	1,33±0,29	1,27±0,53	0,407	0,459	0,103

(P1, obez ve fazla kilolu PKOS lu hastaların karşılaştırılması; P2, fazla kilolu ve normal kilolu PKOS lu hastaların karşılaştırılması; P3, obez ve normal kilolu PKOS lu hastaların karşılaştırılması)

PKOS'lu hasta alt grupları kendi aralarında karşılaştırıldığında obez PKOS'lu hastaların serum visfatin düzeyleri, normal kilolu PKOS'lu hastalara göre istatistiksel anlamda yüksek saptandı ($p=0,003$). Diğer gruplar arasında, serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi.

Tüm PKOS'lu hasta grubunda, antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile serum visfatin, adiponektin ve rezistin seviyeleri arasındaki ilişki Tablo 16, 17, 18 de gösterilmiştir.

Tablo 16: PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum visfatin düzeyi arasındaki ilişki

	r	p
Yaş (yıl)	0,160	0,907
VKİ (kg/m ²)	0,510	0,000
Bel çevresi (cm)	0,412	0,002
Kalça çevresi (cm)	0,434	0,001
Açlık insülin (µU/ml)	0,223	0,102
HOMA-IR	0,279	0,039
QUICKI	-0,290	0,032
Total kolesterol (mg/dl)	-0,077	0,576
LDL-K (mg/dl)	-0,139	0,312
HDL-K (mg/dl)	-0,124	0,365
Trigliserid (mg/dl)	0,345	0,010
LH (mIU/ml)	-0,141	0,304
FSH (mIU/ml)	0,177	0,196
Total testosteron (ng/dl)	0,029	0,833
SHBG (nmol/L)	-0,132	0,338
Serbest androjen indeksi	0,107	0,438

PKOS'lu hastalarda visfatin ile VKİ arasında pozitif yönde güçlü bir ilişki saptandı (p=0,000). Visfatinin, bel çevresi ve kalça çevresi ile de pozitif doğrusal ilişkisi tespit edildi (p=0,002, p=0,001). İnsülin direnci parametreleri ile visfatin arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Visfatinin, HOMA-IR ile pozitif bir ilişki (p=0,039), QUICKI ile negatif bir ilişki (p=0,032) gösterdiği tespit edildi. Visfatin ile trigliserid arasında pozitif yönde doğrusal ilişki bulundu (p=0,01).

Tablo 17: PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

	r	p
Yaş (yıl)	0,003	0,981
VKİ (kg/m ²)	-0,227	0,095
Bel çevresi (cm)	-0,173	0,205
Kalça çevresi (cm)	-0,132	0,338
Açlık insülin (µU/ml)	-0,353	0,008
HOMA-IR	-0,338	0,012
QUICKI	0,334	0,013
Total kolesterol (mg/dl)	-0,130	0,344
LDL-K (mg/dl)	-0,208	0,127
HDL-K (mg/dl)	0,399	0,003
Trigliserid (mg/dl)	-0,276	0,041
LH (mIU/ml)	0,003	0,981
FSH (mIU/ml)	-0,089	0,520
Total testosteron (ng/dl)	-0,172	0,210
SHBG (nmol/L)	0,308	0,022
Serbest androjen indeksi	-0,268	0,048

PKOS'lu hastalarda adiponektin ile insülin direnci indeksleri arasında anlamlı ilişki olduğu görüldü. Adiponektin ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında negatif bir ilişki ($p=0,008$, $p=0,012$), adiponektin ve QUICKI arasında pozitif bir ilişki ($p=0,013$) tespit edildi. Adiponektin, HDL ile pozitif bir ilişki ($p=0,003$), trigliserid ile negatif bir ilişki ($p=0,041$) gösteriyordu. Adiponektinin, SHBG ile pozitif bir ilişki ($p=0,022$), serbest androjen indeksi ile negatif bir ilişki ($p=0,048$) gösterdiği tespit edildi.

Tablo 18: PKOS'lu grupta karakteristik özellikler ile serum rezistin düzeyi arasındaki ilişki

	r	p
Yaş (yıl)	0,163	0,235
VKİ (kg/m ²)	0,284	0,036
Bel çevresi (cm)	0,298	0,027
Kalça çevresi (cm)	0,228	0,094
Açlık insülin (µU/ml)	0,185	0,177
HOMA-IR	0,218	0,110
QUICKI	-0,237	0,082
Total kolesterol (mg/dl)	0,029	0,836
LDL-K (mg/dl)	0,185	0,177
HDL-K (mg/dl)	-0,453	0,001
Trigliserid (mg/dl)	0,216	0,113
LH (mIU/ml)	-0,020	0,885
FSH (mIU/ml)	-0,104	0,449
Total testosteron (ng/dl)	-0,133	0,333
SHBG (nmol/L)	-0,234	0,086
Serbest androjen indeksi	0,096	0,486

Hastalarda, rezistin ile VKİ arasında pozitif bir ilişki tespit edildi (p=0,036). Rezistin bel çevresi ile de pozitif bir ilişki gösteriyordu (p=0,027). Rezistin ile HDL-K arasında negatif yönde güçlü doğrusal ilişki tespit edildi (p=0,001).

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmin belirti ve bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur.

PKOS, klinik belirti ve bulgular açısından heterojenite göstermektedir. Çalışmamızda, hastaların %18'inde sadece oligo-amenore görülürken, %36'sında sadece hirsutizm, %1'inde akne ve %43'ünde oligo-amenore ve hirsutizm birlikteliği saptandı. Hastaların %10'unda ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi tespit edilmedi ve bu sonuç literatürle uyumlu bulundu (39).

Çalışmamızda hastaların %45'nin obez olduğu görüldü ve hasta seçimi randomize olarak yapıldığından, epidemiyolojik çalışmalarda belirtildiği üzere, obezitenin PKOS'a sıklıkla eşlik eden metabolik bir parametre olduğu tespit edildi (44).

PKOS'lu hastalar çalışmamızda, VKİ ve yaş ile eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi. Böylelikle, özellikle VKİ'nin, insülin direnci ve adipokinler ile ilişkili parametrelere olan etkisi minimuma indirilmiş oldu.

PKOS'un özelliklerinden birisi de, visceral ve abdominal yağ dokusu birikimi ile karakterize, insülin direnci ile de ilişkili olan, android tipte yağ dağılımıdır (71). Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda, normal kilolu PKOS'lu hastaların bel çevresi ölçümleri ve bel / kalça oranları kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı.

İnsülin direnci, PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynayan ve hastaların yaklaşık %50'sinde saptanan önemli bir parametre olarak karşımıza çıkmaktadır (2). Obezite varlığında bu ilişkinin daha da kuvvetli hale geldiği bilinmektedir. Çalışmamızda, HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildiğinde hastaların toplam %36'sında insülin direnci varlığı tespit edildi. Hastalar,

VKİ'ne göre gruplandırıldığında obez hastalarda insülin direncinin daha da belirgin hale geldiği görüldü. Çalışmamızda, obez PKOS'lu hastaların %68'inde insülin direnci saptanırken bu oran fazla kilolu ve normal kilolu hastalarda sırasıyla %15 ve %5 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları vücut kitle indekslerine göre eşleştirildiğinde, hasta grubunda insülin direnci varlığı , kontrol grubuna göre oransal olarak yüksek tespit edildi (Şekil 2).

Normal kilolu PKOS'lu hastaların, normal kilolu kontrol grubuna göre HOMA-IR değerleri anlamlı oranda yüksek tespit edildi ancak benzer ilişki obez ve fazla kilolu hasta-kontrol grubu arasında gösterilemedi. Normal kilolu hastalarda, insülin direnci indekslerinden biri olan HOMA-IR nin, yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrol grubuna göre yüksek bulunması, PKOS'daki insülin direncinin, obeziteden bağımsız olarak ortaya çıktığını gösteren ve literatürle de desteklenen önemli bir sonuç olarak değerlendirildi (3).

PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot, oral glukoz tolerans testidir (72). PKOS'da glukoz intoleransı gelişmesinde başlıca risk faktörleri yaş, VKİ, vücut yağ dağılımı ve ailede diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelişme hızı da artmıştır (73). Çalışmamızda, PKOS'lu hastaların %20'sinde bozulmuş glukoz toleransı tespit edildi ve bu hastalara, tip 2 diyabet gelişimini önlemek amacıyla mutlak yaşam tarzı değişikliği önerildi.

Çalışmamızda, hasta grubundaki serum LH düzeyleri ve LH/FSH oranları kontrol grubuna göre belirgin anlamda yüksek bulundu. Bu sonuç, PKOS patofizyolojisinde yer alan hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi açısından anlamlı olarak değerlendirildi ve literatürle uyumlu bulundu (40,41).

PKOS'lu hastalardaki androjen fazlalığının gösterilmesi açısından önerilen yöntemlerden biri de dolaşımdaki androjen seviyelerinin belirlenmesidir (74). Literatürde, hiperandrojenizmin belirlenmesinde, total testosteron ölçümlerinin tek başına yeterli olmadığı , serbest testosteron ve serbest androjen indeksinin ise duyarlı metodlar olduğu bildirilmiştir (38). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak,

bu üç parametrenin de hasta grubunda, kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek olduğunu gözlemledik. Normal kilolu ve obez PKOS'lu hastalarda DHEA-SO₄, androstenedion ve 17-OH Progesteron düzeylerinin kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek tespit edilmesi de, hiperandrojenizmin biyokimyasal olarak tespiti açısından destekleyici bir bulguydu.

Çalışmamızda, PKOS'lu hastaların SHBG düzeyleri, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olarak saptandı. SHBG düzeylerinin kontrolü, hormonal bir denge ile SHBG'nin karaciğerdeki sentezinin düzenlenmesiyle mümkün olmaktadır. Testosteron, SHBG sentezi üzerine inhibitör etki gösterirken, östrojen ve tiroksin uyarıcı rol oynamaktadır. Anovulatuvar PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde, artmış testosteron ve hiperinsülineminin karaciğerdeki SHBG sentezini azaltmasının bir sonucu olarak, SHBG düzeyleri düşük bulunmaktadır (8). Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler, PKOS patofizyolojisi ile uygunluk göstermektedir.

Leptin hormonunun 1994 yılında keşfedilmesiyle birlikte, yağ dokusunun vücudumuzun enerji metabolizmasını düzenlemekle kalmayıp, aynı zamanda periferik insülin duyarlılığına katkıda bulunan ve adipo(sito)kin adı verilen birçok biyolojik molekül salgıladığı tespit edilmiştir. İnsülin direnci ve santral obezitenin önemli özellikleri arasında sayıldığı PKOS'da da, adipokinlerin sendromun patogeneziindeki yeri merak konusu olmuştur. Bu adipokinlerden birisi de, 2005 yılında Fukuhara ve ark. tarafından tanımlanan, ağırlıklı olarak visceral yağ dokusundan salgılanan, hayvan deneylerinde insülin benzeri etki gösteren ve anti-diyabetik özellikleri olduğu varsayılan visfatindir. Visfatinin insülin mimetik etkilerinin tanımlanması, Tip 2 DM, obezite ve PKOS gibi insülin direnciyle bağlantılı klinik durumlarla olan ilişkisinin araştırılmasına neden olmuştur.

PKOS'lu hastalarda daha önce yapılmış 5 vaka-kontrol çalışmasında da PKOS'lu hastaların plazma/serum visfatin düzeyleri yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (75,76,77,78,79).

Çalışmamızda, obez ve fazla kilolu PKOS'lu hastaların serum visfatin düzeyleri, benzer VKİ ne sahip sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin anlamda yüksek tespit

edildi. Normal kilolu PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında serum visfatin düzeyleri arasında fark saptanmadı.

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, normal kilolu PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeylerinin , normal kilolu sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (76,78,79). Kowalska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, çalışmamızın aksine, obez PKOS'lu hastalarda serum visfatin düzeyleri, kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (76). Tan ve arkadaşları, fazla kilolu ve obez PKOS lu hastalarda plazma visfatin düzeylerinin, çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamışlardır (75). Aynı çalışmada plazma visfatin düzeylerine paralel olarak, subkutan ve omental yağ dokusundaki visfatin mRNA ekspresyonunun da kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir (75).

Çalışmamızın hasta alt grup analizinde, serum visfatin düzeylerinin obez hastalarda, normal kilolu hastalara göre belirgin anlamda yüksek olduğu tespit edildi. Ayrıca tüm PKOS'lu hasta grubu ele alındığında, visfatinin; VKİ, bel çevresi ve kalça çevresi ile pozitif bir ilişki gösterdiği saptandı. Bu bulgular, visfatinin obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Obezite ile plazma visfatin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Haider ve arkadaşları obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre plazma visfatin düzeylerini anlamlı oranda yüksek saptarken, Pagano ve arkadaşları tam tersine düşük bulmuşlardır (80,81). Çalışmalarda visfatinin VKİ, bel çevresi ve bel kalça oranı ile ilişkisi çelişkilidir (54,76,77,79,81,82). Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PKOS'lu hasta grubunda plazma visfatin düzeylerinin sadece VKİ ile pozitif bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (77).

PKOS'lu hastalarda visfatin ile insülin direnci arasındaki ilişki incelendiğinde çelişkili sonuçlar ortaya çıkmıştır. Araştırmamızda serum visfatin düzeylerinin HOMA-IR ile pozitif, QUICKİ ile negatif bir ilişki gösterdiği tespit edildi. Bu bulgu, visfatinin PKOS patofizyolojisinde ayrı bir öneme sahip olan insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarını destekler nitelikte, Tan ve arkadaşlarının PKOS'lu hastalarla yaptığı çalışmada, HOMA-IR nin plazma visfatin düzeylerini etkileyen tek belirleyici faktör olduğu görülmüştür (75). Aynı

çalışmada PKOS'lu hastalarda, insülin direnci ile yakın ilişkili olduğu bilinen omental yağ dokusunda, visfatin mRNA ekspresyonunun, subkutan yağ dokusuna oranla daha fazla arttığı tespit edilmiştir. Panidis ve arkadaşları ise PKOS'lu hastalarda, plazma visfatin düzeyi ile insülin direnci göstergeleri arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (78). İnsülin direnci ile yakın ilişkisi olan Tip 2 diyabetes mellitusta plazma visfatin düzeylerinin arttığını, gestasyonel diyabette ise çelişkili sonuçlar bildiren çalışmalar mevcuttur ve bunların bir kısmında plazma visfatin seviyeleri ile HOMA-IR arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir (83,84,85,86). Sonuç olarak, PKOS ve Tip 2 DM gibi insülin rezistan durumlarda plazma visfatin düzeylerindeki artışın insülin direnci ile olan ilişkisi bugün için netlik kazanmamıştır. Bazı araştırmacılar visfatindeki artışın, insülin direncine sekonder gelişen kompensatuar hiperinsülinemiye bağlı gelişebileceğini ileri sürerken, bazıları da insülin direncinden bağımsız farklı bir mekanizma ile visfatinin hedef dokulardaki etkisinin bozulmasından kaynaklandığını düşünmektedir.

Çalışmamızda ayrıca serum visfatin ile trigliserid düzeyleri arasında pozitif yönde doğrusal ilişki tespit edildi. Daha önce yapılan bir çalışmada, metabolik sendromlu kadın hastalarda, serum visfatin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında pozitif bir ilişki saptanırken, LDL kolesterol ile negatif bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada serum visfatin ile trigliserid düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (87). Gen ve arkadaşları, normal kilolu PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında pozitif bir ilişki tespit etmişler ve visfatinin normal kilolu PKOS'lu hastalarda kolesterol homeostazında rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (79).

PKOS'lu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda plazma visfatinin, hiperandrojenizm göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (76,78,79). Çalışmamızda serum visfatin ile LH, total testosteron, serbest testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi ve androstenedion gibi hiperandrojenemiye gösteren belirteçler arasında herhangi bir ilişki tespit edilmemiştir.

Adiponektin, belki de yağ dokusunun en önemli adipositokindir. Bunun nedeni sadece yağ dokusunda sentez edilip salınan bir sitokin olmasından ve iyi tanımlanmış antiaterojenik, antiinflamatuvar ve insülin duyarlılığını artırıcı etkilerinden

kaynaklanmaktadır. Obez bireylerde, adiponektin düzeylerinin normal bireylere göre anlamlı oranda azaldığı bilinmektedir (56). Ayrıca serum adiponektin konsantrasyonlarının, insülin direncinin derecesi ile ters bir ilişki gösterdiği saptanmıştır (88,89). PKOS'un obezite ve insülin direnci varlığı ile olan ilişkisi göz önüne alındığında, adiponektinin PKOS patogenezindeki yeri ve PKOS'daki insülin direnci ile arasında bir bağlantı olup olmadığı merak konusu olmuştur.

Çalışmamızda, hasta grupları ile VKİ eşleştirilmiş kontrol grupları arasında serum adiponektin düzeyleri arasında fark saptanmadı. Hasta alt grup analizinde obez, fazla kilolu ve normal kilolu PKOS'lu hastalar arasında serum adiponektin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadı. Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, araştırmamızın sonucunu destekleyici şekilde, PKOS'lu hastalar ile VKİ eşleştirilmiş kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri benzer bulunmuştur (90,91,92,93). Bu çalışmaların bir kısmında çalışmamızın aksine, obez ve fazla kilolu PKOS'lu hastaların serum adiponektin düzeyleri, normal kilolu PKOS'lu hastalara göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır (90,91,92). Benzer VKİ'ne sahip PKOS'lu hastalar ile kontrol grubunun serum adiponektin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmaması, adiponektinin direkt olarak PKOS patogenezinde rol oynamadığı görüşünün ileri sürülmesine yol açmıştır (90,91,92,93). Tam tersine, bazı çalışmalarda da adiponektinin sendromun patogenezinde rol alabileceğini düşünderecek şekilde, PKOS'lu hastaların VKİ eşleştirilmiş kontrollere göre serum adiponektin düzeylerinin belirgin derecede düşük olduğu gösterilmiştir (94,95,96,97,98).

Çalışmamızda serum adiponektin düzeylerinin PKOS'lu hasta grubunda, açlık insülin düzeyi ve HOMA-IR ile negatif bir ilişki gösterirken, QUICKI ile pozitif bir ilişki gösterdiği tespit edildi. Bu bulgu, serum adiponektin düzeylerinin, insülin direncinin derecesine bağlı olarak ters yönde korele olduğunun gösterilmesi açısından önemlidir ve literatürle uyumludur (88,89). PKOS'daki insülin direnci ile adiponektin arasındaki ilişki halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, PKOS'lu hastalarda adiponektin konsantrasyonlarındaki değişikliğin yağ dokusu miktarındaki değişikliklere bağlı olduğunu ileri sürerken (90,91), bazı araştırmacılar ise adiponektinin, obeziteden bağımsız şekilde PKOS'daki insülin direnci ile ilişkili

olduğu görüşünü savunmuşlardır (92,93). Bazı araştırmalarda PKOS’lu hastalarda serum adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında negatif bir ilişki olduğu vurgulanırken, çalışmamızda böyle bir ilişki tespit edilmemiştir (90,91,92,93,98).

Çalışmamızda PKOS’lu hastaların serum adiponektin düzeyleri ile SHBG arasında pozitif, serbest androjen indeksi ile negatif bir ilişki saptandı. Panidis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da çalışmamıza benzer bir bulgu elde edilmiştir ancak bu çalışmada SHBG ve serbest androjen indeksinin adiponektin düzeylerini etkileyen bağımsız faktörler olmadığı, obezite ile ilişkili olabileceği yönünde değerlendirilmiştir (91) Escobar-Morreale ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PKOS’lu hastalarda görülen hipoadiponektineminin, abdominal obezite ile birlikte hiperandrojenizmin bir sonucu olduğunu ileri sürülmüştür (97). Androjenlerin serum adiponektin düzeylerini azalttığına dair başka çalışmalar da mevcuttur (58).

Adiponektin düzeylerinin trigliserid ile negatif, HDL kolesterol ile pozitif bir ilişki gösterdiğini destekleyen çalışmalar mevcuttur (99). Çalışmamızda PKOS' lu hasta grubunda literatürle uyumlu olarak benzer bir sonuç elde edilmiştir.

Rezistin, obezite ve insülin direnci ile ilişkisi bugün için henüz netlik kazanmamış, insanlarda yağ dokusundan başka, yüksek oranda makrofajlardan da salgılandığı ileri sürülen bir adipokindir. Farelerde serum rezistin seviyelerinin obezite ile artarken, bir antidiyabetik ajan olan roziglitazon ile azaldığının gösterilmesi; yine farelerde rekombinant rezistin uygulanması ile glukoz toleransında ve insülin etkisinde bozulmanın gösterilmesi, insülin direncine yol açan bir hormon olarak anılmasına sebep olmuştur. Stepan ve arkadaşları bu yüzden yeni hormona (resist+in[sulin]) ismini vermişlerdir (63). Rezistin ile obezite ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışmalar olduğu gibi, tersi yönde görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (100,101,102,103).

Çalışmamızda diğer bir çok çalışmada olduğu gibi (94,97,104,105), VKİ eşleştirilmiş PKOS’lu hasta ve kontrol grupları arasında serum rezistin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Panidis ve arkadaşları PKOS’lu hastalarda serum rezistin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif bir ilişki saptamışlar ve rezistinin PKOS’daki insülin direnci patogenezinde rol oynamadığını ancak obezite ile ilişkili olabileceğini

vurgulamışlardır (104). Çalışmamızda PKOS'lu hasta grubunda serum rezistin düzeyleri ile VKİ ve bel çevresi arasında pozitif yönde doğrusal ilişki tespit edildi ve literatürle uyumlu bulundu. Seow ve arkadaşları ise PKOS'lu hastalarda serum rezistin seviyelerini kontrol grubuna benzer bulmakla birlikte, adipositlerde rezistin mRNA ekspresyonunun, PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre 2 kat yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (105). Bu bulgudan yola çıkarak rezistin, obezite ve PKOS'daki insülin direncinde lokal parakrin bir etkisi olabileceğini ileri sürmüşlerdir (105).

Çalışmamızda ayrıca serum rezistin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında negatif bir ilişki saptandı. Bu bulgu, rezistin lipid parametreleri üzerine etkisinden ziyade obezitenin bir sonucu olarak değerlendirildi.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Polikistik Over Sendromu, üreme çağındaki kadınlarda görülen en sık görülen endokrin bozukluklardan birisidir. Hiperandrojenizm/hirsutizm, oligo veya amenore ve polikistik over morfolojisi sendromun özellikleri arasında yer alır. PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'si obezdir ve obezite çoğunlukla santral tiptedir. Obezitenin varlığından bağımsız olarak, hastalık tipik olarak insülin direnci ile ilişkilidir. Çalışmamızda da gösterildiği üzere, insülin direnci normal kilolu PKOS'lu hastaları da etkilemektedir ve obezite, PKOS'daki insülin direncini arttıran bağımsız bir faktör olarak rol oynamaktadır.

Visfatin, adiponektin ve rezistin, farklı zamanlarda tanımlanmış, birbirinden bağımsız olarak obezite ve insülin direnci varlığı ile ilişkileri halen araştırma konusu olan adipokinlerdir. Bu adipokinlerin, PKOS patogenezi ve PKOS'daki insülin direncinde etkili olup olmadıkları henüz bilinmemektedir. Çalışmamızda visfatin düzeylerinin, obez ve fazla kilolu PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kadınlardan yüksek olduğunu ve visfatinin VKİ, bel çevresi, kalça çevresi ve HOMA-IR ile pozitif doğrusal ilişki gösterdiğini tespit ettik. Bu bulgular, visfatinin PKOS'lu hastalarda sık görülen obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, PKOS'lu hastalar ve benzer VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlar arasında serum adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından fark saptanmadı. Bu bulgular ile adiponektin ve rezistinin PKOS patogenezi ve PKOS'daki insülin direncinde yer almadığı düşünülebilir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda adiponektin düzeylerinin açlık insülin ve HOMA-IR ile negatif bir ilişki göstermesi, adiponektinin PKOS'daki insülin direnci ile ilişkisi olabileceğini akla getirmektedir. Bu bulgu ayrıca, adiponektinin daha önce birçok çalışma tarafından tanımlanmış, insülin direnci varlığında azalan bir adipokin olduğunun gösterilmesi açısından da önemlidir. Rezistin, insanlarda insülin direnci ile olan ilişkisi çok tartışmalı olmakla birlikte, çalışmamızda da böyle bir ilişki tespit edilmedi. Ancak çalışmamızda PKOS'lu hastalarda rezistin düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyon göstermesi, rezistin obezite varlığından etkilenen bir adipokin olduğunu akla getirmektedir.

7. ÖZET

Amaç: Serum visfatin, adiponektin ve rezistin düzeylerinin Polikistik Over Sendromu (PKOS) lu hastalar ile yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontroller arasında karşılaştırılması, visfatin, adiponektin ve rezistin, sendromun hormonal ve metabolik parametreleri ile olası ilişkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya 25 obez, 13 fazla kilolu, 17 normal kilolu olmak üzere 55 PKOS tanısı almış hasta ile, yaş ve VKİ eşleştirilmiş 49 sağlıklı kadın dahil edildi. Bütün hastalarda mensin 2-5. günlerinde, açlık kan şekeri, açlık insülin, visfatin, adiponektin, rezistin serum düzeyleri ile hormon ve lipid profili ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analiz independent sample t test, pearson ve spearman korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Serum visfatin düzeyleri, obez ve fazla kilolu PKOS'lu hastalarda, benzer VKİ'ne sahip sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,000$ ve $p=0,024$). PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında serum adiponektin ve rezistin düzeyleri açısından fark saptanmadı. PKOS'lu hasta grubunda serum visfatin düzeylerinin VKİ ($r=0,51$ $p=0,000$), bel çevresi ($r=0,412$ $p=0,002$), kalça çevresi ($r=0,434$ $p=0,001$) ve HOMA-IR ($r=0,279$ $p=0,039$) ile pozitif, QUICKI ($r=-0,290$ $p=0,032$) ile negatif bir ilişki gösterdiği tespit edildi. PKOS'lu grupta serum adiponektin düzeyleri ile açlık insülin ve HOMA-IR arasında negatif bir ilişki mevcuttu (sırası ile; $r=-0,353$ $p=0,008$ ve $r=-0,338$ $p=0,012$). Ayrıca serum adiponektin düzeyleri, HDL-K ile pozitif bir ilişki gösterirken, trigliserid ile negatif bir ilişki gösteriyordu. Hasta grubunda serum rezistin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi ($r=0,284$ $p=0,036$).

Sonuç: Bulgular, visfatinin, PKOS'daki obezite ve insülin direnci ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Adiponektinin PKOS'daki insülin direnci ile olan ilişkisini aydınlatmak için ilerleyen çalışmalara ihtiyaç vardır. Adiponektinin insülin direnci varlığı ile ters bir ilişki gösterdiği çalışmamızca da desteklenmiştir. Rezistin PKOS patogenezi ile ilişkili olmadığı ancak VKİ den etkilenen bir adipokin olabileceği tarafımızca ileri sürülmektedir.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to compare the serum levels of visfatin, adiponectin and resistin between patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) and healthy control subjects matched for age and body mass index (BMI) and assess possible correlations of visfatin, adiponectin and resistin to the hormonal and metabolic parameters of the syndrome.

Material and Method: Fifty five patients with PCOS diagnosis composed of 25 obese, 13 overweight, 17 normal weight subjects and 49 healthy women matched for age and BMI were included in this study. Hormone and lipid profile and serum levels of fasting blood glucose, fasting insulin, visfatin, adiponectin and resistin were measured in the 2-5th days of the menstrual cycle in all cases. Statistical analysis was done with Independent Sample T-test, Pearson and Spearman correlation analysis.

Results: Serum visfatin levels were significantly higher in the obese and overweight PCOS patients than healthy control group with similar BMI ($p=0,000$ and $p=0,024$; respectively). Serum adiponectin and resistin levels were similar in PCOS patients and healthy control group. Serum visfatin levels were positively correlated with BMI ($r=0,51$ $p=0,000$), waist circumference ($r=0,412$ $p=0,002$), hip circumference ($r=0,434$ $p=0,001$) and HOMA-IR ($r=0,279$ $p=0,039$); and negatively correlated with QUICKI ($r= -0,290$ $p=0,032$) in the PCOS group. There was a negative correlation between serum adiponectin levels and fasting insulin with HOMA-IR ($r= -0,353$ $p=0,008$ and $r=-0,338$ $p=0,012$; respectively) in the PCOS group. However, serum adiponectin levels were positively correlated with HDL-C and negatively correlated with triglyceride. A significant correlation in positive direction was observed among serum resistin levels and BMI in the patient group ($r=0,284$ $p=0,036$)

Conclusion: Our data show that visfatin may be associated with obesity and insulin resistance in PCOS. Further studies are needed to clarify the correlation between adiponectin and insulin resistance in PCOS. Our study also supports the negative correlation between adiponectin and insulin resistance. We suggest that resistin is not

associated with PCOS pathogenesis but it may be an adipocytokine which is affected by BMI.

9. KAYNAKLAR:

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:2745-9
2. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;**38**:1165-74
3. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenemic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;**65**:499-507
4. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 1995;**80**:2586-93
5. Maciel GA, Baracat EC, Benda JA, Markham SM, Hensinger K, Chang RJ, Erickson GF. Stockpiling of transitional and classic primary follicles in ovaries of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:5321-27
6. Pache TD, De Jong FH, Hop WC, Fauser BC. Association between ovarian changes assessed by transvaginal sonography and clinical and endocrine signs of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;**59**:544-99
7. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *Journal of Clinical Investigation* 1998;**101**:2622-9
8. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and the polycystic ovary. In: Leon Speroff and Marc A. Fritz ed. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams & Wilkins Press, 2005:465-491

9. Tasoula Tsilchorozidou, Caroline Overton, Gerard S. Conway. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology Review*, 2004;**60**:1-17
10. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotropic and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;**81**:2854-64
11. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detecting of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 1992;**327**:157-62
12. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995;**10**:2107-11
13. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;**41**:1257-1266
14. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 1995;**96**:801-810
15. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1995;**92**:10619-10623
16. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;**70**:699

17. Dale PO, Tanbo T, Djoseland O, Jervell J, Abyholm T. Persistence of hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome after ovarian suppression by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Acta Endocrinol* 1992;**126**:132
18. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology* 1992;**36**:105-111
19. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertility and Sterility* 1994;**61**:598-604
20. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;**77**:209-15
21. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;**352**:1223-1236
22. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:5925-5933
23. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *New England Journal of Medicine* 1992;**327**:157-162
24. Moran C, Azziz R. The role of the adrenal cortex in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 2001;**28**:63-75
25. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, Edwards CR. 5 α -Reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;**335**:431-433

26. Rodin A, Thakkar H, Taylor N, Clayton R. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Evidence of dysregulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase. *New England Journal of Medicine* 1994;**330**:460-465
27. Önalın G, Zeyneloğlu HB. Polikistik Over Sendromu ve Patofizyoloji. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;**3(22)**:6-13
28. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1998;95:14956-14960
29. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Azziz R. Prevalence of PCOS in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility and Sterility* 2001;**75**:53-58
30. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DE. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecological Endocrinology* 1997;**11**:111-117
31. Gürgan T, Bozdağ G. Polycystic Ovary Syndrome and Recent Diagnostic Criterion. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2005;**6(3)**:244-246
32. Çırak F, Gülekli B. Polikistik Over Sendromu Prevelansı ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;**3(22)**:1-5
33. Conway GS, Honour JW, Jacobs HS. Heterogeneity of the polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine and ultrasound features in 556 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989;**30**:459-470
34. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et.al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91(11)**:4237-4245
35. Karaca Z, Tanrıverdi F, Ünlühızcı K, Keleştimur F. Hiperandrojenemi ve hirsutizm. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;**3(22)**:22-28

36. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**:453-462
37. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Lyons G, et. al. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology* 2003;**149**:439-442
38. The Rotterdam ESHRE/ASRM- Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2004;**81**
39. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: International consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003;**9**:505-514
40. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;**73**:811-7
41. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D, et. al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2248-56
42. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in PCOS: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:165-9
43. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, Van de Velde CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med* 1994;**331**:968-973
44. Barber TM, McCarthy MI, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology Clinical Practice Update* 2006;**65**:137-145

45. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Review: development origin of polycystic ovary syndrome- a hypothesis. *Journal of Endocrinology* 2002;**174**:1-5
46. Elbers JM, Asscheman H, Seidell JC, Megens JA, Gooren LJ. Long term testosterone administration increases visceral fat in female to male transsexuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;**82**:2044-2047
47. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flamia R, Melchionda N, Fabbri R, Barbara L. The relative contribution of androgens and insulin in determining abdominal body fat distribution in premenopausal women. *Journal of Endocrinological Investigation* 1991;**14**:839-846
48. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature Reviews / Molecular Cell Biology* 2008;**9**:367-377
49. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR, Ryan NK, Armstrong DT, Magaffin DA, Norman RJ. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000;**141**:1971-1976
50. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani V, Wong ML, Bongiorno PB, et.al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone and estradiol in healthy women. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA* 1998;**95**:2541-2546
51. Pirwany IR, Fleming R, Sattar N, Greer IA, Wallace AM. Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2001;**145**:289-294
52. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clinical Endocrinology (Oxf)* 2004;**60**:500-507
53. Munir I, Yen HW, Baruth T, Tarkowski R, Azziz R, Magoffin DA, Jakimiuk AJ. Resistin stimulation of 17 alpha-Hydroxylase activity in ovarian theca

cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;**90**:4852-4857

54. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K, et. al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;**307**:426-430

55. Kershaw EE and Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;**89**(6):2548-2556

56. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;**257**:79-83

57. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et. al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;**423**:762-769

58. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et. al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein *Diabetes* 2002;**51**:2734-41

59. Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;**26**:409-418

60. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et. al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of the myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;**96**:1723-32

61. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y, et. al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;**100**:2473-2476

62. Koerner A, Kratzsch 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

63. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et. al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001;**409**:307-312
64. Banerjee RR, Lazar MA. Resistin: molecular history and prognosis. *J Mol Med* 2003;**81**:218-226
65. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule- β selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;**111**:225-230
66. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y, et. al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science* 2004;**303**:1195-1198
67. Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et. al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;**300**:472-476
68. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Horado T, Nojiri T, Imai Y, et. al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;**314**:415-419
69. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man *Diabetologia* 1985;**28**:412-9
70. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity index: simple, accurate, method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;**85**:2402-10
71. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;**16**:1255-60
72. Yıldız BO, Gedik O. Assesment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;**8**:649-56

73. Ünal N, Yıldız BO. Polikistik over sendromunda insülin direnci ve bozulmuş glukoz homeostazı. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;**3(22)**:14-21
74. Legro RS, Driscoll D, Strauss F III, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;**95**:14956-60
75. Tan BK, Chen J, Digby JE, Keay SD, Kennedy CR, Randeve HS. Increased visfatin mRNA and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): paralel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91(12)**:5022-5028
76. Kowalska I, Strackowski M, Nikalajuk A, Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Otziomek E, Wolczynski S, Gorska M. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007;**22**:1824-1829
77. Chan TF, Chen YL, Chen HH, Lee CH, Jong SB, Tsai EM. Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2007;**88**:401-405
78. Panidis D, Farmakiotis D, Rouso D, Katsikis I, Delkos D, Piouka A, et. al. Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Internal Medicine* 2008;**19**:406-412
79. Gen R, Akbay E, Muşlu N, Sezer K, Çayan F. Plasma visfatin level in lean women with PCOS: relation to proinflammatory markers and insulin resistance. *Gynecological Endocrinology* 2009;**25(4)**:241-245
80. Haider DG, Schindler K, Schaller G, Prager G, Wolzt M, Ludvik B. Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:1578-1581

81. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, Mason P, Fabris R, Serra R, 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**:3165-70
82. Berndt J, Kloting N, Kralisch S, Kovacs P, Fasshauer M, Schon MR, et.al. Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes* 2005;**54**:2911-6
83. Chen MP, Chung FM, Chang DM, Tsai JC, Huang HF, Shin SJ, et.al. Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;**91**:295-9
84. Dogru T, Sonmez A, Tasci I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, et. al. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diab Res Clin Pract* 2007;**76**:24-9
85. Krzyzanowska K, Krugkuger W, Mittermayer F, Rahman R, Haider D, Shnawa N et. al. Increased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clin Sci* 2006;**111**:605-609
86. Chan TF, Chen YL, Lee CH, Chou FH, Wu LC, Jong SB, et. al. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006;**13**:364-7
87. Chen CC, Li TC, Li CI, Liu CS, Lin WY, Wu MT et.al. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;**56**:1216-1220
88. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et.al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;**86**:1930-35

89. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Takahashi M, Matsuda M, Ouchi N et. al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;**51**:2325-2328
90. Orio F, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, et.al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;**88**:2619-2623
91. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;**18**:1790-1796
92. Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T et. al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;**61**:738-746
93. Gulcelik N, Aral Y, Serter R, Demır Y, Çulha C. Adiponectin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome *Gynecological Endocrinology* 2006;**22(9)**:511-515
94. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM et. al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovarian syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;**152**:389-394
95. Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak W et. al. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest* 2004;**27**:528-534
96. Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;**83**:1708-1716
97. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchon R, Luque-Ramirez M, San Millan JL. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Human Reproduction* 2006;**21(9)**:2257-2265

98. Jakubowska J, Bohdanowicz-Pawlak A, Milewicz A, Szymczak J, Bednarek-Tupikowska G, Demissie M. Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecological Endocrinology* 2008;**24(7)**:378-384
99. Matsubara M, Maruoka S, Katayose S. Decreased plasma adiponectin concentrations in women with dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:2764-2769
100. Li J, Yu X, Pan W, Unger RH. Gene expression profile of rat adipose tissue at the onset of high diet obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;**282**:E1334-41
101. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Laurer MN, et. al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;**87**:2407-10
102. Way JM, Gorgun CZ, Tong Q, Uysal KT, Brown KK, Harrington WW, et.al. Adipose tissue resistin expression is severely suppressed in obesity and stimulated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists. *J Biol Chem* 2001;**276**:25651-3
103. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft FC, Sharma AM. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002;**10**:1-5
104. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T and Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;**81**:361-366
105. Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL et. al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2005;**19**:48-53

