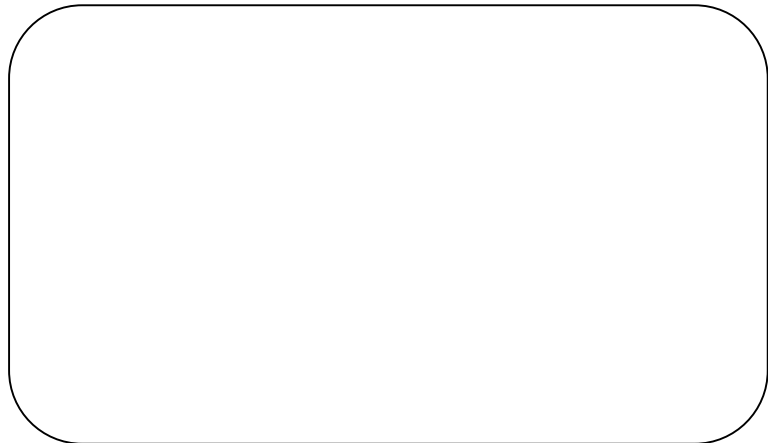




**T.C.**

**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**



**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTALARDA ENDOTEL DİSFONKSİYONU İLE İNSÜLİN  
DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ  
Dr. Mehtap YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Serap DEMİR  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
AFYONKARAHİSAR 2011**

TC.  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER  
SENDROMLU HASTALARDA ENDOTEL  
DİSFONKSİYONU İLE İNSÜLİN DİRENCİ  
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehtap YILDIRIM**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Serap DEMİR**

**AFYONKARAHİSAR 2011**

**T.C.**  
**AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Tez Başlığı** : Obez ve Obez Olmayan Polikistik Over Sendromlu  
Hastalarda Endotel Disfonksiyonu İle İnsülin Direnci  
Arasındaki İlişki

**Tezi Hazırlayan** : Dr. Mehtap YILDIRIM

**Tez Savunma Tarihi** : 28.02.2011

**Tez Kabul Tarihi** : 21.03.2011

**Tez Danışmanı** : Doç. Dr. Serap DEMİR

İş bu çalışma jürimiz tarafından İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI' nda  
TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan  
Doç. Dr. Serap DEMİR  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr.Gürsel ACARTÜRK  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye  
Doç. Dr. Şeref YÜKSEL  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ONAY

DEKAN v.

## TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve deneyimlerinden yararlandığım, tezimin planlanması ve yürütülmesinde destek ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Doç. Dr. Serap DEMİR'e, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir İç Hastalıkları uzmanı olarak yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Doç. Dr. Gürsel ACARTÜRK, Doç. Dr. Şeref YÜKSEL, Doç. Dr. M. İhsan USLAN, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ÇÖLBAY, Yrd. Doç. Dr. Özcan KARAMAN'a, birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, anabilim dalı çalışanlarına, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet YILMAZER ve asistanlarına, Biyokimya AD. Arş. Gör. Buğra KOCA'ya, laborant Gülay ÇINAR'a, bana her zaman sonsuz destek olan sevgili aileme, fakülte yıllarımdan beri hayatıma hep güzellik katan canım eşime ve minik oğluma teşekkür ederim.

Dr. Mehtap YILDIRIM

AFYONKARAHİSAR 2011

# İÇİNDEKİLER

<b>I.GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	1
<b>II.GENEL BİLGİLER</b> .....	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	4
2.1.1.TANIM.....	4
2.1.2. TARİHÇE.....	4
2.1.3. PKOS’NUN FİZYOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	5
2.1.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANI KRİTERLERİ.....	11
2.1.4.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri.....	11
2.1.4.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri.....	12
2.1.4.3. 2006 AES Tanı Kriterleri.....	13
2.1.5. PKOS’UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ.....	14
2.1.5.1. Klinik Hiperandrojenizm.....	15
2.1.5.2. Menstrüel Düzensizlikler.....	16
2.1.5.3. İnfertilite.....	17
2.1.5.4. Akantozis Nigrikans.....	17
2.1.5.5. PKOS’ da Laboratuvar.....	18
2.1.5.6. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri.....	18
2.1.5.7. PKOS’da Uzun Dönem Sağlık Riskleri.....	19
2.1.6. PKOS’TA AYIRICI.....	21
2.2. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI.....	22
2.3. OBEZİTE.....	25
2.4. ADİPOZ DOKU.....	27
2.5. VİSFATİN.....	28
2.6. ENDOTEL ve FONKSİYONLARI.....	31
2.7. ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA).....	36
2.8. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU.....	39

<b>III. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>41</b>
<b>IV. BULGULAR.....</b>	<b>46</b>
<b>V. TARTIŞMA.....</b>	<b>60</b>
<b>VI. SONUÇ.....</b>	<b>67</b>
<b>VII. ÖZET.....</b>	<b>68</b>
<b>VIII. SUMMARY.....</b>	<b>69</b>
<b>IX. KAYNAKLAR.....</b>	<b>70</b>

## KISALTMALAR

- 17  $\beta$ HSD: 17 beta hidroksi steroid dehidrogenaz  
3  $\beta$ HSD: 3 beta hidroksi steroid dehidrogenaz  
17 OH Progesteron: 17 Hidroksi progesteron  
ACTH: Adrenokortikotropik hormon  
ADMA: Asimetrik Dimetil Arjinin  
ADP: Adenozin difosfat  
ATP: Adenozin trifosfat  
AES: Androgen Excess Society  
ASRM: The American Society for Reproductive Medicine  
AG/AI: Açlık Glukoz/Açlık İnsülin  
AKŞ: Açlık kan şekeri  
CRH: Kortikotropin Salgılatıcı Hormon  
CRP: C-Reaktif Protein  
cGMP: Siklik guanozin monofosfat  
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat  
DDAH: Dimetilarginin dimetilaminohidrolaz  
DHT: Dihidrotestosteron  
DM: Diyabetes Mellitus  
E2: Estradiol  
ESHR: European Society of Human Reproduction and Embryology  
FSH: Folikül stimüle edici hormon  
FG: Ferrimann-Gallwey  
GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon  
HDL-K: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol  
HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirilmesi  
HPO: Hipotalamopitüiteroveryal  
HT: Hipertansiyon  
ICAM: Hücrelerarası adezyon molekülü  
ID: İnsülin Direnci  
IGF: İnsülin benzeri büyüme faktörü  
IGFBP: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein



IL: İnterlökin  
IRS: İnsülin reseptör substrat  
KDH: Kalp ve Damar Hastalıkları  
KAH: Koroner Arter Hastalığı  
LDL-K: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol  
LH: Lüteinize edici hormon  
L-NMMA: Monometilarginin  
MCP-1: Monosit kemoatrakt protein-1  
NO: Nitrik Oksit  
NOS: Nitrik Oksit Sentaz  
NIH: Amerika Ulusal Sağlık Enstitüsü  
NEFA: Esterleşmemiş yağ asidi  
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi  
PAI: plazminojen aktivatör inhibitörü  
PBEF: Pre-B koloni destekleyici faktör  
PI3-K: Fosfatidil inositol 3 kinaz  
PKO: Polikistik Over  
PKOS: Polikistik Over Sendromu  
PRMT-I: Protein arginin metiltransferaz tip I  
PPAR- $\alpha$ : Peroksizom proliferatör aktive reseptör alfa  
PRL: Prolaktin  
QUICKI: Kantitatif insülin duyarlılık kontrol indeksi  
SDMA: Simetrik dimetilarginin  
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin  
SYA: Serbest yağ asidi  
TG: Trigliserid  
TNF- $\alpha$ : Tümör nekroz faktör-alfa  
TGF- $\beta$ : Transforming Growth Faktör beta  
TSH: Tiroid stimüle edici hormon  
TT: Total Testosteron  
VCAM: Vasküler hücre adezyon molekülü  
vWF: Von Willebrand Faktör

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL-K: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

## TABLolar ÇİZELGESİ

<b>Tablo-I:</b> PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular.....	9
<b>Tablo-II:</b> PKOS tanı kriterlerine göre olası fenotipler.....	13
<b>Tablo-III:</b> PKOS Tanı Kriterleri.....	14
<b>Tablo-IV:</b> Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması.....	26
<b>Tablo-V:</b> Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler.....	35
<b>Tablo-VI:</b> Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar.....	36
<b>Tablo-VII:</b> Plazma ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar.....	39
<b>Tablo-VIII:</b> PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo-IX:</b> Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	49
<b>Tablo-X:</b> Obez PKOS grubu ile obez kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	51
<b>Tablo-XI:</b> Kontrol grubunda obez olan ve olmayan olguların demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	53
<b>Tablo-XII:</b> PKOS grubunda obez olan ve olmayan olguların demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması.....	55
<b>Tablo-XIII:</b> PKOS grubunda serum visfatin düzeyinin antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi.....	57
<b>Tablo-XIV:</b> PKOS grubunda serum ADMA düzeyi ile insülin direnci parametreleri, lipid profili ve CRP arasındaki ilişki.....	58

## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

<b>Şekil-1:</b> Modifiye Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi.....	16
<b>Şekil-2:</b> Vücutta bulunan başlıca metillenmiş arjininler .....	37
<b>Şekil-3:</b> ADMA'nın NOS inhibisyonu.....	38

## I. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden, heterojen ve multifaktöriyel etyolojili bir klinik tablodur. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve polikistik overlerin birlikteliği şeklinde rapor edilmiştir (1). Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olmakla birlikte görülme sıklığı yaklaşık % 5-10 olarak bildirilmiştir (2).

PKOS, etiyojisi tam olarak bilinmeyen, patogeneğinde 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 artırarak PKOS patogeneğinde önemli bir rol üstlendiği bilinmektedir.

Günümüzde PKOS, anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebi olması yanında, PKOS'lu hastaları uzun dönemde kalp ve damar hastalıkları, diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, endometriyum karsinomu gibi sağlık problemlerinin beklediği bilinmektedir (3). Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz gelişiminde ise kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin rol aldığı bildirilmektedir (4).

Endotel tarafından salgılanan NO (nitrik oksit) 'nun damar yapısını ve fonksiyonlarını koruyucu etkileri bulunmakla birlikte vazodilatasyondan sorumlu olduğu bilinmektedir. Düz kas proliferasyonunu engellemesi, lökosit adhezyonunu ve trombosit agregasyonunu önlemesi de endotelden salgılanan NO'in etkileri arasında sayılabilir. Endotelde meydana gelen bir harabiyet NO düzeylerinde azalma meydana getirmekte, bu da damar fonksiyonlarının bozulmasına yol açmaktadır. NO eksikliğinde damar düz kaslarında proliferasyon izlenmekte, damar duvarının esnekliği azalmakta ve bunların sonucu olarak akışa bağımlı vazodilatasyon kaybı ortaya çıkmaktadır (5). Bu olaylar sonrasında

endotel disfonksiyonu gelişerek ateroskleroza yatkınlık olmaktadır. PKOS'da endotel disfonksiyonu olduğuna dair çok güçlü kanıtlar vardır (6). Asimetrik dimetil arjinin (ADMA) endotelyal hücrelerden sentezlenen, idrar, plazma ve dokularda bulunan, L-arginin aminoasidinin guanido analogudur. Nitrik oksit sentazın (NOS) endojen kompetatif inhibitörüdür (7). ADMA, NOS aktivitesini inhibe ettiğinden dolayı NO düzeylerinde bir azalmaya yol açmakta, bunun sonucu olarak endotel fonksiyon bozuklukları gelişmektedir. PKOS'lu hastalarda endotel disfonksiyonu belirteci olarak ADMA düzeylerinin arttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (8).

PKOS olgularında en dikkat çekici bulgulardan birisi viseral 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 ise, insanlarda visseral yağ dokusundan salgılanan ve yakın zamanda tanımlanan bir adiponektindir. Visfatinin, in vivo ve invitro olarak duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insülin-mimetik etki gösterdiği bulunmuştur (9). İnsülin mimetik etkisi olmasına rağmen visfatinin insülin direncine yol açtığına dair kanıtlar vardır (10,11).

PKOS'da görülen insülin direnci bir çok endokrin ve metabolik anormallik gelişmesine sebep olmaktadır (12). Metabolik sorunların başlıca sebeplerinden olan insülin direncinin, PKOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu ile olan birlikteliği yakın zamanda tanımlanmıştır (13). PKOS'na sahip kadınlarda, visfatin ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyi ile subkutan ve viseral yağ dokusunda visfatin ekspresyonunu arttığı gösterilmiştir (9). Başka bir çalışmada ise obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin obez kontrol grubundan farksız olduğu, normal kilolu PKOS'lu hastalarda ise serum visfatin düzeyinin normal

kilolu kontrol grubundan yüksek olduğu ve plazma visfatin düzeyinin serum insülin düzeyi ile negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (14). Yine başka bir çalışmada ise plazma visfatin seviyesinin sağlıklı kadınlarda bile obeziteyle pozitif ilişkili olduğu öne sürülmüştür (15). Biz bu çalışma ile PKOS'u olan olgularda serum ADMA düzeyi bakarak değerlendireceğimiz endotel disfonksiyonu ile serum visfatin düzeylerinin ve insülin direncinin ilişkisini araştırmayı amaçladık. Önceki veriler PKOS'lu olgularda vücut kitle indeksinin visfatin düzeyini etkilediğine dair tartışmalı olduğundan çalışmamızda değerlendirmelerin obez olan ve olmayan PKOS hastaları olmak üzere iki grupta yapılmasını uygun gördük.

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1. TANIM

PKOS heterojen etyolojisi olduğu düşünölen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve hiperandrojenizme neden olan diğer etyolojik faktörlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablodur (16). Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların % 5-10'unda görülür (2).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görölen hormonal bozukluk olan PKOS, over disfonksiyonu ve insölin direncinin eşlik ettiği sistemik bir endokrinopatidir. Sendromun en önemli özellikleri hiperandrojenemi, anovulasyon, oligoamenore ve polikistik over (PKO) morfolojisidir. PKOS, klinik bulguları ile heterojen bir hasta grubunu kapsar. Hastalar infertilite, menströel düzensizlik, hirsutizm ve obezite gibi çeşitli problemlerle doktora başvurabilirler.

#### 2.1.2. TARİHÇE

İlk kez 1921 yılında Fransız doktorlar Achard ve Thiers sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir (17). 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadında tanımlanmıştır (18). Araştırmacılar bu hastalara overyan wedge rezeksiyon yapmışlar ve menströel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise, over korteks kapsölünün kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsöl ve bu kapsölün; gelişmekte olan over foliküllerinin yüzeye ulaşmasını engellediğini iddia etmişlerdir. 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğunu belirtmiştir. 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrar LH (Lütenizan Hormon) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (19). 1976 yılında Kahn ve



ark., 1980 yılında Burghen ve ark., insülin direncini saptamış, 1981 yılında Swanson ve ark. tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiştir. 1985 yılında ise Adams ve ark. ultrasonografik bulguların tanı kriterleri arasında yer alabileceğini savunmuşlardır (20,21,22,23).

### **2.1.3. PKOS' NUN FİZYOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

PKOS; intrauterin hayatta başladığı düşünülen ve fetusların bu dönemde fazla miktarda androjenizme maruz kaldıkları yönünde görüşler bulunan, ancak perimenarşial dönemde semptom veren bir hastalıktır (24,25). Hastalığın klinik bulgularını anlayabilmek için hipotalamopituiteroveryal (HPO) aks ve fizyolojisine bakmak gerekir. Hipotalamustan salınan GnRH hipofizi uyarır. Hipofizden salınan FSH ve LH ise siklusun uygun dönemlerine göre FSH overlerde foliküler fazı, LH ise lüteal fazı uyarır. HPO aksının görevi ovulasyon, menstruasyon ve fertilitedir. Bu aks görevini yerine getiremez ise, anovulasyon, menstrüel bozukluk ve infertilite olur.

Bu sendromun özellikleri klinik, metabolik ve endokrin olmak üzere üç kategoriye bölünerek incelenebilir. Klinik özellikler menstrüel anormallik, hirsutizm, akne, alopesi ve anovulatar infertilitedir. Endokrin özellikler artmış androjen, LH, östrojen ve prolaktin seviyelerini kapsamaktadır. Metabolik özellikler ise insülin direnci, obezite, lipid anormallikleri ve bozulmuş glukoz toleransı ile tip 2 DM için artmış risk faktörlerini içermektedir (26).

PKOS'un etiopatogenezi henüz aydınlatılmamış olsa bile, insülin direnci, hiperandrojenemi ve gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler gibi birbirleriyle etkileşen çeşitli mekanizmaların hastalığın patofizyolojisinde temel rol oynadığı düşünülmektedir.

PKOS patogenezi için birçok teori öne sürülmektedir. Bunlardan başlıcaları (26);

1. LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin

bozukluk

2. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi
3. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında

bozukluk

4. Genetik geçiş
5. İnsülin sekresyonu ve aksiyonundaki bir bozukluk sonucu gelişen insülin direnci

#### **a) LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk**

GnRH uygulanması sonrasında oluşan LH hipersekresyonu PKOS'un karakteristik bulgularındandır. Bu durum PKOS 'da androjen fazlalığının sebebi olarak bildirilmektedir. GnRH stimülasyonuna hipofizer artmış duyarlılık görülmekle birlikte, atım yüksekliği ve anormal diurnal patern yüksek LH seviyelerine neden olmaktadır (27,28). PKOS olgularında %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcut olup, bunlar yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir. LH'nın hipofizer aşırı salınımının etyolojisine yönelik çok sayıda hipotez öne sürülmesine rağmen, hiçbirisi abartılı LH puls frekansına yol açan nöroendokrin anormalliği tam olarak açıklayamamaktadır.

#### **b) Ovaryan androjen sentez bozukluğu**

Yapılan pek çok çalışma sonucunda PKOS'daki ana bozukluğun artmış intraovaryen androjen konsantrasyonu olduğu kanısına varılmıştır. Bu hiperandrojenik durum P450c17 enzim disregülasyonu sonucu oluşmaktadır. Bu enzimin anormal hiperaktivitesi overler ve adrenallerdeki steroid sentezindeki değişikliğin nedeni olarak görülmüştür. PKOS'lu olgularda bu enzimin yanı sıra, 3  $\beta$ -HSD enzim aktivitesinin de , normal olgulara göre daha fazla arttığı, ancak 17  $\beta$ -HSD enzim aktivitesinin değişmediği gösterilmiştir (26). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda hem 17 $\alpha$  hidroksilaz, hem de c17-20 liyaz aktivitelerinin teka hücrelerinde arttığı bulunmuştur (29,30). Bu bilgiler ışığında PKOS'da görülen hiperandrojenizmin büyük bir ihtimalle ovaryan kaynaklı olduğu düşünülmektedir.

### **c) Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk**

PKOS'lu hastaların %25'inde, genetik geçiş veya overyan hormonal sekresyonun sonucu olduğu düşünülen, artmış adrenal androjen üretimi tespit edilmiştir (31,32). Kortizol metabolizmasında çeşitli yan yollar tanımlanmıştır. Kortizol, karaciğerde 5 $\alpha$  redüktaz (5 $\alpha$ -R) ve 5 $\beta$  redüktaz (5 $\beta$ -R) enzimleri ile geri dönüşümsüz olarak inaktive edilir veya karaciğer ve yağ dokusunda 11 beta-hidroksi dehidrojenaz (11 $\beta$  HSD) enzimi ile kortizona dönüştürülür. 5 $\alpha$  redüktaz enzim aktivitesinin artması kortizolün periferik metabolizmasını artırırken, 11 $\beta$  HSD aktivitesinin azalması kortizonun kortizole dönüşümünü azaltır (33). Serumdaki kortizol düzeyinin azalması negatif feedback inhibisyonunu azaltarak, ACTH sekresyonunun artmasına neden olur. ACTH düzeyinin artması sonucunda ise adrenal androjen üretimi artar. Bu hipotezi destekleyen en önemli bulgu ise PKOS'lu kadınların idrarında kortizol metabolitlerinin arttığının gösterilmesidir (26). Bununla beraber PKOS'da bu iki enzimin aktivitesindeki bozukluklar hala tam olarak kesinlik kazanmamıştır.

### **d) Genetik geçiş**

PKOS'lu hastaların premenopozal birinci derece akrabalarında başlıca endokrin fenotipin hiperandrojenizm olduğu ileri sürülmüştür (34,35). PKOS'un etiyopatogenezinde genetik geçişin rolü hala tartışmalıdır. 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 (36).

### **e) İnsülin Sinyalizasyonu ve İnsülin Direnci Mekanizmaları**

Son yıllarda PKOS etiyopatogenezinde suçlanan nedenlerden birisi de periferik insülin direnci ve bunun sonucu olarak ortaya çıkan kompensatuvar hiperinsülinemidir. İnsülin, pankreas  $\beta$  hücrelerinden salgılanmakta, karaciğerde glikoneogenezi ve glikojenolizi inhibe ederek, hepatik glukoz üretimini baskılamaktadır. Ayrıca glukozu kas ve yağ dokusu gibi, periferik dokulara

taşıyarak, glikojen olarak depolanmasını ya da enerji üretmek üzere, okside olmasını sağlayan önemli bir metabolik hormondur.

İnsülin direnci, endojen veya ekzojen insüline karşı biyolojik yanıtıdır. Genetik faktörler, fetal malnutrisyon, fiziksel inaktivite, obezite ve yaşın ilerlemesi insülin direncine neden olur. Bu direnç, abdominal obezite ile birlikte kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (37). İnsülin direnci kavramını ilk kez 1936'da Himsworth insüline duyarlı ve insüline duyarlı olmayan iki diyabetik hastanın bulunduğunu ileri sürerek gündeme getirmiştir (38). Reaven 1988'de obezite, diyabet, HT, hiperlipidemi ve aterosklerotik kalp hastalıklarının aynı hastada bulunmalarını gözlemleyerek bunların aynı metabolik bozukluktan kaynaklandığını ileri sürmüştür. Daha sonra Reaven insülin direnci, hiperinsülinemi, obezite, glukoz tolerans bozukluğu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol konsantrasyonu, HT ve koroner arter hastalığından oluşan insülin direnci sendromunu tarif etmiştir (39).

PKOS'nda görülen insülin direncine çeşitli mekanizmalar katkıda bulunmaktadır (40). Bunlar periferik hedef organ direnci, hepatik klirensin azalması, pankreatik sensitivitenin artmasıdır. Öglisemik klemp tekniği ile yapılan çalışmalar insülin direncinin bu sendromun yaygın bir özelliği olduğunu işaret etmekte olup benzer testlerle PKOS'lu olguların %25-60'ında insülin direnci bulunmuştur.

İnsülin direnci, obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların ortak özelliklerinden olup, bu hastaların yaş-kilo eşleştirilmiş normal kadınlara göre insüline daha fazla direnç geliştirdiği ve hiperinsülinemik olduğu bilinmektedir (41). Obez PKOS'lu kadınlarda, obez olmayanlara göre azalmış insülin sensitivitesi daha belirgin hale gelmektedir (41).

PKOS'da insülin direnci olasılığını gösteren bulgular tablo I'de görülmektedir.

**Tablo I:** PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular (42):

1- Obezite
2- Bel/kalça oranı >0.85
3- Subskapüler cilt kalınlığı >50 mm
4- Akantozis nigrikans
5- Açlık insülini >30mU/L
6- Glukoz/İnsülin<4.5
7- Trigliserid >5.5 mmol/l
8- Amenore

Normal insülin sinyalinizasyonunda, insülinin transmembran insülin reseptörüne bağlanması sonucu insülin reseptörünün tirozin otofosforilasyonu aktive olur, daha sonra intermedier proteinlerin fosforilasyonu aktive hale gelir. Sonuçta glukoz taşıyıcı proteinler harekete geçer ve glukoz hücre içine taşınır (43,44).

İnsülin, sinyal kaskadının başlangıcında insüline duyarlı dokuların plazma membranındaki kendi reseptörüne bağlanır. İnsülin reseptörü (İR), birbirleri ile disülfid köprüleri ile bağlantılı, hücre yüzeyi dışında bulunan iki  $\alpha$  subünit ile hücre membranına lokalize iki  $\beta$  subünitten ibaret bir transmembran proteindir. Hücre dışında hormon bağlayan, hücre içinde ise tirozin kinaz bölümleri vardır (45).

Hücre içi bölümü insülin reseptörünün asıl sinyal komponentidir. 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 (26). 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 (29).

Sitokrom P450c17' nin 17-20 liyaz ve 17 $\alpha$ -hidroksilaz aktiviteleri de olduğu ve ovaryan androjen sentezinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Ovaryan teka hücrelerinde 17  $\alpha$ -hidroksilaz, progesteronu 17 OHP'na dönüştürür, bu da 17-20 liyaz ile androstenediona dönüşür. Androstenedion 17 $\beta$ -redüktaz ile testosterona dönüşür. İnsülin kendi reseptörlerine bağlanarak ovaryan ve adrenal androjen sentezini uyardığı gibi teka hücrelerinde LH'ya bağımlı androjen üretimini de uyarak hiperandrojenemiye yol açar. Hiperinsülinemideki düzelmeye, dolaşımdaki androjenlerin hızlı bir şekilde ve aniden normal düzeylerine inmesine yol açar (26). Hiperinsülinemi, LH aracılı androjen sentezinin güçlü uyarıcısı olan IGF-1 reseptörlerini artırır ve karaciğerde IGFBP-1 üretimini baskılayarak buna ikincil olarak IGF-1'in biyoyararlılığını artırır (46). İlaveten insülin ACTH'ya adrenal steroidogenez cevabını potansiyelize edebilir ve hepatik SHBG'yi inhibe ederek androjenlerin biyoyararlıklarını arttırmak suretiyle hiperandrojenemiyi arttırabilirler (47).

İnsülin direnci hücresel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere üçe ayrılır (48,49).

**a) Reseptör öncesi (prereseptör) düzeyde insülin direnci:**

- Anormal beta hücre salgı ürünleri
- Dolaşan insülin antagonistleri

-İskelet kası morfolojisi ile kan akımında ve kapiller endotel hücrelerinde bozukluklar

**b) Reseptör düzeyinde insülin direnci:**

- Reseptör sayısının azalması
- Reseptör mutasyonları

**c) Reseptör sonrası (postreseptör) düzeyde insülin direnci:**

İnsülin direnci oluşumunda en önemli katkıyı bu düzeydeki bozukluklar yapmaktadır. Bu düzeydeki bozukluklar aşağıdaki gibi sınıflandırılır;

- İnsülin reseptör tirozin kinaz aktivitesinin azalması,
- Reseptör sinyal ileti sisteminde anomaliler
- Glukoz transportunda azalma
- Glukoz fosforilasyonunda azalma
- Glikojen sentetaz aktivitesinde azalma
- Glikoliz veya glukoz oksidasyonunda defektler.

İnsülin direncinde, postreseptör ve reseptör düzeyindeki bozukluklar daha fazla rol oynar (48,49).

İnsülin direnci anatomo-patolojik olarak da iskelet kasında, yağ dokusunda ve karaciğerde olmak üzere sınıflandırılmıştır (50).

## **2.1.4. TANI KRİTERLERİ**

### **2.1.4.1. 1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri**

1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında karar verilen tanı kriterleri (üç kriterin varlığı da şarttır):

1. Kronik anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi

Diğer etiyolojik nedenler (hiperprolaktinemi, tiroid fonksiyon bozukluğu, konjenital adrenal hiperplazi, Cushing Sendromu) ekarte edildikten sonra yukarıdaki kriterleri kapsamalıdır.

Bu tanıma göre hastada polikistik over görünümü olabilir; fakat bu diagnostik bir kriter değildir (51).

#### **2.1.4.2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri**

NIH tanı kriterleri PKOS tanısı ve önemi açısından büyük bir adım olmuş ve çok merkezli çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir. Ancak ileriki yıllarda PKOS 'un daha geniş çerçevede var olabileceği ve mevcut tanı kriterlerinin PKOS 'un tüm olasılıklarını kapsamadığı görüşü savunulmuştur (16). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, PKOS çalışma grubu öncülüğünde ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) PKOS tanımını yeniden düzenledi.

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.

a) Polikistik overleri ve ovulatuvar disfonksiyonu olup, hiperandrojenemisi olmayanlar;



b) polikistik overleri ve klinik ve/veya biyokimyasal olarak hiperandrojenemisi olup, ovulatuar disfonksiyonu olmayanlar da PKOS tanımlamasına dahil edilmişlerdir (52).

İnsülin direnci ve yüksek LH seviyelerinin bu sendromun belirgin özelliklerini oluşturduğu ve PKOS'un tip 2 DM, KDH ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir. (16).

### 2.1.4.3. 2006 AES Tanı Kriterleri

The Androgen Excess Society (AES) 2006 yılında PKOS için yeni tanı kriterleri tanımlamıştır. Bunlar, hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi, oligoanovulasyon ve/veya polikistik overler ve diğer androjen fazlalığı nedenlerinin dışlanmasıdır (53).

**Tablo II:** PKOS tanı kriterlerine göre olası fenotipler (kaynak 53'den uyarlanmıştır)

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

**Tablo III: PKOS Tanı Kriterleri**

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

### **2.1.5. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ**

PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Semptomlarının geniş bir çerçevede seyretmesinden dolayı klinik değerlendirmenin dikkatli yapılması ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

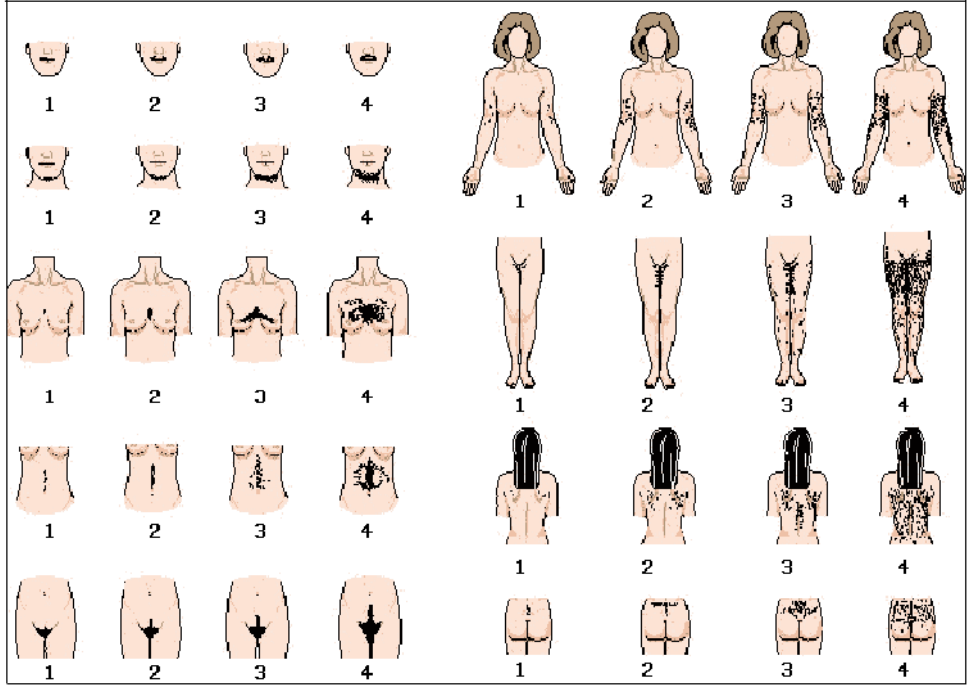
### 2.1.5.1. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (54).

3 tip kıl vardır. Bunlardan birincisi lanugo tipi olup erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkincisine vellus denilmekte ve bu tip yumusak, kısa ve pigmentsizdir. Üçüncüsü terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümüne neden olmaktadır. Hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm en yaygın olarak modifiye Ferrimann-Gallwey (mFG) skorlama metodu ile değerlendirilir (55). Bu skorlama metodu ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam mFG skoru  $\geq 8$  hirsutizm olarak tanımlanır.

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi zorunludur. Bu nedenler; hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler olarak sıralanabilir (56,57). Androjen salgılayan tümörlerin hirsutizmi olan kadınlardaki prevalansı %0,5 olup, oldukça düşüktür.

Hirsutizme neden olan androjenler testosteron ve testosteronun  $5\alpha$ -reduktaz ( $5\alpha$ -R) enzimi ile oluşan aktif metaboliti dihidrotestosteron (DHT)'dur (58). Androstenedion ve dehidroepiandrostenedion (DHEA) testosteron prekürsörleridir. Yağ dokusunda veya kıl follüküllerinin içerisinde testosteron ve DHT'ye metabolize olurlar. Hirsutizm over ve/veya adrenal bez tarafından aşırı testosteron sentezi veya kıl follükulunde  $5\alpha$ -R aktivitesi artısına ikincil DHT artmasına bağlı olarak oluşur. Serum androjen düzeyleri normal sınırlarda iken hirsutizm varsa bu durum idiopatik hirsutizm olarak adlandırılır (59).



**Şekil-1:** Modifiye Ferriman Gallwey Skorlama Sistemi

Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (60). Akne ile androstenedion, DHEA ve DHEA-S seviyeleri arasında yakın bir ilişki bulunmuş, fakat hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile yakın ilişkisi gösterilememiştir (61). Androjenik alopesi ise klinik hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olup, oligoovuluar kadınlarda olması haricinde androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur (61,62).

#### 2.1.5.2. Menstrüel Düzensizlikler

PKOS'lu olguların en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu genellikle düzensiz ovulasyon sonucu oligo-amenore şeklinde karşımıza 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 (63,64). 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.

Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları:

1. İnfertilite
2. Amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri
3. Hirsutizm ve akne
4. Endometrium ve meme kanserinde artmış risk
5. Kardiovasküler sistem hastalıklarında artmış risk
6. Tip 2 DM'de artmış risk

### **2.1.5.3. İnfertilite**

PKOS'da infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha karışıkır. LH ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilir (65). Metforminle tedavi edilen kadınlarda ilk trimester gebelik kayıplarında önemli bir azalma gösteren çalışmalarda PKOS'da insülin direnci ile tekrarlayan gebelik kayıpları arasında muhtemel ilişki ileri sürülmüştür (66).

### **2.1.5.4. Akantozis Nigrikans**

Epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu ile oluşan; en sık olarak ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülebilen koyu, kadife plaklar şeklindedir (67,68). Belirgin artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperinsülineminin varlığı ve şiddeti

ile ilişkilidir (69,70). PKOS'da hiperinsülineminin azaltılması koyu deri bölgelerinde iyileşmeyi sağlar.

#### **2.1.5.5. PKOS' da Laboratuvar**

PKOS daha çok klinik bir tanıdır, laboratuvar tetkikleri ile tanı desteklenir. Tedavi öncesi yapılacak bu testler ile PKOS' nun bazı hastalıklardan ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS' nda laboratuvar tetkiki olarak serum total testosteron (TT), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17 hidrokspirogesteron (17-OHP) ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten TSH, PRL, LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir. 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 (71). Buna karşılık LH / FSH oranı hastaların %95'ine yakın bir oranda yüksek tespit edilebilmektedir (72). Özellikle zayıf PKOS' lu hastalarda LH/FSH oranı > 2 iken, obezlerde bu oran genellikle normaldir (72). Bu bilgiler ışığında, özellikle zayıf amenoreik kadınlarda, serum LH ölçümlerinin yararlı ikincil bir bulgu olarak kullanılabileceği söylenebilir.

#### **2.1.5.6. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri**

PKOS'un ultrason bulguları incelendiğinde, kapsülünün kalın, kapsül altına dizilmiş atretik foliküllerin olduğunu, over hacminin ve yüzeyinin arttığını, stromada artış olduğu görülebilir (73). Bu bahsedilen ultrasonografik görünümles esas alınarak, PKO tanısı için objektif tanı kriterleri getirilmiştir. Bu kriterler;

a) Her bir overde periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya

b) Artmış over volümü (>10 cm<sup>3</sup>) olarak tanımlanmıştır.

Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülmüş (24,25) ve eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül (>10 mm) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması

gerektiği belirtilmiştir (56). İncelemenin siklusun 3-5. günleri arası, vaginal yol ile deneyimli kişilerce yapılması da Rotterdam alışma grubu tarafından önerilmiştir.

Polikistik over görünümü, PKOS hastalarının %75 inde gözlenir. Normal popülasyonda ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda da %8-25 arasında gözlenebilir (73).

Kistlerin sayısı ve over boyutları arttıka, klinik ve endokrin anormallikler daha belirgin hale gelmekte ve hastalığın şiddeti artmaktadır (74).

### **2.1.5.7. PKOS'da Uzun Dönem Sağlık Riskleri**

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık sebebi olan PKOS; metabolik bir sendrom olarak Tip 2 DM, dislipidemi, kalp ve damar hastalıkları ile endometrium kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde toplumun önemli bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır.

#### **a) İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM**

PKOS'da görülen uzun dönem problemlerin çoğu insülin direnci ile ilgili görülmektedir (75). İnsülin direnci hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınlarda görülebilir (76). PKOS'lu hastalarda, diyabet gelişim riski normal popülasyondan 5-10 kat daha fazladır (77). PKOS hastalarında, glukoz tolerans bozukluğu ve tip 2 diyabetin kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (78,79,80). Obez PKOS'lularda %31 oranında glukoz tolerans bozukluğu, %7,5 oranında aşıkar diyabet; normal kilolu PKOS'lularda ise glukoz tolerans bozukluğu %10, aşıkar diyabet ise %1,5 olarak saptanmıştır (79). PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığının %10 civarında olduğu gösterilmiştir (79). Bu nedenlerle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS hastalarının yanısıra, tüm birinci derece akrabalarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (79).

### **b) Lipid Profili ve Kalp Damar Hastalıkları**

PKOS'da insülin direnci, hipertansiyon, glukoz tolerans bozukluğu, tip 2 diyabet, dislipidemi ve hemostatik bozukluklara yol açarak kalp damar hastalıkları riskini artırır (81,82). Ayrıca bu risk faktörlerinden bağımsız olarak kalp damar hastalıklarıyla ilişkili mortalite riskini artırır (83,84).

Yapılan bir çalışmada; PKOS grubu, kontrol grubundan, anlamlı derecede daha yüksek total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyelerine sahip olduğu görülmüş. Ayrıca HDL kolesterol ve ApoAI düzeyleri düşük seviyelerdedir. Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu söylenmektedir (85). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar da daha aterosjenik özelliktedirler. Bu da bize HDL'de azalma ve LDL'de artmayı açıklamaktadır.

PKOS'lu kadınlarda ayrıca fibrinolizisin güçlü bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) konsantrasyonu da artmıştır. Buda tromboz eğilimini artırıp miyokard infarktüsü gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktördür (86).

PKOS'da endotel disfonksiyonunun ve tromboz eğiliminin arttığı gösterilmiştir (87). Sonuçta, PKOS kalp ve damar hastalıkları açısından bir risk faktörü olarak değerlendirilmelidir.

### **c) Kanser**

PKOS'lu hastalarda, kronik karşılanmamış östrojen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi; endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracı özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (1).



PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (88).

### **2.1.6. PKOS' TA AYIRICI TANI**

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların dışlanması gerekir. Ayırıcı tanıda, menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır.

Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi).

Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. TT ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. TT için 200 ng/dL ve DHEAS için 700 ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür.

Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OH Progesteron düzeyinin erken folliküler fazda <2ng/ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OH Progesteron seviyesinin >10ng/ml olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur (89).

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi veya 1 mg deksametazon baskılama testi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %15'e varan oranlarda hafif-orta

düzeylede prolaktin yüksekliği olabileceği unutulmamalıdır. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (89).

## **2.2. İNSÜLİN DİRENCİ ÖLÇÜM METODLARI**

İlk defa 1930' lu yıllarda Himsworth ve Kerr, insülin duyarlılığını in vivo olarak ölçmek için, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile standart bir yöntem geliştirmeye çalışmışlar, sonuçta bugünkü sınıflama ile Tip1 diyabetik bireyleri ekzojen insüline daha duyarlı, Tip 2 diyabetikleri ekzojen insüline daha dirençli bulmuşlardır (38).

İnsülin direncini belirlemede birçok test mevcut olmakla birlikte bazıları sık girişim gerektirdiği için pek elverişli görünmemektedir. Hiperinsülinemik-öglisemik klemp tekniği, insülin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (50).

Günümüzde periferik insülin direncini değerlendirme metodlarını řu şekilde sınıflayabiliriz (50):

1. İnsülin duyarlılık indeksleri
2. İnsülin- glukoz - C-peptid oranları
3. Oral glukoz tolerans testi (OGTT)
4. Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)
5. Minimal Model ile FSIVGTT
6. İnsülin tolerans testi
7. Hiperinsulinemik Öglisemik Klemp Testi (HECT)
8. Homeostasis Model Assesment (HOMA)
9. Quantitative İnsulin Sensitivity Check Index (QUICKI)

### **a) İnsülin duyarlılık indeksleri**

Günlük uygulamalarda insülin duyarlılığını kolay, çabuk ve ucuz bir şekilde değerlendirmek mümkündür. Bu amaçla çeşitli testler tanımlanmış, bu

yöntemlerin insülin direncini değerlendirmede güçlü korelasyon gösterdikleri saptanmıştır (50).

### **b) İnsülin, glukoz, C-peptid oranları**

Geniş vaka gruplarını taramak gerektiğinde, açlık insülin, glukoz ve C-peptid oranları kolay, ucuz ve pratik bir seçenektir. Son yıllarda yapılan gözlemler açlık insülin düzeyinin de tek başına insülin direncini doğruya yakın olarak yansıtılabileceğini göstermektedir. Normal glukoz toleranslı bireylerde açlık insülin düzeyi >13 IU/ml olanların %74'ünde, >18 IU/ml olanların da tümünde insülin direnci saptanmıştır (50).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı 1998' den beri, polikistik over sendromu olan hastalarda insülin direnci teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir. İnsülin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insülin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insülin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmektedir (79). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insülin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (79).

### **c) Oral Glukoz Tolerans Testi**

İnsülin direnci olan bireylerde, oral glukoz tolerans testi sırasında, insülin düzeylerinin normalin üzerinde bulunduğu 1960'lı yıllardan beri bilinmektedir. Özellikle 75 gr glukoz sonrası 2 saat içinde alınan değerlerde insülin değerlerinin 100 IU/ml'nin üzerinde bulunması insülin direnci varlığını düşündürmelidir (50).

### **d) Glukozun sürekli infüzyon modeli-Continuous Infusion of Glucose with Model Assessment (CIGMA)**

Glukoz intoleransı, insülin rezistansı ve beta hücre fonksiyonu hakkında bilgi veren bir testtir. Kan örneklerinin alınacağı ven kanı arteriyalize edilir. Diğer koldan 5mg/ ideal kilo dozunda glukoz infüzyonu başlanır. Düşük doz glukoz

infüzyonu başlanması 0. dakika kabul edilir. 50, 55 ve 60. dakikalarda kan örneği alınır. Bu örneklerde glukoz, insülin ile C-peptid düzeyi ölçülür. Üç değerlerin ortalamalarından  $\beta$  hücre fonksiyonu ve insülin direnci değerlendirilir (90).

**e) Minimal Model ile Frequently sampled intravenous glucose tolerance test (FSIVGTT)**

İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak elde edilen glukoz ve insülin değerlerinden glukoz duyarlılığını saptayabilen bir testtir. Test sabah 08:00' de 10 saatlik açlık sonrasında başlatılır. Kan örnekleri alındıktan sonra 0,5 gr/kg intravenöz glukoz verilir. Sonrasında tekrar kan örneği alınır. Daha az invaziv oluşu, yapılması için kompleks donanım gerektirmemesi, test sonuçlarının oldukça duyarlı olması nedeniyle bilimsel çalışmalarda yoğun olarak kullanılır (90).

**f) İnsülin Tolerans Testi**

İnsülinin İV verilmesini izleyerek azalan glisemi düzeyi insülin sensitivitesini yansıtır. 12 saatlik açlık sonrası bazal kan örneği alınıp, 0,05-0,1 IU/kg dozunda kısa etkili insülin İV verildikten sonra 0, 3, 6, 9, 12 ve 15. dakikalarda alınan glukoz değerlerinden glukoz yarılanma zamanı ( $T_{1/2}$ ) Least Square Analysis yöntemi ile bulunur (90).

**g) Hiperinsülinemik Öglisemik Klemp Testi**

Periferik insülin direncini belirlemede "altın standart" olarak kabul edilir. Testin amacı, hiperinsülinemik bir ortam yaratarak, bu ortamda normoglisemi sağlamak amacıyla verilen glukozun kullanım hızını saptamaktır. Diğer testlerde olduğu gibi 10 saatlik açlık sonrası teste başlanır. Bu yöntemde sabit bir plazma insülin düzeyi sağlamak için dışarıdan insülin infüzyonu yapılır, bu arada 5 dakikalık aralarla plazma glukozu ölçülerek, glukoz infüzyonu ile de glukoz düzeyi belli seviyede sabit tutulmaya çalışılır. Belli zamanda infüze edilen total glukoz miktarı insülin etkisinin bir göstergesidir. İnsülin direnci olan kişiler bazal plazma glukoz düzeylerini devam ettirebilmek için daha az glukoz infüzyonuna ihtiyaç gösterirler. Ancak bu yöntem  $\beta$ -hücre sensitivitesini göstermemektedir.

Ayrıca kompleks, zaman alıcı ve pahalı bir yöntem olması ise bu metodun kullanımını deneysel laboratuvarlara sınırlamaktadır (90).

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

Klinik pratikte en sık kullanılan yöntem HOMA formülüdür. Beta hücre fonksiyonu ve insulin rezistansı (IR) nın homeostatik model değeri (Homeostatic Model Assessment-HOMA) ilk defa 1985 yılında tanımlanmıştır (91).

HOMA indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / sabit sayı olarak hesaplanır.

Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit sayı 405 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa sabit sayı 22,5 olarak alınmalıdır. HOMA değeri 2,7' nin üzerinde olduğunda insülin direnci varlığından bahsedilir (91). HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin direnci de o kadar fazladır

#### **ı) Quantitative İnsülin Sensitivity Check Index (QUICKI)**

QUICKI=  $1/[\log(AI)+\log(AG)]$  olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik hastalarda kullanışlı bir testtir. Klemp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin direnci saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifite gösteren QUICKI, standart değeri hala belirlenmeyip değerlendirme aşamasındadır. İnsülin direnciyle ters orantılı olup değeri düşükçe insülin direncinin derecesi artmaktadır (92).

### **2.3. OBEZİTE**

Obezite vücuttaki yağ doku miktarının fazlalığı olarak tanımlanmaktadır (93). Davranış, endokrin ve metabolik değişikliklerle karakterize kompleks, multifaktöryel bir hastalıktır. Prevalansı da giderek artmaktadır. Erişkin vücut kitlesinin erkeklerde % 15- 18'i , kadınlarda ise % 20-25'ini yağ dokusu

oluşturmaktadır. Eğer yağ oranı erkeklerde vücut kitlesinin % 25, kadınlarda % 35'ini geçerse obeziteden sözedilir.

Obezitenin derecesini belirlemek için vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılmaktadır. Buna göre Dünya Sağlık Örgütünün kabul ettiği kriterler vardır. Bunlar Tablo IV'de verilmiştir (94).

**Tablo-IV:** Dünya Sağlık Örgütü obezite sınıflaması

<b>Kategori</b>	<b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>)</b>
Zayıf	<18,5
Normal	18,5 - 24,9
Fazla kilolu	25 - 29,9
Sınıf-1 (orta) obez	30 - 34,9
Sınıf-2 (şiddetli) obez	35 - 39,9
Sınıf-3 (çok şiddetli) obez	≥ 40

Obezite yağ dağılım bölgesine göre iki tipe ayrılmaktadır: santral abdominal (android) ve gluteofemoral (jinekoid) obezite. Bu ikisinin ayrımı bel çevresi ölçümünün kalça çevresi ölçümüne oranı ile belirlenmektedir. Bu oranın kadında 0,9 ve erkekte 1,0'den düşük olması 'jinekoid obezite', yüksek olması ise 'android obezite' olarak tanımlanmaktadır (95). Ayrıca bel çevresine göre erkekte 102 cm ve kadında 88 cm üzerinde olması santral obezite, altında olması periferik obezite olarak tanımlanmaktadır (96).

Obezite, PCOS'lu kadınlarda sık görülmektedir ve genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. PKOS olgularının % 38-88 oranında fazla kilolu ya da obez olduğu bilinmektedir (97). PCOS' lu kadınlarda özellikle android tipte obezite görülmektedir. VKİ'den bağımsız olarak, bu şekilde bir yağ dağılımın PKOS'lu hastaların yaklaşık %50-60'nı etkilediği düşünülmektedir (97). Android tipte yağ dağılımının oluşum mekanizmalarından biri de; erken gelişim aşamasında veya çocukluk çağında yüksek doz testosterona maruz

kalınması sonucu oluştuğunu iddia etmektedir (98,99). Diğer öne sürülen mekanizma ise hiperinsülineminin adipositler üzerindeki doğrudan etkisi sonucu oluştuğu yönündedir (100).

Özellikle karın bölgesinde cilt altında, karın içi organların çevresinde yağlanma artışı dikkati çeker. Bu nedenle bel kalça oranındaki artış belirgindir. Gövdesel yağ birikimindeki artışta hiperandrojeneminin etkili olduğu ve abdominal obezitenin insülin direnci ile korelasyon gösterdiği belirtilmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar bu tür bir yağ dağılımının vücut ağırlığından bağımsız olarak insülin direnci, hiperlipidemi, tip 2 DM ve kardiovasküler hastalık açısından risk oluşturduğunu ortaya koymuştur (101,102).

Obezitenin, ovulasyon üzerine hormonal etkileri;

- 1) androjenlerin periferde östrojenlere aromatisasyonundaki artış,
- 2) SHBG düzeylerinin azalmasıyla artmış serbest östrojen ve testosteron seviyeleri
- 3) artan insülin düzeylerinin ovaryan stromal dokuda androjen üretimini uyarması olarak özetlenebilir (103).

Başlangıç kilosunun % 5' inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi azaltmaktadır (109).

#### **2.4. ADİPOZ DOKU**

PKOS etyopatogenezinde yağ dokusunun önemli bir rol aldığına dair pek çok kanıt bulunmaktadır. Hastalığın klinik semptomlarının gelişmesinde ve devamında adipozitenin yakın ilişkisi bulunmakla birlikte kilo kaybı ile bazı semptomlarda gerileme olduğu bilinmektedir.

Yağ dokusu, önceleri sadece enerji deposu olarak görülmekte iken adipokinlerin tanımlanmasıyla çeşitli sitokin ve hormon salgılama fonksiyonuna sahip önemli bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. Bu dokudan, adipokin veya adipositokin adını verdiğimiz biyoaktif peptitler salgılanmaktadır (104).

Şimdiye kadar birçok adipokin tanımlanmıştır. Bunlar üç grupta toplanır.

1. İnflamasyonda rol alanlar (IL -1 B, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ )
2. Akut faz reaktanları (serum amiloid A, PAI-1)
3. İnsülin direnciyle ilişkili hormonlar (leptin, adiponektin, resistin, visfatin, apelin)'dir.

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- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  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 (105).

## 2.5. VISFATİN

Fukuhara ve arkadaşları 2005 yılında, fare ve insanlarda visceral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanan 52 kDa ağırlığında ve 491 amino asit içeren visfatin adında yeni bir adipositin tanımlamışlardır (11). Visfatin, önceleri lenfositlerden salgılanan bir sitokin olan Pre-B koloni destekleyici faktör (PBEF) olarak keşfedilmiş daha sonra , 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. Bunun sonucunda PBEF'nin visceral yağ dokusundan yüksek miktarlarda salgılanan bir faktör olduğu ve bu yüzden visfatin adıyla yeni bir tanımlamaya gidildiği belirtilmiştir (11).



Visfatinin, insüline duyarlı hücrelerde insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği bulunmuştur (11). 3T3L1 pre-adiposit ve L6 miyozitte glukoz transportunu ve lipogenezisi arttırdığı, karaciğerde ise glukoz üretimini azalttığı gösterilmiştir (11).

Visfatinin adiposit farklılaşması üzerine etkisi araştırılmış ve visceral mezenterik ve subkutan yağ dokusunda, insüline benzer şekilde, visfatinin trigliserid birikimini arttırdığı ve glukozdan trigliserid sentezini hızlandırdığı görülmüştür (11).

Visfatinin in vitro olarak, insülin reseptörünü etkileyerek insülin reseptörünün, IRS-1 ve IRS-2'nin tirozin fosforilasyonunu arttırdığı, insüline benzer biçimde hem PI3K hem de MAP kinaz yolağını uyardığı gösterilmiştir (11). Visfatinin insülin reseptörüne bağlanma afinitesi insülin ile benzer bulunmuştur (11). İnsülin reseptörlerini direkt aktive etmekle birlikte insülinden farklı olarak insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) reseptörlerine bağlanma afinitesi son derece zayıftır (11). Bu bulgular doğrultusunda visfatinin, insülin reseptörünü insülinden farklı bir yolla aktive ettiği ve insülin mimetik etkisini hem parakrin hem de hormonal yolla gösterdiği ileri sürülmüştür (11).

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 (11).

Visfatin regülasyonunda pek çok faktör rol oynamaktadır. Visfatin gen ekspresyonunun, yağ hücrelerinin farklılaşması ve deksametazonla arttığı, büyüme hormonu, izoproterenol, forskolin ve kolera toksiniyle azaldığı, insülinle

ise değişmediği gösterilmiştir (106). Haider ve arkadaşları ise in-vitro ve in vivo olarak hiperglisemi ile bazal visfatin düzeyinin arttığını, insülin ve somatostatinin glukozun visfatini arttırıcı etkisini azalttığını göstermişlerdir (107). Yağ hücresinde, glukozun visfatin salgısını arttırmak için PI3K/AKT yolunu kullandığı saptanmıştır (114). İnsülinin visfatin regülasyonu üzerindeki bu etkisini destekler nitelikte başka bir çalışmada ise 3T3-L1 pre-adiposit ve adipositlerde deksametazonun visfatini arttırdığı; insülin, progesteron, testosteron, T3, serbest yağ asitleri ve TNF- $\alpha$ 'nın ise visfatinin ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir (108). Obez ratlarda yapılan bir çalışmada, PPAR- $\alpha$  ve PPAR- $\gamma$  agonistlerinin, visseral yağ dokusunda visfatin mRNA düzeyini arttırdığını, bu artışın plazma insülin düzeylerinde azalma, glisemi ve lipid profilinde iyileşme ile birlikte olduğu saptanmıştır (109). İnsanlarda ise visfatinin thiazolidinedionlar ile yönlendirilmediği gösterilmiştir (110).

Pagano ve arkadaşları ise obez insanlarda plazma visfatin düzeyini ve gluteal subkutan yağ dokusunda visfatin ekspresyonunu düşük, visseral yağ dokusundaki visfatin ekspresyonunun yüksek olduğunu ve cinsiyetler arasında plazma visfatin düzeyi açısından bir fark olmadığını göstermişlerdir (111). Yine bu çalışmada, sadece obez grupta plazma visfatin düzeyi ile vücut kitle indeksi arasında negatif doğrusal ilişki saptanmış, visfatinin insülin direnci ile bir ilişkisi gösterilememiştir (111).

Tip 2 diyabetes mellitusu olan hastalarda, plazma visfatin düzeyinin arttığı, adiponektin düzeyinin azaldığı ve visfatin düzeyinin artmasının bağımsız bir şekilde tip 2 diyabete yol açtığı ne sürülmüştür (112). Plazma visfatin düzeyinin, tip 1 ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda beta hücre fonksiyon bozukluğunun derecesi ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir (113).

Visfatinin adipoz doku makrofajları tarafından salgılanan inflamatuvar bir sitokin olduğu da düşünülmektedir. İnsülin direncinin eşlik ettiği akut akciğer enfeksiyonu ve sepsis durumlarında visfatin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Visfatinin ekspresyonu lipopolisakkarit, IL-1B, TNF-alfa ve IL-6 ile kontrol

edilmektedir. Çin’de yapılan ve PKOS hastalarında serum visfatin düzeylerini araştıran bir çalışmada PKOS hastalarında serum visfatin ve leptin düzeylerinin yüksek olduğu fakat adiponektin düzeylerinin düşük olduğu saptanmış, visfatinin insülin direnci ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (114).

PKOS’lu hastalarda da, visfatin ile ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bir çalışmada obez PKOS’lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin, subkutan ve viseral yağ dokusunda visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (115). Başka bir çalışmada ise obez PKOS’lu hastalarda plazma visfatin düzeyinin obez kontrol grubundan farksız olduğu, normal kilolu PKOS’lu hastalarda ise serum visfatin düzeyinin normal kilolu kontrol grubundan yüksek olduğu ve plazma visfatin düzeyinin insülin ile negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir (14). Normal kilolu PKOS’lu hastalarda, plazma visfatin düzeyinin serum testosteron ve serbest androjen indeksinin bağımsız belirleyicisi olduğu öne srlmştir (14).

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 (11).

## **2.6. ENDOTEL ve FONKSİYONLARI**

Damar endoteli, insan vcundaki tüm kan damarlarının yüzeyini kaplayan ve vasküler hemostazın ana belirleyicisi olan dinamik bir organdır (116). Bir endokrin organ olan endotel hücreleri; 70 kg’lık bir insanda 6 tenis kortu büyüklüğünde bir alan kaplar. 5 normal kalp büyüklüğünde kitleye sahiptir. Total 1800 gr ağırlığındadır (karaciğerden büyük). Total endotel hücre sayısı 1 trilyondur. Son 20 yıl içerisinde yapılan araştırmalar, tek katlı yassı hücrelerden oluşan bu yapının koagülasyon kontrolü, fibrinolizis, vasküler tonus, büyüme ve immün sistemde önemli roller üstlendiğini göstermiştir (117).

Endotelin zgl fonksiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir (118).

**1- Dolaşımdan çevredeki dokulara madde geçişini düzenleyen yarı geçirgen bariyerin devamlılığının sağlanması**

**2- Çeşitli sitokin ve büyüme faktörlerinin sentezi ve salınımı:** Endotel hücreleri, sitokin ve büyüme faktörleri salgırlar. Sitokinler, immün ve inflamatuvar olaylara aracılık etmelerinin yanı sıra, endotel hücre proliferasyonunu ve apoptozisi de etkilemektedirler (119). Endotelden salgılanan büyüme faktörlerinin (VEGF:Vascular Endothelial Growth Factor), yeni damar oluşumunu da başlattıkları düşünülmektedir (120).

**3- Arter duvarındaki lipoproteinlerin değişimi ve oksidasyonu**

**4- Lökosit ve trombositlere nontrombojenik yüzey sağlanması:** Normal arteriyel endotelial doku lökositlerin endotel hücrelerine yapışmasına karşı dirençlidir (121,122). Fakat aterosklerotik diyet ile beslenmenin hemen ertesinde arteriyel endotel hücreleri lökositleri bağlamak için özel adezyon molekülleri sentezleyip kendi hücre zarlarında sergilerler (123). Endotelial dokunun sentezlediği bu adezyon molekülleri immünglobülin ailesi üyeleri ( VACM ve ICAM ) ve E-selektindir (124). Endotel hücresi kendi sentezlediği E selektin dışında trombosit tarafından sentezlenen P-selektini alır ve kendi hücre zarında sergiler (125).

Endotelial doku trombositlerin adezyonuna dirençli ve koagülasyonu aktive etmeyen bir yüzey sağlar. Trombin oluşumunun kontrolü endotelial dokunun antitrombotik ve protrombotik aktivitesinin dengelenmesinde anahtar basamaktır (126). Endotel hücresinde oluşacak herhangi bir hasar, trombojenik olmayan yüzeyin bozulmasına ve pıhtılaşma sisteminin aktive olmasına neden olur. Endotel hücresinin yüzeyinde bulunan heparin/heparan sülfat tabakası, antitrombin III için kofaktör görevi görür. Antitrombin III'de trombin ve aktive olmuş IX, X ve XII faktörlerini inaktive ederek pıhtılaşmayı kontrol altında tutmaktadır (124,125).

## **5-Bazal membran yapısındaki kollajen ve proteoklikanların devamlılığının sağlanması**

**6-Vasküler tonus kontrolü:** Vasküler yatakta vazomotor tonus kontrolü, vasküler relaksasyonla kontraksiyon arasındaki denge tarafından belirlenir. Endotel, vazodilatatör (Nitrik oksid:NO, prostasiklin, prostaglandin E2 gibi) ve vazokonstriktör (Anjiyotensin II, tromboksan A2 ve endotelin-1 gibi) özelliğe sahip bazı vazoaaktif maddeleri salgılayarak vasküler tonusu ayarlamaktadır. Bu ajanlar aynı zamanda damar düz kasları üzerinde de reseptörlere sahiptirler. Düz kaslar üzerindeki bu reseptörlerin söz konusu ajanlarla uyarılması damarda kasılmaya yol açar. Böylece bir çok vazoaaktif ajanın damar üzerindeki net etkisi endotel üzerinden yaptığı indirekt vazodilatör etki ile düz kas üzerinden yaptığı vazokonstriktör etki arasındaki dengeye bağlıdır. Damar içindeki endotelin fonksiyonlarında bozukluk olduğunda, söz konusu ajanın damar üzerindeki etkisinin vazokonstriksiyon lehine olması beklenmektedir (126).

Nitrik oksit, endotelial nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile bir aminoasit olan L-argininden üretilen ve vasküler tonusu düzenleyerek vasküler homeostazın sürdürülmesinde önemli rol oynayan bir maddedir. Aynı zamanda, trombosit agregasyonu, lökosit-endotel etkileşimi ve vasküler düz kas hücre proliferasyonu gibi ateroskleroz oluşumu için önemli basamakların oluşumuna engel olmaktadır (128). Endotelial gevşetici bir faktörün varlığı ilk olarak 1980 yılında Furchgott ve Zawadzki tarafından ortaya konulmuştur (126). Bu faktörün NO olduğu, 1987 yılında Palmer ve ark. tarafından gösterilmiştir (129).

Asetilkolin ile endotelial dokudan NO salınımının gösterilmesinin ardından, bradikinin, serotonin, adenosin difosfat (ADP), adenosin trifosfat (ATP), vasopresin, endotelin, substans-P, trombin gibi birçok farmakolojik ajanın endotelial dokudan NO salgılatığı gösterilmiştir (126,130).

NO sentezinde görev alan enzim, nitrik oksit sentazdır. NOS (nitrik oksit sentaz) aktivitesine veya ilk tanımlandığı doku tipine göre üç izoform halinde tespit edilmiştir (131):

1-endotelyal NOS (eNOS)

2-nöronal NOS (nNOS)

3-indüklenebilir NOS (iNOS).

Her üç enzim de değişik hücre ve dokularda bulunabilir. nNOS ve eNOS “yapısal (konstitütif) NOS” (cNOS) olarak da tanımlanır. Bunlar intraselüler kalsiyum / Kalmoduline bağımlı olan NOS izoformlarıdır (132). nNOS, santral ve periferik sinir sisteminde nöronal transmisyonunda görev alan NO sentezinden sorumludur. iNOS ilk olarak makrofajlarda tanımlanmış, ancak daha sonra pek çok hücre tipinde iNOS ile NO sentezlenebildiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, IL-1, INF- $\alpha$  gibi immünolojik uyarılara cevap olarak iNOS ekspresyonu ve dolayısıyla NO üretimi artar. eNOS, endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunur. eNOS ile NO üretimi, intraselüler kalsiyum (Ca<sup>2+</sup>) seviyeleri tarafından kontrol edilir (133,134).

NO, pek çok biyolojik etkisini guanilat siklaz / siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile gösterir. NO. sentezlendikten sonra, hızla difüze olduğu hücrenin sitozolüne girer. Burada guanilat siklazın aktif bölgesinde bulunan hem demirine (Fe<sup>2+</sup>) reversibl olarak bağlanır. Aktiflenen guanilat siklaz ile cGMP'nin hücre içi seviyesi yükselir. cGMP, kinazlar aracılığı ile Ca<sup>2+</sup>'nın hücre dışına çıkmasını ya da hücre içinde depolanmasını uyarıp intraselüler Ca<sup>2+</sup> seviyelerini düşürür. Hücre içi siklik guanidin monofosfat (cGMP) birikimine yol açarak damarlarda gevşemeye neden olur.

Endotelden salgılanan başlıca maddeler Tablo V'de görülmektedir (127).

**Tablo –V:** Endotel hücrelerinden salgılanan maddeler

<b>Vazoaktif Proteinler</b> Endotel kaynaklı Gevşetici Faktör (EDRF,NO) Endotelin Prostasiklin (PG I <sub>2</sub> )	<b>Büyüme Faktörleri ve Sitokinler</b> Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) İntörlekin (1,6,8)
<b>Prokoagülanlar</b> Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI ) Fibronektin Faktör IX Bağlayıcı Protein Faktör V ve XII Aktivatörü	<b>Antitrombotik ve Antikoagülan Faktörler</b> Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA) Trombomodulin Protein S NO Antitrombin III Prostasiklin (PG I <sub>2</sub> )

Endotelin fonksiyonlarından herhangi birinde olan değişiklik endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Endotelyal disfonksiyonda ilk görülen, NO aracılığı ile olan endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulmasıdır. NO üretimi veya aktivitesindeki bozukluk endotelyal disfonksiyonun ana mekanizması olduğu ve ateroskleroza tetiklediği öne sürülmektedir (135). Bu fonksiyon bozukluklarının aterosklerozun akabinde aterosklerotik plakların ve en sonunda aterosklerotik plak komplikasyonlarının gelişmesinde rolü olduğu anlaşılmıştır (136,137).

Endotel fonksiyonları hem konvansiyonel hem de girişimsel yöntemler ile değerlendirilmektedir. Arteria brachialis'e yönelik doppler ultrasonografi ile endotel kaynaklı akıma bağlı artmış dilatasyonun değerlendirilmesi (Flow-mediated dilatation) endotel fonksiyonunun yorumlanmasında yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (142). Yapılan çalışmalar arteria brachialis'de saptanan endotel

disfonksiyonunun koroner arter fonksiyonları ile korelasyon gösterdiğini saptamıştır. Endotel fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer yöntem ise koroner arter içine verilen vazoaaktif maddelere (asetilkolin ya da nitrogliserin) karşı oluşan vazomotor tonüs cevabının değerlendirilmesi esasına dayanan anjiyografik yöntemdir(143). Venöz okluzif pletismografi ise arteria brachialis'e asetil kolin veya metakolin infüzyonu ile endotel fonksiyonunun elektriksel olarak kalibre edilmiş pletismografi yöntemiyle değerlendirilmesidir (144). Damar tonometrisi olarak adlandırılan metod ile de nabız dalga hızı ve arterin genişleyebilme (distensibilite) özelliği ölçülür (145). Endotel fonksiyonlarının dolaşımında da bazı belirteçleri vardır. Bunlardan bazıları vWF, tPA, PAI-1, CRP, VCAM-1, ICAM-1, P-selektin' dir.

Endotel disfonksiyonu ile ilgili bozukluklar Tablo VI'da görülmektedir (138,139,140,141).

**Tablo-VI:** Endotel disfonksiyonu ile birlikte olan bozukluklar

• Ateroskleroz
• Kalp yetmezliği
• Posttransplantasyon (koroner) reperfüzyon
• Hipertansiyon
• Hiperkolesterolemi
• Sigara içimi ve pasif içicilik
• İnsülin rezistans sendromları / DM
• Kadında hormonal durum
• Nörofizyolojik durumlar
• Genetik yatkınlık (Hiperhomosisteinemi, Familial hiperkolesterolemi)

## 2.7. ASİMETRİK DİMETİL ARJİNİN (ADMA)

Bir L-arjinin analogu olup eNOS' un kompetitif inhibitörüdür. Asimetrik dimetilarginin (ADMA) plazmada, idrarda ve dokularda bulunan, arginine benzeyen bir aminoasittir (146). ADMA ilk olarak 1970 yılında, idrarla atılan metillenmiş argininler olarak tanımlanmıştır (147). Sonra metillenmiş argininler, hayvanların immun sistem hücrelerinde ve nöronlarında, insanların endotel hücrelerinde saptanmıştır (148). 1992 yılında Vallance ve arkadaşları da insan plazma ve idrarında endotelial nitrik oksid sentaz (eNOS)'ın endojen inhibitörü



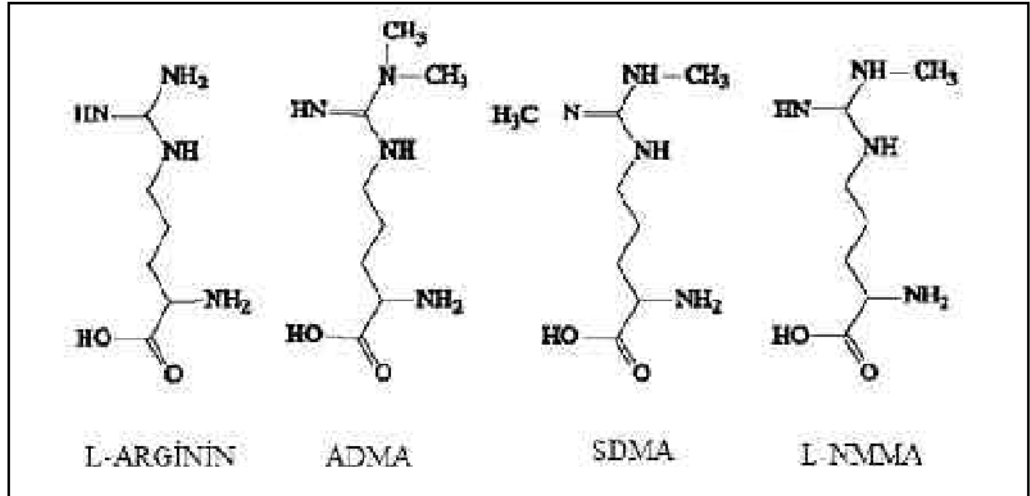
olarak ADMA'nın varlığını tanımlamışlardır (149). Vasküler endotelde gerçekleşen bu reaksiyonda ADMA, NOS aktivitesini inhibe ederek L-Argininin hücre içine alınımını engeller. Güçlü vazodilatör etkisi olan nitrik oksit (NO) ortamda azaldığında, endotel homeostaz vazokonstrüksiyon lehine bozulur ve endotelial disfonksiyon başlar (150).

ADMA, metilargininler grubunda yer almaktadır. Metilargininler üç şekilde bulunur;

- Asimetrik dimetilarginin (ADMA)
- Simetrik dimetilarginin (SDMA)
- Monometilarginin (L-NMMA) (şekil 2)

Bunlardan sadece ikisi nitrik oksid sentaz (NOS) inhibitörüdür;

- 1-NG, NG-dimetil-L-arginin (Asimetrik dimetil-arginin, ADMA)
- 2- NG-monometil-L-arginin (L-NMMA)



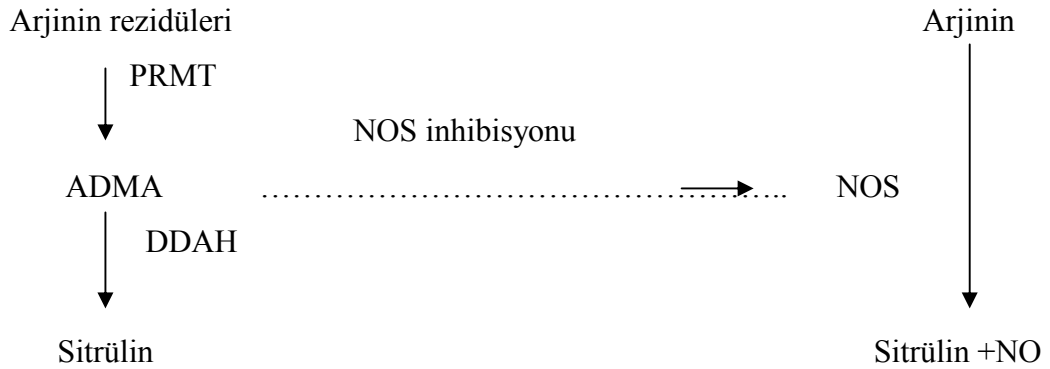
**Şekil-2:** Vücutta bulunan başlıca metillenmiş arjininler (151).

İnsanlarda plazma ADMA düzeyi, L-NMMA düzeyinden 10 kat fazladır. ADMA, nitrik oksid biyosentezinin major inhibitörüdür (152) (Şekil 3). ADMA, çoğunlukla nükleusta bulunan, metillenmiş arginin rezidüleri içeren polipeptidlerin veya proteinlerin katabolizmasından oluşur ve proteinlerin hidrolizi sonucu serbestleşir. ADMA ve L-NMMA sentezi için arginin

rezidülerini metilleyen, protein arginin metiltransferaz tip I (PRMT-I) enzimi gereklidir. ADMA'nın katabolizmasında üç önemli yol mevcuttur: Birincisi; ADMA'nın dimetilarginin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır (>% 90). İkincisi; ADMA'nın değişmeden böbreklerden atılmasıdır (~%5). Üçüncüsü ise; dimetilarginin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından  $\alpha$ -ketoasidlere dönüştürülmesidir (<% 5) (153,154). Sağlıklı kişilerde plazma ADMA düzeyleri 0.2-1.2 mmol/L arasındadır. Patolojik durumlarda artış göstermektedir.

ADMA kan basıncını yükseltir, vazokonstriksiyona neden olur, endotel bağımlı relaksasyonu bozar, endotelyal hücre adhezivitesini artırır. Kardiyak outputu azaltır. Uzamış NOS inhibisyonu sonucu olarak sol ventriküler hipertrofi gelişir.

Proteinlerin yapısındaki



**Şekil-3:** ADMA'nın NOS inhibisyonu (155).

Sonuç olarak plazma ADMA seviyeleri ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki vardır. Endotel disfonksiyonu ciddi kardiyovasküler olaylar için prognostik bir faktör olduğundan ADMA'nın kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Serum ADMA düzeyinin yüksek saptandığı klinik durumlar Tablo VII'de verilmiştir.

**Tablo-VII:** Plazma ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar (156,157)

Hiperkolesterolemi	Koroner arter hastalığı
Hipertrigliseridemi	Konjestif kalp yetmezliği
Hiperhomosisteinemi	Periferik arter hastalıkları
Endotel disfonksiyonu	Trombotik mikroanjiyopati
Ateroskleroz	Kronik böbrek yetmezliği
İnsülin direnci	Eretil disfonksiyon
Tip 2 diyabetes mellitus	Şizofreni
Hipertansiyon	İnme
Preeklampsi	Yaşlanma
Pulmoner hipertansiyon	Alzheimer hastalığı

## **2.8. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU**

PKOS sadece reproduktif endokrinolojik bir hastalık değil, aynı zamanda DM ve koroner arter hastalığı gibi, uzun dönemde riskler oluşturabilecek durumlarla da ilişkili metabolik bir bozukluktur (158). PKOS'ta lipid ve lipoprotein metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein (CRP), ADMA, homosistein, endotelin-1 (ET-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri gibi spesifik kardiovasküler risk faktörleri bildirilmiştir (159). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kadınlarda başlıca ölüm nedenlerindedir, özellikle PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüs görülme sıklığı, sağlıklı kadınlardan 7 kat fazladır (160).

Aterosklerozun erken dönem işaretlerinden birisi de endotel disfonksiyonudur (158, 161) .

PKOS'ta aterosklerozun ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde insülin direnci anahtar rol oynar (158, 162, 159,160). İnsülinin fonksiyonlarına yönelik çalışmalar, yıllarca glukoz ve lipit metabolizmasına odaklanmış, ancak son yıllarda vasküler yapı üzerine antiaterojenik etkileri açıklık

kazanmaya başlamıştır (163). İnsülin vasküler etkilerini NO aracılığı ile gösterir. İnsülinin akut intravenöz enjeksiyonu, yavaş gelişen hafif bir vazodilatasyona neden olur. Asetilkolin gibi endotel bağımlı bir ajanın submaksimal dozda uygulanması, periferik kan akımında dakikalar içinde % 500 oranında artış yaparken; submaksimal dozda insülin infüzyonu, periferik kan akımında saatler sonra gelişen % 100 oranında artışa sebep olur (164). Steinberg ve ark. (164)'nın yaptığı bir çalışmada; NO sentaz (NOS) inhibitörü uygulanan hastalarda, NO'ya bağımlı vazodilatasyonun inhibe olduğu ve buna bağlı olarak, insülinin indüklediği artmış periferik kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, NOS inhibitörü verilen ratların kremaster kaslarından izole edilen arteriollerde insülin bağımlı vazodilatasyonun tamamen bozulduğu bildirilmiştir (165).

İnsülin endotel hücrelerinde NO üretimini direkt olarak indüklediğinden, insülin direnci ile karakterize durumlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu görülür (163).

PKOS'un tipik bulgularından biri olan hiperandrojeneminin de endotel hasarı gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Hirsutizmli kadınlarda ateroskleroz prevalansı oldukça yüksektir (160,161).

Polikistik over sendromlu hastalarda da ADMA düzeyini inceleyen çalışmalar vardır. Obez olmayan ve normotansif polikistik over sendromlu hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna göre serum ADMA düzeyleri artmış olarak bulunmuştur (166). Bir diğer çalışmada polikistik over sendromu olan adolesanlarda kontrole göre benzer ADMA düzeyleri saptanmıştır (167). Yine başka bir çalışmada da PCOS'lu olgularda yüksek saptanan ADMA düzeylerinde oral kontraseptif tedavisi ile insülin direncinden bağımsız olarak azalma olduğu bildirilmiştir (168).

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi ve Çalışma Düzeni

Bu prospektif, klinik çalışma Mayıs 2010 ve Ocak 2011 tarihleri arasında Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi'nin İç Hastalıkları AD'da gerçekleştirilmiştir. Araştırma süresince Dünya Tıp Birliği (WMA) HELSİNKİ Bildirgesi ve Dünya Psikiyatri Birliği HAWAİİ Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamaları ve İyi Laboratuvar Uygulamaları Kuralları'na uyulmuştur.

Hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınlara, yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve katılmayı kabul eden olguların yazılı ve sözlü onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta grubu, İç Hastalıkları AD. ile Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. polikliniklerine tüylenme artışı ve/veya adet düzensizliği şikayetleri ile başvuran 17 ile 50 yaş arasındaki kadın hastalar arasından seçildi.

Çalışmamızda katılımcılar 4 gruba ayrıldı. Bunlar;

1. grup; polikistik over sendromu olup, obez olanlar ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (olgu sayısı 13)
2. grup; polikistik over sendromu olup, obez olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) (olgu sayısı 45)
3. grup; sağlıklı kontrol grubunda obez olanlar ( $VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) (olgu sayısı 13)
4. grup; sağlıklı kontrol grubunda obez olmayanlar ( $VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$ ) (olgu sayısı 39)' dır.

PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 Rotterdam ESHR/ASRM tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu (16).

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

Tanı; diğer etiyolojik nedenler (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, tiroid bezinin hastalıkları, prolaktinoma) 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.

Çalışmaya alınan kişilerden ayrıntılı öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Herhangi bir sistemik hastalığı olanlar (kardiyovasküler hastalık, tiroid hastalığı, hipertansiyon, diyabet, malignite, kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı, akut ya da kronik enfeksiyon, romatolojik inflamatuvar hastalık), 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, kontrol amacıyla İç Hastalıkları AD. polikliniklerine gelen sağlıklı gönüllü kadınlardan oluşturuldu.

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve vücut ağırlıkları (kg) ölçülerek,  $\text{kg/m}^2$  cinsinden vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bel çevresi; umblikus noktası esas alınarak, kalça çevresi; büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü. Bel / kalça oranları hesaplandı. Hastaların vücut ağırlıkları ve vücut yağ oranları biyoempedans yöntemiyle beurer, BG 55, Almanya marka tartı ile belirlendi.

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, estradiol (E2), DHEA-SO4, 17-OH Progesteron, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT, CRP, visfatin ve ADMA serum düzeylerine bakmak için antekubital bölgeden venöz kan örnekleri alındı.

Visfatin ve ADMA dışındaki parametreler Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD. Laboratuvarında hemen çalışıldı. Visfatin ve ADMA için alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifuj edilip, serumları ayrılarak – 80 °C' de saklandı.

Adrenal bez veya overyan tümörü düşündürecek ölçüde total testosteron (>200 ng/dl) ve DHEASO4 (>800 µg/dl) yüksekliği olguların hiçbirinde saptanmadı. Çalışmaya alınan tüm olguların tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeyleri normal sınırlar içerisindeydi.

### **3.2. Laboratuvar Ölçümleri**

Visfatin C düzeyi, enzim immün assay yöntemiyle, Visfatin C-terminal (Human) EIA (Phoenix Pharmaceuticals, Inc., California, USA) kiti ile Trinity Biotech Captia Reader (Wicklow/ IRELAND) cihazında okutuldu.

ADMA düzeyi, enzim immün assay yöntemiyle, ADMA Immün Diagnostik marka ADMA ELISA (Immün Diagnostik AG, STUBENWALD, Bensheim) kiti ile Trinity Biotech Captia Reader (Wicklow/ IRELAND) cihazında okutuldu.

Glukoz, total kolesterol, trigliserid, LDL ve HDL kolesterol düzeyleri Cobas 6000 C501 otoanalizöründe, 'Roche Diagnostik GmbH, Mannheim, GERMANY' kitleri ile çalışıldı.

İnsülin, serbest T3, serbest T4, TSH, kortizol, prolaktin, FSH, LH, estradiol, total testosteron, DHEA-SO4 düzeyleri, elektrokemilüminesans immünolojik test yöntemiyle 'Roche Diagnostik Gmbh, Mannheim, GERMANY' kiti Cobas 6000 E601 analizöründe okutuldu.

Serbest testosteron, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle; 17-OH Progesteron düzeyi, enzim immün assay yöntemi kullanılarak, 'Roche Diagnostik Gmbh, Mannheim, GERMANY' kitler ile Trinity Biotech Captia Reader (Wicklow/ IRELAND) cihazında çalışıldı.

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

HOMA-IR: [ Açlık plazma glukozu (mg/dL) x açlık plazma insülin ( $\mu$ IU/mL) ] / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (91).

### **3.3. Ultrasonografik Ölçüm**

Hastaların ultrasonografik ölçümleri, 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<sup>3</sup>'ün üzerinde olduğunda konuldu.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 15.0 (Statistical Package for the Social Science, version 15.0) kullanılarak değerlendirildi. Veriler tanımlayıcı istatistik ile özetlendi. Verilerin dağılımına Kolmogorov-Smirnov testi ile bakıldı. Dağılımı normal olan verilerin ikili grup karşılaştırması Student *t* testi ile yapıldı. Çoklu gruplar arasında ise One-Way ANOVA kullanıldı. One-Way ANOVA'da anlamlı fark saptananların ikili grup karşılaştırmaları için PostHoc analizi kullanıldı.



Dağılımı normal olmayan verilerin karşılaştırmasında ise, ikili grup karşılaştırmaları için Mann-Whitney U testi, çoklu grup karşılaştırmaları içinse Kruskal Wallis testi kullanıldı. Gruplar arasındaki korelasyon analizi Pearson's Correlation testi ile yapıldı. Sonuçlar % 95'lik güvenlik aralığında, anlamlılık ise  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

## IV. BULGULAR

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 58 hasta ile sağlıklı gönüllü 52 olgu dahil edildi.

Çalışmaya; 13 obez, 45 obez olmayan PKOS'lu hasta ve kontrol grubu için 13 obez, 39 obez olmayan ek hastalığı bulunmayan sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri tablo VIII'de gösterildi.

**Tablo-VIII:** PKOS'lu hasta ve kontrol gruplarının demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>PKOS (n=58)</b>	<b>Kontrol (n=52)</b>	<b>p</b>
	<b>Ort±SD</b>	<b>Ort±SD</b>	
Yaş (yıl)	24,2±5,7	23,7±4,5	0,817
Bel (cm)	81,3±12,4	74,9±10,7	<b>0,003</b>
Kalça (cm)	103,6±9,4	99,6±8,5	<b>0,015</b>
Bel/kalça	0,75±0,08	0,70±0,05	<b>0,004</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	24,7±5,2	23,0±4,8	<b>0,023</b>
Vücut yağ oranı (%)	28,6±6,7	25,4±5,4	<b>0,008</b>
AKŞ (mg/dl)	89,2±9,8	89,5±7,9	0,855
İnsülin (µIU/ml)	11,5±7,3	9,01±4,1	<b>0,029</b>
HOMA	2,5±1,7	1,9±0,9	0,239
Glukoz/insülin	10,7±6,7	12,4±6,3	0,198
Total Kolesterol (mg/dl)	164,4±33,9	159,6±39,9	0,493
HDL-K. (mg/dl)	52,3±17,1	59,8±14,3	<b>0,016</b>
LDL-K. (mg/dl)	92,8±28,2	85,0±25,1	0,135
Trigliserid (mg/dl)	90,3±40,6	77,3±38,9	0,090
TSH (µIU/ml)	2,3±1,0	2,0±1,06	0,183
FSH (mIU/ml)	5,6±1,6	5,3±2,2	0,424
LH (mIU/ml)	8,8±6,4	9,5±7,2	0,592
LH/FSH	1,5±1,0	1,7±1,08	0,182
Total Testosteron (ng/dl)	33,8±11,6	30,6±15,9	0,225
Serbest Testosteron (pg/ml)	2,9±3,2	2,1±1,6	0,070
Estradiol (pg/ml)	52,4±53,1	130,1±117	<b>&lt;0,001</b>
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,8±0,89	1,2±0,6	<b>&lt;0,001</b>
DHEAS (µg/dl)	262,1±94,5	251,6±100,8	0,573
Prolaktin (ng/ml)	15,3±7,3	15,6±9,2	0,574
Kortizol (µg/dl)	13,7±4,6	11,9±5,0	0,053
ADMA (µmol/L)	0,34±0,05	0,35±0,09	0,332
Visfatin (ng/ml)	15,6±5,9	11,4±2,1	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dl)	0,4±0,59	0,2±0,32	<b>0,004</b>

PKOS'lu hasta grubu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,817$ ). PKOS grubunun bel çevresi ( $p=0,003$ ), kalça çevresi ( $p=0,015$ ), bel/kalça oranı ( $p=0,004$ ), VKİ ( $p=0,023$ ) ve vücut yağ oranı ( $p=0,008$ ) kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. PKOS'lu hasta ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri ( $p=0,855$ ), HOMA ( $p=0,239$ ) ve glukoz/insülin ( $p=0,198$ ) oranı arasında fark saptanmadı. PKOS'lu olgularda açlık insülin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ( $p=0,029$ ). PKOS ve hasta grubu arasında total kolesterol ( $p=0,943$ ), LDL-K ( $p=0,135$ ) ve trigliserid ( $p=0,090$ ) değerleri arasında istatistiksel anlamda fark tespit edilmemekle birlikte, HDL-K seviyesi kontrol grubunda PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p=0,016$ ). TSH ( $p=0,183$ ), FSH ( $p=0,424$ ), LH ( $p=0,592$ ), LH/FSH ( $p=0,182$ ), total testosteron ( $p=0,225$ ), serbest testosteron ( $p=0,070$ ), DHEAS ( $p=0,573$ ), prolaktin ( $p=0,574$ ), kortizol ( $p=0,053$ ) değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. PKOS grubunun estradiol değerleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak farklı idi ( $p<0,001$ ). 17 OH progesteron düzeyi PKOS grubunda hasta grubuna göre yüksek bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,001$ ). ADMA seviyesine bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p=0,332$ ). PKOS grubunda visfatin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). CRP düzeyi PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre daha yüksekti ( $p=0,004$ ).

PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun alt gruplarının ikili karşılaştırılması sonucu bulunan demografik ve biyokimyasal özellikler Tablo IX,X,XI,XII'de gösterilmiştir.

**Tablo-IX:** Obez olmayan PKOS grubu ile obez olmayan kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Obez olmayan PKOS (n=45)</b> <b>Ort±SD</b>	<b>Obez olmayan kontrol (n=39)</b> <b>Ort±SD</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	23,2±4,4	23,4±3,9	0,822
Bel (cm)	76,7±9,1	70,3±6,6	<b>&lt;0,001</b>
Kalça (cm)	100,3±6,7	96,2±5,5	<b>0,003</b>
Bel/kalça	0,7±0,07	0,6±0,04	<b>0,005</b>
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	22,4±2,8	20,4±1,9	<b>0,001</b>
Vücut yağ oranı (%)	26,1±5,1	23,1±3,5	<b>0,012</b>
AKŞ (mg/dl)	88,5±9,3	89,5±8,4	0,997
İnsülin (µU/ml)	10,7±7,2	7,1±2,7	<b>0,018</b>
HOMA	2,3±1,7	1,5±0,6	0,075
Glukoz/insülin	11,6±7,2	14,4±5,9	0,311
Total Kolesterol (mg/dl)	161,8±36,4	165,1±34,9	0,999
HDL-K. (mg/dl)	54±17,9	62,8±13,8	0,138
LDL-K. (mg/dl)	89,5±29,9	86,9±25,2	0,998
Trigliserid (mg/dl)	83,3±39,9	71,3±33,4	0,578
TSH (µIU/ml)	2,2±1,05	2,0±0,9	0,762
FSH (mIU/ml)	5,6±1,4	5,3±2,4	0,975
LH (mIU/ml)	9,4±6,4	9,3±7,3	0,664
LH/FSH	1,6±1,06	1,7±1,09	0,489
Total Testosteron (ng/dl)	34,1±11,07	31,6±17,5	0,969
Serbest Testosteron (pg/ml)	2,4±1,5	2,2±1,6	0,454
Estradiol (pg/ml)	53,5±56,1	123,3±115,1	<b>&lt;0,001</b>
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,6±0,6	1,3±0,7	0,194
DHEAS (µg/dl)	257,1±87,3	258,1±105,1	1,000
Prolaktin (ng/ml)	15,3±7,4	15,3±8,7	0,484
Kortizol (µg/dl)	14,2±4,6	12,3±5,3	0,454
ADMA (µmol/L)	0,32±0,04	0,36±0,09	0,210
Visfatin (ng/ml)	16,06±6,2	11,2±1,9	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dl)	0,3±0,5	0,17±0,17	<b>0,021</b>

Obez olmayan PKOS'lular ile obez olmayan kontrol grubunun ikili karşılaştırmasında bel çevresi ( $p<0,001$ ), kalça çevresi ( $p=0,003$ ), bel/kalça oranı ( $p=0,005$ ), VKİ ( $p=0,001$ ), vücut yağ oranı ( $p=0,012$ ), insülin ( $p=0,018$ ), visfatin düzeyi ( $p<0,001$ ) ve CRP düzeyleri ( $p=0,021$ ) PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek idi. Estradiol düzeyi ise kontrol grubunda yüksek idi ( $p<0,001$ ).

**Tablo-X:** Obez PKOS grubu ile obez kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Obez PKOS (n=13) Ort±SD</b>	<b>Obez kontrol (n=13) Ort±SD</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	27,9±8,0	24,7±6,1	0,362
Bel (cm)	97,07±9,04	88,6±8,5	<b>0,013</b>
Kalça (cm)	115,0±8,8	109,8±7,8	0,076
Bel/kalça	0,8±0,06	0,7±0,04	<b>0,032</b>
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	32,4±3,9	30,6±1,9	<b>0,020</b>
Vücut yağ oranı (%)	37,1±3,5	32,5±3,8	<b>0,024</b>
AKŞ (mg/dl)	91,8±11,2	89,8±6,4	0,993
İnsülin (µIU/ml)	14,2±7,1	14,5±2,1	1,000
HOMA	3,2±1,7	3,1±0,3	0,383
Glukoz/insülin	7,6±2,9	6,3±1,2	0,580
Total Kolesterol (mg/dl)	173,6±22,1	143,0±50,06	0,288
HDL-K. (mg/dl)	43,6±10,4	50,6±12,06	0,527
LDL-K. (mg/dl)	104,0±18,4	79,5±24,9	0,054
Trigliserid (mg/dl)	114, ±34,2	95,3±49,3	0,813
TSH (µIU/ml)	2,5±1,1	2,2±1,4	0,988
FSH (mIU/ml)	5,7±2,08	5,5±1,5	1,000
LH (mIU/ml)	6,8±6,2	10,1±7,3	0,064
LH/FSH	1,1±0,8	1,7±1,1	0,101
Total Testosteron (ng/dl)	32,9±14,02	27,6±9,3	0,825
Serbest Testosteron (pg/ml)	4,6±5,9	1,7±1,6	<b>0,016</b>
Estradiol (pg/ml)	48,7±42,6	150,8±126,9	<b>0,011</b>
17-OH Progesteron (ng/ml)	2,4±1,3	1,0±0,4	<b>0,016</b>
DHEAS (µg/dl)	279,6±118,4	232,1±87,3	0,809
Prolaktin (ng/ml)	15,1±7,1	16,3±10,9	0,801
Kortizol (µg/dl)	11,9±4,1	10,5±3,4	0,924
ADMA (µmol/L)	0,37±0,07	0,32±0,06	0,289
Visfatin (ng/ml)	14,02±4,7	12,3±2,3	<b>&lt;0,001</b>
CRP (mg/dl)	0,6±0,5	0,3±0,5	<b>0,020</b>

Obez PKOS'lular ile obez kontrol grubunun ikili karşılaştırmasında bel çevresi ( $p=0,013$ ), bel/kalça oranı ( $p=0,032$ ), VKİ ( $p=0,020$ ), vücut yağ oranı ( $p=0,024$ ), serbest testosteron ( $p=0,016$ ), 17 OH progesteron ( $p=0,016$ ), visfatin düzeyi ( $p<0,001$ ), CRP düzeyi ( $p=0,020$ ) PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Estradiol düzeyi ise kontrol grubunda yüksek idi ( $p=0,011$ ).



**Tablo-XI:** Kontrol grubunda obez olan ve olmayan olguların demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Obez kontrol (n=13) Ort±SD</b>	<b>Obez olmayan kontrol (n=39) Ort±SD</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	24,7±6,1	23,4±3,9	0,559
Bel (cm)	88,6±8,5	70,3±6,6	<0,001
Kalça (cm)	109,8±7,8	96,2±5,5	<0,001
Bel/kalça	0,7±0,04	0,6±0,04	<0,001
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	30,6±1,9	20,4±1,9	<0,001
Vücut yağ oranı (%)	32,5±3,8	23,1±3,5	<0,001
AKŞ (mg/dl)	89,8±6,4	89,5±8,4	1,000
İnsülin (µIU/ml)	14,5±2,1	7,1±2,7	<0,001
HOMA	3,1±0,3	1,5±0,6	<0,001
Glukoz/insülin	6,3±1,2	14,4±5,9	<0,001
Total Kolesterol (mg/dl)	143,0±50,06	165,1±34,9	0,606
HDL-K. (mg/dl)	50,6±12,06	62,8±13,8	0,032
LDL-K. (mg/dl)	79,5±24,9	86,9±25,2	0,925
Trigliserid (mg/dl)	95,3±49,3	71,3±33,4	0,501
TSH (µIU/ml)	2,2±1,4	2,0±0,9	0,996
FSH (mIU/ml)	5,5±1,5	5,3±2,4	1,000
LH (mIU/ml)	10,1±7,3	9,3±7,3	0,568
LH/FSH	1,7±1,1	1,7±1,09	0,907
Total Testosteron (ng/dl)	27,6±9,3	31,6±17,5	0,877
Serbest Testosteron (pg/ml)	1,7±1,6	2,2±1,6	0,254
Estradiol (pg/ml)	150,8±126,9	123,3±115,1	0,486
17-OH Progesteron (ng/ml)	1,0±0,4	1,3±0,7	0,315
DHEAS (µg/dl)	232,1±87,3	258,1±105,1	0,937
Prolaktin (ng/ml)	16,3±10,9	15,3±8,7	0,808
Kortizol (µg/dl)	10,5±3,4	12,3±5,3	0,651
ADMA (µmol/L)	0,32±0,06	0,36±0,09	0,434
Visfatin (ng/ml)	12,3±2,3	11,2±1,9	0,118
CRP (mg/dl)	0,3±0,5	0,17±0,17	0,055

Kontrol grubunda obez olan ve olmayan olguların ikili karşılaştırmasında bel çevresi ( $p<0,001$ ), kalça çevresi ( $p<0,001$ ), bel/kalça oranı ( $p<0,001$ ), VKİ ( $p<0,001$ ), vücut yağ oranı ( $p<0,001$ ), insülin düzeyi ( $p<0,001$ ) ve HOMA değeri ( $p<0,001$ ) obez kontrol grubunda daha yüksek tespit edildi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. HDL-K seviyesi ( $p=0,032$ ) ve glukoz/insülin oranı ( $p<0,001$ ) ise obez olmayan kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.

**Tablo-XII:** PKOS grubunda obez olan ve olmayan olguların demografik ve biyokimyasal özelliklerinin karşılaştırılması

<b>Değişkenler</b>	<b>Obez PKOS (n=13) Ort±SD</b>	<b>Obez olmayan PKOS (n=45) Ort±SD</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	27,9±8,0	23,2±4,4	0,063
Bel (cm)	97,07±9,04	76,7±9,1	<b>&lt;0,001</b>
Kalça (cm)	115,0±8,8	100,3±6,7	<b>&lt;0,001</b>
Bel/kalça	0,8±0,06	0,7±0,07	<b>&lt;0,001</b>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	32,4±3,9	22,4±2,8	<b>&lt;0,001</b>
Vücut yağ oranı (%)	37,1±3,5	26,1±5,1	<b>&lt;0,001</b>
AKŞ (mg/dl)	91,8±11,2	88,5±9,3	0,909
İnsülin (µIU/ml)	14,2±7,1	10,7±7,2	0,562
HOMA	3,2±1,7	2,3±1,7	<b>0,028</b>
Glukoz/insülin	7,6±2,9	11,6±7,2	<b>0,025</b>
Total Kolesterol (mg/dl)	173,6±22,1	161,8±36,4	0,626
HDL-K. (mg/dl)	43,6±10,4	54±17,9	<b>0,041</b>
LDL-K. (mg/dl)	104,0±18,4	89,5±29,9	0,216
Trigliserid (mg/dl)	114, ±34,2	83,3±39,9	0,059
TSH (µIU/ml)	2,5±1,1	2,2±1,05	0,971
FSH (mIU/ml)	5,7±2,08	5,6±1,4	1,000
LH (mIU/ml)	6,8±6,2	9,4±6,4	<b>0,047</b>
LH/FSH	1,1±0,8	1,6±1,06	0,156
Total Testosteron (ng/dl)	32,9±14,02	34,1±11,07	1,000
Serbest Testosteron (pg/ml)	4,6±5,9	2,4±1,5	0,215
Estradiol (pg/ml)	48,7±42,6	53,5±56,1	0,985
17-OH Progesteron (ng/ml)	2,4±1,3	1,6±0,6	0,329
DHEAS (µg/dl)	279,6±118,4	257,1±87,3	0,986
Prolaktin (ng/ml)	15,1±7,1	15,3±7,4	0,780
Kortizol (µg/dl)	11,9±4,1	14,2±4,6	0,451
ADMA (µmol/L)	0,37±0,07	0,32±0,04	0,205
Visfatin (ng/ml)	14,02±4,7	16,06±6,2	0,143
CRP (mg/dl)	0,6±0,5	0,3±0,5	<b>0,002</b>

PKOS grubunda obez olan ve olmayan olguların ikili karşılaştırmasında bel çevresi ( $p<0,001$ ), kalça çevresi ( $p<0,001$ ), bel/kalça oranı ( $p<0,001$ ), VKİ ( $p<0,001$ ), vücut yağ oranı ( $p<0,001$ ) ve HOMA değeri ( $p=0,028$ ) obez PKOS grubunda daha yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi. HDL-K ( $p=0,041$ ), LH ( $p=0,047$ ) ve glukoz/insülin oranına ( $p=0,025$ ) bakıldığında ise obez olmayan PKOS grubunda daha yüksek olduğu gözlemlendi. CRP düzeyi obez PKOS'lularda obez olmayan PKOS'lulara göre daha yüksek bulundu ( $p=0,002$ ).

Tüm PKOS'lu hasta grubunda, antropometrik, biyokimyasal ve hormonal parametreler ile serum visfatin seviyesi arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve Tablo XIII' de gösterilmiştir

**Tablo-XIII:** PKOS grubunda serum visfatin düzeyinin antropometrik ve biyokimyasal parametrelerle ilişkisi

<b>Değişkenler</b>	<b>r</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	0,039	0,772
Bel (cm)	0,194	0,168
Kalça (cm)	0,101	0,474
Bel/kalça	0,200	0,155
VKI (kg/m <sup>2</sup> )	0,217	0,123
AKŞ (mg/dl)	-0,129	0,333
Total Kolesterol (mg/dl)	-0,007	0,957
HDL-K. (mg/dl)	0,271	<b>0,039</b>
LDL-K. (mg/dl)	-0,068	0,612
Trigliserid (mg/dl)	-0,285	<b>0,030</b>
İnsülin (µIU/ml)	-0,112	0,402
HOMA	0,088	0,513
Glukoz/insülin	-0,311	<b>0,017</b>
FSH (mIU/ml)	-0,069	0,608
LH (mIU/ml)	0,189	0,156
LH/FSH	0,262	<b>0,047</b>
Total Testosteron (ng/dl)	-0,003	0,982
Serbest Testosteron (pg/ml)	-0,058	0,664
ADMA (µmol/L)	0,068	0,631
Vücut yağ oranı (%)	0,248	0,076

PKOS'lu hastalarda serum visfatin düzeyi ile bel çevresi ( $r=0,194$ ,  $p=0,168$ ), kalça çevresi ( $r=0,101$ ,  $p=0,474$ ), bel/kalça oranı ( $r=0,200$ ,  $p=0,155$ ) ve VKİ ( $r=0,217$ ,  $p=0,123$ ) arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Yine hasta grubunda visfatin ile HDL-K ( $r=0,271$ ,  $p=0,039$ ) arasında pozitif doğrusal ilişkisi tespit edildi. Visfatinin trigliserid ile negatif ilişkili olduğu gözlemlendi ( $r=-0,285$ ,  $p=0,030$ ). Visfatin ile ADMA ( $r=0,068$ ,  $p=0,631$ ), insülin ( $r=-0,112$ ,  $p=0,402$ ),

HOMA ( $r=0,088$ ,  $p=0,513$ ) arasında ilişki saptanmadı. Visfatin ile glukoz/insülin oranı arasında negatif yönde doğrusal bir ilişki mevcut idi ( $r=-0,311$ ,  $p=0,017$ ). PKOS'nun biyokimyasal parametrelerinden olan LH/FSH oranı visfatin ile pozitif ilişkili bulundu ( $r=0,262$ ,  $p=0,047$ ). Çalışmamızda visfatin ile vücut yağ oranı arasında da anlamlı ilişki tespit edilmedi ( $r=0,248$ ,  $p=0,076$ ).

PKOS'lu grupta serum ADMA düzeyi ile insülin direnci parametreleri, lipid profili ve CRP arasındaki ilişki incelenmiş ve sonuçlar Tablo XIV'de gösterilmiştir.

**Tablo-XIV:** PKOS grubunda serum ADMA düzeyi ile insülin direnci parametreleri, lipid profili ve CRP arasındaki ilişki

Değişkenler	r	P
AKŞ (mg/dl)	-0,052	0,698
İnsülin ( $\mu$ IU/ml)	0,045	0,735
HOMA	0,015	0,913
Glukoz/insülin	-0,074	0,582
Visfatin (ng/ml)	0,069	0,605
Total Kolesterol (mg/dl)	0,197	0,161
HDL Kolesterol (mg/dl)	0,112	0,429
LDL Kolesterol (mg/dl)	0,348	<b>0,011</b>
Trigliserid (mg/dl)	0,181	0,200
CRP (mg/dl)	0,130	0,359

PKOS'lu olgularda bakılan ADMA düzeyi ile AKŞ ( $r=-0,052$ ,  $p=0,698$ ), insülin düzeyi ( $r=0,045$ ,  $p=0,735$ ), HOMA ( $r=0,015$ ,  $p=0,913$ ), glukoz/insülin oranı ( $r=-0,074$ ,  $p=0,582$ ) ve visfatin düzeyi ( $r=0,069$ ,  $p=0,605$ ) arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. ADMA düzeyi ile LDL kolesterol arasında pozitif yönde

ilişki saptanırken ( $r=0,348$ ,  $p=0,011$ ), total kolesterol ( $r=0,197$ ,  $p=0,161$ ), HDL kolesterol ( $r=0,112$ ,  $p=0,429$ ) ve trigliserid arasında ( $r=0,181$ ,  $p=0,200$ ) ilişki tespit edilmedi. Çalışmamızda ADMA düzeyi ile CRP ( $r=0,130$ ,  $p=0,359$ ) arasında da anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Kontrol grubunda da hasta grubuna benzer olarak visfatin ile ADMA düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $r=0,068$ ,  $p=0,631$ ).

## V. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu kronik anovulasyon, hiperandrojenizm bulguları ve insülin direnci ile karakterize, reproduktif çağıdaki bayanların % 5-10'unda görülen, ileriki dönemlerde tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturan endokrinolojik bir bozukluktur (2,3). PKOS ile ilgili çok çeşitli çalışmalar yapılmış olup bu sayede yol açabileceği metabolik bozukluklar ile ilişkisi ortaya konmuştur.

Çalışmamızda tüm PKOS'lu hastaların bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri ve bel / kalça oranları kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptandı. Yapılan diğer çalışmalar da android tipte yağ dağılımının PKOS'un özelliklerinden olduğunu göstermektedir (169).

Son yıllarda PKOS etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalarda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır (65). Bu nedenle bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direncinin varlığı araştırıldı. HOMA indeksi PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yapılan bir çalışmada da bizim bulgularımıza benzer olarak PKOS grubu ile kontrol grubu arasında insülin direnci açısından istatistiksel fark bulunmamıştır (170). PKOS'lu olguların açlık glukoz/açlık insülin oranları ile kontrol grubunun değerleri arasında da anlamlı farklılık yoktu. İnsülin direnci ile ilgili bulunan bu sonuçların literatürdeki düşünce ile uyumlu olarak PKOS'un heterojen bir hastalık grubu olmasına ve etyolojisinde başka faktörlerin de rol oynamasına bağlı olabileceği düşünüldü. Her ne kadar insülin direnci PKOS etyopatogenezinin kaldırım taşlarından biri olsa da bu durumun insülin direncini tespit etmede kullanılan yöntemlerin farklılığı ile de açıklanabileceğini düşündük. HOMA indeksi açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark tespit edilmemesi, olgular arasında obez olmayan hasta sayılarının daha fazla olmasına da bağlı olabilir. Literatürde bununla ilgili olarak HOMA indeksinin obez PKOS'lu hastalarda insülin direncini tespit etmek için iyi bir



tarama yöntemi olduğu, normal kilolu PKOS'lularda ise uygun bir tarama yöntemi olmadığı öne sürülmüştür (171).

Kontrol ve PKOS'lu olgular ayrı ayrı, VKİ'ne göre gruplandırıldığında obez grubunda insülin direnci parametresi olan HOMA indeksinin beklendiği üzere daha yüksek olduğu görüldü. HOMA ile elde edilen bu sonuçlarla insülin direnci için PKOS'dan ziyade obezitenin daha önemli bir belirleyici olduğu düşünülmüştür.

Son zamanlarda yağ dokusunun sadece depo olarak fonksiyon görmediği, adiponektin ve visfatin gibi adipositokin adını verdiğimiz peptidleri dolaşıma salgılayarak insülin direncini etkileyen endokrin fonksiyonunun da olduğu gösterilmiştir (104). PKOS'lu hastalarda, visfatinin insülin direnci ile ilişkilerini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmıştır (172). Visfatin, fare ve insanlarda visceral yağ dokusundan subkutan yağ dokusuna göre daha fazla salgılanan bir adipositokindir (11). Visfatinin, insüline duyarlı hücrelerde, insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği bulunmuştur (11). Çalışmamızda, obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların serum visfatin düzeyleri, benzer VKİ' ne sahip sağlıklı kontrol grubuna göre belirgin anlamda yüksek tespit edildi. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Chan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da polikistik over sendromu bulunan kadınlarda kontrol grubuna göre serum visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (172). Yine yapılan bir çalışmada PKOS'lularda serum visfatin düzeyleri kontrol grubundan daha yüksektir (175). Kowalska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, çalışmamızın aksine, obez PKOS'lu hastalarda serum visfatin düzeyleri, kontrol grubuyla benzer bulunmuştur (14). Tan ve arkadaşları, fazla kilolu ve obez PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeylerinin, çalışmamıza benzer şekilde kontrol grubundan yüksek olduğunu saptamışlardır (114). Aynı çalışmada plazma visfatin düzeylerine paralel olarak, subkutan ve omental yağ dokusundaki visfatin mRNA ekspresyonunun da kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu gösterilmiştir (114). Sonuç olarak yapılan klinik araştırmalar arasında, PKOS'lulardaki visfatin düzeyi ile ilgili çelişkili sonuçları mevcuttur.

Alt grup analizi yapıldığında obez PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyi obez olmayan PKOS'lu hastalar ile benzer, yine obez kontrol grubunun visfatin düzeyi de obez olmayan kontrol grubu ile benzer saptandı. Obezite ile plazma visfatin düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Haider ve arkadaşları obez insanlarda, normal kilolu kontrollere göre plazma visfatin düzeylerini anlamlı oranda yüksek saptamıştır (177). Pagano ve arkadaşları ise obezlerde plazma visfatin düzeylerinin düşük olduğunu bulmuşlardır (111). Zahorska-Markewicz ve arkadaşları obez kadınlarda plazma visfatin düzeyini yüksek saptamışlardır (174). Çalışmamızın sonucu visfatin düzeylerinin obeziteden çok PKOS olup olmaması ile ilişkili olduğunu, PKOS olmasının visfatin düzeyini arttırdığını düşündürmüştür. Ayrıca çalışmamızda tüm PKOS'lu hasta grubu ele alındığında, visfatin düzeyinin; VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel/kalça oranı ve vücut yağ oranı ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda ise visfatinin VKİ, bel çevresi ve bel/kalça oranı ile ilişkisi çelişkilidir. Bizim bulgularımızla benzer olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada PKOS'lularda visfatin ile VKİ arasında ilişki bulunmamışken, visfatin ile sadece bel çevresi arasında pozitif yönde ilişki saptanmıştır (179). Chan ve ark. yaptığı bir çalışmada ise PKOS'lu grupta visfatin ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanmışken, kontrol grubunda bu ilişki görülmemiştir (173).

Daha önce yapılan bazı çalışmalarda, PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114,14). Araştırmamızda, bu çalışmaların aksine, tüm PKOS'lu hasta grubunda plazma visfatin düzeyinin açlık insülin düzeyi ve HOMA ile ilişkisinin olmadığı saptandı. Çalışmamızda visfatinin glukoz/insülin oranı ile negatif ilişkisi olduğu bulundu. Visfatinin, insülin direnci ile olan ilişkisini inceleyen diğer çalışmalar arasında da çelişkili sonuçlar vardır. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak Panidis ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda, plazma visfatin düzeyi ile insülin direnci göstergeleri arasında anlamlı ilişki tespit etmemişlerdir (175). Tip 2 DM'ta plazma visfatin düzeyinin arttığını ve visfatinin insülin direnci ile ilişkisinin olduğunu ileri süren çalışmalar olmakla beraber, visfatin düzeyinin değişmediğini

ileri süren çalışmalar da mevcuttur (112,180). Doğru ve ark.'nın yeni teşhis edilmiş tip 2 diyabet olgularında yaptıkları çalışmada, diyabetik grupta kontrol grubuna göre visfatin düzeyleri yüksek bulunmuştur (181). Aynı çalışmada visfatin düzeylerinin VKİ, kan basıncı, insülin, kan şekeri, lipid parametreleri ve HOMA ile korelasyonu bulunmamıştır (181).

Sonuç olarak, günümüzde halen PKOS ve Tip 2 DM gibi insülin direnci durumlarında plazma visfatin düzeylerindeki değişikliklerin insülin direnci ile olan ilişkisi netlik kazanmamıştır. Ayrıca çalışmamızda insülin direncinin iki farklı göstergesi olan HOMA ve glukoz/insülin oranı bakılmış ve her ikisi ile visfatin açısından farklı ilişki bulunmuştur. Bu da visfatinin insülin direnci ile ilişkisini tam olarak değerlendiremememize yol açmıştır.

PKOS'lu hastalarda yapılan bazı çalışmalarda plazma visfatin düzeyinin, hiperandrojenizm göstergeleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,175,176). Bizim çalışmamızda ise serum visfatin düzeyinin LH/FSH oranı ile pozitif ilişkili olduğu saptanırken, total testosteron ve serbest testosteron ile ilişkisi gösterilememiştir.

PKOS'na sahip kadınlar sıklıkla kardiyovasküler risk faktörü olan anormal lipid profiline sahiptirler (3). Bu yüzden biz de çalışmaya katılan tüm olguların ayrıntılı lipid profiline baktık. Çalışmamızda PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerine bakıldığında bu parametreler PKOS'lularda yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. HDL kolesterol seviyesi ise kontrol grubunda PKOS'lulara göre istatistiksel olarak daha yüksek idi. Ahmed M. ve arkadaşları 50 PKOS'lu ve 40 sağlıklı grup arasında yaptığı bir çalışmada total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid seviyelerini PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlardır (184). Diamanti ve arkadaşları ise PKOS'lularla kontrol grubu arasında total kolesterol ve HDL kolesterol seviyeleri açısından fark tespit etmemişlerdir (6). Çalışmamızda PKOS'lular ve kontrol grubu kendi içinde incelendiğinde obez olmayanlarda HDL kolesterol seviyeleri obez olanlara göre daha yüksekti. Çalışmamızda ayrıca serum visfatin ile trigliserid düzeyleri

arasında negatif ilişki saptanırken, visfatin ile HDL kolesterol arasında pozitif yönde doğrusal ilişki tespit edildi. LDL kolesterol ile visfatinin anlamlı bir ilişkisi saptanmadı. Yapılan bir çalışmada, metabolik sendromlu kadın hastalarda, serum visfatin düzeyleri ile LDL kolesterol arasında negatif bir ilişki saptanırken, çalışmamızda olduğu gibi HDL kolesterol arasında ise pozitif ilişki saptanmıştır (182). Aynı çalışmada serum visfatin ile trigliserid düzeyleri arasında ise anlamlı ilişki bulunmamıştır (182). Gen ve arkadaşları, visfatinin PKOS'lu hastalarda kolesterol homeostazında rolü olabileceğini ileri sürmüşler ve bu düşüncelerini normal kilolu PKOS'lu hastalarda plazma visfatin düzeyleri ile HDL kolesterol arasında pozitif bir ilişki saptayarak kanıtlamışlardır (176). Smith ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada visfatinin, HDL kolesterol ve apolipoprotein A1 düzeyi ile pozitif doğrusal ilişkisinin olduğu gösterilmiştir (183).

Kronik inflamasyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde anahtar role sahiptir. İnflamasyonun metabolik sendromla da yakın ilişkili olduğu literatürde sunulmaktadır (185). İnflamasyon parametrelerinin PKOS ile ilişkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur (186). Biz de çalışmamızda bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeylerini tüm olgularda inceledik. Literatürle uyumlu olarak CRP düzeylerinin PKOS'lu grupta kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Yapılan bir çalışmada PKOS grubunda CRP düzeylerinin yüksek bulunduğu ve metformin tedavisi sonrasında bu değerlerde gerileme olduğu bulunmuştur (187). Tarkun ve arkadaşları 37 PKOS'lu ve 20 sağlıklı olguyu dahil ederek yaptıkları bir çalışmada PKOS'lu olgularda endotelial disfonksiyon ve yüksek CRP düzeylerinin KVH gelişiminde önemli rol alacağını belirtmişlerdir (188).

Kardiyovasküler lezyonların erken dönem işaretlerinden birisi olan endotel disfonksiyonu, PKOS'un en önemli komponentlerindedir (158,160). PKOS'ta, aterosklerozisin ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde, insülin direncinin anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (159,162). Paradisi ve arkadaşlarının çalışmasında, PKOS'lu kadınlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun % 50 oranında azaldığı ve PKOS'ta insülinin vazodilatatör aktivitesinin belirgin bir

şekilde bozulduğu bildirilmiştir (189). Benzer şekilde, Kravariti ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda endotel fonksiyonlarının belirgin olarak bozulduğunu göstermişler ve bu durumdan insülin direnci ile hiperandrojeneminin sorumlu olabileceğini savunmuşlardır (190).

Biz çalışmamızda endotel disfonksiyonu göstergesi olarak olgularımızda serum ADMA düzeylerine baktık. PKOS'lu grup ile kontrol grubu arasında ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark bulmadık. Tüm vakalar içinde obez olan ve olmayan olguları karşılaştırdığımızda da ADMA seviyelerini benzer bulduk. Yine literatürde ADMA düzeyini inceleyen çeşitli çalışmalar olmakla birlikte bunlar arasında çok farklı sonuçlar yer almaktadır. Bizim bulgularımıza benzer olarak bazı çalışmalarda PKOS'u olan yetişkinlerde kontrol grubundan farksız ADMA düzeyleri saptanmıştır (167,191). Bizim bulgularımızın aksine Heutling ve arkadaşları ise PKOS grubunda ADMA düzeylerini kontrol grubuna göre artmış olarak bulmuştur (192). Başka bir çalışmada da PKOS'lularda yüksek saptanan ADMA düzeyinin oral kontraseptif tedavi ile insülin direncinden bağımsız olarak azaldığı bildirilmiştir (167). Ozgurtas ve arkadaşları PKOS'lularda sağlıklı kontrol grubuna göre ADMA düzeylerini yüksek bulmuşlar ve 3 aylık metformin ve oral kontraseptif tedavi ile ADMA seviyelerinin gerilediğini çalışmasında belirtmişlerdir (166). Çalışmamızdaki sonuçların değişikliğinin, örnekleri oluşturan olguların içinde ırk, eşlik eden diğer hastalıklar, beslenme ve yaş grupları yönünden farklılıklar olmasına bağlı olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda ADMA düzeyi ile insülin direnci parametreleri arasında anlamlı ilişki bulmadık. Bizim bulgularımıza benzer olarak ülkemizde yapılan bir çalışmada plazma ADMA, NO seviyeleri ile arginin/ADMA oranının PKOS'lu ve sağlıklı kontrol grubunda benzer olduğu bildirilmekle birlikte PKOS'lularda ADMA seviyelerinin hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisi olmadığı saptanmıştır (193). ADMA düzeyi ile lipid profilini karşılaştırdığımızda ise serum ADMA seviyesinin LDL kolesterol ile pozitif ilişkili olduğunu bulduk. Ancak ADMA düzeyi ile total kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid arasında bir ilişki

saptamadık. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu adölesan kızlarda ADMA seviyesi ile lipid parametreleri arasında ilişki olmadığı rapor edilmiştir (167). Yine başka bir çalışmada da ADMA düzeyi ile trigliserid ve HDL kolesterol arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (192). Ayrıca çalışmamızda ADMA seviyesi ile CRP arasında da anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Çalışmamızın sonucunda, PKOS'lu olgularda serum visfatin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu ve obezitenin visfatin düzeyleri ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ancak obez PKOS'lu hastalarda insülin direncinin, obez olmayan PKOS'lu hastalara göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre PKOS'da değişmediği ve hiçbir antropometrik ve metabolik parametre ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. PKOS' da arttığı görülen visfatin düzeylerinin ise HDL kolesterol ile pozitif, trigliserid düzeyleri ile negatif yönde ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yine serum visfatin düzeyi ile HOMA arasında ilişki saptanmamışken, visfatin seviyesinin glukoz/insülin oranı ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Sonuç olarak PKOS'lu hastalarda obez olsun ya da olmasın insülin direnci ile endotel disfonksiyonu arasında ilişki bulunamamıştır. Ayrıca serum visfatin düzeyinin PKOS'lu olgularda öneminin ortaya konması için daha geniş örnekleme, direkt ölçüm metodlarının kullanıldığı ve tedaviye yanıtın değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VI. SONUÇ

- 1) Tüm PKOS'lu hastaların bel çevresi, kalça çevresi ölçümleri ve bel / kalça oranları kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır.
- 2) Polikistik over sendromu olan olgularda sağlıklı kontrol grubuna göre serum visfatin düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.
- 3) Obez PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyi obez olmayan PKOS'lu hastalar ile benzer, yine obez kontrol grubunun visfatin düzeyi de obez olmayan kontrol grubu ile benzer bulunmuştur.
- 4) Tüm PKOS'lu hasta grubunda plazma visfatin düzeyinin HOMA ile ilişkisinin olmadığı, glukoz/insülin oranı ile negatif ilişkisi olduğu görülmüştür.
- 5) Hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında HOMA değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.
- 6) PKOS'lu olgular ve kontrol grubu ayrı ayrı, VKİ'ne göre gruplandırıldığında obez grubunda insülin direnci parametresi olan HOMA indeksinin daha yüksek olduğu görülmüştür.
- 7) PKOS'lu hastalar ile benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kadınlar arasında serum ADMA düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır.
- 8) PKOS'u olan bireylerde görülen serum visfatin yüksekliğinin serum ADMA düzeyleri ile ilişkisinin olmadığı saptanmıştır.
- 9) PKOS'lu hastalarda serum visfatin yüksekliğinin insülin direncinin bir nedeni mi, yoksa kompensatuvar bir mekanizma mı olduğuna dair ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

## VII. ÖZET

**Amaç:** Visfatin, obezite, insülin direnci ve inflamasyonda rol oynayan yeni bir adipositokindir. Önceki çalışmalarda polikistik over sendromlu (PKOS) olgularda vücut kitle indeksinin serum visfatin düzeyleri ile ilişkili olduğuna dair çelişkili sonuçlar vardır. Bu çalışma ile hem obez hem de obez olmayan PKOS olgularında endotel disfonksiyonu ile serum visfatin düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışma 13'ü obez, 45'i obez olmayan 58 PKOS hastası ile yaş uyumlu 13 obez ve 45 obez olmayan sağlıklı gönüllü ile yapılmıştır. Bütün olguların menstrüasyonunun 2-5. günlerinde alınan serum örneklerinden, açlık kan şekeri, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, prolaktin, TSH, total testosteron, 17 OH progesteron, serbest testosteron, DHEAS, lipid profili, biyokimyasal değerleri ile serum visfatin, ADMA ve CRP düzeylerinin ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** Hem obez hem de obez olmayan PKOS'lu olgularda serum visfatin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğu ve obezitenin visfatin düzeyleri ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Ancak obez PKOS'lu hastalarda insülin direncinin, obez olmayan PKOS'lu hastalara göre anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Serum ADMA düzeylerinin kontrol grubuna göre PKOS'da değişmediği ve hiçbir antropometrik ve metabolik parametre ile ilişkili olmadığı saptanmıştır. Serum visfatin düzeylerinin ise HDL kolesterol ile pozitif, trigliserid düzeyleri ile negatif yönde ilişki gösterdiği bulunmuştur. Yine serum visfatin düzeyi ile HOMA arasında ilişki saptanmamışken, visfatin seviyesinin glukoz/insülin oranı ile negatif ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

**Sonuç:** PKOS'lu hastalarda obez olsun ya da olmasın endotel disfonksiyonu ile insülin direnci ve serum visfatin değerleri arasında ilişki bulunamamıştır. PKOS'lu hastalarda serum visfatin yüksekliğinin insülin direncinin bir nedeni mi, yoksa kompanse edilebilir bir mekanizma mı olduğu ve PKOS'lu olgularda öneminin ortaya konması için daha geniş örnekleme ve direkt ölçüm metodlarının kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## VIII. SUMMARY

**Objective:** Visfatin is a new adipocytokine, which has a role in obesity, insulin resistance and inflammation. It is controversial in previous studies that body mass index may be related with serum visfatin levels in polycystic ovary syndrome (PCOS). This study was performed to investigate the relation between endothelial dysfunction and serum visfatin levels and insulin resistance among both obese and nonobese patients with PCOS.

**Material and Method:** The study was performed on 58 patients with PCOS, of whom 13 were obese and 45 were non-obese, and age matched 13 obese and 39 non-obese healthy volunteer women. Fasting blood glucose, fasting insulin, FSH, LH, estradiol, prolactin, TSH, total testosterone, 17 OH progesteron, free testosterone, DHEAS, lipid profile, biochemical parameters, serum visfatin, ADMA and CRP levels were measured in the blood samples of all subjects between the second and the fifth days of the menstrual cycle.

**Results:** Serum visfatin levels were found to be higher in both obese and nonobese PCOS patients than the healthy volunteers and not related with obesity. But, in obese PCOS patients insulin resistance was higher than nonobese PCOS patients. Serum ADMA level didn't differ among PCOS patients compared to control group and wasn't related with any antropometric and metabolic parameter. Serum visfatin level was positively correlated with serum HDL cholesterol, but negatively correlated with serum TG levels. Besidez, although there wasn't any relation between serum visfatin level and HOMA, there was a negative correlation between visfatin level glucose/insulin ratio.

**Conclusion:** In patients diagnosed as PCOS, either obese or non-obese, endothelial dysfunction found to be not related with insulin resistance and serum visfatin levels. Further studies, performed in larger populations using direct measurement methods, are needed in order to show that high visfatin levels may result in insulin resistance or may be a compensatory mechanism, and in order to investigate the importance of visfatin in PCOS.

## IX. KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005;352:1223-1236.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3078-3082.
3. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(6):481–486.
4. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095–1105.
5. Cooke JP. ADMA: its role in vascular disease. *Vasc Med.* 2005;10:S11-17.
6. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006 Oct;36(10):691-7
7. Boger R.H., Bode-Boger S.M., “Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases”, *Semin. Thromb. Hemost.* 2000; 26(5): 539-545.
8. Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clinical Science* 2009;116: 761-770.
9. Bee K Tan, Jing Chen, Janet E Digby, Stephen D Keay, C Richard Kennedy and Harpal S Randeva. Increased Visfatin, mRNA and Protein Levels in Adipose Tissue and Adipocytes in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , 2006;91(12):5022-5028.
10. Ronti T, Lupattelli G and Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology* 2006;64:355-365.
11. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, et al. Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-430.
12. Rania Sayed Abd ElBaki, Tahany Abd E L Moneim. Study of serum visfatin in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Society for Endocrinology BES* 2010.

13. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertility and Sterility* Jan 2010;93(1): 184-191.
14. Kowalska I, Strackowski M, Nikolajuk A, et al. Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2007;22:1824-1829.
15. Dimitrios Panidis, Dimitrios Farmakiotis, David Rousso, Ilias Katsikis, Dimitrios Delkos, Athanasia Piouka, Spiros Gerou and Evanthia Diamanti-Kandarakis. Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome *European Journal of Internal Medicine* Volume 19, Issue 6, October 2008;406-412 .
16. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
17. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86: 51-64.
18. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-191.
19. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-1215.
20. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-742.
21. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
22. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1989; 31:87–120.
23. Adams J, Poison DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirshutism. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1986;293:355-359.

24. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967.
25. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-272.
26. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004; 60:1-28.
27. Venturoli S, Porcu E, Fabbri R, et al. Episodic pulsatile secretion of FSH, LH, prolactin, estradiol, estrone, and LH circadian variations in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988;28:93-107.
28. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2343-2349.
29. 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. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:10619-10623.
30. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53:785-791.
31. 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.
32. 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.
33. Stewart PM, Shackleton CH, Beastall GH, et al. 5 $\alpha$ -Reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1990;335:431-433.
34. 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.
35. 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.

36. 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.
37. Scott M. Grundy, MD, PhD, Chair; James I. Cleeman, MD, Co-Chair; Stephen R. Daniels, MD, PhD; *Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome*. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
38. Himsworth H.P. Management of Diabetes Mellitus. *The British Medical Journal* 1936;25 July: 188-190.
39. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
40. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38: 1165- 1169.
41. 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.
42. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 2003;24: 633-667.
43. 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.
44. Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:557-583.
45. Dunaif, A. Insulinresistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997;118(6):774-800.
46. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-939.

47. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-531.
48. Schinner S, Scherbaum WA, Bornstein SR, et al. Molecular mechanism of insulin resistance. *Diabet Med* 2005;22: 674-682.
49. Mlinar B, Marc J, Janez A, et al. Molecular mechanism of insulin resistance and associated disease. *Clinica Chemica Acta* 2007;375:20-35.
50. Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm metodları. Ed. Yenigün M., Her yönüyle diabetes mellitus. 2. Basım, Nobel tıp kitapevi, İstanbul, 2001, s.839-852.
51. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
52. Çırak F, Gülekli B. Polikistik Over Sendromu Prevelansı ve Tanısı. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2007;3:1-5.
53. Task force on the phenotype of the polycystic ovary syndrome of the Androgen Excess Society. Position statement: The Androgen Excess Society evidence-based criteria for defining the polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:9237–9245.
54. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:671–683.
55. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815–830.
56. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:2571–2579.
57. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 21:1440–1447.
58. Uno H. Biology of hair growth. *Semin Reprod Endocrinol* 1986;4:131-41.
59. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME: Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000;21:347-362.

60. Carmina E, Koyoma T, Chang L, et al. Does ethnicity influence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:1807-1812.
61. 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 (PCOS). *Hum. Reprod.* 2004; 19:41–47.
62. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18:737–754.
63. 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.
64. 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;91:4237-4245.
65. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS: Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1082-1089.
66. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P: Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001;75:46-52.
67. Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ: Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril* 1993;59:583-586.
68. Hud JA, Jr., Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD, Jr.: Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992;128:941-944.
69. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL, Matteson D, Rowe JW: Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin-resistant state distinct from the type A and B syndromes. *Diabetes* 1985;34:101-107.

70. Stuart CA, Peters EJ, Prince MJ, Richards G, Cavallo A, Meyer WJ. Insulin resistance with acanthosis nigricans: the roles of obesity and androgen excess. *Metabolism* 1986;35:197-205.
71. 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;73:811-817.
72. 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;82:2248-2256.
73. Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1988;1:870-872.
74. Farguhan CM, Birdsall M, Manning P. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gyneacol* 1994;34:67-72.
75. Dunaif A: Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006;86:13-14.
76. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA: Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
77. Cibula D, Cifkova R, Fanta M. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-789.
78. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999;22: 141-146.
79. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84:165–169.



80. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75:177-184.
81. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocr Rev* 2003; 24:302-312.
82. Taylor AE. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:94-100.
83. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol.* 2004;56:27-39.
84. Vrbikova J, Cifkova R, Jirkovska A, et al. Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:980-984.
85. Ann E. Taylor. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. *Am J Obstet Gynecol* 1998:179;94-100.
86. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9:505-510.
87. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-2421.
88. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:581-586.
89. Lane DE. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstetrical and Gynecological Survey* 2006;61:125-135.
90. Altuntaş Y. İnsülin direncinde tanı testleri. *Klinik Aktüel Tıp metabolik sendrom özel sayısı.* İstanbul, Mayıs 2005:12-18.
91. 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;28:412–419.

92. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, et al. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 144-147.

93. Kabalak T., “Endokrinoloji El Kitabı 4. Basım”, Kabalak T, Yılmaz C, Tüzün M, İzmir, 2004:759-780.

94. WHO. “Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic: report of a WHO Consultation on Obesity”, Geneva. World Health Organization (1997).

95. Jeffrey S.Flier. Obezite. ‘Harrison’s Principles of Internal Medicine 15 TH Edition’, McGraw Hill, Braun E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, New York, 2001:479-486.

96. Legato MJ., “Gender-specific aspects of obesity”, *Int J Fertil Womens Med.* 1997;42:184-197.

97. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:137-145.

98. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Review: development origin of polycystic ovary syndrome- a hypothesis. *Journal of Endocrinology* 2002;174:1-5.

99. 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.

100. Pasquali R, Casimirri F, Balestra V, Flaminia 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.

101. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S: Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65:137-145.

102. Freedman DS, Jacobsen SJ, Barboriak JJ, Sobocinski KA, Anderson AJ, Kissebah AH, Sasse EA, Gruchow HW: Body fat distribution and male/female differences in lipids and lipoproteins. *Circulation* 1990;81:1498-1506.

103. 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.
104. Kershaw E and Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-2556.
105. 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.
106. Kralisch S, Klein J, Lossner U, et al. Hormonal regulation of the adipocytokine visfatin in 3T3L1 adipocyte. *Journal of Endocrinology* 2005;185:1-8.
107. Haider DG, Schaller G, Kapiotis S, et al. The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin. *Diabetologia* 2006;49:1909-1914.
108. MacLaren R, Cui W, Cianflone K. Visfatin expression is hormonally regulated by metabolic and sex hormone in 3T3-L1 pre-adipocyte and adipocyte. *Diabetes Obesity and Metabolism*. 2006;0:1-8.
109. Choi KC, Ryu OH, Lee KW, et al. Effects of PPAR  $\alpha$  and  $\gamma$  agonist on the expression of visfatin, adiponectin, and TNF  $\alpha$  in visceral fat of OLETF rats. *Biochemical and Biophysical Research Communication* 2005;336:747-753.
110. Hammarstedt A, Pihlajamaki J, Rotter Sopsakis V, et al. Visfatin is an adipokine, but it is not regulated by thiazolidinediones. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:28-30.
111. Pagano C, Pilon C, Olivieri M, et al. Reduced plasma visfatin/pre Bcell colony enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3165-3170.
112. Chen MP, Chung FM, Chang DM, et al. Elevated plasma level of visfatin/pre B-cell enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:295-299.
113. Lopez-Bermejo A, Chico-Julia B, Fernandez-Balsells M, et al. Serum visfatin increases with progressive b-cell deterioration. *Diabetes* 2006;55:2871-2875.

114. Tan BK, Chen J, Digby JE, et al. Increased visfatin mRNA and protein levels in adipose tissue and adipocyte in women with polycystic ovary syndrome: Parallel increase in plasma visfatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:5022-5028.
115. Li L., Li G. Yang Q., Tang Y., Yang M., Li K.. Changes and Relations of Circulating Visfatin, Apelin, and Resistin Levels in Normal, Impaired Glucose Tolerance, and Type 2 Diabetic Subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544–548.
116. Sowinski KM, American College of Clinical Pharmacy 2000 Annual Meeting, California—November 5-8 2000.
117. Calles- Escandon J, Cipolla M. Diabetes and endothelial dysfunction. *Endoc Rev*, 2001; 22: 36-52.
118. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am CollCardiol* 1999;34;631-638
119. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol* 2003;196: 430-443.
120. Shalaby F, Rossant J, Yamaguchi TP, Gertsenstein M, Wu XF, Breitman ML, Schuh AC. Failure of blood-island formation and vasculogenesis in flk-1-deficient mice. *Nature* 1995; 376: 62-66.
121. Braunwald Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular medicine. 6 th Edition. Chapter 30 page 996-999.
122. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135- 1143.
123. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, Pober JS, Wick TM, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91:3527-3561.
124. Schini VB, Vanhoutte PM. Endothelium-derived vasoactive factors. In *Trombosis and Hemorrhage*. Ed: J Loscal 20, I Schafer Blackwell Scientific Publications, Oxford.1994: 349-367.
125. Stemerman MB, Colton C, Morell E. Perturbations of the endothelium. In *Progress in Hemostasis and Thrombosis* Ed:T.H.Spact. 1984: 289-324.
126. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cell in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature* 1980;228:373-376.

127. Şan M. Yaşamın Gizli Gücü Endotel ve Sistemlerimiz. Printaş Basım A.Ş. İstanbul 2005:2-306.
128. Landmesser U, Drexler H. The clinical significance of endothelial dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 2005;20:547-551.
129. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
130. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrangé D, Creager MA, Selwyn AP, Ganz P. Systemic Nature of Endothelial Dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71B-74B.
131. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Role of Oxidants, Nitric Oxide and Asymmetric Dimethylarginine in Endothelial Function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;13(4):279-297.
132. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 193-201.
133. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-254.
134. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-159.
135. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109: 27-32.
136. Ross R. Atherosclerosis; an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999; 340:115–126.
137. Kinlay S, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in coronary artery disease and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1997;80:11-16.
138. Loscalzo J. Nitric oxide and vascular disease. *N Engl J Med* 1995;333:251-253.
139. Lüscher TF. Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J Myocard Ischemia* 7,1995 (suppl:1): 515-520.

140. American Heart Association. AHA special report. Cardiovascular diseases and stroke in African-American and other racial minorities in United States. *Circulation* 1991;83:1462- 1480.
141. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology , biochemistry, pharmacology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994;46:325-415.
142. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992: 340; 1111-1115.
143. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlagger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. *Circulation*, 1991: 83; 391-401.
144. Creager MA, Cooke JP, Mendehlson ME. Impaired vasodilatation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest*, 1990: 86; 228-234.
145. Oliver JJ, Webb DJ. Non-invasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003: 23; 554-566.
146. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572-576.
147. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of NG, NG-, and NG, N<sup>g</sup>-dimethyl-arginine, N-mono, di,and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl-, and galactosyl-  $\alpha$ -hydroxylysine from human urine. *J Biol Chem* 1970; 245: 5751-5758.
148. Kimoto M, Tsuji H, Ogawa T, Sasaoka K. Detection of NG NG dimethylarginine dimethylaminohydrolase in the nitric oxide generating systems of rats using monoclonal antibody. *Arch Biochem Biophys* 1993; 300: 657-662.
149. Vallance P, Leone A, Calver A, et al. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20: 60-62.
150. Endemann DH, Schiffrin E: Endothelial Dysfunction. *J Am Soc. Nephrol.* 2004;15:1983-1992.
151. Vallance P, Leiper J. Cardiovascular biology of asymmetric dimethylarginine: dimethylarginine dimethylaminohydrolase pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1023-1030.

152. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-2037.
153. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Purification and properties of a new enzyme. NG,NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase from rat kidney. *J Biol Chem* 1989; 264: 10205-10209.
154. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Dimethylarginine: pyruvate aminotransferase in rats. Purification, properties, and identify with alanine: glyoxylate aminotransferase 2. *J Biol Chem* 1990; 265: 20938-20945.
155. Wilcken DE, Sim AS, Wang J, Wang XL. Asymmetric dimethyl arginine (ADMA) in vascular, renal and hepatic disease and the regulatory role of L-arginine on its metabolism. *Mol Genet Metab.* 2007;91:309-317.
156. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: The Über marker ? *Circulation* 2004; 109: 1813-1818.
157. Berger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Altern Med Rev* 2005; 10: 14-23.
158. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-4593.
159. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356.e1-6.
160. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-4673.
161. Moro MA, Russel RJ, Celtek S, et al. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 1480-1485.
162. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 576-580.
163. Järvinen HY. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin End&Met* 2003; 17: 411-430.

164. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-1179.
165. Chen YL, Messina EJ. Dilation of isolated skeletal muscle arterioles by insulin is endothelium dependent and nitric oxide mediated. *Am J Physiol* 1996; 270: 2120-2124.
166. Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, et al. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis*. 2008 Oct;200(2):336-344.
167. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 129-134.
168. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, et al. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2008;196: 958-965.
169. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
170. Jongwutiwes T, Lertvikool S. Serum visfatin in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, August 2009; 25(8): 536-542.
171. Amador N, Espinoza G, Guizar JM. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin*. 2001 Sep-Oct; 53(5): 407-412.
172. Chan TF, Chen YL, Chen HH. Increased plasma visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007 Aug;88(2): 401-405.
173. Chan TF, Chen YL, Lee CH, et al. Decreased plasma visfatin concentration in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:364-367.



174. Zahorska-Markiewicz B, Olszanecka-Glinianowicz M, Janowska J, et al. Serum concentration of visfatin in obese women. *Metabolism Clinical and Experimental* 2007;56:1131-1134.
175. Panidis D, Farmakiotis D, Rousso 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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;54:2911-2916.
179. Ozkaya M, Cakal E, Ustun Y, et al. Effect of metformin on serum visfatin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2010; 93(3); 880-884.
180. Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, et al. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Metabolsim* 2007;56:451-458.
181. Dogru T, Sonmez A, Tascı I, Bozoglu E, Yilmaz MI, Genc H, Erdem G, Gok M, Bingol N, Kilic S, Ozgurtas T, Bingol S. Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Apr;76(1):24-29.
182. 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.
183. Smith J, Al-Amri M, Sniderman A, Cianflone K. Visfatin concentration in Asian Indians is correlated with high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2006;65(5):667-672.

184. Mohamadin Ahmed M, Habib F, Al-Saggaf A. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Ann Saudi Med* 2010;30(4):278-283.
185. Ford ES. The metabolic syndrome and C-reactive protein, fibrinogen, and leukocyte count: from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis*. 2003;168(2):351-358.
186. Giallauria F, Orio F, Lombardi G, Colao A, Vigorito C, Tafuri MG. Relationship between heart rate recovery and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *Ovarian Res*. 2009; 2:2-3.
187. Velija-Asimi Z. C-reactive protein in obese PCOS women and the effect of metformin therapy. *Bosn J Basic Med Sci*. 2007 Feb;7(1):90-93.
188. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(11):5592-5596.
189. Giancarlo Paradisi, MD; Helmut O. Steinberg, MD. Polycystic Ovary Syndrome Is Associated With Endothelial Dysfunction. *Circulation*. 2001;103:1410-1415.
190. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5088-95.
191. Soyman Z, Noyan V, Tulmac M, Yucel A, Sagsoz N, Bayrak T, Bayrak A, Cakir E Serum paraoxonase 1 activity, asymmetric dimethylarginine levels, and brachial artery flow-mediated dilatation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011 Mar 1;95(3):1067-1072.
192. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jan;93(1):82-90.
193. Turkcuoglu I, Engin-Üstün Y, et al. Evaluation of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide levels and associated independent variables in

obese and lean patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology* 2010; Aug 9. [Epub ahead of print].