



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI**

**İDİYOPATİK HİRSUTİZMUS VE POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA RESİSTİN
SEVİYELERİNE BAKILARAK KARDİYOVASKÜLER
RİSKİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Müşerref Erkan

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Yrd. Doç. Dr. Mustafa Albayrak

**DÜZCE
2011**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında ve tezimin tamamlanması aŐamasında desteklerinden dolayı değerli hocalarım Doç. Dr. İsmail Özdemir'e ve Yrd. Doç. Dr. Mustafa Albayrak'a teşekkür ederim. Asistanlık süresince birlikte olduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Acı, tatlı hayatın her anında birlikte olduğum ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama, kardeşlerime, eşime ve ailesine bir de biricik oğluma teşekkür ederim.

Dr. Müşerref Erkan

ÖZET

Giriş ve Amaç: İnsülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Resistin de inflamasyonda ve dolayısıyla ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde rol oynar. Bu iki faktörün birbiri ile ilişkili olduğu birçok çalışmada rapor edilmiştir. Hirsutizm ile birlikteliği bulunan hastalıklardan olan polikistik over sendromu (PKOS) ile insülin rezistansı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu hastalarda, resistinin patogenezdaki rolü ve insülin rezistansı ile ilişkisi ise tartışmalıdır. Benzer şekilde hirsutizmin en sık sebeplerinden biri olan idiyopatik hirsutizmde (İH) insülin rezistansı varlığı da tartışmalıdır. Bu hastalardaki resistin seviyesi ve İR ilişkisi hakkında literatürde veri bulunmamaktadır. Amacımız; idiyopatik hirsutizimli hastalarda insülin rezistansı ve serum resistin seviyelerini değerlendirmek ve aynı zamanda PKOS ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu olan üç grup bulunmaktadır. Gruplar 28'i PKOS, 23'ü İH, 28'i kontrol olmak üzere toplam 79 kadından oluşmuştur. PKOS ve İH'li hastalar yeni tanı almış ve daha önce hiç tedavi almamış hastalardan seçilmiştir. Menstrüel siklusun 2 ile 4. günleri arasında 12 saatlik açlığı takiben sabah 8.00-9.00 arasında antekübital venden alınan yaklaşık 10 ml kan örneklerinden hormon, lipid paneli, açlık kan şekeri seviyeleri ve resistin çalışıldı. Resistin bakılacak olan kanların santrifüj sonrası elde edilen serumları -80°C de saklandı. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle serum resistin seviyeleri çalışıldı. İnsülin rezistansı ise HOMA-IR kullanılarak; $[\text{açlık insülini} \times \text{açlık kan şekeri}]/405$ formülünden hesaplandı. Hirsutizmin şiddeti Ferriman Gallwey skorlaması ile değerlendirildi. Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre, VKİ açısından hastalar normal, fazla kilolu ve obez olarak sınıflandırıldı. Bel çevresi için, 88 cm kesme değeri kabul edilerek hastaların yağlanma paterni değerlendirildi.

Bulgular: Her üç grup arasında; resistin, açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR fark göstermemiştir. Fazla kilolu ve obez hastalarda ve santral obezitesi olanlarda normal kilolu ve santral obezitesi olmayan hastalara göre açlık insülin ve HOMA-IR değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur; resistin için ise anlamlı fark bulunmamıştır. Resistin ile insülin rezistansı parametreleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. İnsülin rezistansı parametreleri için VKİ, trigliserid ve dehidroepiandrosteron sülfat seviyeleri bağımsız öngördürücü olarak bulunmuştur.

Sonuç: İH ve PKOS'lu hastaların patogenezinde primer sorumlu mekanizmanın resistin ve insülin rezistansı ile ilgili olmadığını, bu hastalarda artmış VKİ, santral tip

yağlanma ve hiperandrojenizm olmadığı sürece insülin rezistansının kardiyovasküler risk için bir gösterge olmadığını düşünüyoruz. Bu hastalarda, serum resistin seviyelerinin kardiyovasküler riski değerlendirmek için uygun olmadığını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, idiyopatik hirsutizm, insülin rezistansı, resistin.

ABSTRACT

Introduction and Objective: Insulin resistance is an independent risk factor for cardiovascular diseases. Resistin plays role in inflammation and accordingly, in the pathophysiology of atherosclerosis and its complications. The relationship of these two factors have been reported in several studies. The association between polycystic ovary syndrom (PCOS), which is related with hirsutism, and IR is previously described. The role of resistin in the pathogenesis of these diseases and its relation with insulin resistance is controversial. The presence of insulin resistance in idiopathic hirsutism (IH), which is the most frequent cause of hirsutism, is also controversial. The relationship of resistin levels with insulin resistance has not been previously studied in IH. The aim of the present study was to evaluate serum resistin levels in patients with IH and compare the levels with those of PCOS patients and healthy controls.

Materials and Methods: Three age and BMI matched groups with a total of 79 women (28 with PCOS, 23 with IH, and 28 controls) were included into the study. The patients with PCOS and IH were diagnosed for the first time and were previously untreated. Approximately 10 ml blood samples were withdrawn from the antecubital vein between 8 and 9 am after 12 hours fasting period between the 2nd and 4th days of menstrual cycle. Samples were assessed for hormone, lipid, fasting glucose and resistin levels. Serum samples were obtained after centrifuging the blood samples and were kept at -80°C until analysis. Serum resistin concentrations were measured by using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. Insulin resistance was calculated using HOMA-IR: $[\text{fasting insulin} \times \text{fasting glucose}]/405$. The severity of hirsutism was evaluated by Ferriman Gallwey scoring. Based on their BMI, patients were classified as normal, overweight, and obese according to the World Health Organization criteria. We used a cut-off value of 88 cm for waist circumference, and evaluated the fat pattern of the patients.

Results: Resistin, fasting glucose, and HOMA-IR levels did not differ between three groups. Overweight and obese patients and patients with central obesity were found to have significantly higher levels of fasting insulin and HOMA-IR levels. No significant differences were found for resistin levels. There was no significant correlation between resistin levels and insulin resistance parameters. BMI, triglyceride, and dehydroepiandrosterone sulphate levels were found to be independent predictors for insulin resistance.

Conclusions: We believe that resistin and insulin resistance are not the primary responsible mechanisms in IH and PCOS; and insulin resistance is not an indicator of

cardiovascular risk in these patients in the absence of elevated BMI, central obesity, and hyperandrogenism. We think that serum resistin concentrations are not useful to evaluate cardiovascular risk in these patients.

Key words: Polycystic ovary syndrome, idiopathic hirsutism, insulin resistance, resistin.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hirsutizm Patogenezi	3
2.2. Steroid Biyosentezi	4
2.3. Adrenal Steroidogenez	4
2.4. Ovaryan Steroidogenez	5
2.5. Hirsutizmin Etyolojisi	6
2.5.1. İdiopatik hirsutizm	6
2.5.2. Polikistik over sendromu	7
2.5.3. Diğer etyolojiler	9
2.6. Hastaların değerlendirilmesi	10
2.7. Öykü	10
2.8. Fizik muayene	11
2.9. Değerlendirme-laboratuvar testleri	11
2.10. Resistin	13
2.10.1 Resistinin obezite ve tip2 DM patogenezi ile ilişkisi	14
2.10.2 Resistinin inflamasyon üzerine etkisi	14
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER	15
3.1. Çalışma dizaynı ve popülasyon seçimi	15
3.2. Antropometrik ölçümler	16
3.3. Kan basınçları ölçümü	16
3.4. Laboratuvar ölçümleri	17
3.5. Glukoz ve lipid paneli çalışılması	17
3.6. Hormon paneli çalışılması	17
3.7. Resistin düzeyinin çalışılması	17
3.8. İnsülin resistansının hesaplanması	17

3.9. İstatiksel Analiz	18
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇ	36
7. KAYNAKLAR	37
8. EKLER	
8.1. Şekil, Tablo ve Grafikler Listesi	45
9. TEZ ONAY SAYFASI	46

KISALTMALAR

3 β -HSD: 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz

11 β -HSD: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz

11 β -OH: 11 β -hidroksilaz

11-S: 11-deoksikortizol

17-OHP: 17-hidroksiprogesteron

21-OH: 21-hidroksilaz

ACTH: Adrenokortikotropin hormon

cAMP: Siklik adenzin monofosfat

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat

DHT: Dihidrotestosteron

DM: Diabetes mellitus

E2: Östradiol

FGS: Ferriman-Gallwey skorlaması

FSH: Follikül stimulan hormon

GnRH: Gonadotropin releasing hormon

HOMA -IR: Homeostasis model assessment of İnsülin Resistance

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

İH: İdiopatik hirsutizm

KAH: Konjenital adrenal hiperplazi

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LH: Lüteinizan hormon

OGTT: Oral glukoz tolerans testi

PKOS : Polikistik over sendromu

PRL: Prolaktin

SCC: side-chain cleavage

SHBG: Seks hormonu bağlayan globulin

TSH: Tiroid stimulan hormon

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipi dağılıma uygun olarak aşırı büyümesidir. Hirsutizm androjen fazlalığına sebep olan birçok patolojiden kaynaklanabileceği gibi idiyopatik de olabilir. İdiyopatik hirsutizm (İH), normal ovulatuvar fonksiyon ve normal serum androjen seviyeleri zemininde cildin androjenlere karşı artmış hassasiyetine bağlı gelişen hirsutizmdir. Düzenli mens öyküsü hirsutizmli kadında ovulasyon varlığını garanti etmez. Bu nedenle menstrüel siklusun 20–24. günleri arasında bazal vücut ısısı ve progesteron seviyeleri gibi ovulasyonu teyid yöntemlerine başvurulabilir (1).

Polikistik over sendromu ise (PKOS) üreme çağındaki kadınların %5–7'sini etkileyen, insülin rezistansı, ovaryen ya da adrenal kaynaklı hiperandrojenizm, obezite, bozulmuş lipid profili gibi endokrin ve/veya metabolik sorunlar ile karakterize bir sendromdur (2). Klinik olarak başta hiperandrojenizme bağlı hirsutizm; ovulatuvar disfonksiyona sekonder infertilite ve adet düzensizliği ile karşımıza çıkmaktadır (3). Metabolik sendrom ile özellikle 4. ve 5. dekatlardaki PKOS'lu kadınların metabolik bulguları örtüşmektedir. PKOS'lu hastalarda hipertansiyon, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık riski belirgin derecede artmıştır (4,5).

Ovaryen ya da adrenal hiperandrojenizm ile insülin rezistansı arasındaki ilişki daha önce gösterilmiştir (6). İnsülin rezistansı, dolaşımdaki normal insülin seviyelerine yeterli biyolojik yanıtın alınamadığı klinik durumu ifade eder. Obezite ile olan ilişkisi artık bilinmektedir. Artmış insülin seviyeleri, insülin rezistansının iyi bir göstergesidir. Homeostaz modeli insülin rezistansı değerlendirilmesi (HOMA-IR) de insülin rezistansı değerlendirilmesinde iyi bir yöntem olarak kabul edilmektedir (7).

Günümüzde inflamasyonun, ateroskleroz ve komplikasyonlarının patofizyolojisinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Bunun yanında adipoz doku ürünlerinin, vasküler endotelyal ve düz kas hücreleri üzerine etki ederek kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı düşünülmektedir (8). Özellikle adiposit, makrofaj ve monositlerden salgılandığı düşünülen resistinin aterosklerozdaki inflamatuvar süreçte payı olduğu bildirilmiştir (9,10). Resistinin ayrıca insülin rezistansı, tip 2 diyabet ve metabolik sendromla ilişkili olduğu ifade edilmiştir (11-13).

Bu çalışmadaki amacımız, İH'li hastalarda insülin rezistansı parametreleri ve resistin gibi çeşitli biyokimyasal parametreler çerçevesinde kardiyovasküler riski değerlendirmek ve bunları yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu PKOS ve kontrol grubu sonuçları ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipi dağılıma uygun olarak aşırı büyümesidir. Bu durum seksüel olmayan ve androjenden bağımsız olan hipertrikozisten ayrılmalıdır. Androjen bağımlı alanlar; çene, üst dudak, göğüs, memeler, karın, sırt ve ön uyluklardır. Hirsutizm, üreme dönemindeki kadınların yaklaşık %5–10'unu etkilemektedir (1). Bireysel olarak hirsutizm ırk ve toplumdaki kozmetik algılara göre farklı değerlendirilebilir. Örneğin, Asyalı kadınların vücut ve yüz tüy miktarları Orta doğu, Akdeniz, Doğu Hindistandaki hemcinslerinden farklı olabilir (14). Hirsutizmin psikolojik ve sosyal etkileri yoğunluğa ve kültürel çevreye göre değişir. Hirsutizmin objektif olarak değerlendirilebilmesi için klasik ya da modifiye Ferriman Gallwey skorlaması kullanılmaktadır (15). Sekiz ya da üzeri skor hirsutizm olarak tanımlanır. Bu skorlama sistemi kıllarını yok eden ya da kamufle edenlerde, sarışınlarda, perine, kalça ve favori kılları aşırı olan kadınlarda sınırlı değere sahiptir ve etnik farkları hesaba katmaz (14).

2.1. Hirsutizm Patogenezi

Her pilosebase ünite yaklaşık iki-dört adet kıl follikülü ile beraber sebaceöz glandlar ve bağ dokudan oluşur. Androjenler, seksüel kıl ve sebace glandın gelişiminde rol oynarlar. Kıl follikülünün çapını arttırlar ve terminal kılların anajen fazda geçirdikleri süreyi uzatırlar. Puberteden sonra artan androjen düzeylerine yanıt olarak, seksüel kıl bölgelerindeki vellüs yapısındaki tüyler kalınlaşıp, pigmente olarak seksüel kıllara dönüşür; sebace alanlarda da sebace foliküller oluşur.

Kıl gelişiminde, kılların aktif olarak büyüdüğü anajen faz, involusyonun olduğu katajen faz ve kılın dinlenme periyoduna girdiği telojen faz olmak üzere üç faz bulunur (1).

Kıl gelişimini etkileyen faktörler şu başlıklar altında incelenebilir:

1. Lokal ve sistemik faktörler: Epidermal büyüme faktörü (EGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), transforming büyüme faktörleri (TGF α , β) ve sitokinler bunlara örnek olarak sayılabilir. (16,17). Bu faktörler, bir matriks metalloproteinaz olan stromolizinin sentezini arttırarak dermal papilla üzerine etki eder (18). Ayrıca büyüme hormonu, insülin like growth faktör-1 (IGF-1), insülin, glukokortikoidler, östrojen ve tiroid hormonu gibi birçok hormonun da pilosebase ünite gelişmesi ve büyümesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

2. Seks steroidlerinden olan androjenler vellüs tipi kılların terminal kıllara dönüşümüne sebep olurlar. Ayrıca anajen fazı uzatarak daha uzun kıl oluşumuna sebep olurlar (19).

3. Kıl folikülündeki 5 α -redüktaz enzim aktivitesi erkeklerde testosteronu; kadınlarda androstenedionu DHT'ye dönüştürerek folikülün ve sebace bezler üzerine etki eder.

2.2. Steroid Biyosentezi

Steroid yapısındaki hormonlar kolesterolden sentezlenir. Steroid hormonların öncü maddesi olan kolesterolün, yaklaşık %80'i lipoproteinlerden ve özellikle dolaşımdaki LDL'den (low-density lipoprotein) sağlanır. Steroidogenik dokulardaki spesifik LDL reseptörleri sayesinde kolesterol hücre içine alınır ve esterifiye edilerek depolanır. Steroid biyosentezinden önce mitokondride 20-22 desmolaz enzimi tarafından serbest kolesterole hidrolize edilir.

2.3. Adrenal Steroidogenez

Adrenal korteks başlıca üç tip hormon üretiminden sorumludur. En dışta bulunan glomeruloza tabakasından mineralokortikoid (aldosteron, deoksikortikosteron) üretimi yapılr ve bunların salgılanması anjiotensin II'nin kontrolündedir. ACTH kontrolünde, ortada bulunan fasikülata ve içte bulunan retikülaris tabakalarından sırasıyla glukokortikoidler ve androjenler sentezlenir. Androjenler erkekte primer ve sekonder seks karakterlerinin, kadınlarda ise pubik ve aksiler kıllanma gibi sekonder seks karakterlerinin gelişiminden sorumludur. Adrenal bezde steroid biyosentezinde, sitokrom P-450 enzim ailesine ait dört enzim yer almaktadır. Bunlardan kolesterol side-chain cleavage (SCC) ve 11 β -hidroksilaz enzimleri mitokondride; 17 α -hidroksilaz ve 21-hidroksilaz enzimleri endoplazmik retikulumda bulunurlar. 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) enzimi ise pregnenolonu progesterona dönüştürür ve sitokrom P-450 enzim ailesine ait değildir. ACTH'nın hücre membran reseptörüne bağlanmasıyla hücre içi siklik adenzin monofosfat (cAMP) oluşur ve cAMP proteinkinaz aktivasyonuna yol açar. Sonuçta kolesterol mitokondri iç membranına doğru hareket eder. Mitokondrideki kolesterol, SCC enzimi aracılığıyla pregnenolona dönüşür. Sonrasında steroid biyosentezi iki ayrı yol izler. 17 α -hidroksilaz yoluyla devam edip 17-hidroksi pregnenolonu oluşturur ve 17-20 liyaz enzimi ile de dehidroepiandrosteron (DHEA)'a dönüşür veya pregnenolon 3 β -HSD enzimiyle önce progesterona, sonra sırasıyla 17 α -hidroksilaz, 17-20 liyaz enzim basamaklarıyla androstenediona çevrilir. Ayrıca 3 β -HSD, 17-hidroksi pregnenolonun 17-hidroksi progesterona ve DHEA'nın androstenediona dönüşümünde rol oynar.

2.4. Ovaryen Steroidogenez

Overlerde progesteron ve östrodiolün yanı sıra androstenedion ve testosteron üretilir. Androjenlerin büyük kısmı aromataz enzimi etkisiyle östrodiol'e dönüşür. Östron, 17 α -hidroksiprogesteron, 20 α -hidroksiprogesteron, 5 α -hidroksiprogesteron ve 3 α - androstenediol overlerde üretilen diğer steroid hormonlardır. Östrodiol antral folikülün granüloza hücrelerinden sentezlenirken, androjenler genellikle teka ve interstisyel hücrelerden sentezlenir. Ovaryen steroidogenez FSH ve LH'nın kontrolü altındadır. Progesteron sekresyonu hem LH hem de FSH uyarımı ile olurken, androjen sekresyonu sadece LH uyarımıyla olur. FSH aromataz aktivitesini düzenler. Sonuçta FSH yokluğunda LH'nın etkisi ile artan androjen ve/veya progesteronlar östradiol'e dönüşemez ve serum seviyeleri artar (20).

Kadınlarda androjenlerin iki ana kaynağı over ve adrenal bezlerdir. Erkeklerde ise testis ve adrenal bezler esas kaynaktır. Kadınlarda testosteronun %40-50'si over ve adrenallerden salgılanırken, kalan %50-60'ı androstenedionun periferde androjene dönüşümünden sağlanır. Androstenedion, granüloza hücrelerinde aromataz enzimi ile östrojene; teka hücrelerinde ise 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi ile testosterona dönüştürülür. Aksiller ve pubik bölgedeki kıllanma üzerine belirleyici olan androjenlerin dokuda biyolojik etkilerinden asıl sorumlu olan androjen dihidrotestosterondur. Over ya da adrenal bezlerden salınan androjen prekürsörlerinin periferde dönüşümü ile dihidrotestosteron oluşur. Dehidroepiandrosteron (DHEA) ve sülfatlanmış hali olan (DHEAS) ise büyük oranda adrenal korteksten kaynaklanır ve hiperandrojenemik patolojilerde adrenal bezin belirteçidir.

Seksüel kılların büyümesi cinsiyet hormonlarına bağımlıdır. Cinsiyet hormonları direkt ya da indirekt yolla dermal papillayı etkileyerek cılız ve non pigmente vellüsleri kalın, pigmente terminal kıllara dönüştürebilir (21). Ciltte testosteron 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona (DHT) çevrilir. DHT sebace bezler ve kıl folikülleri üzerine direkt etkisi ederek kılların boyutunu ve çapını artırır. Aynı zamanda androjenler sakal, aksilla ve pubik bölgelerdeki kılların büyüme döngüsündeki anajen fazın uzamasına neden olurlar. Hirsutizm eksojen veya endojen hiperandrojenizm ile karşımıza çıkabileceği gibi kıl foliküllerinin normal serum androjen seviyelerine karşı sensitivitesinin artması ile de oluşabilir. Hirsutizmin şiddeti her zaman dolaşımdaki androjen seviyeleri ile korele olmayabilir. Bunun yanında kıl foliküllerinin androjenlere yanıtı kişiler arasında farklılık gösterebilir (21). Anahtar androjenler olan testosteron overden kaynaklanırken; DHEA ve DHEAS adrenalden kaynaklanır, androstenedion ise hem adrenal bezden hem de overden kaynaklanır.

2.5. Hirsutizmin Etyolojisi

2.5.1. İdiyopatik Hirsutizm

İdiyopatik hirsutizimli hastalar genellikle ovulasyon sorunları yaşamadıkları için düzenli adet görürler; androjen seviyeleri normal veya hafif yüksek olabilir ve hirsutizme sebep olan diğer hastalıkların özelliklerini taşımazlar. Yinede hastaların adetlerinin düzenli olması ovulasyonun varlığını kesin olarak ortaya koymaz. Ovulasyon varlığı, günlük bazal vücut ısısı ölçümüyle ve/veya menstrüel siklusün 20–24. günlerinde progesteron düzeylerinin ölçülmesiyle değerlendirilmelidir (1). Bu hastalarda konvansiyonel laboratuvar yöntemleri ile androjen seviyeleri normal olmasına karşın birçok hastada gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) veya kortikotropinler (ACTH) ile yapılan stimülasyon testleriyle okült ovaryan veya adrenal kaynaklı fonksiyonel hiperandrojenizm varlığı ortaya çıkarılabilir (22). Tek başına testosteron ölçümü hiperandrojenemiye ortaya çıkarmak için yeterli olmayabilir. Normal testosteron seviyelerinde izlenen azalmış serum hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri biyoaktif form olan serbest testesteron varlığını dolayısıyla hiperandrojenizmi ele verir. İdiyopatik hirsutizm patofizyolojisinde androjen reseptör fonksiyonlarındaki değişiklikler ve kıl folikülündeki 5-alfa redüktazın artmış aktivitesinin sorumlu olduğu düşünülmektedir. 5-alfa redüktaz, testosteronu üç kat daha potent bir androjen olan DHT'ye çevirir (1). Diğer taraftan cilt 5 α -redüktaz enzim aktivitesi yalnızca androjenler tarafından değil, IGF-I, insülin ve TGF- β gibi bazı hormon ve mediatörler tarafından da etkilenmektedir. Androjen reseptör polimorfizmi ve değişmiş androjen metabolizması idiyopatik hirsutizmde suçlanan diğer nedenlerdir (1). İnsülinin, in vitro olarak kıl foliküllerini uzattığı gösterilmiştir (23). Ancak hiperinsülineminin idiyopatik hirsutizm patogenezinde rolü olup olmadığı henüz kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Literatürde İH hastalarındaki kardiovasküler risk artışı için ortaya konmuş fazla veri bulunmamaktadır.

2.5.2. Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu reproduktif dönemdeki kadınlarda hirsutizmin en sık sebebidir. Beyaz ve siyah ırktaki kadınların %6'sında izlenir (24). PKOS otozomal dominant kalıtılan bir hastalıktır ve erkekler bu geni yeni nesile taşıyabilirler (25). PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm, oligomenore veya amenore ile giden menstrüel siklus bozuklukları, infertilite, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, hiperlipidemi ve obezite izlenebilir. Menstrüel siklusu düzensiz olan PKOS'lu kadınların diğerlerine göre daha kilolu olduğu, yüksek total testesteron, serbest testosteron ve androstenedion seviyelerine sahip olduğu gösterilmiştir (26).

PKOS'un patogeneğinde birçok mekanizma suçlanmaktadır. İnsülin direnci bunlardan birisidir. İnsülin direnci insülinin periferik dokularda etkinliğinin azalmasıyla karakterizedir (27). Buna karşın overlerdeki teka hücreleri insüline karşı olan duyarlılıklarını korurlar (28). Böylece artmış insülin rezistansında ortaya çıkan artmış insülin seviyeleri teka hücre uyarımına, overlerde büyümeye ve hipertekozise neden olur. İnsülin ayrıca karaciğerde SHBG sentezini azaltıp biyolojik olarak aktif form olan serbest testosteron düzeylerinin yükselmesine ve LH'nin teka hücrelerindeki etkinliğinin artmasına ve dolayısıyla hiperandrojenizme yol açar. Artmış serin fosforilasyonu da insülin rezistansında suçlanan faktörlerden biridir ve bir çalışmada hastaların %50'den fazlasında serin fosforilasyonu olduğu gösterilmiştir (29). Serin fosforilasyonu sitokrom P450c17 α (17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz enzimlerini kodlar)'nın aktivitesini artırır ve artmış androjen sentezine neden olur. Pankreas β hücrelerindeki sekresyon bozukluğu da PKOS'daki hiperandrojenizmden sorumlu tutulan başka bir mekanizmadır (30). Hipotalamo-hipofizer-over aks fonksiyonlarında oluşan bozukluklar bir diğer mekanizmadır. Primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artış izlenir. LH, teka hücrelerindeki androjen sentezini; FSH da granüloza hücrelerindeki aromataz aktivitesini düzenler. LH/FSH oranı artarsa, overlerde androjen sentezi artar. Kortizol metabolizmasındaki bozukluklara sekonder artmış androjen üretiminin ve genetik geçişin de PKOS patogeneğinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Başta insülin rezistansı olmak üzere metabolik bozukluklar fazla kilolu PKOS hastalarında daha yaygın olarak izlenir (31). Zayıf PKOS hastalarında da insülin rezistansı izlenebilir ancak fazla kilolularda olduğu kadar sık değildir. Bozulmuş glukoz toleransı ve artmış tip 2 diyabet riski karşılaşılan metabolik bozukluklar arasında sayılabilir.

PKOS hastaları aynı zamanda artmış kardiyovasküler riske sahiptir (32). Overlerin polikistik görünümüne sahip olması tek başına PKOS tanısı koydurmaz. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin major kaynağı gonadotropine bağımlı fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizmdir. Bununla birlikte birçok vakada adrenal hiperplazi ile birlikte izlenen adrenokortikotropik bağımlı fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ve hastaların az bir kısmında da izole hafif DHEAS artışı hiperandrojenizme kaynak teşkil eder (33). LH, östrojen ve hafif prolaktin artışı da izlenebilir. Total testosteronun tek başına ölçülmesi androjen artışı için duyarlı bir gösterge değildir. PKOS'un tanısında en yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri; 1990 yılında Amerikan Sağlık Enstitüsü (National Institute of Health: NIH) tarafından oluşturulmuş (3) ve 2003 yılında NIH kriterleri revize edilmiştir. 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine göre oligo/anovülasyon, klinik

ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over bulgularından en az ikisinin olması PKOS için tanı koydurucudur (33).

2.5.3. Diğer Etyolojiler

Hirsutizmin diğer sebepleri arasında klasik ve klasik olmayan geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi bulunur. Bunlar hirsutizmlili hasta popülasyonunun %1,5-2,5'lik kısmını oluşturur. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi hastalarında hirsutizm genellikle prepubertal dönemde prematür pubarş ile birlikte görülür. Menstrüel düzensizlik, oligomenore ve primer amenore de eşlik edebilir. Hastaların %90'ında altta yatan sebep olarak steroid sentez basamağındaki 21 hidrosilaz eksikliğine bağlı 17-OH progesteronun 11-deoksikortizole dönüşümündeki defekt bulunur (34).

Androjen sekrete eden adrenal ya da over kaynaklı tümörler nadirdir. Ancak ani başlangıçlı ve hızlı progrese olan hirsutizm veya virilizasyon belirtileri (kalın ses, kliteromegali, kas kitle artışı, libido artışı) ve belirgin androjen yüksekliği varlığında tümörlerden şüphelenilmelidir (21).

Hirsutizm etyolojisindeki diğer sebepler hiperprolaktinemiye ve akromegaliye sebep olan hipofiz adenomları, Cushing hastalığı, tiroid disfonksiyonu ve insülin rezistansı gibi bazı endokrinopatilerdir.

İlaç kullanımına bağlı eksojen sebepler de göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ilaçların başlıcaları testosteron, danazol, ACTH, metirapon, fenotiyazin, anabolik steroidler androjenik progestinler, asetazolamid, valproik asit, siklosporin, fenitoin, diazoksit, minoksidil gibi ilaçlardır (21).

Hiperandrojenizm, insülin rezistansı, akantozis nigrikans üçlemesi ile izlenen HAIR-AN sendromu genellikle kalıtımla geçer. İnsülin/glukoz metabolizması bozuklukları PKOS'a kıyasla çok daha belirgindir. Tip 2 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar daha sık izlenir. Patogenezinde insülin reseptörlerinde veya post-reseptör mekanizmalardaki defekte yanıt olarak dolaşımda kompensatuvar insülin ve LH artışı olduğu düşünülmektedir. Bu hormonlar ovaryen androjen sekresyonunu stimüle ederler (21).

Postmenopozal kadınlarda hirsutizm tümöral nedenlere veya ovaryen hipertekozise bağlı olabilir. Ovaryen hipertekozisli olgularda PKOS'a benzer şekilde insülin rezistansı ve hiperinsülinemi görülebilir. DHEAS seviyeleri normal veya yüksek olabilir; serum testosteron konsantrasyonları da 200 ng/dl üzerinde olabilir.

Reproduktif dönemdeki kadınlarda hirsutizme özellikle amenore eşlik ediyorsa gebelik düşünölmelidir. β -hCG bakılması durumu aydınlığa kavuşturmak için yeterlidir.

2.6. Hastaların Değerlendirilmesi

Hirsutizmi değerlendirirken öncelikle altta yatan etyoloji belirlenmelidir. Hastanın bazal klinik durumu kaydedilmeli tedaviye verdiği yanıt ve hastalığın progresyonu takip edilmelidir. PKOS, endokrinopatiler, virilizan hastalıklarla ilgili risk faktörleri ve androjenik ilaç kullanımı sorgulanmalı ve tetkikler ona göre planlanmalıdır. Hirsutizmin derecesi her zaman serum hiperandrojenizmi ile ilişkili değildir. Çoğu yazar hirsutizmin FGS ile değerlendirilmesini önermektedir. Hafif hirsutizimli (FGS: 8–15) kadınlarda da artmış androjen seviyeleri olduğu belirtilmiştir. Olguların yaklaşık %50'sinde laboratuvar testleri ile hiperandrojenemi saptanamamaktadır. Ani başlangıçlı, hızlı progresyon gösteren ya da menstrüel düzensizlik, santral obezite, akantozis nigrikans veya kliteromegalinin eşlik ettiği hirsutizm olgularında androjen seviyelerinin ölçümü önerilmektedir.

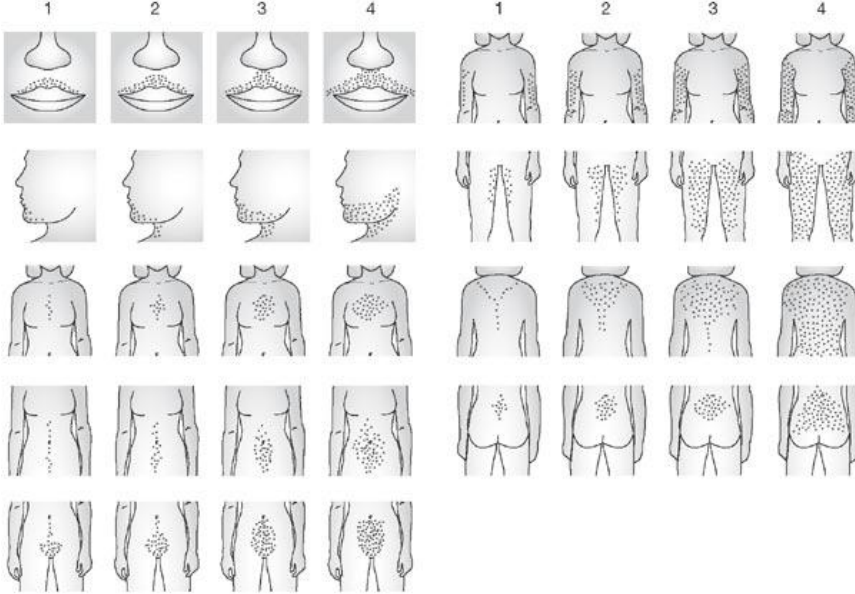
2.7. Öykü

Hirsutizmin başlangıcı, progresyonu, psikososyal etkisi belirlenmelidir. Altta yatan risk faktörleri ve ilişkili durumlar araştırılmalıdır. Öyküde hirsutizmin başlangıcı, progresyon hızı, bulunduğu alanlar, daha önce bu sebeple tedavi görüp görmediği, epilasyon yaptırıp yaptırmadığı, ilişkili olarak akne, androjenetik alopesi ve sebore sorgulanmalıdır. Menstrüel öyküde; amenore, oligomenore, fertilité sorgulanmalıdır. PKOS ile ilişkili olarak öyküde; kilo artışı, akantozis nigrikans, glukoz intoleransı ile ilişkili polidipsi-poliüri, hipertansiyon, hiperlipidemi araştırılır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide; prepubertal başlangıç, prematür pubarş, menstrüel düzensizlikler, primer amenore sorgulanır. Galaktore varlığında hiperprolaktinemi; görme ile ilgili bozukluklar ve başağrısı varlığında hipofizer tümörleri; virilizasyon bulguları varlığında adrenal ya da ovaryan tümörleri; tiroid hastalıkları, cushing sendromu, aile öyküsü ve hirsutizm ilişkili ilaçları araştırılmalıdır (35).

2.8. Fizik Muayene

Fizik muayenede hirsutizmin miktarı, şiddeti, dağılımı değerlendirilir. Günümüzde hirsutizmin değerlendirilmesinde Ferriman Gallwey skorlaması (FGS) kullanılmaktadır (Şekil 1). Hiperandrojenik kadınların yaklaşık yarısında FGS'nin 8'in üzerinde olduğu bildirilmiştir. Hastanın boyu ve kilosu kaydedilir ve vücut kitle indeksi hesaplanır. Kan basıncı ölçölür. Akantozis nigrikansı (insülin rezistansı için anlamlı) düşündüren cilt bulguları, akne vulgaris

(çenede tedaviye dirençli kistler ve nodüller), sebore ve androjenetik alopesi değerlendirilir. Klinik muayenede virilizasyon belirtisi olan ses kalınlaşması, kliteromegali, meme atrofisi, kas kitle artışı değerlendirilmelidir. Etyolojide nadir görülen diğer sebepler de araştırılmalıdır (35).



Şekil-1. Ferriman-Gallwey skorlama bölgeleri.

2.9. Değerlendirme- Laboratuvar Testleri

Androjen seviyelerinin referans aralıkları ve değerleri laboratuvarlar arasında farklılık gösterebilir. Bunlar ayrıca pahalı testlerdir, dolayısı ile seçilmiş hastalarda kullanılması uygun olur. Kardiyovasküler hastalık, diyabet vb. gibi eşlik eden riskler tanı ve tedavi işlemlerini değiştirebilir. Başlangıç testi olarak; adet ilk 4-10. günler arasındaki sabah açlık total testosteronu ölçülür. Risk faktörleri varlığında testosteron miktarının normal ölçülmesi ya da antiandrojen tedaviye rağmen hirsutizmin progresyonu özel laboratuvarlarda seks hormon binding globülin (SHBG) ve serbest testosteron ölçmeyi gerektirir. Ek testler DHEAS ve androstenediondur. Fonksiyonel adrenal ya da ovaryen hiperandrojenizmin tanısında GnRH analogu ya da ACTH stimülasyon testi kullanılır. Hirsut kadınların %75'inde anormal steroidogenez saptanmış olup bunların %23'ü overde, %17'si adrenalde ve %35'i hem adrenal hem de overdedir (22). İdiyopatik hirsutizimli hastalar genellikle düzenli menses öyküsü verirler. Testosteronun 200 ng/dL, DHEAS'ın 700 µg/dL ve üzerinde olması, ani başlangıçlı hirsutizm ya da virilizasyon bulguları over ya da adrenal kaynaklı bir tümörü düşündürmelidir (35). Transvajinal ultrason, abdominal bilgisayarlı tomografi ya da MRI tümörleri saptamak için kullanılan ileri tetkiklerdir. 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM konsensus kriterlerine göre oligo/anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

ve polikistik over bulgularından en az ikisinin olması (hipofizer yetmezlik, persistan hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi v.b. ekarte edildikten sonra) PKOS için tanı koydurucudur. Pratikte hirsut ve infertil olan PKOS hastalarında FSH ölçümü, LH/FSH oranından daha kullanışlıdır. Santral (pitüiter) kaynaklı hipogonadotropik hipogonadizmi (over disfonksiyonunu) dışlamada oligo/anovuluar siklusları olanlarda FSH ve östradiol seviyeleri ölçülmelidir. Lipid profili, bazal ve postprandial glukoz seviyeleri (oral glukoz yükleme sonrası) ölçülebilir. 75 g Oral glukoz yüklemeyi takiben 2. saat glukoz değerinin labaratuvarlar arasında değişmekle birlikte 140 mg/dL ya da 7.8 mmol/L'nin altında olması normal sayılmaktadır. Açlık kan şekeri 126 mg/dL'nin altında ve 2. saat glukoz değerleri 140-199 mg/dL ise bozulmuş glukoz toleransı tanısı konur. Açlık glukoz değeri 126 mg/dL'nin üzerinde ya da 2. saat değeri 200 mg/dL'nin üzerinde ise diyabet tanısı konmaktadır. Bazı gruplar bu hastalara normal tolerans olsa bile iki yılda bir, eğer ek risk faktörü varsa daha sık olmak üzere tarama önermektedirler. Bozulmuş glukoz toleransı diyabet için majör risk faktörüdür. Bu bireylerde yaşam şekli değiştirilerek ve farmakolojik önlemlerle bozulmuş glukoz toleransının diyabete ilerlemesi engellenmiş olur.

Cushing's sendromu şüphesinde; 24 saatlik idrar kortizolu ve gece düşük doz deksametazon supresyon testini takiben sabah açlık kortizol düzeyi bakılır. Yetişkin bireyde idrar kortizol düzeyleri 50-100 µg/dL üzerinde ise tanıyı destekler.

Tiroid disfonksiyonunu dışlamak için tiroid stimulan hormon (TSH), tiroksin (T4) ve mikrozomal antikorlar ölçülebilir (21). Literatürde az sayıda hirsutizm ilişkili tiroid anormallikleri vardır.

Hiperprolaktinemi için prolaktin seviyelerinin ölçümü gereklidir. PKOS, akromegali ve tiroid disfonksiyonlarında da hafifçe yüksek serum seviyeleri saptanabilir. Cushing's sendromu, tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, akromegali kuşkusunda beyin tümörleri dışlanmalıdır (35).

2.10. Resistin

Resistin, adiposit kaynaklı polipeptid yapıdaki resistin benzeri molekül (RELM) familyasının bir üyesidir (36,37). Obezite ve insülin rezistansı oluşturulan sıçanlarda artmış serum resistin düzeyi, obezite, bozulmuş insülin duyarlılığı ve bozulmuş glukoz toleransı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Ayrıca artmış resistin seviyelerinin tiazolidindion gibi insülin hassaslaştırıcı ilaçlara yanıt verdiği izlenmiştir (38). Daha sonra sıçanlarla yapılan çalışmalarda resistinin esas etkisini karaciğer üzerine gösterdiği ve hepatik insülin rezistansı oluşturduğu bildirilmiş (39-42). İkincil olarak da iskelet kası ve adipoz doku üzerinden etki

gösterdiği rapor edilmiştir (43,44). Artmış serum resistin seviyelerinden adipoz dokudaki fazla üretim sorumlu tutulmaktadır. Resistinin adiposit, preadiposit ya da makrofajlardan mı salgılandığı henüz tartışma konusudur (45–48). Çalışmaların büyük kısmı makrofajları sorumlu tutmaktadır (48). İlk kez 2004'te Patel ve ark. X-ray kristalografi ile resistinin multimerik yapıya sahip olduğunu göstermiştir (49). Resistin farelerde dolaşımında iki farklı sarmal yapıda bulunmaktadır. En çok yüksek molekül ağırlıklı hekzamerik yapıda; daha az olarak düşük molekül ağırlıklı monomerik yapıda bulunur. Düşük molekül ağırlıklı formu daha biyoaktiftir ve in vivo olarak hepatik insülin fonksiyonu üzerine daha etkilidir (49). İnsan serumunda ise yüksek molekül ağırlıklı resistinin birkaç farklı izoformuna rastlanmıştır (50). Resistinin insan serumunda farklı izoformlara sahip olması laboratuvarında değişik analiz yöntemleri ile farklı sonuçlar elde edilmesine sebep olabilir (51). Farklı moleküler izomerler kas ve karaciğer hücrelerinde değişik biyoaktiviteye sahip olabilir (52,53).

2.10.1. Resistinin obezite ve tip 2 diyabet patogenezi ile ilişkisi

Obez ve normal kilolu çocuklarda yapılan çalışmalarda her iki grupta da benzer resistin seviyelerine rastlanmıştır. Yalnızca kızlarda erkeklerden daha yüksek resistin seviyesi saptanmıştır. İnsülin rezistansı ile resistin arasında ilişki saptanamamıştır (50-54). Yetişkinlerde yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır (55). Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezlikli hastalarda, Prader Willi Sendromu'nda resistinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu her iki durumda da artmış insülin rezistansı sıklıkla izlenir. Bu hastalarda artmış resistin ve insülin rezistansı izlenmesine rağmen ikisi arasında korelasyon saptanamamıştır (56,57). Prader Willi sendromu'nda resistin konsantrasyonlarının adipoz doku miktarı ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (56). PKOS hastalarında da resistin seviyelerinin kontrollere göre yükselmediği ve insülin rezistansı parametreleri ile ilişkisinin olmadığı yalnızca adiponektin seviyeleri ile negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (58). Günümüzde bazı çalışmalarda resistinin AMP aktive edici protein kinaz üzerinden iskelet kasında yağ asiti alımını ve metabolizmasını azalttığı gösterilmiştir (59). Hayvan çalışmalarında viseral yağın uzaklaştırılmasıyla iskelet kasında insülin duyarlılığının arttığı, resistin ve interlökin seviyelerinin azaldığı görülmüştür ve buna dayanarak resistinin kaynağının viseral yağ olduğu ileri sürülmüştür (60). Resistinin insülin ileti kaskadı üzerine olan etkisi henüz netleşmemiştir ve bu konuda araştırmalar devam etmektedir. Yalnız bir çalışmada 3T3-L1 adipositlerinde resistinin sitokin supresör ileti sistemi 3 (SOCS-3) upregülasyonu ile insülin ileti sisteminde zayıflamaya sebep olduğu bildirilmiştir (61).

2.10.2. Resistinin inflamasyon üzerine etkisi

Birçok çalışmada resistin ve inflamatuvar faktörler arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bu faktörler; TNF- α , IL-6 ve C-reaktif proteindir (CRP) (48,62,63). Resistinin makrofajlarda TNF- α ve IL-12'nin (proinflamatuvar sitokinler) sentez ve salınımını arttırdığı bildirilmiştir. Bu etkisini de nükleer faktör-KB bağımlı yolak üzerinden gösterdiği ileri sürülmüştür (64). Proinflamatuvar sitokinler üzerine etkisi benzer şekilde romatoid artritli hastalarda da gösterilmiştir (65).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1.Çalışma Dizayını ve Hasta Seçimi

Çalışma, Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve İç Hastalıkları Endokrinoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Çalışmamız Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvazif Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı ve çalışmaya katılan tüm hastalardan onam alındı. Çalışmamız kesitsel vaka kontrol çalışması olarak planlandı. Çalışmamıza toplam 91 kadın dahil edildi. Açlık kan şekeri 200 mg/dl olan iki hasta, serum örnekleri kaybolan 5 hasta ve VKİ yüksek değerlerde olup istatistiksel dağılımı bozan 6 hasta çalışmadan dışlandı. Çalışmaya 2010 yılı içerisinde Endokrinoloji ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 18-40 yaş arasındaki üreme çağında, yaş ve VKİ uyumlu, açlık kan şekeri 125 mg/dl'nin altındaki 23 idiyopatik hirsutizm, 28 polikistik over sendromu hastası ile kontrol grubunu oluşturan 28 kadın dahil edildi.

Ferriman-Gallwey skoru sekiz ve üzerinde, düzenli menstrüal öyküsü ve menstrüasyonun 21-24. günlerinde bakılan serum progesteron düzeyi 10 ng/ml'nin üzerinde, tiroid fonksiyonları normal, hiperprolaktinemi ve hiperandrojenemisi olmayan, Cushing sendromu, adrenal veya over tümörü bulunmayan kadınlar İH olarak kabul edildi. PKOS tanısı ise “yeniden gözden geçirilmiş 2003 Rotterdam tanı kriterlerine” göre konuldu. Buna göre;

1.Oligo-anovulasyon

2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

3.Pelvik ultrasonografide polikistik over görünümü kriterlerinden en az ikisinin bulunduğu hastalar PKOS olarak kabul edildi.

Kontrol grubunu ise VKİ ve yaşları İH ve PKOS grupları ile uyumlu, kronik kardiyovasküler sistem, böbrek, karaciğer ve malign hastalığı veya serum resistin seviyelerini etkilediği bilinen hastalığı veya ilaç kullanımı hikayesi olmayan kadınlar oluşturdu. Çalışma grupları yeni tanı almış ve başka sistemik hastalığı olmayan hastalardan oluşturuldu. Hastaların erken folliküler fazda (menstrüasyonun 3–4. günleri) 12 saatlik gece açlığını takiben sabah saat 08.00–08.30'da alınan venöz kan örneği ile; FSH, LH, östradiol, total testosteron, DHEAS düzeylerine bakılarak normal androjen düzeylerine sahip oldukları gösterildi. Yine aynı kan örnekleri ile hiperprolaktinemi ve tiroid disfonksiyonu dışlandı.

3.2. Antropometrik ölçümler

Boy ölçümü için; 1 mm'ye duyarlı duvara sabitlenmiş düz ölçüm göstergesi kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce, ayakkabılar çıkarıldı, sonucu etkileyebilecek saç tokası, saç örgüsü veya topuzun olmamasına dikkat edildi. Başın arkada en çıkıntılı kısmı, omuzlar, gluteal bölge, bacakların arka yüzü ve topukların arkadaki sabit plana değmesi sağlandı. Küsüratlı sonuçlar en yakın tam sayıya tamamlanarak "santimetre-cm" cinsinden kaydedildi. VKİ hesaplanırken "metre" cinsine çevrildi.

Hırka, mont, kazak ve ayakkabılar çıkarılarak, düz bir zemine konulan 0.1 kg'a duyarlı dijital terazide kilo ölçümleri yapıldı. Ölçümler "kilogram" cinsinden en yakın tam sayıya tamamlanarak kaydedildi.

Vücut kitle indeksi, Quetlet indeksi kullanılarak vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) formülüne göre hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre VKİ < 25 kg/m² olan kadınlar normal; 25 ile 30 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu; ≥30 kg/m² olanlar obez kabul edildi.

Bel çevresi; hasta bel çevresini tamamen soyduktan sonra, son kostanın alt kenarı ile iliak krest arasında kalan mesafenin ortasından mezro geçirilerek "santimetre-cm" cinsinden ölçüldü.

Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Eriskin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP III) belirlediği bel çevresi için ≥88 cm olan kadınlar santral obez; <88 cm olanlar ise normal olarak kabul edildi.

Kalça çevresi kalçanın en geniş yerinden ölçüm yapılarak "santimetre-cm" cinsinden kaydedildi.

3.3. Kan Basınçları Ölçümü

Polikliniğe gelişinde hastalar 10 dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda sağ koldan civalı manometre ile diyastolik ve sistolik kan basınçları ölçüldü. Steteskop yardımı ile ilk duyulan Korotkoff I sesi sistolik, Korotkoff V sesi diastolik kan basıncına denk gelecek şekilde kaydedildi.

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

Tüm laboratuvar ölçümleri Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

3.5. Glukoz ve lipid paneli çalışılması

12 saatlik açlığı takiben alınan kan örneklerinden elde edilen serum örneklerinden açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri bakıldı. Serum glukoz düzeyi hegzokinaz metodu ile, lipid paneli ise enzimatik kolorimetrik yöntemle (Cobas 6000 C501 Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) biyokimya analiz cihazında ölçüldü. Ayrıca LDL kolesterol, serum TG seviyesi 400 mg/dL altında olan değerler için Friedewal formülü ile hesaplandı.

3.6. Hormon paneli çalışılması

Hormon paneli çalışılması, menstrüel siklusun 2 ile 4. günleri arasında 12 saatlik açlığı takiben sabah 8.00-9.00 arasında antekübital venden alınan yaklaşık 10 ml kan örneklerinden çalışıldı. Resistin bakılacak olan kanların santrifüj sonrası elde edilen serumları çalışılana kadar -80°C de saklandı. Hormon düzeyleri (İnsülin, FSH, LH, Testosteron, DHEAS, Progesteron, Estradiol) chemiluminescent immünassay metodu ile IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics inc. Flanders NJ. 07836 USA) cihazı kullanılarak ölçüldü.

3.7. Resistin Düzeyinin Çalışılması

Resistin BioVendor marka ticari kitler ile, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) metoduyla çalışılıp 450-nm'de Bio-Rad 680 Mikroplate okuyucuda ölçüldü.

3.8. İnsülin Resistansının Hesaplanması

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) [Açlık plazma glukozu (mg/dl) x Açlık plazma insülini (µIU/ml)]/405 formülü kullanılarak hesaplandı.

3.9. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler yapılırken SPSS bilgisayar programı (ver. 18.0 for Windows; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Sayısal verilerin gruplar içerisindeki normal dağılımı Shapiro Wilk testi ve Merkezi Limit Teoremine göre çan eğrisi metodları kullanılarak analiz edildi. Normal dağılan sayısal veriler ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi ve iki grup arasında karşılaştırılırken Independent Samples T test; ikiden fazla gruplar için One Way ANOVA testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak ifade edildi ve iki grup arasında karşılaştırılırken Mann Whitney U testi; ikiden fazla gruplar için Kruskal Wallis testi kullanıldı. İki sayısal veri arasındaki doğrusal

ilişkiyi araştırmak için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sayısal bir parametrenin bağımsız öngördürücüleri araştırılırken çoklu lineer regresyon analizi kullanıldı. Bağımlı değişken normal dağılmadığı takdirde log 10 ile dönüşüm uygulanarak normal dağılıma uygunluğu sağlandıktan sonra analize sokuldu. Hastalık durumunu belirten kategorik veriler kukla değişken olarak analize dahil edildi. Nitelik ifade eden kategorik veriler χ^2 testi kullanılarak analiz edildi ve sonuçları sıklık (%) olarak ifade edildi. İstatistiksel olarak, 0.05'den küçük p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 28'i PKOS, 23'ü İH, 28'i kontrol olmak üzere üç grup dahil edildi. Deneklerin karakteristik özellikleri ve kan basınçları Tablo 1'de verildi. Yaş ve vücut ağırlığı ortanca değerleri, boy, VKİ, bel çevresi ortalama değerleri, kalça çevresi, bel kalça oranı (BKO), sistolik kan basıncı (SKB), diastolik kan basıncı (DKB) ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Tablo 1. Hastaların karakteristik özellikleri ve kan basınçları

	Kontrol (n=28)	İH (n=23)	PKOS (n=28)	p
Yaş (yıl)	22 (18–33)	23 (18–41)	24 (18–34)	0,770
Boy (cm)	163,0 ± 4,5	162,7 ± 6,8	161,0 ± 7,3	0,443
Vücut ağırlığı (kg)	63 (47–113)	59 (46–100)	63 (46–105)	0,736
VKİ (kg/m ²)	23,6 (20,6–39,6)	22,8 (17,9–38,3)	23,4 (17,5–37,2)	0,624
Bel çevresi (cm)	80,7 ± 13,1	81,8 ± 12,8	83,6 ± 13,4	0,711
Kalça çevresi (cm)	104,4 ± 11,8	104,2 ± 12,8	103,7 ± 11,6	0,913
Bel/Kalça oranı	0,77 ± 0,06	0,78 ± 0,06	0,80 ± 0,06	0,138
SKB (mmHg)	115,4 ± 15,3	116,1 ± 13,1	109,5 ± 17,8	0,242
DKB (mmHg)	73,2 ± 11,9	73,3 ± 11,8	71,8 ± 13,3	0,884

Hastaların seks hormon profili Tablo 2'de verildi. Gruplar arasında FSH ve DHEAS ortalama değerleri, LH, testosteron, E₂/Total testosteron, LH/FSH oranının ortanca değerleri arasında anlamlı fark bulunmadı. E₂ ortanca değerleri kontrol grubunda 30,95 pg/ml (20–243); İH grubunda 47,2 pg/ml (21,80–250,00); PKOS grubunda 57,40 pg/ml (19,00–390,00)'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulundu (p=0,006). PKOS ve İH'li hastaların E₂

ortanca değerleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Ancak PKOS ve İH'li hastalar arasında anlamlı fark ortaya çıkmadı.

Tablo 2. Hastaların seks hormon profili

	Kontrol (n=28)	İH (n=23)	PKOS (n=28)	p
FSH (mIU/ml)	5,88 ± 2,32	5,66 ± 1,88	5,82 ± 1,65	0,918
LH (mIU/ml)	5,35 (1,80-13,50)	5,50 (2,72-31,60)	7,67 (1,4-34,0)	0,056
LH/FSH	0,93 (0,24-5,64)	1,05 (0,40-4,39)	1,38 (0,24-5,15)	0,089
E ₂ (pg/ml)	30,95 (20-243)	47,2 (21,8-250,0)	57,4 (19,0-390,0)	0,006
Testosteron (ng/dl)	38,2 (20,0-103,0)	45,00 (19,0-176,0)	44,95 (0,55-141,0)	0,097
E ₂ /Testosteron	0,96 (0,19-4,91)	1,26 (0,18-8,33)	1,14 (0,16-709)	0,412
DHEAS (µg/dl)	228,21±81,01	249,91±124,28	226,58±112,93	0,695

Hastaların lipid profilleri Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların TG ortanca, HDL ve LDL ortalama değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi.

Tablo 3. Hastaların lipid profili

	Kontrol (n=28)	İH (n=23)	PKOS (n=28)	p
TG (mg/dl)	83 (33–230)	108 (41–275)	79 (44–264)	0,461
HDL (mg/dl)	52 ± 13	55 ± 11	52 ± 13	0,593
LDL (mg/dl)	98 ± 31	94 ± 19	99 ± 37	0,884

Glukoz metabolizması ve FGS ile ilgili veriler Tablo 4'te verildi. Açlık kan şekeri ortalamaları ile açlık insülin, HOMA-IR ve reisitinin ortanca değerleri gruplar arasında anlamlı fark göstermedi. FGS ortanca değerleri kontrol grubunda 3 (0-6); İH grubunda 11 (8–20); PKOS grubunda 6 (0-30)'dır ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı (p<0,001). İH'lı hasta grubunun FGS değeri PKOS ve kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. PKOS grubunun FGS değeri de kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu.

Tablo 4. Açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-IR, FGS, resistin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Kontrol (n=28)	İH (n=23)	PKOS (n=28)	p
AKŞ (mg/dl)	88,3±11,7	87,6±12,1	88,5±12,0	0,966
Açlık insülini (µIU/ml)	4,93 (2,00–41,00)	4,50 (1,00-18,10)	7,21 (1,0–124,0)	0,378
HOMA-IR	1,11 (0,39-12,35)	0,94 (0,20-3,93)	1,53 (0,21-23,58)	0,409
FGS	3 (0-6)	11 (8–20)	6 (0-30)	0,001
Resistin (ng/ml)	9,1 (4,4-24,3)	9,4 (3,6-37,4)	8,6 (5,3-21,3)	0,784

Hastalar bel çevresi 88 cm'nin altında ve üzerinde olarak ikiye ayrıldığında her üç grupta santral obez olan hasta oranı yönünden fark izlenmedi (p= 0,061) (Tablo 5). Bel çevresi 88 cm'den daha fazla olan kadınları santral obez olarak değerlendirdiğimizde 19 santral obez ve 60 santral obez olmayan kadın vardı. Santral obez kadınların olmayanlara göre HDL seviyeleri daha düşük bulundu ve E₂, TG, sistolik ve diyastolik kan basınçları, yaş, açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ise yüksek bulundu. Açlık kan şekeri, LDL, LH, T, DHEAS, resistin, LH/FSH oranı ve E₂/total testosteron değerleri ise her iki grupta benzerdi.

Tablo 5. Santral obezite ile ilişkili bulunan parametreler

	Bel çevresi<88 cm (n: 60)	Bel çevresi>88 cm (n: 19)	p
HDL (mg/dl)	54,6 ± 12,4	48,3 ± 11,3	0,052
E ₂ (pg/ml)	54,6 ± 12,4	57,7 (20,0–138,0)	0,045
TG (mg/dl)	92 ± 44	136 ± 74	0,023
SKB (mmHg)	112 ± 14	119 ± 19	0,068
DKB (mmHg)	71 ± 11	79 ± 15	0,053

Yaş (yıl)	22 (18–35)	26 (18–41)	0,053
Açlık insülini (µIU/ml)	4,5 (1–41)	10,3 (2–124)	0,002
HOMA-IR	1,0 (0,2–12,4)	2,3 (0,4–23,6)	0,001
Resistin (ng/ml)	8,6 (3,6–24,3)	9,5 (5,3–37,4)	0,291

VKİ 25 kg/m²'nin altı ve üzeri olarak iki kategoriye ayrıldığında her üç grupta fazla kilolu ve obez olan hasta oranı yönünden fark izlenmedi (p= 0,244). VKİ 25 kg/m²'nin üzerinde olan (fazla kilolu ve obez) 22 kadında diğer 57 kadına göre TG, LDL, diyastolik kan basıncı, yaş, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri yüksek, HDL değeri ise düşük bulundu. Açlık kan şekeri, sistolik kan basınçları, seks hormon seviyeleri ve resistin seviyeleri benzer bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Fazla kilo ve obezite ile ilişkili bulunan parametreler

	VKİ> 25 kg/m ² (n: 22)	VKİ< 25 kg/m ² (n: 57)	<i>p</i>
TG (mg/dl)	136 ± 65	90 ± 46	0,005
LDL (mg/dl)	110 ± 32	93 ± 28	0,026
HDL (mg/dl)	49 ± 12	55 ± 12	0,048
DKB (mmHg)	78 ± 15	71 ± 11	0,057
Yaş (yıl)	27 ± 6	23 ± 4	0,013
Açlık insülini (µIU/ml)	8,8 (2,0–124,0)	4,5 (1,0–41,0)	0,004
HOMA-IR	1,9 (0,4–23,6)	0,9 (0,2–12,4)	0,002

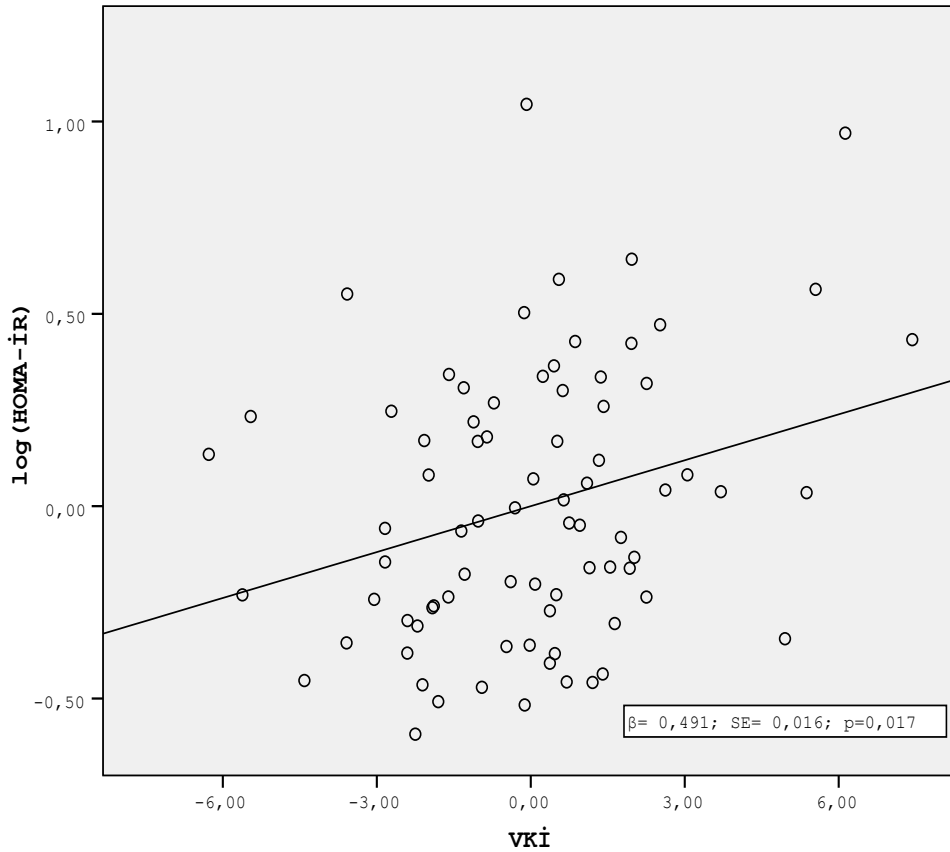
Resistin (ng/ml)	9,3 (5,3–37,4)	8,7 (3,6–24,3)	0,930
------------------	----------------	----------------	-------

Korelasyon analizi sonucunda çalışmamızdaki kardiyovasküler risk parametreleri ile ilişkili bulunan veriler Tablo 7’de verildi. Açlık insülini ile VKİ ($r=0,359$; $p=0,001$), bel çevresi ($r=0,275$; $p=0,014$), DHEAS ($r=0,255$; $p=0,023$), TG ($r=0,338$; $p=0,002$) ve HDL ($r= -0,275$; $p=0,014$) ilişkili bulundu. Açlık kan şekeri ile VKİ ($r=0,224$; $p=0,047$) ilişkili bulundu. HOMA-IR ile VKİ ($r=0,394$; $p<0,001$), bel çevresi ($r=0,301$; $p=0,007$), DHEAS ($r=0,239$; $p=0,034$), TG ($r=0,364$; $p=0,001$) ve HDL ($r= -0,273$; $p=0,015$) ilişkili bulundu. Resistin düzeyleri ile TG ($r=0,222$; $p=0,049$) ve LDL ($r=0,305$; $p=0,006$) ilişkili bulundu.

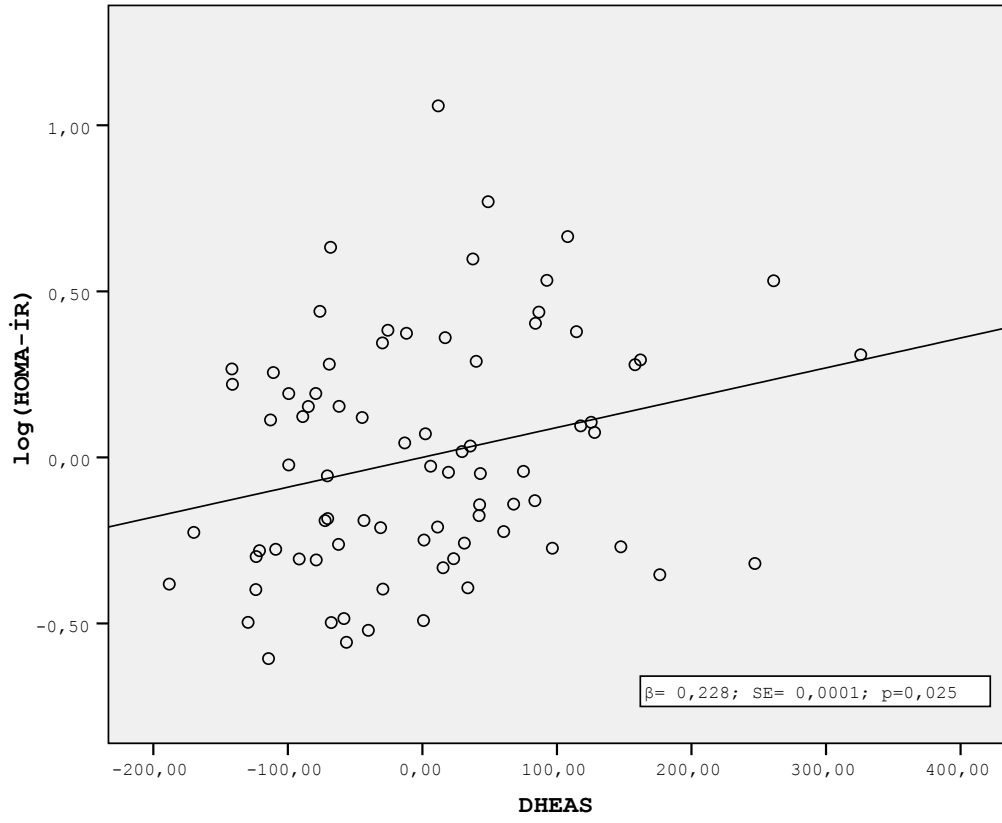
Tablo 7. Korelasyon analizinde kardiyovasküler risk parametreleri ile ilişkili bulunan veriler

			VKİ	Bel çevresi	DHEAS	HDL	LDL
Açlık insülin seviyesi (μ IU/ml)	r		0,359	0,275	0,255	-0,275	0,094
	p		0,001	0,014	0,023	0,014	0,412
Açlık kan şekeri (mg/dl)	r		0,224	0,165	0,006	-0,176	0,193
	p		,047	0,147	0,958	0,121	0,088
HOMA-IR	r		0,394	0,301	0,239	-0,273	0,139
	p		<0,001	0,007	0,034	0,015	0,220
Resistin (ng/ml)	r		0,010	0,044	0,015	0,096	0,305
	p		0,933	0,703	0,895	0,399	0,006

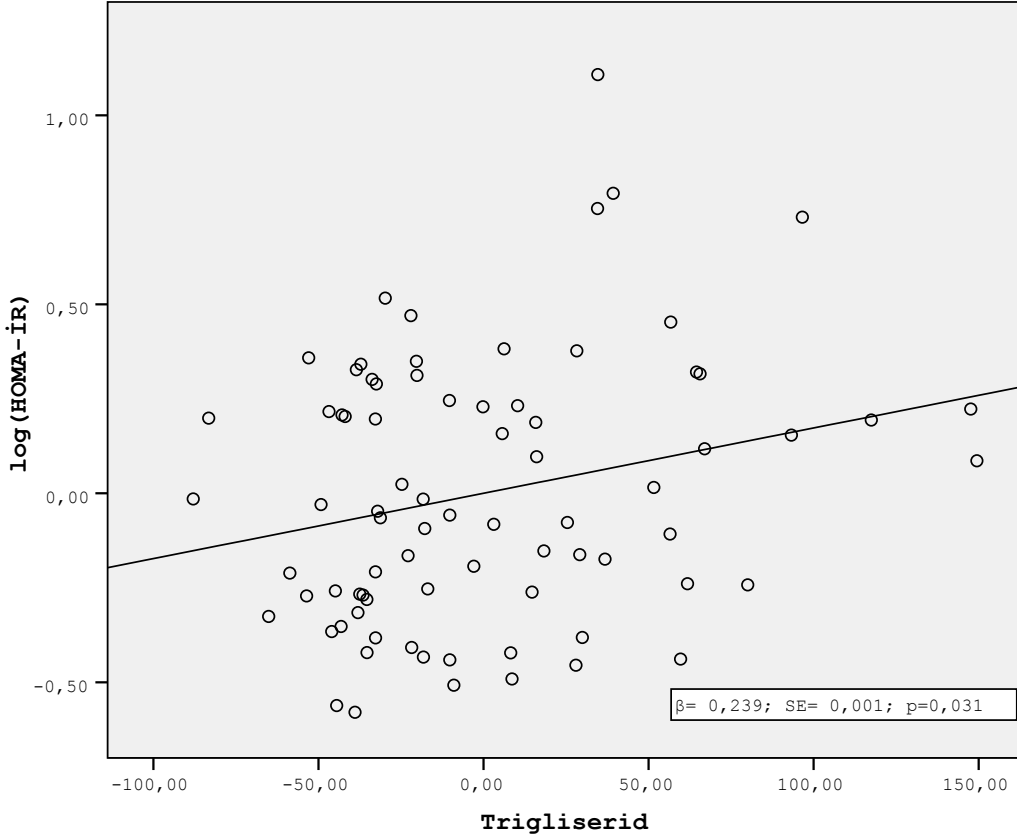
Açlık insülini, HOMA-IR ve resistin parametrelerinin bağımsız prediktörlerinin bulunabilmesi için lineer regresyon analizi yapıldı. Bu parametreler normal dağılıma sahip olmadıklarından dolayı logaritmaları alındıktan sonra bağımlı değişken olarak analize dahil edildi. Korelasyon analizinde doğrusal ilişki saptanan parametreler kovaryete olarak analize sokuldu. İH veya PKOS olmanın kardiyovasküler risk parametreleri için bağımsız prediktör olup olmadığını tespit etmek için her iki hastalık durumu da kukla değişken olarak lineer regresyon analizine dahil edildi. VKİ ($\beta= 0,491$; SE= 0,016; p=0,017), DHEAS ($\beta= 0,228$; SE= 0,0001; p= 0,025) ve TG ($\beta= 0,239$; SE= 0,001; p= 0,031) HOMA-IR için bağımsız prediktör olarak bulundu (Şekil 1-3). İH ($\beta= -0,139$; SE= 0,1; p= 0,216) veya PKOS ($\beta= 0,015$; SE= 0,095; p= 0,894) olma durumu HOMA-IR'yi predikte ettirmemektedir.



Grafik 1. Lineer regresyon analizinden elde edilen Log(HOMA-İR) ile VKİ arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği

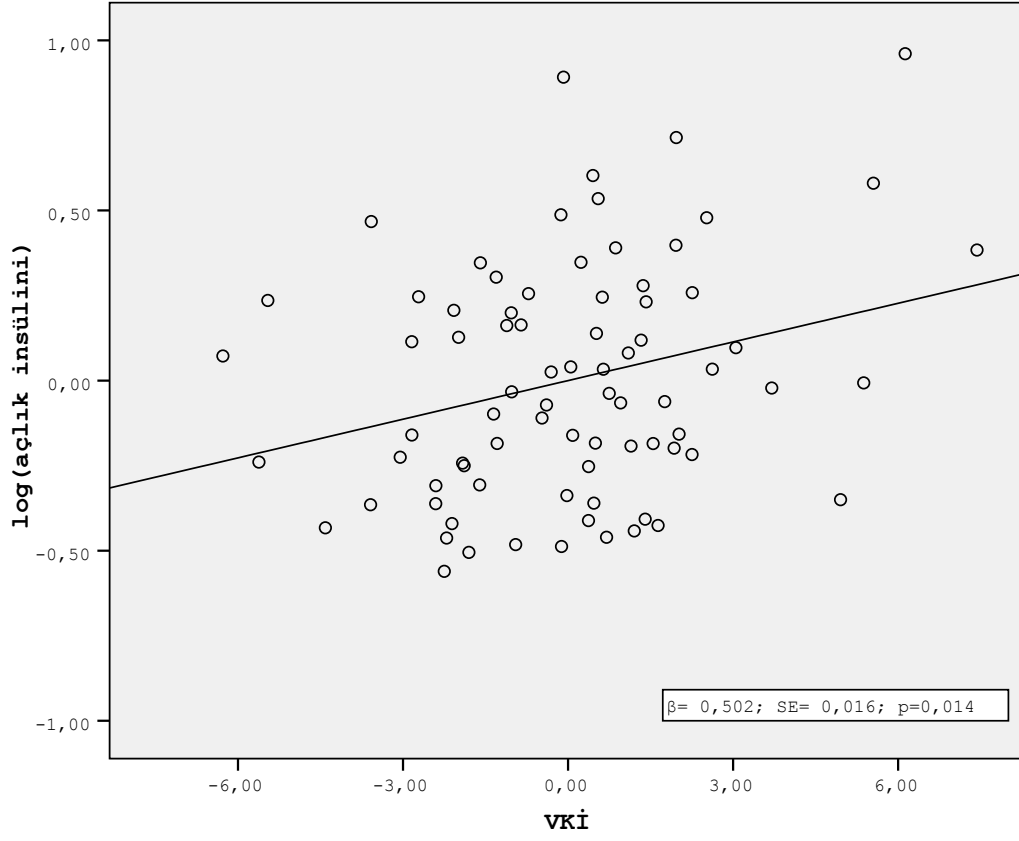


Grafik 2. Lineer regresyon analizinden elde edilen Log(HOMA-İR) ile DHEAS arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği

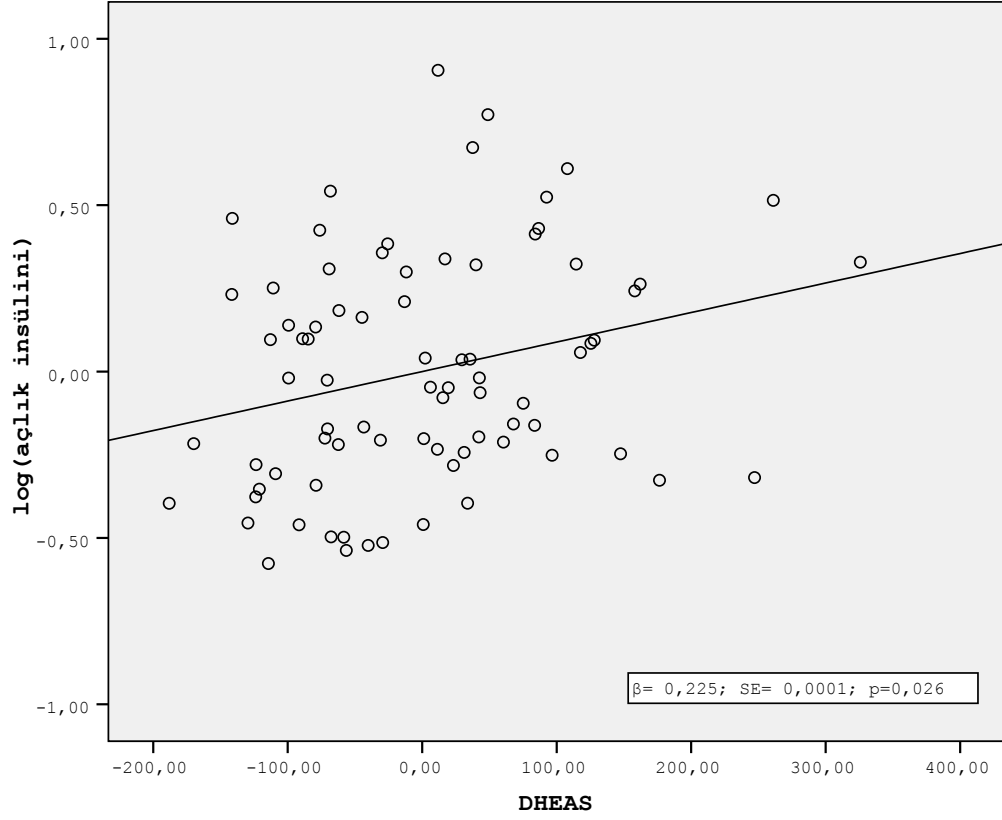


Grafik 3. Lineer regresyon analizinden elde edilen Log (HOMA-İR) ile trigliserid arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği

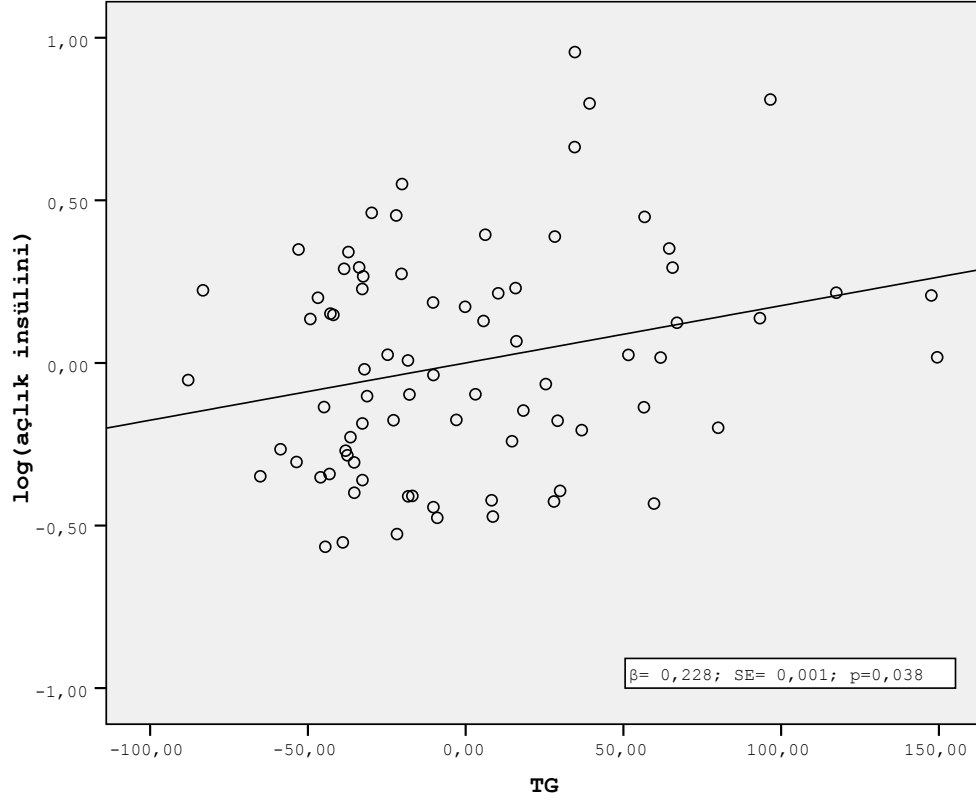
Açlık insülini için benzer sonuçlar elde edildi. VKİ ($\beta = 0,502$; $SE = 0,016$; $p = 0,014$), DHEAS ($\beta = 0,225$; $SE = 0,0001$; $p = 0,026$) ve TG ($\beta = 0,228$; $SE = 0,001$; $p = 0,038$) açlık insülini için bağımsız prediktör olarak bulundu (sırasıyla grafik 4, 5, 6). İH ($\beta = -0,139$; $SE = 0,102$; $p = 0,212$) veya PKOS ($\beta = 0,013$; $SE = 0,097$; $p = 0,908$) olma durumu açlık insülin seviyesini predikte ettirmemektedir.



Grafik 4. Lineer regresyon analizinden elde edilen log (açlık insülini) ile VKİ arasındaki kısmi korelasyon grafiği



Grafik 5. Lineer regresyon analizinden elde edilen log (açlık insülini) ile DHEAS arasındaki kısmi korelasyon grafiği



Grafik 6. Lineer regresyon analizinden elde edilen log(açlık insülini) ile trigliserid arasındaki kısmi korelasyon grafiği

Yalnız LDL ($\beta= 0,213; SE= 0,001; p= 0,076$) resistin ile sınırda bir anlamlılık gösterdi. İH ($\beta= 0,078; SE= 0,049; p= 0,548$) ve PKOS ($\beta= -0,009; SE= 0,047; p= 0,943$) ile resistin arasında ilişki saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanma ile karakterize sık görülen bir durumdur. PKOS ve İH başta olmak üzere non klasik adrenal hiperplazi, adrenal veya overyan tümörler hirsutizm sebebi olabilir. Günümüzde İH, normal ovulatuvar fonksiyon ve normal serum androjen konsantrasyonu ile birlikte olan hirsutizm olarak tanımlanmaktadır. Diğer bir deyişle İH tanısı; ovulatuvar disfonksiyon, hiperandrojenemi ve diğer androjen fazlalığı ile birlikteliği bulunan hastalıkların dışlanmasıyla bağlıdır (1). İH'nın patogenezi henüz netleşmemiştir. Artmış periferik 5 α -redüktaz aktivitesi (66) ve androjen reseptör gen polimorfizmi suçlanmaktadır (67). İn vitro ortamda insülinin ve İGF-1' in kıl folikül büyümesini uyardığı izlenmiştir (68). İnsülin ayrıca androjenleri kıl foliküllerinin büyümesi üzerine olan etkisini artırır (69). İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS ile birlikteliği bilinmektedir. PKOS hastalarında insülin duyarlılaştırıcı ilaçların hirsutizm, kardiyovasküler risk faktörleri ve diğer klinik bulgular üzerine olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir (70). Fakat İH'de insülin direncinin varlığı ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

İnsülin rezistansı, tip 2 diyabet ve metabolik sendromun patofizyolojisinde belirgin role sahiptir. Kardiyovasküler riskin güçlü prediktörleri olan bu iki klinik durum ile resistinin de ilişkili olduğu düşünülmektedir (15). Visceral yağ dokusundan kaynaklandığı düşünülen resistinin hepatik ve periferik kaynaklı insülin direncinde rol oynadığı düşünülmektedir (51). Resistinin ayrıca inflamasyon aracılığı ile ateroskleroz ve komplikasyonlarına aracılık ettiği birçok otör tarafından da vurgulanmıştır (14). Resistin insülin rezistansı aracılığı ile hirsutizm patogenezinde rol alıyor olabilir. Doğrudan veya insülin rezistansı üzerinden bu hastalarda artmış kardiyovasküler riskin ortaya çıkmasına sebep olabilir.

Subkutan DHEA enjeksiyonu ile PKOS yapılan hayvan modellerinde; reverse transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyon (RT-PCR) yöntemi ile adipoz dokudaki resistin mRNA seviyeleri ölçülen bir çalışmada PKOS'lu sıçanlarda adipoz dokudaki resistin mRNA seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin derecede yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda PKOS'lu sıçanlarda açlık serum glukoz ve insülin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Sonuç olarak yazarlar adipoz dokudan salgılanan resistinin insülin rezistansı oluşumuna aracılık ettiğini ve PKOS patogenezinde rol oynadığını ileri sürmüşlerdir (71). Japonya'da 117 PKOS ve 380 sağlıklı fertil kadını içeren çalışmada RETN-420G/G (resistin geni) homozigos varyant genotipi PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat daha sık gözlenmiştir. Bu geni taşıyan PKOS'lu Japon kadınların yüksek VKİ ve artmış insülin rezistansına sahip olduğu tespit edilmiştir (72). Chu ve ark. PKOS'lu hastalarda

plazma resistin seviyelerinin insülin rezistansı parametreleri ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve bu hasta grubunda normal sağlıklı kontrollere göre resistin proteininin ve mRNA ekspresyonunun arttığını bulmuşlar ve resistinin PKOS hastalarında insülin rezistansı patogenezinde rol oynayabileceği kanısına varmışlardır (73). Benzer şekilde, Yılmaz ve ark. daha önce PKOS'lu hastalarda resistinin insülin rezistansı ve VKİ ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (74). PKOS hastalarında insülin duyarlılaştırıcı ilaçların serum resistin seviyesini düşürdüğüne dair kanıtlar da mevcuttur. Bütün bunlar resistinin PKOS hastalarında insülin rezistansı ile ilişkili olduğu hipotezini desteklemektedir (75,76).

Bunlarla birlikte resistin geninin PKOS için majör predispozan faktör olmadığını ancak resistinin PKOS hastalarında yağlanma paterni ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (77). Panidis ve ark. fazla kilolu ve obez PKOS, zayıf PKOS ve sağlıklı kontrolden ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) oluşan üç grup hastada yaptıkları çalışmada serum resistin seviyesini $VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$ olan PKOS grubunda yüksek tespit etmiştir. Yazarlar zayıf PKOS ve kontrol grupları arasında resistin seviyelerinde fark bulamamıştır. Çoklu regresyon analizi sonucunda resistinin sadece VKİ ile ilişkili olduğunu ve İR için kullanılan parametrelerle ilişkili olmadığını, bu yüzden PKOS patogenezinde majör rol oynamadığını ifade etmişlerdir (78). Bunları destekler şekilde 2002 yılında yapılan çalışmada ise PKOS'un insülin rezistansı ve obezite subfenotipleri ile resistin gen varyasyonu arasında ilişki bulunmamıştır (79). Diğer bir çalışmada PKOS hastalarında insülin rezistansı parametreleri yüksek olmasına rağmen serum resistin seviyesi kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Her iki gruptaki beşer hastadan alınan omental yağ dokusunda, PKOS hastalarında resistin mRNA seviyeleri yaklaşık iki kat fazla tespit edilmiştir. Yazarlar adipoz dokuda resistinin fazla üretimini PKOS patogenezinde lokal belirleyici bir faktör olduğunu ve serum seviyelerine yansımadığını ifade etmişlerdir (80). Karotis intima media kalınlığı ile PKOS'larda endotelyal disfonksiyonun değerlendirildiği bir çalışmada artmış kardiyovasküler risk ile insülin rezistansı ve adiponektin seviyelerinin ilişkili olduğu ve resistinin PKOS'lu hastalarda kontrol grubundan farklı olmadığı, kardiyovasküler riski bu hasta grubunda öngörmede yardımcı olmadığını ifade edilmiştir (81). Escobar ve ark. resistinin serum seviyesi ve polimorfizmi ile PKOS arasında ilişki bulmamışlardır. Ayrıca resistinin bu hasta grubunda İR ile ilişkili olmadığını da ifade etmişlerdir (82). Bideci ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı bir çalışmada resistinin VKİ'den etkilendiğini, VKİ için düzeltme yapıldığında PKOS ve kontrol grubu arasında fark izlenmediğini bildirmişler. Bu çalışmada resistin ile insülin rezistansı arasında bir ilişkiden bahsetmemişlerdir (83). 2010 yılında obez olmayan PKOS hastaları ile yapılan çalışmada resistin seviyelerinin kontrol grubundan farklı olmadığını ve insülin rezistansı ile ilişki

bulunmadığı ifade edilmiştir (84). PKOS hastalarında resistin seviyelerinin yüksek olmadığını ve insülin rezistansı ile ilişkisinin bulunmadığını bildiren diğer başka çalışmalar da mevcuttur. Bunların içinde insülin duyarlılaştırıcı ilaçlara resistin yanıtının izlenmediğini ifade eden yazarlar da vardır (85-87). Hatta obez hiperinsülinemik kadınlarda resistin seviyesinin azaldığını ifade eden bir çalışma da mevcuttur (88).

Artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu düşünülen serum resistin seviyeleri hirsutizmin en sık sebeplerinden olan PKOS hastalarında çalışılmıştır ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bildiğimize göre çalışmamız, hirsutizmin diğer en sık sebebi olan İH hastalarında serum resistin seviyesi bakılan; PKOS ve kontrol grubu ile karşılaştırılan ve aynı zamanda insülin rezistansı parametreleri ile ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda İH, PKOS ve kontrol gruplarımız yaş ve VKİ parametreleri açısından uyumluydu. Gruplar arasında serum resistin seviyeleri arasında fark yoktu. Resistin, serum TG ve LDL düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. İnsülin rezistansı parametreleri ile resistin arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Resistin ile bağımsız olarak ilişkili olan parametreleri bulmak için yaptığımız çoklu regresyon analizinde korelasyon tespit edilen TG, LDL ve kukla değişkeni olarak İH ve PKOS olma durumu kovaryete olarak eklenmiştir. Analiz sonucunda resistin seviyeleri sadece LDL ile sınırda bir anlamlılık göstermiştir. Bu da resistinin bir ölçüde dislipidemi ile ilişkili olabileceğini ancak İH ya da PKOS ile ilişkili olmadığını ifade etmektedir. Tip 2 diyabetli hastalarda LDL ile resistinin güçlü korelasyon gösterdiği daha önce belirtilmiştir (89). Bizim çalışmamız PKOS patogenezinde resistinin rolü olmadığını ve insülin rezistansı parametreleri ile ilişkisi olmadığını ifade eden çalışmaları desteklemektedir. Sonuçlarımız İH patogenezinde ve bu grup hastalarda artmış kardiyovasküler riski değerlendirmede resistinin rolü olmadığını düşündürmektedir. Bu açıdan, İH’de resistin bakılan ilk çalışma olduğu için literatür ile karşılaştırma yapılamamıştır.

İH’lı hastalarda insülin rezistansını araştıran sınırlı sayıda çalışma vardır. İH’lı hastalarda hiperinsülinemi olduğu ve flutamid tedavisi ile hiperinsülineminin tedavi edildiği bildirilmiştir ancak bu konuda otörler arasında görüş birliği yoktur (90-92). Ünlühızcı ve ark. 32 İH ve 17 sağlıklı kadını karşılaştırdıkları çalışmalarında İH grubunda 75 g glukoz yükleme ile 6 hastada bozulmuş glukoz toleransı tespit etmiştir ve bu hastaları çalışmadan dışlamıştır. İH gurubundaki 8 obez hastanın 6’sını BGT sebebiyle dışladığını ifade etmiştir. Geri kalan 26 İH’lı hastada kontrollere göre yüksek HOMA-IR ve açlık insülin seviyesi bulunduğunu raporlamıştır. Biz ise çalışmamızda İH ve PKOS gurubunda kontrollere göre HOMA-IR ve bazal açlık insülin seviyelerini farklı bulmadık. Çalışmamızda fazla kilolu ve obez olan ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) ve santral tip yağlanması olan (bel çevresi $> 88 \text{ cm}$) kadın oranları

tüm gruplarda birbirine benzerdi. Hastaları santral obezite paternine göre grupladığımızda HOMA-IR ve açlık insülin seviyelerinin VKİ 25 kg/m²'nin üzerinde olanlarda ve santral obezitesi olan hastalarda belirgin derecede yüksek olduğunu gördük. Obezite ve santral tip yağlanma paterninin İR ile ilişkisi iyi bilinmektedir (93,94). Ünlühızarıcı ve ark.'nın çalışmasında kontrol gurubunda obez kadın olmamasına karşın İH gurubunda halen 2 obez hastası bulunmaktadır. Ayrıca yazar hastaların santral tip yağlanma paterni ile ilgili bilgi vermemiştir. Yakın zamanda yapılan diğer bir çalışmada da obez olmayan İH ve PKOS gurubunda kontrollere göre artmış insülin rezistansı tespit edilmiştir ancak yazarlar insülin rezistansının santral tip yağlanma paternine sahip olanlarda belirgin derecede yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca İH grubundaki hastaların %77'sinin, PKOS gurubundaki hastaların %85'inin santral tip yağlanma paternine sahip olduğunu; kontrol gurubunda ise yalnızca %10 oranında santral tip yağlanma paterni izlendiğini ifade etmişlerdir (95). Kuo ve ark. İH'lı ve PKOS'lu obez hastalarda insülin rezistansı tespit etmişlerdir. VKİ için eşleştirme yaptıktan sonra ise HOMA-IR değerlerinin kontrolden farklı olmadığını saptamışlar ve insülin rezistansının yüksek VKİ ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (96). HOMA-IR ve açlık insülini için bağımsız prediktörleri araştırdığımız çoklu regresyon analizinde VKİ, DHEAS ve TG seviyelerinin her iki parametre için bağımsız prediktör olduğu bulunmuştur. Toscani ve ark. hirsutizimli hastalarda yaptığı çalışmada artmış androjen seviyelerinin santral obeziteden ve artmış VKİ'den bağımsız olarak insülin rezistansı için bir risk faktörü olduğunu ifade etmişlerdir (97). Bu da çalışmamızdaki DHEAS'ın insülin rezistansı parametreleri için bağımsız bir prediktör olma durumu ile uyumludur. Çalışma sonuçlarımızı da dikkate aldığımızda İH'de, eğer eşlik eden obezite, santral tip yağlanma ve hiperandrojenizm yoksa tek başına insülin rezistansı için bir risk faktörü olarak gözükmemektedir. Diğer bir açıdan bakıldığında ise insülin rezistansının İH hastalarında hirsutizm patogenezinde primer rol oynamadığını söyleyebiliriz. Bu hipotezimizi yukarıda bahsettiğimiz Nermeen ve arkadaşlarının çalışması da desteklemektedir (95). Bu çalışmada android tip yağlanma ve insülin rezistansı bulunmayan %23 oranındaki İH'li hastada, hirsutizmin sebebi insülin rezistansı ile açıklanamamıştır. Çalışmamızın değerini sınırlandıran faktörler, başta hasta sayımızın az olması nedeniyle her üç gruptaki hastaları VKİ 25 kg/m²'nin altında ve üstünde olanlar şeklinde alt gruplara ayıramamış olmamızdır. Bu şekilde hirsutizimli hastalarda VKİ'nin insülin rezistansı ve resistin üzerine etkisi daha net anlaşılabilirdi. SHBG seviyesinin olmaması sebebiyle özellikle İH düşünülen hastalarda serbest androjen düzeyi hakkında bilgi sahibi olmamız çalışmamızın değerini sınırlandıran diğer bir faktördür.

Sonuç olarak İH ve PKOS hastalarında kontrol grubuna göre artmış serum resistin seviyeleri tespit edilmemiştir. Dolayısı ile İH patogenezinde ve bu grup hastalarda artmış kardiyovasküler riski değerlendirmede resistinin rolü olmadığını yönündeki düşünceyi desteklemektedir.

6. SONUÇ

İH ve PKOS ve kontrol grubunda serum resistin seviyeleri arasında fark görülmemiştir. Dolayısı sonuçlarımıza göre bu hastalıkların patogeneğinde resistinin primer bir rolü olmadığı söyleyenebilir. Klinikte bu hastalarda artmış kardiyovasküler riskin belirlenmesi için serum resistin seviyelerinin kullanılması uygun görünmemektedir.

İH, eşlik eden obezite ve santral tip yağlanma yoksa artmış insülin rezistansı için bir risk faktörü olarak görünmemektedir.

Artmış DHEAS, VKİ ve dislipidemi insülin rezistansı için bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

İH'de artmış resistin ve insülin rezistansı ile kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi araştırmaya yönelik daha yüksek sayıda hasta içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. REFERANSLAR

- 1-Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000; 21:347–62.
- 2-Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* 132: 989–993, 2000
- 3-Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach in Dunaif A, Givens JR, Hasltine F, et al: *Polycystic ovary syndrome.* Blackwell. pp. 377-384, MA, Cambridge, UK, 1992
- 4-Dahlgren E, Janson PO. Polycystic ovary syndrome-Long-term metabolic consequences. *Int J Gynaecol Obstet.* 1994; 44:3-8
- 5-Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71:599-604
- 6-Escobar-Morreale H, Serrano-Gotarredona J, Garcia-Robles R. Abnormalities in the serum insulin-like growth factor-1 axis in women with hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1998; 70:1090–100.
- 7-Unluhizarci K, Karababa Y, Bayram F et al. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:2741–4.
- 8-Calabro P, Yeh ET. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ. *Subcell Biochem.* 2007;42: 63–91
- 9-Kralisch S, Sommer G, Stangl V, et al. Secretory products from human adipocytes impair endothelial function via nuclear factor kappaB. *Atherosclerosis.* 2008;196: 523–531.
- 10-Li Y, Wang Y, Li Q, et al. Effect of resistin on vascular endothelium secretion dysfunction in rats. *Endothelium.* 2007;14: 207–214.
- 11-Utzschneider KM, Van de Lagemaat A, Faulenbach MV, Goedecke JH, Carr DB, Boyko EJ, Fujimoto WY, Kahn SE. Insulin resistance is the best predictor of the metabolic syndrome in subjects with a firstdegree relative with type 2 diabetes. *Obesity.* 2010;18: 1781–1787.
- 12-Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366:1059–1062.
- 13-Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care.* 2009; 32:329–334
- 14-Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41:202–206.
- 15-Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21: 1440–1447
- 16-Moore GP, Du Cros DL, Isaacs K, et al. Hair growth induction: roles of growth factors. *Ann NY Acad Sci.* 1991;642:308–325.

- 17-Jankovic SM, Jankovic SV. The control of hair growth. *Dermatol Online J.* 1998;4:2
- 18-Goodman LV, Ledbetter SR. Secretion of stromelysin by cultured dermal papilla cells: differential regulation by growth factors and functional role in mitogen-induced cell proliferation. *J Cell Physiol.* 1992;151:41–49.
- 19-McCarthy JA, Seibel MM. Physiologic hair growth. *Clin Obstet Gynecol.* 1991;34:799-804.
- 20-Carr BR, Bradshaw KD. Disorders of the ovary and female reproductive tract In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. *Harrison's principles of internal medicine (15 th ed)* McGraw-Hill, , pp.2154-2168. New York, USA, 2001
- 21-Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril.* 2006; 86:241–247.
- 22-Rossi R, Tauchmanová L, Luciano A, et al. Functional hyperandrogenism detected by corticotropin and GnRHanalogue stimulation tests in women affected by apparently idiopathic hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 2001; 24: 491–498.
- 23-Ünlühızarıcı K, Gökçe C, Atmaca H, Bayram F, Kelestimur F. A detailed investigation of etiologies of hirsutism in a Turkish population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112:504-509.
- 24-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; 89:2745–2749.
- 25-Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 38–43.
- 26-Redmond GP, Bergfeld WF, Gupta M, et al. Menstrual dysfunction in hirsute women. *J Am Acad Dermatolo* 1990;27: 76–78.
- 27-Bayram F, Ünlühızarıcı K, Kelestimur F, Potential utility of insulin sensitizers in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Treat Endocrinol* 2002;1:45-53.
- 28-Norman RJ, Wu R, Stankiewicz MT. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2002;16:263-72.
- 29-Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997;18:774–800.
- 30-Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:942–947.
- 31-Martínez-Bermejo E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol.* 2007; 32: 129–140.
- 32-Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005; 365:1415–428.
- 33-The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PKOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PKOS). *Hum Reprod.* 2004; 19: 41–47.
- 34-Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Eng J Med.* 2003; 349: 776–788.

- 35-Somani N, Harrison S, Bergfeld WF. [The clinical evaluation of hirsutism](#). *Dermatol Ther*. 2008; 21(5):376-91.
- 36-Steppan CM, Brown EJ, Wright CM, et al. A family of tissue-specific resistinlike molecules. *Proc Natl Acad Sci*. 2001; 98:502–506.
- 37-Gerstmayr B, Kusters D, Gebel S, et al. Identification of RELM-gamma, a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern. *Genomics*. 2003; 81:588–595.
- 38-Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409:307–312.
- 39-Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adipose-derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest*. 2003; 111:225–230.
- 40-Muse ED, Obici S, Bhanot S, et al. Role of resistin in diet-induced hepatic insulin resistance. *J Clin Invest*. 2004; 114:232–239.
- 41-Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science*. 2004; 303:1195–1198.
- 42-Rangwala SM, Rich AS, Rhoades B, et al. Abnormal glucose homeostasis due to chronic hyperresistinemia. *Diabetes*. 2004; 53:1937–1941.
- 43-Pravenec M, Kazdova L, Landa V, et al. Transgenic and recombinant resistin impair skeletal muscle glucose metabolism in the spontaneously hypertensive rat. *J Biol Chem*. 2003; 278:45209–45215.
- 44-Satoh H, Nguyen MT, Miles PD, et al. Adenovirus-mediated chronic “hyperresistinemia” leads to in vivo insulin resistance in normal rats. *J Clin Invest*. 2004; 114:224–231.
- 45-McTernan PG, Fisher FM, Valsamakis G, et al. Resistin and type 2 diabetes: regulation of resistin expression by insulin and rosiglitazone and the effects of recombinant resistin on lipid and glucose metabolism in human differentiated adipocytes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:6098–6106.
- 46-Fain JN, Cheema PS, Bahouth SW, Lloyd Hiler M. Resistin release by human adipose tissue explants in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 300:674–678.
- 47-Janke J, Engeli S, Gorzelnik K, et al. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res*. 2002; 10:1–5.
- 48-Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, et al. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 309:286–290.
- 49-Patel SD, Rajala MW, Rossetti L, et al. Disulfide-dependent multimeric assembly of resistin family hormones. *Science*. 2004; 304:1154–1158.
- 50-Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:4503–4509.
- 51-McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S. [Resistin](#). *Curr Opin Lipidol*. 2006;17(2):170–5.

- 52-Tsao T-S, Tomas E, Murrey HE, et al. Role of disulfide bonds in Acrp30/Adiponectin structure and signalling specificity: different oligomers activate different signal transduction pathways. *J Biol Chem.* 2003; 278:50810–50817.
- 53-Fruebis J, Tsao T-S, Javorschi S, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2001; 98:2005–2010.
- 54-Reinehr T, Roth CL, Menke T, Andler W. Resistin concentrations before and after weight loss in obese children. *Int J Obes (Lond).* 2005; 27
- 55-Iqbal N, Seshadri P, Stern L, et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2005; 9:161–165.
- 56-Pagano C, Marin O, Calcagno A, et al. Increased serum resistin in adults with Prader-Willi syndrome is related to obesity and not to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:4335–4340.
- 57-Filippidis G, Liakopoulos V, Mertens PR, et al. Resistin serum levels are increased but not correlated with insulin resistance in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2005; 23:421–428.
- 58-Lewandowski KC, Szosland K, O'Callaghan C, et al. Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Mol Genet Metab.* 2005; 85:61–69.
- 59-Sato N, Kobayashi K, Inoguchi T, et al. Adenovirus-mediated high expression of resistin causes dyslipidemia in mice. *Endocrinology.* 2005; 146:273–279.
- 60-Borst SE, Conover CF, Bagby GJ. Association of resistin with visceral fat and muscle insulin resistance. *Cytokine.* 2005; 32:39–44.
- 61-Steppan CM, Wang J, Whitman EL, et al. Activation of SOCS–3 by resistin. *Mol Cell Biol.* 2005; 25:1569–1575.
- 62-Stejskal D, Adamovska S, Bartek J, et al. Resistin: concentrations in persons with type 2 diabetes mellitus and in individuals with acute inflammatory disease. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2003; 147:63–69.
- 63-Al-Daghri N, Chetty R, McTernan PG, et al. Serum resistin is associated with c-reactive protein and LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. *Cardiovasc Diabetol.* 2005; 4:10.
- 64-Silswal N, Singh AK, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the proinflammatory cytokines TNF-alpha and IL–12 in macrophages by NFkappaB- dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:1092–1101.
- 65-Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, et al. Resistin, an adipokine with potent pro-inflammatory properties. *J Immunol.* 2005; 174:5789–5795.

- 66-Serafini P, Lobo RA. Increased 5 α -reductase activity in idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*. 1985; 43:74–78
- 67-Legro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW. Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlations with androgenic characteristics. *Obstet Gynecol*. 1994; 83:701–706
- 68-Itami S, Kurata S, Takayasu S. Androgen induction of follicular epithelial cell growth is mediated via insulin-like growth factor-I from dermal papilla cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 212:988–994
- 69-Unlühizarci K, Karababa Y, Bayram F, Kelestimur FJ. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. *Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2741–4.
- 70-[Katsiki N](#), [Hatzitolios AI](#) Insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010;22(6):466–76.
- 71-Wang Y, Sun Y, Qiu H. Expression of resistin mRNA in adipose tissue of rat model with polycystic ovarian syndrome and its implication. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2004;24(6):621–4.
- 72-[Baba T](#), [Endo T](#), [Sata F](#), [Nagasawa K](#), [Honma H](#), [Kitajima Y](#), [Hayashi T](#), [Manase K](#), [Kanaya M](#), [Moriwaka O](#), [Kamiya H](#), [Yamada H](#), [Minakami H](#), [Kishi R](#), [Saito T](#). The contributions of resistin and adiponectin gene single nucleotide polymorphisms to the genetic risk for polycystic ovary syndrome in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol*. 2009; 25(8):498–503.
- 73-Chu Y, Cui Q, Feng G, Song Z, Jiang X. The expression of resistin in adipose tissues of patients with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2009; 29(5):642–5.
- 74-Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Oztürk C, Kan E, Ayvaz G, Arslan M. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009; 25(4):246–52
- 75-Majuri A, Santaniemi M, Rautio K, Kunnari A, Vartiainen J, Ruokonen A, Kesäniemi YA, Tapanainen JS, Ukkola O, Morin-Papunen L. Rosiglitazone treatment increases plasma levels of adiponectin and decreases levels of resistin in overweight women with PKOS: a randomized placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol*. 2007;156(2):263–9.
- 76-[Tarkun I](#), [Dikmen E](#), [Cetinarslan B](#), [Cantürk Z](#). Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw*. 2010; 21(4):272–7.
- 77-Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 82(5):1466–7.
- 78-Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81(2):361–6.

- 79-Variation in Resistin Gene Promoter Not Associated With Polycystic Ovary Syndrome Margrit Urbanek, Yangzhu Du, Kaisa Silander, Francis S. Collins, Claire M. Steppan, Jerome F. Strauss, III, Andrea Dunaif, Richard S. Spielman, and Richard S. Legro *Diabetes*. 2003; 52: 214–217
- 80-Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL, Hwang JL, Ho LT. [Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance](#). *Hum Reprod*. 2004;19(1):48–53.
- 81-Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, Lombardi G, Rini GB, Lobo RA. Endothelial dysfunction in PKOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med*. 2006;119(4):356
- 82-Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, San Millán JL. Adiponectin and resistin in PKOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*. 2006; 21(9):2257–65.
- 83-Bideci A, Camurdan MO, Yeşilkaya E, Demirel F, Cinaz P. Serum ghrelin, leptin and resistin levels in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 2008;34(4):578–84.
- 84-Arikan S, Bahceci M, Tuzcu A, Kale E, Gökalp D. Serum resistin and adiponectin levels in young non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010;26(3):161–6.
- 85-Jensterle M, Weber M, Pfeifer M, Prezelj J, Pfützner A, Janez A. Assessment of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;102(2):137–40
- 86-Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huć A, Skalba P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010
- 87- Steiner CA, Janez A, Jensterle M, Reisinger K, Forst T, Pfützner A. Impact of treatment with rosiglitazone or metformin on biomarkers for insulin resistance and metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *J Diabetes Sci Technol*. 2007 Mar;1(2):211–7
- 88-[Jakubowska J](#), [Bohdanowicz-Pawlak A](#), [Milewicz A](#). The effect of rosiglitazone on plasma adiponectin and resistin levels in obese PCO woman--preliminary report. [Przegl Lek](#). 2007;64(2):70–3.
- 89-[Al-Daghri N](#), [Chetty R](#), [McTernan PG](#), [Al-Rubean K](#), [Al-Attas O](#), [Jones AF](#), [Kumar S](#). Serum resistin is associated with C-reactive protein & LDL cholesterol in type 2 diabetes and coronary artery disease in a Saudi population. [Cardiovasc Diabetol](#). 2005;4(1):10.
- 90-Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, Ajossa S, Guerriero S, Melis GB. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. *Fertil Steril*. 1999; 72:448–453
- 91-Ibanez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of hirsutism, hyperandrogenism, oligomenorrhea, dyslipidemia, and hyperinsulinism in nonobese, adolescent girls: effect of flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 3251–3255
- 92-Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83:2699–2705

93-Kahn SE, Prigeon RL, Schwartz RS, Fujimoto WY, Knopp RH, Brunzell JD, Porte D Jr. Obesity, body fat distribution, insulin sensitivity and Islet beta-cell function as explanations for metabolic diversity. *J Nutr.* 2001;131(2):354–60.

94-Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol.* 1996;14:45–49.

95-Abdel Fattah NS, Darwish YW. Is there a role for insulin resistance in nonobese patients with idiopathic hirsutism? *Br J Dermatol.* 2009;160(5):1011–5.

96-Kuo J, Kumar A, Decherney AH et al. Are patients with idiopathic hirsutism (IH) insulin resistant? Comparing women with IH to body mass index-matched patients with polycystic ovary syndrome (PKOS) and controls. *Fertil Steril.* 2004; 82(2):301–2.

97-Toscani M, Migliavacca R, Sisson de Castro JA, Spritzer PM. Estimation of truncal adiposity using waist circumference or the sum of trunk skinfolds: a pilot study for insulin resistance screening in hirsute patients with or without polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2007;56(7):992–7.

8. EKLER

8.1. Şekil, Tablo ve Grafikler Listesi

Sayfa no

Şekil 1: Ferriman-Gallwey Skorlama Skalası	11
Tablo 1: Hastaların karakteristik özellikleri ve kan basınçları	19
Tablo 2: Hastaların seks hormon profili	20
Tablo 3: Hastaların lipid profili	20
Tablo 4: Açlık kan şekeri, açlık insülini, HOMA-İR, FGS, resistin değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması	21
Tablo 5: Santral obesite ile ilişkili bulunan parametreler	22
Tablo 6: Fazla kilo ve obezite ile ilişkili bulunan parametreler	23
Tablo 7: Korelasyon analizinde kardiyovasküler risk parametreleri ile ilişkili bulunan veriler	24
Grafik 1: Lineer regresyon analizinden elde edilen Log (HOMA-İR) ile VKİ arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği	25
Grafik 2: Lineer regresyon analizinden elde edilen Log (HOMA-İR) ile DHEAS arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği	26
Grafik 3: Lineer regresyon analizinden elde edilen Log (HOMA-İR) ile trigliserid arasında izlenen kısmi korelasyon grafiği	27
Grafik 4: Lineer regresyon analizinden elde edilen log(açlık insülini) ile VKİ arasındaki kısmi korelasyon grafiği	28
Grafik 5: Lineer regresyon analizinden elde edilen log(açlık insülini) ile DHEAS arasındaki kısmi korelasyon grafiği	29
Grafik 6: Lineer regresyon analizinden elde edilen Log (açlık insülini) ile trigliserid arasındaki kısmi korelasyon grafiği	30

8.3. Etik Kurul Onayı

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	"İdiopatik hirsutismus ve polikistik overli hastalarda resistin seviyelerine bakılarak kardiyovasküler riskin karşılaştırılması"				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Yard. Doç. Dr. Mustafa ALBAYRAK				
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR	Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Araş. Gör. Dr. Müşerref ERKAN, Araş. Gör. Dr. Hayriye Ak YILDIRIM				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi				
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	--				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No :	2010/28				
	Tarih :	11/06/2010				
	<i>Yard. Doç. Dr. Mustafa ALBAYRAK sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına</i> mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Adı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım(**)	İmza
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Başkan Yard.)	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Prof. Dr. Ali TEKİN(Üye)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN(Üye)	Anestezi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyostatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd.Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Elif EFE (Üye)	Eczacı	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Av. Suat UYAR (Üye)	Hukuk	Düzce Üniversitesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Arş.Gör.Metin TOZ (Üye)	Sivil	Düzce Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	

* Araştırma ile ilişki ** Toplantıda bulunma