

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ BİLİMLER
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İNFLAMATUAR VE LOKAL
ENDOTELİAL FAKTÖRLER ARASI İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Songül KÖSE

AFYONKARAHİSAR 2006

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
CERRAHİ BİLİMLER
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
İNSÜLİN DİRENCİ İLE İNFLAMATUAR VE LOKAL
ENDOTELİAL FAKTÖRLER ARASI İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. SONGÜL KÖSE

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. MEHMET YILMAZER**

AFYONKARAHİSAR 2006

I - GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6'sında görülen heterojen yapıda bir hastalıktır. Santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bezler ve ekstraplandular dokuları etkiler.

Kronik anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır.

Etiyopatogenezinde insülin direnci sonucu ortaya çıkan hiperinsülinizmin teka hücrelerinde androjen sentezini artırarak, ovarian steroidogenezi doğrudan etkilediği bilinmektedir. Aterojenik hormon olan insülinin, potent bir angiogenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörün (VEGF), overin teka hücreleri ve stromasında yapımını arttırdığı tespit edilmiştir. VEGF'nin ovarian folikülogeneziste kritik bir etkisi olan vasküler permeabilitenin regülasyonunda ve siklik endometrial angiogeneziste rol oynadığı düşünülmektedir.

Serum inflamatuvar markerlerin kardiyovasküler hastalık ve aterosklerotik değişikliklerin prediktörü olarak kullanımı geçen yıllar boyunca artmıştır. Kronik inflamatuvar reaksiyonun insülin rezistansının patogenezinde rol aldığı ileri sürülmektedir. C-Reaktif protein (CRP), inflamasyon göstergesi olan, dolaşımdaki sitokin fonksiyonlarını yansıtan bir proteindir. Aterosklerozun her aşamasında inflamasyon vardır. Dolayısı ile bu inflamatuvar değişikliklerin PKOS'da ortaya çıkması muhtemel aterosklerotik değişikliklerin bir parametresi olarak kullanımı gündeme gelebilir.

Adiponektin, adipoz dokudan spesifik olarak salınan, endotel hücrelerine anti-aterosklerotik etkisi gösterilen bir proteindir. Klinik çalışmalar da plazma adiponektin düzeyi ile obezite, triaçilgliserol seviyesi arasında ilişki olduğu, tip 2 diabetes ve koroner arter hastalığında daha düşük saptandığı, hipoadiponektinemi düzeyi ile hiperinsülinemi ve insülin direnci arasında çok daha yakından bir ilişkili olduğu gösterilmiştir. PKOS tanısı alan hastaların yaklaşık yarısında insülin direnci mevcuttur ve bu hastalarda ileride gelişmesi muhtemel tip 2 diabetes mellitus riski normal kadınlara göre daha fazladır. Bizim araştırmamızda PKOS kadınlarda adiponektin düzeyinin belirlenmesi ve insülin direncinin tespit edildiği hastalarda da bununla olan ilişkisinin incelenmesi ve PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler riskin saptanması açısından bir parametre olarak kullanımı gündeme gelebilir.

İnsülin; endotel hücrelerinin nitrik oksit (NO) üretimini uyararak, endotel hasarı sonucu gelişen birçok aterosklerotik olayı inhibe eder. Hiperinsülinemide sempatik sinir sistemi aktivitesi ve renal sodyum geri emilimi artar; insülinle NO ilişkisi olumsuz yönde değişir ve hipertansiyon gelişme riski ortaya çıkar. PKOS'lu hastalarda insülin direncinin bir sonucu olarak görülen hiperinsülineminin etkisiyle gelişebilecek hipertansiyon riskini öngörmek amacıyla insülin ile nitrik oksit düzeyleri arasındaki ilişkinin saptanması faydalı olacaktır.

Araştırmada PKOS'lu kadınlarda var olduğu bilinen insülin direncinin, inflamatuvar markerler ve lokal endotelial faktörler arası ilişkisinin olup olmadığı, varsa en fazla etkilenen parametrenin saptanması, hastalığın uzun dönem risklerinde öngörülebilir faktörlerin saptanmasını amaçladık.

II - GENEL BİLGİLER

2.1.TANIM

Polikistik over sendromu (PKOS), santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraplanduler dokular arasındaki; reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen kronik seyreden, gelecekte yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen hastalıklara da zemin hazırlayan kompleks bir hastalıktır (1). PKOS'u hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmekte olan heterojen yapıda bir hastalıktır (2, 3).

2.2.TARİHÇE:

İlk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanan sendromda, araştırmacılar tarafından amenoreik, obez, hirsutizmi ve kistik overleri olan 7 polikistik overli kadına bilateral ovaryan wedge (kama) rezeksiyonu yapılmış. Ovulatuvar siklusu geri döndüğünü ve wedge rezeksiyonun hastalık tedavisinde uygun bir yöntem olduğunu yayınlamışlardır (4). Bu ilk tariften dolayı bu şekilde etkilenmiş kadınların tanımlanmasında literatürde Stein-Leventhal Sendromu terimi de kullanılmıştır.

Stein ve Leventhal 4'ü obez olmak üzere çalışmaya aldığı 7 polikistik overli tanımladıkları olgulara, wedge rezeksiyonu ile her overin yarısı ile $\frac{3}{4}$ 'ne yakını çıkarılarak, overlerin normalden 2-4 kat büyük olduğu, ovaryan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye olduğunu ve rezeksiyon sonrası 7 hastanın hepsinin regüler menslerini tekrar kazandığı, bu hastalardan ikisinin gebe kaldığı durumu rapor ettiler (4). Araştırmacılar kalınlaşmış olan ovaryan tunikanın, gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olduğu sonucuna vardılar.

Stein-Lventhal Sendromu terminolojisi günümüzde Polikistik Over Sendromu ile değiştirilmiştir (5). 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKO'li kadınlarda idrar luteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koydular (6). 1980'lerde LH folikül stimulan hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya kondu (7).

2.3.PATOFİZYOLOJİ:

Jinekologlar ve endokrinologlar yıllardır, polikistik overlerin oluşumuna yol açan mekanizmalar konusunda fikir birliğine varabilmiş değillerdir. Ancak olayın temelinde kronik anovulasyon esas fizyopatolojik faktör olarak görülmektedir. Hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ve bunların sonucu ortaya çıkan hirsutizm ve obezite temel fizyopatolojik unsurlar içerisinde sayılmaktadır (8).

PKOS'lu hastalar reproduktif yıllarının herhangi bir döneminde bulunabilirler. Hastalarda oligo-amenore, hirsutizm, infertilite, obesite ve pozitif aile hikayesi bulunabilmektedir. Karakteristik biyokimyasal bulgular ise serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken-midfoliküler faz plazma östradiol tespiti ve artmış östron konsantrasyonudur (9).

PKOS'da görülen hiperandrojenizm ve anovulasyon endokrinolojik olarak 4 kompartmanda görülen anormallikler sonucu ortaya çıkar; over, adrenal bez, cilt ve yağ dokusu, hipotalamo-hipofizer aks. PKOS'nda etyopatogeneizde hipotalamo-pituiter-overyen akstaki değişiklikler, intrinsik over patolojisi, peripubertal ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansının birlikteliği, obezite, patolojik insülin rezistansı ve pankreasta β hücre disfonksiyonu ve genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikimin rolü kesin olarak gösterilmekle beraber bu konuda halen çalışmalar devam etmektedir (8,11).

Sendromun patofizyolojisi açıklığa tam olarak kavuşmamasına rağmen ana laboratuvar bulgularıyla ilişkili olan üç hipotez sunulmaktadır;

2.3.1.LH HİPOTEZİ:

Pituiter gonadotropinlerin absolut konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal siklusta olduğundan farklıdır. PKOS'lu kadınlarda gonadotropin relasing hormon (GnRH)/LH puls sıklığında bir artış olduğu tespit edilmiştir (10). PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere

GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (11).

2.3.2.İNSÜLİN REZİSTANSI-HİPERİNSÜLİNEMİ:

İlk olarak 1980'lerde PKOS ve hiperinsülinemi arası ilişki ortaya konmuş ve bunun insülin rezistansı sonrası kompensatuvar hiperinsülinemi şeklinde olduğu saptanmıştır (12). Sonraki çalışmalarda da hiperinsülineminin PKOS patogenezinde rol oynayabileceğine yönelik olmuş ve bu konudaki deliller artmıştır (13,14,15). İnsülin rezistansı PKOS'da kalıcı bir bulgudur. Bu durum eşlik eden obesiteyi yansıtırsa da, insülin rezistansı obez olmayan kadınlarda da görülmektedir (15). Hiperinsülinemiye neden olan insülinin etkisindeki bir bozukluk androjen salgısında artışa neden olur ve anovulasyonla sonuçlanır (10).

Azalmış insülin sensitivitesinin yanısıra, PKOS'lu obez kadınlarda insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin rezistansını kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır. Bu defekt, ailede diabetes hikayesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazladır (16).

İn vitro, rat pituitier hücre çalışmalarında hiperinsülineminin, GnRH'1, LH ve FSH salınımını potansiyalize ettiği gösterilmişken, in vivo çalışmalarda hiperinsülineminin GnRH salınımı ve LH cevabın arttırdığı gösterilememiş ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (17,18).

2.3.3.OVARIAN BİYOKİMYA-OVARIAN HİPOTEZ:

Seks steroidlerinin sentez ya da metabolizmasındaki primer bir bozukluk artmış ovarian androjen salgılanmasına ve anovulasyona neden olur. PKOS'da kronik LH stimülasyonu teka hücrelerinde androjenlerin fazla salınımını uyarmaktadır. Hipotalamus ve hipofiz düzeyinde olması muhtemel artmış LH amplitüd ve frekansı dolaşımdaki östrojen miktarı ile paralellik göstermektedir (11).

FSH tam bir supresyona uğramadığından follikül gelişimi uyarılmakta, fakat tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Follikül birikimi

gonadotropin uyarısı olduğu halde nispeten sabit bir steroid cevabı oluşmasına yol açmaktadır. Bu durum süreklilik göstermekte bazı folliküller atrezi uğrarken, benzer şekilde sınırlı büyüme potansiyeline sahip yeni folliküller hemen bunların yerinin almakta ve atrezi sonucu ortaya çıkan dokuda overin stromasına katkıda bulunmaktadır. Atrezi sırasında granuloza tabakasında degenerasyon olurken overin stromasına katkıda bulunan teka hücreleri, varlığını sürdürmektedir (19).

Overde androjen üretimi, ovaryan follikülde teka interna tabakasının belirgin bir fonksiyonudur. Adrenal gland ve overde başlangıç substratı olan kolesterolden androstenadion oluşumuna kadar kullanılan enzimler, overde LH'ın ve adrenal gland da ACTH'ın kontrolündedir. PKOS'da temel bozuklukta bir diğer görüşte; intraovarian androjen ve GnRH etkisi altındaki overian 17-OHP seviyesinde artış olduğu esasına dayanır. Gonadotropin etkisindeki 17-OHP artışının overdeki P450c17 α enziminde bir disregülasyon sonucu olduğu ileri sürülmektedir (20).

2.4.TANI KRİTERLERİ:

Bir çok araştırmacı PKOS'unun kılınma, düzensiz menstrüel siklus, obezite ile başvuran ultrasonugrafide polikistik over görünümü ile olan kadınların klinik olarak tanı konulması konusunda hem fikirdir (21). Ancak 1990 yılında National Institutes of Health (NIH) and National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) konsensus konferansında original tanı kriterleri belirtilmiş; ovulatuvar disfonksiyon, klinik olarak veya biyokimyasal hiperandrojenizmin saptanması ve hiperandrojenizmle seyreden diğer hastalıkların dışlanması gerektiği öne sürülmüştür (22).

'European Society of Human Reproduction and Embryo-logy' (ESHRE)'nin 2003 yılında Madrid kentinde yapılan yıllık toplantısında bu konu geniş olarak tartışılmıştır. Düzeltilebilir tanı kriterleri ile; PKOS çalışma grubunun konsensus raporuna göre PKOS'nun bir ovarian disfonksiyon sendromu olduğu ve kardinal bulgularının hiperandrojenemi ve polikistik over görünümü olduğu belirtilmiştir (23).

Klinik manifestasyonlarının ise menstrüel bozukluklar, androjen artışı obezite olduğu rapor edilen konferansta PKOS'un tek bir tanı koydurucu kriterinin olmadığı ve artık PKOS'nun taklit eden hastalıkların dışlanması suretiyle bir dışlama tanısı olduğu fikrine varıldı (Tablo 1).

Tablo I: Polikistik over sendromu tanı kriterleri (23)*

1990 NIH tanı kriterleri

1. Kronik anovülasyon ve
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri**

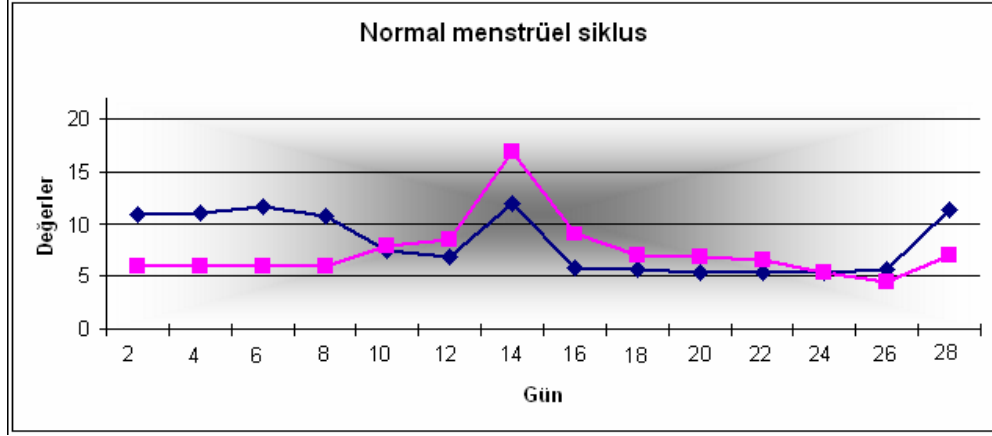
1. Oligo-anovülasyon
 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
 3. Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
-

* *Tanı için üç kriterden ikisinin birlikteliği yeterli

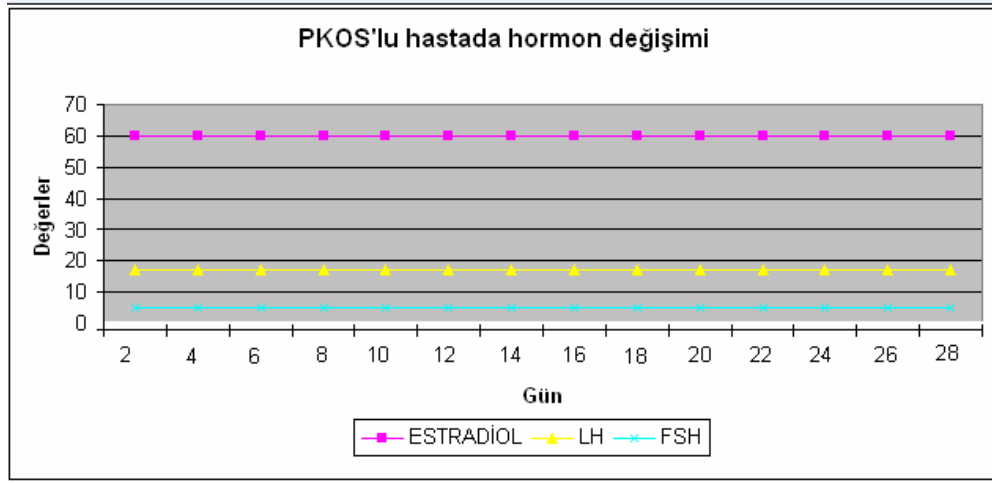
2.4.1.HORMON PROFİLİ:

PKOS'lu kadınlarda serum LH seviyeleri anlamlı olarak artmıştır (24,25). Bu değerler PKOS'lu kadınların %40-60'ında 95 persantilin üzerindedir (26,27). Serum LH konsantrasyonlarının artmış olması patognomik olmasına karşın, bu tanı için gerekli değildir. LH/FSH oranı kullanımı daha yararlı bir parametre olarak kullanılmaktadır (28). Ancak son alınan konsensus kararına göre LH ve FSH düzeyleri ve oranı tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (23).

Normal kadınlardaki düzeyleri ile karşılaştırıldığında, sürekli anovülasyon mevcut olan hastalarda daha yüksek LH konsantrasyonları ve düşük ya da normalin alt sınırında FSH düzeyleri mevcuttur (29). PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Tropic hormonların salınım ritminde bozulma vardır (Şekil 1, 2).



Şekil 1: Normal menstrüel siklus tropik hormon dalgalanmaları



Şekil 2: PKOS'lu olgularda hormon değişimi

2.4.1.1.HİPERANDROJENİZM: Normal sikluslarda dalgalanma gösteren karakteristik hormon düzeylerinin aksine PKOS'da ve anovulasyon hallerinde gonadotropin ve seks stroidlerinde sabit bir hal olduğu belirlenmiştir.

Hem östrojen, hem de androjenlerin günlük ortalama sentez miktarları artmış olup bunlar LH uyarısına bağımlıdır (30).

Normal kadında testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gün'dür. Yaklaşık olarak testosteronun %50'si androstenodionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testostereona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S)'in hemen hemen tamamı, dehidroepiandrosteron (DHEA)'ün ise %90'ı adrenal glandda üretilir (31).

Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık olarak %80'i, seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) denen bir beta-globuline bağlanır. Kadınlarda yaklaşık olarak %19 oranında zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1 kadarı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest kısma ve kısmen de albumine bağlı kısmına dayanır. DHEA, DHEA-S ve androstenodion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar ve rutin olarak immünoassay yöntemler biyolojik olarak mevcut hormon aktivitesini yansıtır (31).

SHBG'ini insülin azaltır, östrojenler ve tiroid hormonu artırır (32). Bu nedenle hipertiroidizmli kadınlarda, gebelikte ve östrojen kullanımında bağlanma kapasitesi artar. Hirsutizmde, artmış androjenler (ve varsa hiperinsülinemi etkisi ile) etkisiyle SHBG seviyesi azalır ve testosteronun metabolik klirensi ile birlikte serbest ve aktif testosteron oranı artar (31).

Overde androjen üretimi, ovaryan folikülde teka interna tabakasının belirgin bir fonksiyonudur Adrenal gland ve overde başlangıç substratı olan kolesterolden androstenodion oluşumuna kadar kullanılan enzimler, overde LH'nin ve adrenal gland da ACTH'nin kontrolündedir (20).

PKOS'nda serum testosteron , DHEAS ve 17-OHP ölçümleri yapılması önerilmektedir. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde çıkar (33). Adrenal seks steroid prekürsörlerinden DHEA-S

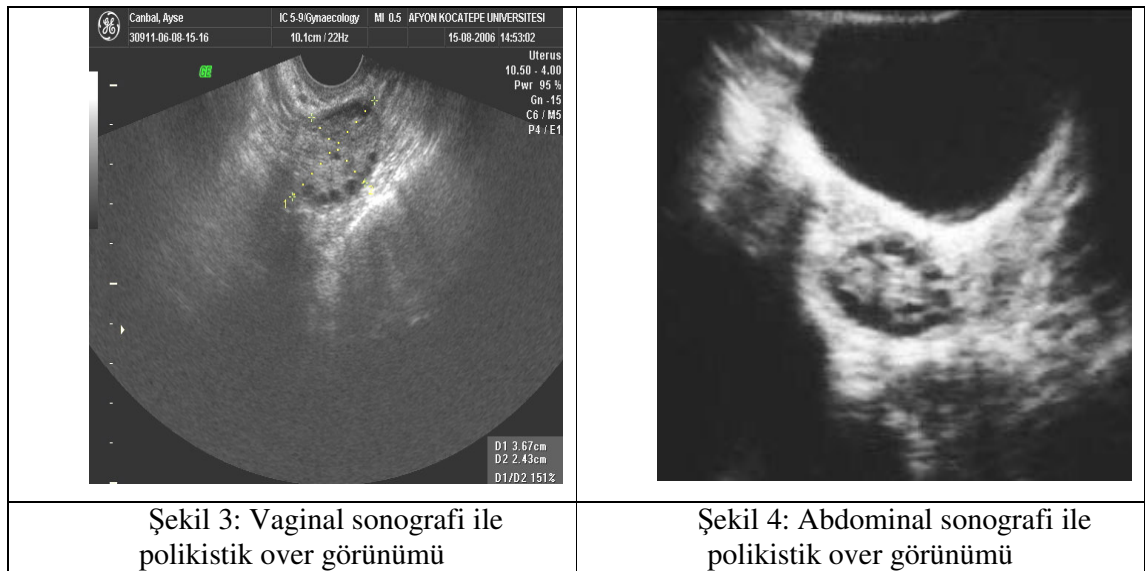
ve 11 β -hidroksiandrostenadion'nun serum seviyeleri artması, adrenal kortekste steroidogenezi arttırdığının bir göstergesi olarak düşünülse de PKOS'da adrenal hiperandrojenizmin etyolojisi kesinlik kazanmamıştır. Veriler adrenal kortekste P450c17 aktivitesinin arttığını desteklemektedir (33,34).

Sitokrom P450c17 enzimi androjen sentezindeki major hız kısıtlayıcı enzim olarak bilinmektedir. Adrenal glandda 17-OHP, kortizol sentezinde 21 hidroksilaz için ana substrattır. Ama overde 21 hidroksilaz aktivitesi yoktur. Overde androstenadion için alternatif yollar vardır (34).

2.4.2.ULTRASONOGRAFİ (USG) KULLANIMI:

Yıllardır kafa karıştırıcı sorulardan biri polikistik over oluşumuna yol açan nedenler olmuştur. Mantıklı oluşu ve olayın kliniğini açıklaması bakımından cazip olan bir izah tarzı oluşmuş ki; tipik olarak polikistik over anovulasyon hali devam ederse oluşuyor. Tanıda ister USG, isterse klinik ya da biyokimyasal kriterler kullanılsın, herhangi bir zaman diliminde anovulatuvar hastaların yaklaşık %75'nde polikistik over görünümü mevcut olduğu belirlenmiştir (11).

Polikistik overlerin transvaginal ve transabdominal ultrasonografi ile görünümleri gösterilmiştir (Şekil 3,4)



2.5. İNSÜLİN DİRENCİ

Normal biyolojik yanıtın oluşması için daha fazla insüline gerek duyulduğu durumlarda insülin direncinden bahsedilir. İnsülin direnci; hücrel olarak prereseptör, reseptör ve postreseptör olmak üzere 3 düzeyde sınıflandırılmaktadır. İnsülin direncinin oluşmasında reseptör, özellikle postreseptör düzeyindeki defektler daha önemli olup, prereseptör düzeyindeki defektler daha az rol oynar (16).

Diyabet tüm hasta gruplarında ateroskerozun doğal seyrini hızlandırmakta ve daha yaygın aterosklerotik lezyonla birlikte daha fazla sayıda koroner arter tutulumuna neden olmaktadır (35).

Diyabet, obezite ve hipertansiyon gibi nedenlerle insülin direnci oluşan organlarda sodyum–potasyum ATP’az ile Ca-ATP’az aktivitesi azalmıştır. Bu enzimler direkt olarak insülin tarafından regüle edilir. İnsülin direnci nedeniyle oluşan hiperinsülineminin bu enzimlere etkisi sonucunda, hücre içine sodyum ve kalsiyum birikmeye başlar. Arteriollerdeki düz kas hücrelerinin içinde artan kalsiyum sonucunda, bu hücreler norepinefrin ve angiotensinin vazopresör etkilerine karşı daha hassas hale gelirler. Böylece hiperinsülinemi nedeniyle; renal sodyum ve su reabsorpsiyonu artar, büyüme faktörleri stimüle edilir, sempatik sinir sistemi aktive olur, Na-K ATP’ase ile NA-H pompa aktivitesinde artma ve sellüler Ca²⁺ birikiminde yükselme olur. Sonuçta hiperinsülinemili hastada hipertansiyon olur (36).

Cinsiyetin, insülin düzeyi ile ateroskleroz arasındaki ilişkide etkisi belirgin değildir. Veriler, östrojenin vasküler sistemde insülinin, aterosklerotik etkilerini değiştirdiğini göstermektedir (37).

Jinekoid obesitesi olan kadınlarda da insülin ile koroner arter hastalığı arasında bir korelasyon bulunamamıştır (38). Bu durumda hiperinsülinemi; ya sadece belirli risk faktörlerini taşıyan gruplarda veya belli etnik gruplarda

ateroskleroz için risk faktörüdür. Ya da insülin direncinin göstergesi olmaktan başka bir rolü yoktur (38).

İnsülin direncinde adipositler tarafından salınan serbest yağ asidi (FFA) miktarında artış vardır. Bu artış dolaşımdaki FFA miktarını arttırarak, karaciğerin trigliseridden zengin very low-density lipoprotein (VLDL) partiküllerinin salınımını arttırmasına ve bu da kolesterol ester transfer protein adlı enzimin katalizlediği trigliseridden zengin high-density lipoprotein (HDL) ve low-density lipoprotein (LDL) partiküllerinin oluşumuna neden olur. Lipid partiküllerinde trigliserid miktarının artması metabolizmayı değiştirmektedir. Trigliseridden zengin HDL partikülleri daha hızlı hidroliz olurlar ve seviyeleri düşer. Trigliseridden zengin LDL partikülleri ise daha ileri lipolize uğrayarak küçük-yoğun LDL partiküllerine dönüşürler. Oluşan bu dislipidemi oldukça aterojenik olup, insülin direnci olan bireylerde artmış kardiyovasküler hastalık riskini açıklayabilir (39).

Polikistik over sendromunun patogenezinde anahtar rolü, hiperinsülinemiyle beraber olan insulin direnci ve overlerde luteinizan hormona bağımlı androjen yapımının artışı oynuyor görünmektedir. Hiperinsülinizmin de ovarian androjen sekresyonu stimülasyonuna yol açtığı gösterilmiştir (40).

İnsülin direnci ile ilişkili bu sendromda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski artmıştır. Kırklı yaşlardaki polikistik over sendromlu kadınların yaklaşık %40'ında bozulmuş glukoz tolerans testi bulunduğu bildirilmiştir (41).

İnsülin direnci ile ilişkili diğer sendromlarda olduğu gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve insülin duyarlılığını artıran ajanlar tedavide olumlu sonuçlar vermektedir (50).

2.6.İNFLAMATUAR MARKERLER VE ENDOKRİN SİSTEM

2.6.1.IL-6

Yağ hücresinden salgılanan ve insüline hassasiyeti etkileyen sitokindir. IL-6, birçok immün hücre (fibroblast, endotel hücre, lökositler, miyosit ve endokrin hücreler) tarafından üretildiği gibi yağ hücresinden de diğer hücrelere göre daha fazla miktarda üretilir. IL-6 yağ hücre fonksiyonlarını otokrin ve parakrin olarak düzenler. Visseral yağ hücrelerinde deri altı yağ hücrelerine göre üretimini 3 kat daha fazladır (42).

2.6.1.1.IL-6 ve ENDOKRİN SİSTEM

Visseral yağ hücresinden salgılanan IL-6 portal yolla karaciğere ulaşarak hepatik trigliserit oluşumunu ve sekresyonunu, prokoagulan madde sentezini artırır, ve hipertrigliseridemiye neden olur. IL-6 etkisini IL-6 reseptörü aracılığı ile yapar. IL-6 reseptörü klas-I sitokin reseptör sınıfındandır. IL-6, yağ dokusunun lipoprotein lipaz aktivitesini, enerji depolanmasını azaltır, akut faz protein sentezini stimüle eder, hipotalamo-hipofizer aksın aktivitesini artırır, termogeneizde kortikotropin salıncı hormon (CRH) sekresyonunu artırır (43). IL-6 kortizol salımını CRH ve ACTH salımını uyarak artırır. Kortizol ise feedback inhibitör gibi IL-6 üretimini baskılar. Obezitede IL-6 plazma seviyesi artar (43).

2.6.2.TNF- α

İlk defa , makrofajlardan salgılandığı saptanan, immün fonksiyonları modüle eden TNF- α yağ hücresinden de salgılanan bir sitokindir. Ancak dolaşımdaki TNF- α 'nın temel kaynağının yağ dokusu olup olmadığı bilinmemektedir. Septik şok, romatoid artrit, paraziter hastalıklarda, obezlerde plazma TNF- α 'nın miktarı artar. Dolaşımdaki TNF- α 'nın, büyük kaynağı deri altı yağ dokusudur (44).

2.6.2.1.TNF- α – İNSÜLİN DİRENCİ:

TNF- α 'nın nötralizasyonu ile insülin uyarımlı periferik glukoz kullanımı artmaktadır (45). Obezlerde insülin direnci ve diyabet oluşması ile TNF- α arasında yakın bir bağlantı olduğu tespit edilmiştir. İnsülin direnci olan

durumlarda ve endotel disfonksiyonunda kandaki düzeyi artmış bulunmaktadır ve bu artış CRP ve IL-6 artışı ile birliktelik göstermektedir (103).

TNF- α adiposit apoptozisini artırır (46). TNF- α 'nın etkisinin moleküler temeli tam olarak ortay konmuş değildir. Başlıca etkisi insülin reseptöründe postreseptör düzeyde bir bozukluk oluşturmasıdır. Bu bakımdan adiponektinin tersi etkiler oluşturmaktadır. TNF- α tarafından nukleer faktör κ -B (*endotelde bulunan nukleer transkripsiyon maddesi; aktivasyonu ile inflamatuvar olaylarda rol alan sitokinler ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu artar.*)'nin uyarılması adezyon moleküllerinin ve NO yapımını arttırmaktadır. NO ise reaktif oksijen türevlerinin (ROT) yapımında rol oynamaktadır. ROT insülin direncine ve insülin sekresyonunda azalmaya katkı yapmakta, lipid profilinin aterosjenik özellik kazanmasına neden olmaktadır. Adiponektin ve TNF- α 'nın metabolik etkileri birbirinin aksi yönlerdedir ve esas olarak nukleer faktör κ -B mekanizması üzerinden ortaya çıkar (46, 47)

2.6.3.C-REAKTİF PROTEİN:

CRP, akut faz inflamatuvar proteindir ve insanlarda IL-6, IL-1 VE TNF- α dengesi sonucu üretilir. Son zamanlarda, CRP serum konsantrasyonunun bazal durumda yağ dokusu IL-6 sekresyonu tarafından düzenlendiği ileri sürülmüştür (48,49). IL-6 ve CRP serum konsantrasyonları arasındaki ilişki bu hipotezle paraleldir. CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (50,51). Metabolik sendromda, bir inflamasyon göstergesi olan CRP düzeyleri ve kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Yakın zamanda yapılan ve yaklaşık 14000 kadının sekiz yıl takip edildiği bir çalışmada yüksek CRP düzeyleri (3 mg/L üzerinde) olan MS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler olay sıklığı bir şekilde ortaya konmuştur (52). Yeni geliştirilen hs-CRP ile, mikroinflamasyonun bir indikatörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı insanlarda gelecekte olabilecek kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (53,54). Vasküler olaylar için düşük risk grubunda olduğu düşünülen popülasyonda dahi hs-CRP'nin pozitif kestirim gücüne sahip olduğu görülmüştür. Gerçektende diğer risk göstergeleri ile birlikte

değerlendirildiğinde hs-CRP en kıymetli prediktif değeri vermiştir ve diğer faktörlerden bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (54).

2.7.LOKAL ENDOTELİAL FAKTÖRLER

2.7.1.VEGF

VEGF homodimerik, heparin-binding glikoprotein yapısında bir molekül olup çeşitli alt grupları tanımlanmıştır. VEGF A, B, C, D, E, ya da aminoasit sayılarına göre VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆ ve VEGF₁₄₅ gibi isoformları bulunmaktadır (55).

VEGF biyolojik aktivitesini temel olarak üç reseptörü ile gerçekleştirir. Tirozin kinaz yapısında olan bu reseptörleri VEGF-R1 (flt-1), VEGF-R2 (flk-1/KDR) ve VEGF-R3 (flt-4) olarak sıralanabilir. Bunlardan VEGF-R1 ve R2 endotel hücreleri üzerinde iken VEGF-R3 lenf damarları üzerinde bulunmaktadır (56).

VEGF reseptörlerinin aktivasyonu; fosfolipaz-C, fosfoinositol-3 kinaz ve *ras* GTPaz aktivatör proteinleri gibi bir dizi hücre içi sinyal iletim proteinlerini fosforile ederek endotel hücrelerinin proliferasyon, migrasyon, ve diferansiyasyonunu sağlar (57).

Ovulasyon, menstrüel siklus, plasentanın oluşumu fizyolojik anjiogeneze bağlıdır. Endojen anjiogenik stimülatör veya inhibitör disfonksiyonunda kadınlarda uzamış menstrüel kanama ve infertilite gözlemlendiği belirtilmektedir (58).

NO ise anjiogenezin VEGF-bağımlı bir mediyatördür. VEGF'in, NO sentaz enzimi üzerindeki uyarıcı etkisi sonucu oluşan NO, endotel hücre migrasyonunda rol alır (59).

VEGF, lokal hipoksi, tümör basısı ve iskemiye bağlı olarak da oluşur. İskemik kalp hastalıklarında da aynı etki ile kollateral oluştuğu gösterilmiştir.

Aterosklerotik plaka ve lokal hipoksiye bağlı aşırı VEGF üretimi plak rüptürü ve plak büyümesine yol açtığı belirtilmektedir. Normal arterlerde görülmeyen VEGF ve reseptörü aterosklerotik koroner segmentlerde mevcut olup, monosit ve makrofajların migrasyonuna neden olur, bunların doku faktörlerini uyarır, endotel hücrelerinin, düz kas hücrelerinin göçüne ve çoğalmasına neden olur, vasküler permeabiliteyi artırır ve trombojeniteyi düzenler. IL-1 ve diğer sitokinler VEGF ekspresyonunu artırır (59).

Aterojenik hormon olan insülin, potent bir angiogenik faktör olan VEGF, overin teka hücreleri ve stromasında yapımını arttırdığı tespit edilmiştir (60). VEGF'nin ovarian folikülogeneziste kritik bir etkisi olan vasküler permeabilitenin regülasyonunda ve siklik endometrial angiogeneziste rol oynadığı düşünölmektedir (61,62).

2.7.2.NİTRİK OKSİT

NO, nitrik oksit sentetaz tarafından L-arginin'den endotelial hücrelerde sentez edilir. Nitrik oksit sentaz enziminin endotelial (eNOS), nöronal (nNOS) ve indüklenebilen (iNOS) olmak üzere 3 izoformu vardır. Arjinini substrat ve tetrahydrobiopterini kofaktör olarak kullanarak NO oluşumu reaksiyonunu katalizler. Sağlam endotel durumunda ATP, bradikinin, histamin ve asetilkolin endotel bağımlı vazodilatatörlerdir. Bu maddeler endotelle temas edince EDRF (nitrik oksidin serbest radikali) salınır. Bu madde c-GMP yolu ile hücre içi depolardan kalsiyum salınımını inhibe ederler ve sonuçta vasodilatasyon meydana gelir (63).

NO, lökosit adezyonunu, platelet agregasyonunu ve düz kas hücre çoğalmasını inhibe ederek damarları ateroskleroza karşı korur. Vazodilatör etkisi vardır ve LDL peroksidasyonunun kimyasal bir inhibitörü olduğu da gösterilmiştir. Ancak, kimi patolojik durumlarda iNOS aracılığıyla türetilen reaktif nitrojen türleri proaterojenik etkilere neden olabilirler (59).

İnsülin; endotel hücrelerinin NO üretimini uyararak, endotel hasarı sonucu gelişen birçok aterosklerotik olayı inhibe eder. İnvitro olarak NO, damar düz kasının büyümesini inhibe eder, intimal hiperplaziyi engeller. Bu bulgular; NO'nun, damar düz kası proliferasyonu ve migrasyonuna bağlı olarak gelişen lezyonların oluşumunu engellediğini göstermektedir. İnsülin direnci muhtemelen insülinin NO üzerinden koruyucu ve damar düz kas hücresi üzerinden aterojenik olan etkileri arasındaki dengeyi bozmaktadır. Şu halde hiperinsülinemik, insüline dirençli bir durum damar düz kas hücresinin fonksiyonlarını artırırken, NO üretimini kısmakta ve böylece atherosklerozun oluşumunu ve ilerlemesini kolaylaştırmaktadır (64).

Endotelyum disfonksiyonu, hipertansiyon ve diğer kardiyovasküler hastalıklarda nitrik oksit salınımı kütleşmiş, endotelin-1 salınımı artmıştır (65).

Wellman ve arkadaşları, fizyolojik estradiol seviyelerinin, endotelden salınan nitrik oksid bazal salınımını artırdığı ve vasküler relaksasyona neden olduğunu ayrıca kısmi olarak koroner arterlerdeki düz kasın kalsiyum bağımlı potasyum kanallarının nitrik oksitle aktivasyonunun düzenlendiğini göstermiştir (66). Postmenopozal kadınlarda akut östradiol tedavisi vererek plazma nitrik oksid metabolizması artması, insanlarda invivo olarak östrojenin nitrik oksid üretimine bir etkisi olduğunu göstermiştir. Östrojen reseptörleri, kültüre insan koroner arter endotelyal hücrelerinde bulunur. Bu bakımdan, nitrik oksid ürünlerinin stimülasyonunun düzenlenmesinde östrojen reseptörlerinin rol oynadığı düşünülür (67).

2.7.3.ADİPONEKTİN

Adiponektin yağ hücresinden insülin stimülasyonu ile salgılanan, kollagen VIII ve kompleman C1'e benzeyen bir hormondur. İnsanda serum adiponektin düzeyi 5-30 µg/mL aralığındadır (68). Plazmada 2-25 µg/mL kadar bulunan adiponektin salgılandıktan sonra plazmada kollegen I, III, V'e bağlanır, kollegen II ve IV'e bağlanmaz. Adiponektin endotelyal adezyon moleküllerinin VCAM-I,

ICAM-I ve E-selektin ile ilişkisini inhibe eder ve inflamatuvar sitokinler (TNF- α gibi) ile ilişkiyi tetikler (44).

Obezlerde ve insülin direnci gelişenlerde plazma seviyesi düşüktür. İn vivo koşullarda, kronik uygulamalarda, adiponektin enjeksiyonlarının plazma serbest yağ asidi miktarını azalttığı görülmüştür. Adiponektinin insülin direncini birçok dokuda düzelttiği de saptanmıştır. İnsülin direnci gelişmiş kemirici hayvanlarda intravenöz adiponektin enjeksiyonları insüline hassasiyeti düzeltir. (43,44,69).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar ile obesite geninin (ob) ve onun gen ürünü olan leptinin keşfinden sonra yağ dokusunun sadece bir enerji deposu değil aynı zamanda aktif endokrin organ olduğunu göstermiştir. Yağ dokusu vücutta en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir. Yağ hücresinden leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), adiponektin adipisin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü- α (TGF- α), anjiyotensinojen, asilation-stimüle edici protein (ASP), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-I), prostaglandin I2 (PG I2), prostaglandin F2 α (PG F2 α) gibi çok sayıda madde salgılandığı saptanmıştır (70,71).

β hücre fonksiyonu, hepatik glukoz üretimi, kas dokusuna glukoz girişi, iştah, leptin, rezistin, TNF- α ve adiponektin gibi çeşitli adipositokinler vasıtasıyla arteriel inflamasyon üzerine etkilidirler (72).

ELİSA yöntemi ile saptanan plazma adiponektin konsantrasyonu paradoksal olarak obez kişilerde, obez olmayanlara göre düşüktür (73). Bu faktöre rağmen adiponektin sadece adipoz dokudan salgılanmaktadır. Adiponektinin, endotelial adezyon moleküllerinin nukleer faktör κ -B inhibisyonunda izlediği yola ekspresyonunu teşvik ederek, TNF- α tarafından inhibe edildiği rapor edilmiştir (68).

Adiponektinin fizyolojik rolü tam olarak ortaya konulamamış olmakla beraber özellikle endotelial hücreler ve makrofajlarda antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkilerinin olduğu saptanmıştır (74,75).

Adiponektin doza bağımlı olarak aterosklerotik damar duvarında birikir ve TNF- α tarafından indüklenen inflamatuvar hücre göçünü inhibe eder. Makrofajdan TNF- α ve benzeri sitokin üretimini baskılar (76,77)

Okamoto ve ark. yaptıkları deneysel çalışmada kateterle damar hasarı oluşturulmuş bölgede subendotelial adiponektin birikiminin olduğunu, sağlam damar bölgelerinde bu birikimin olmadığını ortaya koymuşlardır. Bunun sonucunda da serum adiponektin düzeylerinin azaldığını rapor etmişlerdir (77).

2.8.ENDOTEL DİSFONKSİYONU-POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Son yıllarda kardiyovasküler biyoloji ve patobiyolojide endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel, endokrin, parakrin ve otokrin fonksiyonları ile vücudun en aktif ve en yaygın dokularından biridir. Çeşitli vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar damar endoteli üzerine olan etkileri ile damar tonusunu düzenlerler. NO, prostasiklin ve bradikinin damar duvarını dilate ederken endotelin, superoksit anyonu, anjiyotensin II ve tromboksan ise konstriksiyona yol açarlar. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler (78).

Dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara içimi gibi risk faktörleri ile oluşan oksidatif stres, endotel disfonksiyonuna ve damarda inflamasyona yol açar, vazodilatör etkili nitrik oksit düzeyi düşer, oksidatif stres daha da artar, diğer biyolojik mediyatörler aktifleşir ve böylece vasküler komplikasyonlara yol açan çeşitli patobiyolojik olaylar başlatılmış olur (79).

Endotelial disfonksiyon ve bozulmuş vasküler reaktivite; premature koroner hastalığı olan genç erişkinlerde ve tip 1 diyabetes mellituslu hastalarda daha sık

görülebilmektedir. Bozulmanın derecesi diyabetin süresi ile ilişkilidir. Anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri anjiotensin II'yi azaltır ve bradikininini arttırarak da endotelial disfonksiyonu düzeltebilmektedirler (64).

Metabolik sendromun bileşenleri olan insülin direnci/hiperinsülinemi, obesite, yüksek trigliserid, düşük HDL-K düzeyleri, okside LDL-K, hipertansiyon endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkilidir. endotel disfonksiyonu vazokonstriktörler ve vasodilatörler, büyümeyi uyaran baskılayan faktörler, proaterojenik ve antiaterojenik faktörler, prokoagulan antikoagulan faktörler arasındaki dengenin kısmi ya da tam kaybı olarak tanımlanabilir. Kardiyovasküler risk faktörlerine sahip bireylerde sıklıkla kardiyovasküler hastalık başlamadan endotel fonksiyon bozuklukları bulunmaktadır (36).

Metabolik Sendromun bileşenlerinin patogeneğinde yer alan insülin direnci PKOS'lu kadınlarda da görülmektedir. Bu noktadan bakıldığında polikistik over sendromu ve metabolik sendrom insülin direnci ve hiperinsülineminin farklı organ ve sistemleri etkilemesi sonucu ortaya çıkan iki farklı durumdur.

III-GEREÇ YÖNTEM

Bu prospektif, kontrollü, klinik çalışma Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Polikliniğinde 01.03.2005 ile 01.01.2006 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya üreme çağında (17-42 yaş) PKOS tanısı almış 41 hasta ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, değişik nedenlerle kliniğimize başvuran aynı yaş grubundaki 31 kadın olmak üzere toplam 72 hasta dahildi. Çalışma öncesi Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden etik kurul onayı alındı (09.02.2005 tarih 2005/2-8 sayılı kararı ile) ve çalışmaya dahil edilecek olan hasta ve sağlıklı gruba katılan kadınlara, araştırma hakkında bilgi verildi. Kabul eden olgular onamı alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için gerekli finansman Afyon Kocatepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Komisyonundan sağlandı.

PKOS'lı hasta grubunun seçiminde Rotterdam Kriterleri göz önüne alındı (23).

1. Oligo-ovulasyon / Anovulasyon
 2. Klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenemi bulguları
 3. Ultrasonografik polikistik over görünümü
- Tanı; bu kriterlerden en az ikisinin varlığında konuldu.

Ovulasyonun yokluğu veya düzensizliği; klinik olarak oligo-amenore varlığı ile, hiperandrojeneminin klinik bulguları ise hirsutizm ve/veya akne varlığı ile belirlendi. Hirsutizm skorlaması orjinal olarak belirlenmiş Ferriman Gallwey (FG) skorlaması esas alınarak belirlendi ve 7'nin üzeri olan olgular çalışma grubuna dahil edildi (80).

Vücut ağırlığı (kg), boy (m), vücut kitle indeksi, (vücut ağırlığının boyun karesine oranı)(VKİ; kg/m^2), bel/kalça oranı (umblikus noktası esas alınarak ölçülen bel çevresi ile, büyük trokanter düzeyinden yapılan kalça çevresi ölçümünün oranı) gibi antropometrik ölçümler yapılarak kaydedildi.

Serum serbest testosteron, DHEAS ve 17-OHP düzeyleri hiperandrojenemi saptanması ve adrenal bez kaynaklı hiperandrojenemi tespiti için de kullanıldı. 17-OHP için 3 ng/ml altındaki değerler, 21 hidroksilaz eksikliğine bağlı geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi olasılığını ortadan kaldırması itibariyle tanı da kullanıldı. Çalışma planlanırken 3 ng/ml üzeri çıkan durumlarda ACTH stimülasyon testi yapılması planlandı, ancak 3 ng/ml üzerinde olan olgu saptanmadı.

Kontrol grubuna, tamamen sağlıklı düzenli menstrüel sıkluslara sahip, üreme çağında, sistemik hastalığı (kardiyovasküler, hepatobilier, romatizmal, otoimmün, akut ya da kronik infeksiyon) ve hiperandrojenizm ile ilgili klinik bulguları olmayan kadınlar alındı. İnsülin sekresyon veya işlevini etkileyen ilaç ya da sigara kullananlar, hipertansiyon, endokrinolojik hastalıklar (diabetes mellitus, Cushing Sendromu, androjen salgılayan tümörler, geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliği, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi) ile ilgili özgeçmiş ve aile hikayesi bulunanlar çalışma dışı bırakıldı. Plazma trigliserid düzeyi 180 mg/dl ve total kolesterol konsantrasyonu 240 mg/dl ve üzeri olan hastalar ile VKİ >30 kg/m² olan hastalar da çalışma dışı bırakıldılar.

Çalışma Düzeni: Siklusun luteal fazında insülin hassasiyetinde azalma olduğundan tüm olgular erken foliküler fazda mensesin 2-5. günlerinde değerlendirildi (82). Amenoreik hastalarda progesteron ile indükte mensesin 3. günde serum örnekleri alındı.

Olgulardan 8-12 saatlik açlık sonrasında açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, LDL Kolesterol (LDL-K), HDL-Kolesterol (HDL-K), (VLDL)-Kolesterol (VLDL-K), Total Kolesterol (Total-K), Trigliserid (TG), hs-CRP, fibrinojen, C3, IL-6, TNF- α , VEGF, NO, adiponektin, FSH, LH, serbest testosteron, 17-OHP, DHEAS parametreleri bakılmak üzere antekubital venöz kanları alındı. Serum örnekleri polipropilen tüplere bölünerek -20⁰C de saklandı.

Laboratuvar Ölçümleri:

Olguların serum örnekleri oda sıcaklığında 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra -20°C 'de saklandı. Daha sonra parametreler 3 aylık aralarla çalışılıp kaydedildi. Olguların AKŞ, lipid profilleri (LDL-K, HDL-K, VLDL-K, Total-K, TG) seviyeleri enzimatik kolorimetrik yöntem ile tayin edildi.

FSH ve LH ile serbest testosteron, 17-OHP ölçümleri ELİSA yöntemi ile DHEA-S ölçümleri ise kemiluminesans yöntemi ile çalışıldı. İnsülin; kemiluminesans enzim immunometrik yöntemiyle çalışıldı. C3, hs-CRP nefelometrik yöntemle (Dade-Benhring, Almanya), kantitatif olarak çalışıldı.

Diğer parametreler için; daha önceden -20°C 'de saklanan serumlar oda ısısına getirilerek çözüldükten sonra işleme alındı. Total NO düzeyleri için serumlar ve kit parametreleri (RD System, UK) buz kutuları içinde tutularak, prospektüsteki öneriye göre kolorimetrik enzim testi ile çalışıldı. Diğer faktörler ise sırasıyla Human VEGF (Diacclone, Fransa), Adiponektin (BioVendor, CR) TNF- α (Diacclone, Fransa), IL-6 (Diacclone, Fransa), ELİSA yöntemi ile prospektüslerindeki önerilere uygun çalışıldı.

Olguların **insülin direnci** HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment) yöntemi ile belirlendi (83). HOMA-IR hesaplanması açlık insülin konsantrasyonu (mU/l) x glukoz (mmol/l) / 22.5 ile şeklinde yapıldı. HOMA-IR > 2.7 insülin rezistansı olarak kabul edildi.

Ultrasonografik ölçüm:

Polikistik over görünümü tanısı; 2003 ASRM/ESHRE konsensus kararı tanımlamasına göre 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla antral follikül olduğunda, stromal ekojenite artışı olsun ya da olmasın konuldu. 10 mm üzerinde gelişmekte olan follikül veya corpus luteum varlığında ultrasonografik inceleme bir sonraki

siklusta tekrarlandı (81). Transvaginal USG kullanılabilir vakalarda öncelikle transvaginal USG tercih edildi. Diğer hastalarda abdominal USG değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz:

Çalışmadan elde edilen veriler SPSS 10 (Statistical Package for the Social Science, version 10.0) kullanılarak değerlendirildi. Veriler ortalama \pm SD olarak verildi. Verilerin analizinde independent sample t test, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV - BULGULAR

Afyon Koctepe üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 41 olgu ile sağlıklı kontrol grubunda yer alan 31 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 72 idi.

PKOS olup çalışma grubunda yer alan hastalar ve kontrol grubundaki kadınların demografik verileri ile bazal hormonal ölçümleri (ortalama \pm SD) Tablo II, III de gösterilmiştir.

Tablo II: Çalışma grubunda yer alan hastaların bazal karakteristik özellikleri:

	PKOS Olgular (n=41)
Yaş, yıl	22.1 \pm 4.47
VKİ (kg/m ²)	23.55 \pm 3.59
Bel (cm)	73.44 \pm 9.33
Kalça (cm)	100.46 \pm 8.11
FGS	11.48 \pm 3.57
BKO	0.72 \pm 0.05
LH/FSH	2.99 \pm 1.03
DHEAS (µg/ml)	321.23 \pm 128.64
Serbest Testosteron (pg/ml)	1.33 \pm 1.05
17 OH Progesteron (ng/ml)	1.30 \pm 1.68

PKOS grubunda yer alan 41 olgunun yaş ortalaması 22.1 \pm 4.47 iken kontrol grubunda 26.16 \pm 3.55 olarak bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p<0.05).

Gruplar VKİ açısından karşılaştırıldığında PKOS'lu grupta 23.55 \pm 3.59 kontrol grubunda 22.46 \pm 3.04, bel/kalça oranı çalışma grubunda 0.72 \pm 0.05

kontrol grubunda 0.73 ± 0.04 olarak bulundu ve her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Ferriman Gallwey skorlaması hasta grubunda 11.48 ± 3.57 olup, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (4.90 ± 3.04 , $p<0.001$).

Tablo III: Kontrol grubunda yer alan hastaların bazal karakteristik özellikleri:

	Kontrol Grubu (n=31)
Yaş	26.16 ± 3.55
VKI (kg/m^2)	22.46 ± 3.04
Bel (cm)	73.61 ± 7.98
Kalça (cm)	99.61 ± 7.94
FGS	4.90 ± 3.04
BKO	0.73 ± 0.04
LH/FSH	0.88 ± 0.02
DHEAS ($\mu\text{g/ml}$)	188.43 ± 86.35
Serbest Testosteron (pg/ml)	0.64 ± 0.77
17 OH Progesteron (ng/ml)	0.55 ± 0.002

LH/FSH oranı ortalamasına bakıldığında PKOS'lularda 2.99 ± 1.03 , kontrol grubunda ise 0.88 ± 0.02 olduğu gözlemlendi ve hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.001$).

Serbest testosteron PKOS'lu grupta 1.33 ± 1.05 pg/ml , kontrol grubunda 0.64 ± 0.77 pg/ml ve istatistiksel olarak anlamlı ($p= 0.02$), 17-OHP değerleri ortalaması hasta grubunda 1.30 ± 1.68 ng/ml , kontrol grubunda 0.55 ± 0.02 ng/ml ($p=0.008$), DHEAS seviyesi PKOS'lu olgularda 321.23 ± 128.64 $\mu\text{g/ml}$, kontrol grubunda 188.43 ± 86.35 $\mu\text{g/ml}$ $p<0.0001$ idi ve bütün bu parametreler PKOS'lu olgularda kontrol grubu olarak alınan kadınlara oranla anlamlı olarak yüksek olarak saptandı. Ancak hiçbir hastada veya kontrol grubu olguda androjen üreten

tümörler için tanımlanan derecede yüksek testosteron ve DHEAS değerlerine rastlanmadı.

Tablo IV: Çalışma ve kontrol grubu arasındaki insülin düzeyi ve lipid profili arası ilişki

	PKOS n=41	KONTROL n=31	P
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	84.38±15.98	80.39 ± 5.40	>0.05
İnsülin (açlık) (uIU/ml)	12.23±8.31	5.73± 2.56	<0.0001
HOMA-IR	2.27±2.0	1.55± 0.71	=0.039
HDL-K (mg/dl)	51.13 ±15.01	55.47±14.31	>0.05
LDL-K (mg/dl)	92.76±28.60	70.33±20.16	<0.0001
Total Kolesterol (mg/dl)	162.41±39.21	149.05 ±19.50	>0.05
Trigliserid (mg/dl)	83.91±21.57	64.85± 22.67	=0.001

Glukoz ve lipid metabolizmasıyla ilgili veriler Tablo IV’te özetlenmiştir. Açlık kan şekeri PKOS ve kontrol grupları arasında benzerdi (sırası ile, 84.38 ± 15.98 mg/dl, 80.39 ± 5.40 mg/dl; p>0.05). Açlık insülin düzeyleri PKOS’lu hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (12.23 ± 8.31 uIU/ml, 5.73 ± 2.56 uIU/ml; p<0.001).

Total kolesterol düzeyi PKOS ve kontrol grupları arasında benzerdi (sırası ile 162.41 ± 39.21 mg/dl, 149.05 ± 19.50 mg/dl; p>0.05). Trigliserid ve LDL-K düzeyi PKOS grubunda anlamlı oranda yüksek saptanırken (TG sırası ile: 83.91 ± 21.57 mg/dl, 64.85 ± 22.67 ; p=0.001, LDL-K sırası ile 92.76 ± 28.60 mg/dl , 92.76 ± 28.60 mg/dl; p<0.0001), HDL-K düzeyleri arasında gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırası ile 51.13 ± 15.01 mg/dl, 55.47 ± 14.31 mg/dl; p>0.05).

Tablo V: Çalışma ve kontrol grubu arasında insülin direnci

	HOMA-IR \geq 2.7	HOMA-IR<2.7
PKOS (n=41)	9 (%22)	32 (%78)
KONTROL (n=31)	2 (%6)	29 (%94)

HOMA-IR değeri ortalama olarak alındığında PKOS'lu olgularda anlamlı oranda yüksek bulundu. (2.27 ± 2.0 , 1.55 ± 0.71 , $P=0.039$). İnsülin direnci HOMA-IR a göre karşılaştırıldığında cut off değer 2.7 olarak alındığında çalışma grubunda yer alan hastalarda 9 (%22) hastada insülin direnci saptanırken, kontrol grubunda yer alan hastalarda 2 (%6) hastada insülin direnci saptandı PKOS'lu grupta insülin direnci daha yüksek saptandı (Tablo V).

Tablo VI: PKOS'lu hasta ve kontrol grubunda yer alan hastaların inflamatuvar ve endotelial faktör değer ortalamaları - ilişkileri:

	PKOS GRUBU (n=41)	KONTROL GRUBU (n=31)	P
TNF ALFA (pg/ml)	50.79 \pm 51.93	37.40 \pm 41.39	>0.05
C3 (g/L)	1.43 \pm 0.33	1.18 \pm 0.27	=0.001*
IL 6 (pg/ml)	1.84 \pm 0.92	1.90 \pm 0.74	>0.05
Fibrinojen (mg/dl)	357.46 \pm 87.49	270.45 \pm 82.74	<0.0001*
hs-CRP (mg/L)	3.52 \pm 2.67	2.00 \pm 2.07	=0.008*
Nitrik Oksit (μ m/L)	301.44 \pm 209.45	221.62 \pm 196.37	>0.05
VEGF (pg/ml)	2.77 \pm 5.47	0.95 \pm 0.004	=0.040*
Adiponektin (pg/ml)	9.42 \pm 8.40	9.49 \pm 9.50	>0.05

* Anlamlı

Çalışma ve kontrol grubu olgular arasında bakılan inflamatuvar markerler ile metabolik faktörler arası ilişki Tablo VI'te verilmiştir. IL-6 düzeyleri çalışma grubunda 1.84 ± 0.92 pg/ml olarak saptanırken kontrol grubunda 1.90 ± 0.74

pg/ml olarak saptanmıştır. Bu parametre açısından fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Fibrinojen değerleri PKOS'lu olan ve çalışma grubunda yer alan hastalarda 357.46 ± 87.49 mg/dl saptanmış olup kontrol grubundaki hastalarda bu değer 270.45 ± 82.74 mg/dl olarak bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda ortalama fibrinojen değerleri kontrol grubunda yer alan hastalara oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksektir ($p<0.0001$).

PKOS'lu hasta grubunda ortalama hs-CRP düzeyleri 3.52 ± 2.67 mg/L olarak saptandı. Bu değer kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü ve 2.00 ± 2.07 mg/L olarak saptandı ($p=0.008$) Başka bir inflamatuvar marker olan C3 düzeyi PKOS'lu olgu grubunda 1.43 ± 0.33 g/L, kontrol grubunda 1.18 ± 0.27 g/L olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve ortalama C3 düzeyleri çalışma grubunda daha yüksektir ($p=0.001$).

NO düzeyi PKOS lu hasta grubunda 301.44 ± 209.45 μ m/L, kontrol grubunda 221.62 ± 196.37 μ m/L olarak bulundu ve PKOS'lu hasta grubunda NO düzeyi daha yüksek olarak saptanmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$).

VEGF düzeyleri çalışma grubunda 2.77 ± 5.47 olarak bulunmuş olup bu değer kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (0.95 ± 0.004 , $p=0.04$). Adiponektin düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Saptanan düzeyler her iki grupta da birbirine yakın değerler olarak bulunmuştur ($p>0.05$).

PKOS grubundaki olguların hormonal ve biyokimyasal parametreleri ile HOMA-IR değeri etkileşimi pearson korelasyon analizi ile incelendi. Hasta grubunda HOMA-IR düzeyi ile adiponektin, NO, VEGF ve inflamatuvar marker düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunda açlık insülin

düzeyleri ile LH/FSH oranları ile TG seviyeleri arasında pozitif korelasyon mevcuttu (sırası ile $r=0.326$, $p=0.038$; $r=0.391$, $p<0.05$).

PKOS'lu grupta bazal karakteristik özellikler ile inflamatuvar markerler arası korelasyonlar ile lokal endotelial faktörler arası korelasyonlar tablo VII'de gösterilmiştir.

PKOS'lu grupta VKİ ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon mevcuttu ($r=0.656$, $p<0.001$). Yine hasta grubunda VKİ ile adiponektin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu ($r=-0.308$, $p=0.05$).

Hasta grubunda bel/kalça oranları ile LDL-K ve hs-CRP düzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptandı (sırası ile $r=0.437$, $p<0.01$; $r=0.380$, $p<0.05$).

HOMA-IR açlık insülini ile inflamatuvar ve endotelial faktörler arası korelasyonlar tablo VIII de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki olgularda fibrinojen düzeyi ile adiponektin düzeyi arasında orta derecede güçlü negatif korelasyon mevcuttu ($r=-0.419$, $p<0.01$). Yine çalışma grubunda ki hastalarda hs-CRP düzeyi ile adiponektin konsantrasyonları arasında negatif yönde orta derecede korelasyon bulundu ($r=-0.318$, $p<0.05$).

Hasta grubunda NO ve VEGF düzeyleri ile TNF- α seviyesi arasında zayıf bir pozitif korelasyon tespit edildi (sırası ile $r=0.343$, $p<0.05$; $r=0.345$, $p<0.05$).

Tablo VII: PKOS'lu grupta bazal karakteristik özellikler ile inflamatuvar markerler ve lokal endotelial faktörler arası korelasyonlar

		IL-6	TNF- α	CRP	Fibrinogen	NO	VEGF	Adiponektin	C3
	r	0.030	-0.265	-0.055	0.238	0.082	-0.296	0.093	0.107
Yaş	p	0.853	0.094	0.735	0.134	0.610	0.061	0.562	0.507
VKİ	r	0.160	0.08	0.656*	0.225	0.148	-0.241	-0.308*	0.137
	p	0.317	0.959	<.0001*	0.257	0.355	0.128	0.05*	0.394
BKO	r	0.046	-0.317*	0.380*	0.215	-0.020	-0.099	-0.287	0.048
	p	0.777	0.044*	0.014*	0.178	0.900	0.540	0.069	0.367
LH/FSH	r	0.247	0.403*	0.200	0.126	0.064	0.173	-0.181	-0.358*
	p	0.119	0.009*	0.211	0.433	0.691	0.279	0.257	0.022*
FGS	r	0.020	-0.038	0.029	0.208	0.017	0.14	-0.282	-0.109
	p	0.900	0.815	0.857	0.191	0.915	0.378	0.074	0.498

* Anlamli korelasyon $p < 0.05$

V-TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevalansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (84).

Son yapılan çalışmalar göstermiş ki PKOS sadece reproduktif bozukluklardan oluşan bir sendrom değil, aynı zamanda bir plurimetabolik sendromdur (85). Kronik anovuluar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır (86).

Çalışmamızda PKOS'lu grupta yaş ortaması 22.1 ± 4.47 , kontrol grubunda ise 26.16 ± 3.55 idi. İstatistiksel olarak fark saptanmış olmakla birlikte her iki grupta hastalar reproduktif yaşta olan hastalardır ve seçim randomize yapıldığından, metabolik parametreleri etkileyecek oranda yaş farkı önemli değildi. VKİ'leri arasında çalışma ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmadı. Böylelikle obesitenin parametreler üzerine olacak etkisi minimuma indirildi.

İnsülin rezistansı ve bunun sonucunda gelişen hiperinsülinemi PKOS'un kardinal özelliklerindedir (87). İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (15). Bizim çalışmamızda da PKOS'lu olguların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. VKİ'leri arasında fark olmayan gruplarımızın insülin düzeyleri arasında ortaya çıkan anlamlı fark, insülin direncinin mekanizmasında obeziteden bağımsız PKOS etiyolojisinde etkin bir başka faktörün rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

PKOS'de insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (88). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'li hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına hiperandrojenizm PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (3,12). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz.

İnsülin rezistansı saptanan PKOS'lu olgularda insülin seviyelerindeki artışa androjenlerin cevabını inceleyen çalışmalarda Smith ve ark. insülinle beraber testosteron ve androstenadionda artış gözlerken, Dunaif ve ark. ile Stuart ve ark. sadece androstenadionda artış göstermişlerdir (89,90,91). Akut insülin artışına karşı androjenlerde artış olmadığını savunan çalışmaların yanında DeClue ve ark. İnsülin rezistansı saptadıkları hiperandrojenik hastaya 35 gün süreyle insülin tedavisi uygulayarak kronik hiperinsülinemi oluşturmuşlar ve serum testosteron seviyelerinin yükseldiğini ve over volümünün 2 kat arttığını bildirmişlerdir (92,93).

PKOS'lu ve kontrol grubu arasında LH değerlerinde anlamlı farklılık bulunması PKOS'daki artmış LH/FSH oranı ile uygunluk gösterdi. Bu yüksek oran kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize bir durum ve bu halin PKOS'da sebep mi sonuç mu olduğu halen tartışmalıdır.

Çalışmamızda PKOS'lu olgular ile kontrol grubu arasında serbest testosteron, 17-OHP ve DHEAS plazma konsantrasyonları arasında anlamlı farklılık mevcuttu ve PKOS'lu olgularda daha yüksek olarak bulundu. Fonksiyonel overian hiperandrojenizm literatürle uyumludur (33,34). Overlerin LH'a karşı cevabında artış olduğu bunlarında androjenlerde artış yaptığı düşünülmekte ayrıca, insülinin seks hormonu bağlayan globulin seviyelerini düşürerek androjen düzeyini arttırdığı bilinmektedir (94,31).

Kardiyovasküler anormalliklere katkıda bulunan hiperandrojenizm görüşleri bulanık ve çelişkili kalmaktadır. Androjenler, PKOS'nin kardiyovasküler hastalıklara risk faktörleri olarak gösterilmesine rağmen çalışmalarda azınlık, androjenlerle ilişkili olmayan kardiyovasküler yapı ya da fonksiyon arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermiştir. Bu görüşlerdeki ilerleme PKOS'deki kardiyovasküler riskin hiperandrojenizmden çok insülin direnci içine yerleştiği şeklindeki görüşleri güçlendirmektedir. Ayrıca androjenlerin atherojenik etkisi genel olarak kadınlardaki gözlemsel ve klinik çalışmalar tarafından desteklenmemektedir (95).

Aterojenik hormon olan insülinin, potent bir angiogenik faktör olan VEGF, overin teka hücreleri ve stromasında yapımını arttırdığı tespit edilmiştir (60). Bizim araştırmamızda da VEGF düzeyleri çalışma grubunda 2.77 ± 5.47 olarak bulunmuş olup bu değer kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (0.95 ± 0.004 , $p=0.04$). Literatürde serum VEGF konsantrasyonları ve ovarian kan akımı doppler değerleri artışı ile paralellik gösterdiği ve bununda artan stromal vaskülariteyi açıkladığına yönelik bir çok çalışma yapılmıştır (96,97).

PKOS'lu kadınlarda artmış ovarian stromal kan akış hızı PKOS'lu kadınlarda serum VEGF konsantrasyonlarını yükselttiğini ve sadece angiogeneze aracı olmakla kalmayıp artan mikrovasküler geçirgenlik yolu ile plazma proteinlerinin ekstrasvazasyonuna ve fibrin matriks organizasyonuna neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (98,99).

Neulen ve arkadaşları LH'nin VEGF'nin ekspresyonunu modüle ettiğini göstermişlerdir (100). Yine başka bir çalışmada Geva ve arkadaşları VEGF mRNA ekspresyonunun dinamik paterninin gonadotropin stimülasyonu ve belkide steroid üretimi ile paralellik gösterdiğini belirtmiştir (101). Belki de intraovarian VEGF artmış konsantrasyonları LH'nin artmış sekresyon ve ritmi (ki PKOS'un önemli bir patofizyolojik özelliği) ile ilgilidir.

Kan örnekleme sırasında trombositlerden gelen katkının niceliği nedeni ile VEGF konsantrasyonu tespiti için overin dış yüzeyine ait kandaki VEGF ölçümünü ilgilendiren bazı metodolojik sınırlandırmalar vardır (102). Ne yazık ki bu tür ölçümlerin ayarlanması oldukça zordur. Overlerden artan üretimin göstergeleri ile overlerden alınan doğrudan ölçümlerin alternatifi daha doğru ve kesin olduğu için dış yüzeye ait kan örneklerinin kullanılması önerilmektedir (96). Aynı çalışmada PKOS'daki artmış vaskülarite VEGF ve IGF-1'in daha yüksek serum seviyeleri ile ilgili olabileceği üzerinde durulmuştur (96). Ovarian fizyolojideki bozuklukları tedavi etme aracı olarak VEGF gelecekte tanı ve antianjiyotik tedavi yöntemleri terapötik ajan olarak kullanımını gündeme gelebilir. Ancak bunun için geniş ölçekli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Akut faz proteini olarak da görev yapan fibrinojen önemli bir pıhtılaşma proteinidir. Akut faz yanıtında düzeyindeki artışı 1 g/l kadar olabilen fibrinojen artışına bağlı olarak eritrosit sedimentasyon hızı da artmaktadır. Çoban ve arkadaşları bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerini, Tip-2 diabetli ve normal grupla karşılaştırmışlardır. En yüksek düzeyin tip-2 diabetli grupta olduğu, bozulmuş açlık glukozu olan hastaların plazma fibrinojen ve d-dimer düzeylerinin ise tip-2 diabetli gruba oranla düşük, normal gruba oranla oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir (103). Çalışmamızda da PKOS'lu ve açlık insülin düzeyleri yüksek grupta fibrinojen düzeyleri yüksek bulunmuştur.

Metabolik sendromda, bir inflamasyon göstergesi olan C - reaktif protein (hs-CRP) düzeyleri ve kardiyovasküler olay riski arasında bir ilişki saptanmıştır. Yeni geliştirilen hs-CRP ile, mikroinflamasyonun bir indikatörü olduğu gösterilmiştir. Sağlıklı insanlarda gelecekte olabilecek kardiyovasküler olaylar için bağımsız bir risk faktörüdür (53,54).

Çalışmamızda da PKOS'lu hasta grubunda ortalama hs-CRP düzeyleri, çalışma grubuna oranla kontrol grubunda anlamlı oranda düşüktü. Metabolik sendrom ve PKOS insülin direnci ve hiperinsülineminin farklı sistemler üzerinde

gösterdiği etki sonucu ortaya çıkan zaman içinde birbirine geçiş gösterebilen ve birlikte görülebilen iki farklı klinik durum olduğu kabul edilirse hs-CRP yüksekliği PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık risklerini ön görmede yararlı bir parametre olabilir. Çalışmamız da PKOS'lu grupta VKİ ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon mevcuttu. hs-CRP düzeylerinin vücut yağ dokusu ölçümleriyle orantılı olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (50,51). Bu çalışmaların birinde zayıflama ile CRP düzeylerinde anlamlı düşme olduğu saptanmıştır (51). PKOS'lu olgularda da kilo verme ve insülin duyarlılığını azaltan ajanlar ileride gelişecek kardiyovasküler hastalık riskinin önlenmesinde terapötik yaklaşım olarak, bu tür hastalara kullanılabilecek yöntemlerdir.

TNF- α ekspresyonu VKİ, vücut yağ yüzdesi ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir, insülin direnci olan bireylerin yağ dokusunda ve kaslarında artmaktadır. Obez insülin dirençli bireylerin plazmalarında TNF- α düzeylerinde 5 kat, biyoaktivitesinde 4 kat artış saptanmıştır (104).

TNF- α 'nın endotel hücre kültürlerinde NO biyoyararlanımını azaltmaktadır ve hayvan ve insanlarda endotel bağımlı vazodilatasyon TNF- α infüzyonundan sonra bozulmaktadır. (105). Bizim çalışmamızda da NO ve VEGF düzeyleri ile TNF- α seviyesi arasında zayıf bir pozitif korelasyon tespit edildi. Hastalarımızın genç yaşta olması ve PKOS için riski olan durumlar düşünüldüğünde (metabolik sendrom komponentleri gibi) bir kompensasyon safhasında olduğu ve insülin direncinin bu hastalarda kliniğe henüz tam hakim olmadığı söylenebilir.

Kompleman sisteminin aktivasyonu birçok kardiyovasküler hastalığın oluşmasında ilişkili bulunmuştur. Bazı klinik çalışmaların sonuçlarına göre kompleman aktivasyonu iskemik hasarı arttırmakta ve aterosklerotik lezyon oluşumunu kolaylaştırmaktadır. (106,107). Bazı çalışmalar serum C3 seviyesinin myokard infarktüsü gelişimi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (112). Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda C3 seviyelerinin kontrol grubuna oranla

anlamli olarak yuksek bulduk. Bu durum PKOS'lu hastalarda arttiği duşunulen kardiyovaskuler riskle bağlantili olabilir. Bu konuda daha geniş çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda PKOS'lu olgularda bel/kalça oranları ile LDL-K ve hs-CRP duzeyi arasında pozitif yönde korelasyon saptadık. Bulgularımız inflamasyon ve obesite ile ilgili bir patolojiyi, yani bilinen ateroskleroz patogenezini desteklemektedir. Literatürle uyumlu olarak LDL-K duzeylerini sağlıklı olgularımıza göre PKOS'lu olgularda daha yuksek saptadık.

Spranger ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada PKOS'lu olgularda insülin rezistansından bağımsız şekilde dolaşımdaki adiponektin duzeylerinin obesite ile bağlantili olduğunu saptamışlar (108). Bizim alışmamızda her iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Bu durum, çalıştığımız grubun yaş ortalamasının daha genç ve obez olmamasından kaynaklanabilir. Ya da adiponektin seviyeleri nedeniyle gelişen insülin rezistansından çok duşuk adiponektin duzeylerinin insülin rezistansının gelişiminde rol oynayabileceğinin göstergesi olabilir. Yaptığımız korelasyon analizinde VKİ ile adiponektin duzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttu ve bu da yağ dokusu artışı ile paradoksal olarak duşen serum konsantrasyonları bilgisi ile uyumlu idi (73,108).

Kubota ve arkadaşları adiponektin verilen farelerde eksternal vaskuler yaralanmalarda 2 kat daha fazla neointimal formasyon gösterdiğini tespit etmişler (75). Takip eden çalışmalarda bunla tutarlı olarak insanlarda plazma adiponektin konsantrasyonu obez tip 2 diabetli ve kardiyovaskuler hastalıklı bireylerde azalmış olarak bulunmuştur (109,110). Tip 2 diabet ve kardiyovaskuler hastalıklar için PKOS'lu olgularda da risk artışını destekleyen bir parametre olabilir. Bunun için daha geniş ölçekli kohort çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Hiperinsülinemi ve inflamasyonun PKOS'deki kardiyovaskuler sonuçlarına dair insülin direncinin ölçümlerini de içeren temel değişkenlerin daha iyi tanımını içeren daha güçlü prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Uzun vadeli kohort

alışmalar zellikle PKOS'li genç kadınlar için gereklidir. Bu alışmalar örneğin dislipidemi, oksidatif stresi, renin-anjiyotensin-aldosterone sistemi ve NO'nun biyolojisini düzenleyen kalıtsal genlerin rollerini araştırabilecek kadar geniş örnekler şeklinde olmalıdır. İkinci olarak, bu çalışmalara dayalı PKOS için ek tanımlama kriterleri, bunun yan tiplerini, özellikle zıt metabolik ve kardiyovasküler fenotipini içeren kardiyovasküler hastalık riskini taşıyan tipleri tanımlamak için sınırlandırılmalıdır. Bahsettiğimiz parametrelerin henüz kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkisi bilinmediği için, denemeler yaygın bir şekilde kullanılan PKOS'daki terapötik müdahalelerin etkisini içermelidir. Ve geniş açılı klinik denemeler, epidemiyolojik ve vasküler çalışmaların ilk baştaki bulgularına dayalı olarak tasarlanmalıdır.

VI-SONUÇ

Çalışmamızda PKOS'lu olguların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullandığımız HOMA-IR değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Yine PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar markerlerden serum C3, fibrinojen ve hs-CRP düzeylerini sağlıklı olan kadınlara oranla daha yüksek saptadık. Kardiovasküler risk açısından önemli olan lipid parametreleri de aynı şekilde PKOS'lu kadınlarda atherojenik dislipidemiye destekler şekilde bulundu.

VKİ inflamatuvar marker seviyesini etkileyebilen bir parametredir. Bizim çalışmamızda bu etkiyi ortadan kaldırabilmek için çalışma grupları birbirine yakın VKİ olan kadınlardan seçilmiştir. Bu nedenle saptadığımız değerlerin VKİ'den bağımsız olduğunu düşünüyoruz. Artmış olan inflamatuvar marker seviyeleri PKOS'lu hastalarda VKİ'den bağımsız olarak PKOS'ta artmış olan kardiovasküler riskin bir nedeni olarak düşünülebilir. Bu konuda daha ileri çalışmalar gereklidir.

Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda lokal endotelial faktörlerden VEGF düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık, ancak NO ve adiponektin seviyelerinde anlamlı farklılık saptayamadık. VEGF'nin artmış plazma konsantrasyonları ovarian stroma artışı ve belkide anovulasyonun sebepleri arasında yer alabilir.

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek oranlarda bulundu. Ancak HOMA-IR ile inflamatuvar markerler ve lokal endotelial faktörler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. PKOS'lu hastalarda her ne kadar inflamatuvar markerleri yüksek bulsakta, insülin direnciyle korelasyon olmaması, PKOS'lu hastaların genç yaşta olmaları ve oluşan insülin direncinin klinik yansımalarının henüz oturmamasından kaynaklanmış olabilir.

PKOS'da insülin direnci, obesite, dislipidemi ve hiperandrojenizm gibi kardiovasküler risk oluşturan durumların sık görülmesi bu kadınlarda kardiovasküler riskin yüksek olduğunu şüphesiz desteklemektedir. İnflamatuvar

markerlerin bu kadınlarda yüksek olarak saptanması da bu kadınlarda kardiovasküler riskin arttığını düşündürecek bulgulardır. Buradan PKOS'lu hastalarda inflamatuvar sürecin erken dönemler başladığı çıkarımına varılabileceği gibi, henüz inflamasyon olayının neden kaynaklandığı ya da aterosklerotik süreci neyin başlattığı konusunda hala net bilgi mevcut değildir. İnflamatuvar markerlerin ve lokal endotelial faktörlerin PKOS'lu hastalarda kardiovasküler risk ve insülin rezistansı arasındaki ilişki ileri çalışmalarla araştırılmalıdır.

VIII-ÖZET

AMAÇ: PKOS'u hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonla karakterize, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmekte olan heterojen yapıda bir hastalıktır. Sendrom yüzyılın ortalarından beri tanımlanmasına rağmen altta yatan nedeni hala açık değildir. Araştırmanın amacı PKOS'lu kadınlarda varolduğu bilinen insülin direncinin, inflamatuvar markerler ve lokal endotelial faktörler arası ilişkisinin olup olmadığı, varsa en fazla etkilenen parametrenin saptanması, hastalığın uzun dönem risklerinde öngörülebilecek faktörlerin saptanmasını araştırmaktır.

GEREÇ YÖNTEM: Çalışmaya PKOS tanısı almış 41 (ortalama yaş 22.1 ± 4.47) olgu ile sağlıklı kontrol grubunda yer alan (ortalama yaş 23.55 ± 3.59) 31 olgu dahil edildi. Bütün hastalardan mensesin 2-5. günlerinde açlık kan şekeri (AKŞ), açlık insülini, high sensitive C-reaktif proteini (hs-CRP), fibrinojen, C3, interlökin-6 (IL-6), tümör nekroz faktör- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), nitrik oksit (NO), adiponektin serum düzeyleri ve kormon profil ölçümleri yapıldı. İstatiksel analiz independent sample t test, pearson korelasyon analizi kullanılarak yapıldı.

BULGULAR: Açlık insülin düzeyleri ve HOMA-IR değeri PKOS'lu hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (sırası ile; $p<0.001$; $p=0.039$). İnsülin direnci HOMA-IR a göre gruplar arasında karşılaştırıldığında cut off değer 2.7 olarak alındığında çalışma grubunda yer alan hastalarda 9 (%22) hastada insülin direnci saptanırken, kontrol grubunda yer alan hastalarda 2 (%6) hastada insülin direnci saptandı. Fibrinojen, hs-CRP ve C3 VEGF düzeyleri PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti (sırası ile $p<0.0001$; $p=0.008$; $p=0.001$; $p=0.04$). NO ve adiponektin düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$). Ancak istatistiksel olmasa da PKOS'lu grupta serum konsantrasyonları daha yüksekti. Hasta grubunda HOMA-IR düzeyi ile adiponektin, NO, VEGF ve inflamatuvar marker düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). Yine PKOS'lu grupta VKİ ile hs-CRP düzeyleri arasında pozitif yönde güçlü korelasyon ve VKİ ile adiponektin düzeyi arasında negatif yönde zayıf bir korelasyon mevcuttu. Hasta grubunda bel/kalça oranları ile LDL-

K ve hs-CRP düzeyi pozitif yönde korele, NO ve VEGF düzeyleri ile TNF- α seviyesi zayıf pozitif korele olarak tespit edildi.

SONUÇ: PKOS'da insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hiperandrojenizm gibi kardiovasküler risk oluşturan durumların sık görülmesi bu kadınlarda kardiovasküler riskin yüksek olduğunu şüphesiz desteklemektedir. İnflamatuvar markerlerin bu kadınlarda yüksek olarak saptanması da bu kadınlarda kardiovasküler riskin arttığını düşündürecek bulgulardır. Buradan PKOS'lu hastalarda inflamatuvar sürecin erken dönemler de başladığı çıkarımına varılabileceği gibi, henüz inflamasyon olayının neden kaynaklandığı ya da aterosklerotik süreci neyin başlattığı konusunda hala net bilgi mevcut değildir. İnflamatuvar markerlerin ve lokal endotelial faktörlerin PKOS'lu hastalarda kardiovasküler riske ve insülin rezistansına etkisi, ileri çalışmalarla aydınlatılmalıdır

VIII-SUMMARY

OBJECT: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most causes of chronic anovulatory dysfunction which results in infertility in women. Approximately, 5-10 % of the reproductive age women are affected by this disorder. This endocrinopathic condition, in reproductive age women was first described fifty years ago. What causes the disorder has not been classified yet. The aim of this study is to determine whether there is a relation between the inflammatory markers, local endothelial factors and already known insulin resistance in women who have PCOS; if yes, to determine the most affected parameter and the factors that may be foreseen about the long-term risks of the disease.

MATERIAL-METHOD: 41 women who have PCOS (patient group) and 31 healthy women (control group) were included in the study. Hormone profile and serum levels of fasting blood glucose, insulin, high sensitive C reactive protein (hs-CRP), fibrinogen, C₃, interleukin-6 (IL-6), tumour necrosis factor- α (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGF), nitric oxide (NO) and adiponectin were measured in the 2-5th days of the menstrual cycle from all cases. Statistical analysis was done with Independent Sample T-test and Pearson correlation analysis.

RESULTS: Fasting insulin levels and HOMA-IR value were statistically significantly higher in the PCOS group. We determine insulin resistance in 9 patients (22 %) in PCOS group and in 2 patients (6 %) in the control group when we compare insulin resistance according to HOMA-IR between the groups as the cut-off value was 2,7. Fibrinogen, hs-CRP, C₃ and VEGF levels were statistically significantly higher in the PCOS group ($p < 0.0001$, $p = 0.008$, $p = 0.001$, $p = 0.04$, respectively). No statistically significant difference was found between the two groups in the NO and adiponectin levels ($p > 0.05$). But the results were higher in the PCOS group although not statistically significant. No correlation was found between HOMA-IR level and adiponectin, NO, VEGF and inflammatory markers in the PCOS group ($p > 0.05$). There was a strong correlation in the positive direction between the body mass index (BMI) and hs-CRP and a weak correlation in the negative direction between BMI and adiponectin in the PCOS

group. While waist/hip ratios are positively correlated with LDL cholesterol and hs-CRP levels; NO, VEGF levels were weakly positive correlated with TNF- α in the PCOS group.

CONCLUSION: Because of the cardiovascular risk factors such as insulin resistance, obesity, dyslipidaemia and hyperandrogenism are seen frequently in PCOS, this situation certainly supports that cardiovascular risk is higher. Also, the determination of high levels of inflammatory markers lead us to the increase of high cardiovascular risk in these patients. In this point, however we can suppose that inflammatory process begins in the earlier times, but, there is no definite data available yet about the trigger of the beginning of the atherosclerosis or the beginning point of the inflammation event in PCOS. Further studies are needed to clarify the relations between the cardiovascular risk and insulin resistance and inflammatory markers and local endothelial factors in PCOS.

IX-KAYNAKLAR

1. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. Ankara 2001.
2. B.Frank S: Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995; 333: 853-61.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800.
4. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29: 181.
5. Nestler, J.E. Polycystic Ovary Syndrome: a disordered form for the generalist. Fertility and Sterility.1998;70:811-812.
6. 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 Nov;18(11):1202-15.
7. Yen, S.S.C. The polycystic Ovary Syndrome. Clinical Endocrinology 1980;12:177-207.
8. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet 1999;354: 966-967.
9. Pabuçcu R, Ceyhan T. Polikistik ovaryan sendrom Patogenez. Ankara 2001: 9-43.
10. Walstreicher J, Santoro NF, Hall HJE, Fillcori M & Crowley WF. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women polycystic ovarian disease: Indirect evidence of partial gonadotroph desensitization. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1988;66:165-177.
11. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31:87-120.
12. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113-6.

13. 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.
14. Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, et al. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol.* 1985;66:545–552.
15. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165–1174.
16. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995;96:520–527.
17. Poretsky L, Gloves B, Laumas V, et al: The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian 125I insulin and 125I IGF-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988;122:581.
18. Adashi E, Hsueh A, Yen SS. Insulin enhancement of LH and FSH levels by cultured pituitary cells: *Endocrinology.* 1981;108:1441
19. Strauss JF, Dunaif A. Molecular Mysteries of polycystic Ovary Syndrome. *Mol Endocrinol* 1999;13:800-805.
20. Kirshner MA & Bardin CV. Androgen production and metabolism in normal and virilized women. *Metabolism* 1972;21:667-688.
21. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol & Metab Clin North America*, 1990. 27;4:877-902.
22. Dunaif A, Givens Jr, Haseltine FP, Marriam GR: Polycystic Ovary Syndrome. *Current Issues in Endocrinology and Metabolism.* Boston, Blackwell, 1992.
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81:19-25.
24. Fauser BCJM, Pache TD, Lamberts WJ, Hop WCJ, de Jong FH& Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and

- follicle stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovary disease. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1991;73:811-817.
25. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D & Hall J. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:2248-2256.
 26. Balen AH., Conway GS, Kaltsas G, Techatraisak K, Manning PJ, West C & Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction* 1995;10:2705-2712.
 27. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ & Fauser BC. New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstetrical & Gynecological Survey* 2002;57:755-767.
 28. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, et al. 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. *Human Reproduction* 2004;19:41-47.
 29. Rebar RW, Gonadotropin secretion in polycystic ovary disease. *Seminars Reprod Endocrinol.* 1984;2:223.
 30. Zeev S and Ariel Weissman Kempers RD (Editor). *Fertility and Reproductive Medicine* 1998:263-292.
 31. *Clinical Endocrinology and Infertility*. In: Speroff L, Glass R.H, Kase N.G, eds. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:487-522 and 1013-1132.
 32. M Amin. Up-date management of nonresponder to clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Kobe J Med Sci* 2003;49(3-4):59-7.
 33. Hudson RW, Lochnan HA, Danby FW, et al. 11 β -hydroxyandrostenedione: A marker of adrenal function in hirsutism. *Fertil Steril* 1990; 54:1065.
 34. Sir-Petermann T, V Piwonka, F Perez, M Maliqueo, SE Recabarren, and L Wildt. Are circulating leptin and luteinizing hormone synchronized in patients with polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod.* 1999;14:1435.

35. Yenigün M. Diabetik kardiyovasküler olayların patogenezi . Kardiyovasküler diabet kitabından.Yenigün M(ed), İ.Ü Basımevi Film Merkezi 1997, İstanbul s.115-223.
36. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabet Med.* 2003;20:255-68.
37. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4:20-34.
38. Kissebah AH, Krakower GR. Regional adiposity and morbidity. *Physiol Rev.* 1994; 74: 761–811.
39. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest.* 2000;106:453-458.
40. Erçin Ö, Oğuz A. Polikistik over sendromu ve insülin direnci. *Folia.*2003.
41. Legro RS. Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(1):99-109.
42. Baskin DG, Breininger JF, Schwartz MW. Leptin receptor mRNA identifies a subpopulation of neuropeptide Y neurons activated by fasting in rat hypothalamus. *Diabetes* 1999;48:823-33.
43. Stepan CM, Lazar MA. Resistin and obesity-associated insulin resistance. *Tren Endoc & Metab* 2002;13:18-23.
44. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FC, Burrell MA. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;280:E827-E847.
45. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91
46. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60:349-356.

47. Ouchi N, Kihara S, Arita Y et al. Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 2000;102:1296-1301.
48. Bastard JP, Jardel C, Delattre J, Hainque B, Bruckert E, Oberlin F. Evidence for a link between adipose tissue interleukin-6 content and serum C-reactive protein concentrations in obese subjects. *Circulation* 1999;99: 2221-2222.
49. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction. A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 1999;19:972-978
50. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, and Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 4196-4200.
51. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thirtiness. *Diabetologia.* 1999; 42:1367-1374.
52. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C- reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: An 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107:391-7
53. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
54. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al: Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998;98:731-733.
55. Ferrara N. VEGF: An update on biological and therapeutic aspects. *Curr Opin Biotechnol* 2000; 11: 517-24.

56. Stacker SA, Caesar C, Baldwin ME et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001; 7: 186-91.
57. Dvorak HF, Brown LF, Detmar M et al. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995; 146: 1029-39.
58. Mangi MH, Newland AC. Angiogenesis and angiogenic mediators in haematological malignancies. *Br J Haematol* 2000; 111: 43-51.
59. Laka KP, Chakraborty C. Role of Nitric oxide in carcinogenesis and tumor progression. *Lancet Oncol* 2001; 2: 149-55.
60. VEGF in follicular fluid and stroma and theca cultures from human ovaries. St. George Med. School, Proj. 1993.
61. Ahmed F. Amin, Daa-Eldeen M.abd El Aal, et al: Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Dopplar indices of ovarian stromal blood flow, serum vasculaer endothelial growth factor, andd insulin like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndome. *Fertility and Sterility* 2003;79(4):938-41.
62. Ahmed F. Amin, Daa-Eldeen M.abd El Aal, et al: Evaluation of the impact of laparoscopic ovarian drilling on Dopplar indices of ovarian stromal blood flow, serum vasculaer endothelial growth factor, andd insulin like growth factor-1 in women with polycystic ovary syndome. *Fertility and Sterility* 2003;79(4):938-41.
63. Gk H, Klinik Kardiyoloji, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1996.
64. Berberoğlu Z, Demirağ N. Metabolik Sendrom: Endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon ve hiperkoaglabilitate. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci* 2006;2:3.
65. Sperrof L, Glass RH, Kase NG, Klinik Jinekoloji Endokrinoloji ve İnfertilite, Nobel Kitabevi, İstanbul, 1996.
66. Wellman GC, Bonev AD, Nelson MT, Brayden JE: Gender differences in coronary artery diameter involve estrogen, nitric oxide, and Ca²⁺-dependent K⁺ channels. *Circ Res* 1996;79: 1024–1030.

67. Studd J, The Management of the Menopause, , Parthenon Publishing, Preston, 2000: 27-304
68. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, et al. Novel modulator for endothelial adhesion Molecules: Adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999;100:2473-6.
69. Schling P, Löffler G. Cross talk between adipose tissue cell, impact on pathophysiology. *News Physiol Sci* 2002;17:99-104.
70. Montague CT, O'Rahilly S. Causes and consequences of visceral adiposity. *Diabetes* 2000;49:883-8.
71. Juan CC, Au LC, Fang VS, et al. Suppressed gene expression of adipocyte resistin in an insulin-resistant rat model probably by elevated free fatty acids. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;289:1328-33.
72. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003; 26:2442-2450
73. Arita Y., Kihara S, Ouchi N., et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999;257:79-83
74. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-32.
75. Kubota N, Terauchi Y, Yamauchi T, et al. Disruption of adiponectin causes insulin resistance and neointimal formation. *J Biol Chem* 2002;277:25863-6
76. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
77. Okamoto Y, Arita Y, Nishida M, et al. An adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, adheres to injured vascular walls. *Horm Metab Res* 2000;32:47-50.

78. Oğuz A. Kardiyovasküler Hastalıkların Patogenezinde, Önlenmesinde ve Tedavisinde Doku Renin Anjiotensin Sistemi, Mas Matbaacılık, İstanbul, 2002
79. Cefalu W. Minireview: Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine* 2001;226:13-26,
80. Ferriman D, Gallwey JD: Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961; 21:1440-1447.
81. Adam H. Balen, Joop S.E. Laven, Seang-Lin Tan and Didier Dewailly. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human Reproduction Update*, 2003;9:505-514
82. Valdes CT, Elkind-Hirsch KE. Intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity changes during the menstrual cycle *J Clin Endocrinol Metab.* 1991 Mar;72(3):642-6.
83. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations *Diabetologia* 1985; 28: 412-9
84. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2745-9
85. Scarpitta AM, Sinagra D. Polycystic ovary syndrome: an endocrine and metabolic disease. *Gynecol Endocrinol.* 200014;(5):392-5
86. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94(2):190-6
87. Legro RS, Kusanman 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(1):165-9
88. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8:649-56

89. Smith S, Rawnikar VA, Barbieri RL. Androgen and insulin response to an oral glucose challenge in hyperandrogenic women. *Fertil Steril.* 1987;48:72-77
90. Duanif A, Gray M: Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin resistant women with polycystic ovary syndrome. *Jour. Clin. Invest.* 1989;83:23-29
91. Stuart CA, Nagamamani M: Insulin infusion acutely augments ovarian androgen production in normal women. *Fertil Steril.* 1990;54:788-792
92. Elkind-Hirsch, Valen CT, McConnel TG, Malinak LR: Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril.* 1991;55:486-491
93. De Clue TJ, Shack SC, Marchese M, Malone JJ. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin resistant female. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:1308-1311
94. Marshall JC, Christine AE. Neuroendocrine aspect of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol & Metab Clin North America*, 1999;28:2, 295-323,.
95. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. *Atherosclerosis* 2006;185:227-239 ...
96. Daa Eldeen M. Abd El Aal, Safwat A. Mohamed, Ahmed F. Amine, Abdel-Raheim M.A. Meki Vascular endothelial growth factor and insulin-like growth factor-1 in polycystic ovary syndrome and their relation to ovarian blood flow *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005;118:219–224
97. Abramov Y., Barak V, Nisman B. Vascular endothelial growth factor levels correlate to the clinical picture in severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1997;67:261–5
98. Agrawal R, Sladkevicius P, Engmann L, Conway GS, Poyne NN, Bekis J, et al. Serum vascular endothelial growth factor concentrations and ovarian

- stromal blood flow are increased in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1998;13(3):651–5
99. Kamat BR, Brown LF, Manseau EJ, Senger DR, Dvorak HF. Expression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor by human granulosa and theca lutein cells. Role in corpus luteum development. *Am J Pathol* 1995;146:157–65
 100. Neulen J, Yan Z, Raczek S, Weindel K, Keck C, Weich HA. Human chorionic gonadotropin-dependent expression of vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor in human granulosa cells; importance in ovarian hyperstimulation syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1967–71
 101. Geva E, Jaffe RB, Edward WE. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian physiology and pathology. *Fertil Steril* 2000;74:424–38
 102. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, Brenchley PE. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clin Sci (Lond)* 1998;94(4):395–404
 103. Coban E, Sari R, Ozdogan M, Akcıt F. Levels of plasma fibrinogen and d-dimer in patients with impaired fasting glucose. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 11;31:35-7
 104. Lindsay RS, Funahashi T, Krakoff J, et al. Genome-wide linkage analysis of serum adiponectin in the Pima indian population. *Diabetes* 2003;52:2419-25.
 105. Patel JN, Jager A, Schalkwijk C, et al. Effects of TNF- α in the human forearm: Blood flow and endothelin-1 release. *Clin Sci*.2002;103:405-15.
 106. Gardinalli M, Conciato L, Cafaro C, and Agostino A. Complement system in coronary heart disease: a review. *Immunopharmacology*.1995;30:105-117
 107. Seifert PS and Kazatchkine, MD. The complement system in atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1988;73:91-104.
 108. Joachim Spranger, Matthias Möhlig, Uta Wegewitz, Michael Ristow, Andreas F. H. Pfeiffer, Thilo Schill, Hans W. Schlösser, Georg

- Brabant, Christof Schöfl. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome *Clinical Endocrinology* 2004;61(6):738-46
109. Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, Knowler WC&Krakoff J. Adiponectin development of type 2 diabetes in the Pima population. *Lancet*;360:57-58.
110. Spranger J, Kroke A, Mohlig M, Bergmann MM, Ritsow M, Boeing H and Pfeiffer AFH. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003;361:226–228
111. Serhan Pişkinpaşa, Bülent O. Yıldız Polikistik over sendromu *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2005;36:168-174.
112. A Muscari, G Massarelli, L Bastagli, G Poggiopollini, V Tomassetti, G Drago, C Martignani, P Pacilli, P Boni and P Puddu. Relationship of serum C3 to fasting insulin, risk factors and previous ischaemic events in middle-aged men. *European Heart Journal*. 2000;21:1081–1090.

