



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI
DR.ZEKAI TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Op. Dr. Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM ADİPONEKTİN
DÜZEYİ İLE KLİNİK, METABOLİK VE HORMONAL BELİRTEÇLER
ARASINDAKİ İLİŞKİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yunus YILDIZ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gülnur ÖZAKŞİT

ANKARA 2012

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca desteğini ve bilgisini bizden esirgemeyen Sn. Başhekim Leyla Mollamahmutoglu'na;

Bu tezin oluşturulmasında ve eğitimim sürecinde bilgisiyyle bizlere her zaman ışık olmuş tez danışmanım Sn. Doç. Dr.Gülnur Özakşit'e;

Eğitimimize katkısı çok büyük olup haklarını ödeyemeyeceğim Sn. Klinik Şef'leri ve Şef muavinlerine;

Sadece tezimde değil asistanlık hayatımın her aşamasında ilgisi, güler yüzü, bana verdiği değer ve bilgisi ile beni sürekli destekleyen Sn. Op. Dr. Emre Özgü ve Op.Dr.Murat Özel'e ;

Asistanlık dönemimde desteğini, tezim üzerinde çalışma aşamasında emeğini ve desteğini eksik etmeyen kadim dostum Op. Dr. Cuma Taşın'a;

Emekleri, tecrübeleri, sabır ve bilgileriyle asistanlık eğitimimizde katkısı çok değerli uzman ve başasistanlara;

Her zaman birlikte çalışmaktan büyük onur duyduğum Dr. Hasan Energin, Dr.M. İlkin Yeral, Dr.K.Doğa Seçkin, Dr.Nagihan Özcan, Dr.Fetiye Eylem ve diğer tüm asistan arkadaşlarıma;

Tüm yaşamım boyunca bana hep en yakın olan canım annem Handan Yıldız'a, babam Yakup Yıldız'a, ablam Neval Yıldız ve Deniz Yıldız'a ve kardeşim Ahmet Fazıl Yıldız'a

SONSUZ TEŞEKKÜRLER

Dr.Yunus YILDIZ

İÇİNDEKİLER

1. TEŞEKKÜR.....	1
2. İÇİNDEKİLER	2
3. KISALTMALAR	3
4. TABLOLAR	4
5. ŞEKİLLER	4
6. GRAFİKLER	4
7. GİRİŞ VE AMAÇ	5
8. GENEL BİLGİLER	6
8.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU	6
8.1.1 GENEL BİLGİLER	6
8.1.2 TANI KRİTERLERİ	7
8.1.3 PATOFİZYOLOJİSİ	11
İnsülin rezistansı ve hiperandrojenizm	11
Genetik temeli	14
Hipotalamohipofizer disfonksiyon	17
Intraovarian faktörler	17
Adrenarj fazlalığı	18
Enzimatik defekt	18
Intrensek over patolojileri	18
8.1.4 SEMPTOM VE BULGULAR	19
8.1.5 AYIRICI TANI	21
8.1.6 GÖRÜNTÜLEME	22
8.2 ADİPONEKTİN	
8.2.1 ADİPONEKTİN RESEPTÖRLERİ	24
8.2.2 ADİPONEKTİN ETKİLERİ	25
9. MATERYAL METOD	27
10. BULGULAR	29
11. TARTIŞMA	37
12. ÖZET	42
13. ABSTRACT	44
14. REFERANSLAR	45

KISALTMALAR

PCOS : Polikistik over sendromu

TFT : Tiroid fonksiyon testleri.

HDL : High Density Lipoprotein

LDL : Low Density Lipoprotein

TG : Trigliserid

FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon

LH : Luteinize Edici Hormon

E2 : Estradiol

TSH : Tiroid Stimüle Edici Hormon

DHEA-S : Dehidroepiandrosteron sülfat

17-OH Prog. : 17-Hidroksi Progesteron

B-HCG : Beta- Human Koryonik Gonadotropin

USG : Ultrasonografi

MRI : Magnetic Resonance Imaging

NIH : National Institutes Of Health

AES : Androgen Excess Society

SHBG : Sex Hormone Binding Protein

IGFBP-1 : Insulin Like Growth Factor Binding Protein -1

DM : Diabetes mellitus

IGF-1 : Insulin Like Growth Factor -1

GnRH : Gonadotropin releasing Hormone

3b-HSD : 3 beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz

17b-HSD : 17 beta Hidroksisteroid Dehidrogenaz

OD : Otozomal Dominant

KAH : Konjenital Adrenal Hiperplazi

BMI : Body Mass Index

TABLOLAR

TABLO-1: PCOS Tanı Kriterleri

TABLO-2: PCOS'da endokrinolojik bozukluk, belirti ve bulgular

TABLO-3: PCOS olgularında insülin direnci olasılığını gösteren belirti ve bulgular

TABLO-4: Çalışmada kullanılan parametrelerin ortalama değerleri

TABLO-5: Adiponektin düzeyinin klinik ve biyokimyasal ölçümler ile ilişkisi

TABLO-6: Çalışmada kullanılan parametrelerin an düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

TABLO-7: Adiponektin düzeyinin klinik ve biyokimyasal ölçümler ile ilişkisi

TABLO-8: Ferriman-Gallway skorlamasına göre verilerin ortalama değerleri

TABLO-9: BMI' ne göre verilerin ortalama değerleri

ŞEKİLLER

ŞEKİL-1: Normal over ve Polikistik overlerin şematik ve ultrasonografik gösterimi

ŞEKİL-2: Adrenal steroid sentez tablosu ve insülin ile etkileşen enzimatik basamaklar

ŞEKİL-3: Modifiye Ferriman-Gallway skorlama sistemi

ŞEKİL-4: Transvajinal USG ile görüntülenen polikistik over

ŞEKİL-5: Polikistik overlerin MRI ile görüntülenmesi

GRAFİKLER

GRAFİK-1: Adiponektin ile BMI ilişkisi

GRAFİK-2: Prolaktin ile adiponektin ilişkisi

GRAFİK-3: Adiponektin ile HOMA-IR ilişkisi

GRAFİK-4: Adiponektin ile insülin ilişkisi

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu günümüzde genç üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen ve sosyal yaşamı ileri derecede etkileyebilen, önceleri daha dar açıdan değerlendirilmiş ama son zamanlarda daha ayrıntılı irdelendiğinde tüm vücudu etkileyen multifaktoriyel ve sistemik bir sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır. Genellikle adet düzensizliği, tüylenme artışı, akne, infertilite, obezite şeklinde klinik semptomları vardır fakat zamanla kardiyovasküler ve endokrin sistemi etkileyen uzun dönem kötü sonuçları olabilir. Etyo-patogenezi tam net olarak ortaya konulmadığı gibi ileride gelişebilecek Tip 2 Diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, koroner arter hastalıkları gibi uzun dönem problemler ile ilişkisi gösterilmiş ve erken teşhis ve koruyucu hekimlik uygulamaları açısından ön sıralara alınması gereken hastalıklardan birisi olmayı hak etmiştir. Çünkü genellikle adölesan çağda bulgu vermeye başlar ve ileride gelişebilecek sistemik problemler açısından koruyucu yaklaşımlar bu dönemde başlatılabilir.

Adiponektin olgun adipositlerden sentezlenen peptid yapıda küçük molekül ağırlıklı bir hormon olup anti-inflamatuar ve insülin sensitize edici etkisi mevcuttur[1]. Adiponektin seviyelerinin düşük seyretmesi ilerleyen yıllarda Tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi sistemik problemlerin gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir[2, 3].

Toplumda obezite ve insülin direnci arttıkça adiponektin serum seviyelerinin azaldığı yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur[4].Ancak adiponektin serum seviyesinin; PCOS'lu bireylerdeki metabolik parametrelerle olan ilişkisini inceleyen çalışmalar henüz netleşmemiş olup bu hususta yapılacak olan özgül çalışmalar sonunda elde edilecek veriler etyopatogenezi anlamada katkı sağlayacaktır. Biz çalışmamızda önceden belirlenmiş yaş aralığında, PCOS olarak değerlendirilen, son 3 ayda PCOS için tedavi almamış bireylerde adiponektinin klinik, metabolik ve hormonal parametreler ve insülin direnci ile ilişkisini incelemeyi hedef aldık.

GENEL BİLGİLER

1.POLİKİSTİK OVER SENDROMU

1.1. Genel bilgiler

PCOS oligo-ovulasyon veya anovulasyon, androjen yüksekliği semptomları, çok sayıda küçük ovarian kistler ile karakterize, sık görülen bir nöroendokrin bir patolojidir. Üreme çağındaki genç bireylerin yaklaşık %4-12'sini etkiler[5]. Belirti ve bulgular, kişilerde zamanla değişebildiği gibi bireyler arasında da farklılıklar gösterebilir.

İlk olarak 1935 yılında Irving F.Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanmış ve 'Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries' başlıklı yazılarında ilk defa incelenmiştir. Amenore, hirsutizm, büyük overler olan dördü obez yedi hastanın alındığı ve wedge rezeksiyon sonrası sonuçlarının bildirildiği çalışmada bahsedilen sendrom yıllardır çalışmacıların adı ile anılmıştır[6]. Daha sonra 1950'lerde idrarda artmış LH düzeyi ve hiperandrojenemi; 1970'lerde artmış pulsatil LH salınımı tanımlanmıştır. Bundan sonra hiperinsülineminin over kaynaklı fonksiyonel hiperandrojeneminin karakteristik bulgusu olduğunun gösterilmesi 1980'leri bulmuştur. 1980 yılında PCOS'lu olguların önemli bir kısmında insülin direnci varlığına işaret eden hiperinsülinemi olduğu saptanmıştır[7]. Hastalığın sendrom olarak anılması, semptom ve bulguların çok çeşitli olarak karşımıza çıkması ve tek tanı yönteminin olmaması nedeni ile genel tıp camiasında kabul görmüştür. Semptom, bulgu ve tanı testlerinin çok çeşitli olması nedeni ile tanı yöntemi konusunda da tartışmalara yol açmıştır. PCOS tanısı koymak başta infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve ileride gelişebilecek olası kardiyovasküler problemler açısından kişiyi riskler hakkında bilgilendirmek ve en önemlisi bu riskler açısından koruyucu hekimliği ön plana çıkarmak demektir[8]. Tam bu hususta PCOS tanısı için yardımcı olabilecek ek parametreler ve bu parametrelerin hormonal, metabolik ve klinik bulgular ile ilişkisini iyi anlamak koruyucu hekimliği pekiştirecek ve hastalara daha faydalı olabilecek ön tedavi ve koruyucu tedavi modalitelerine ışık olacaktır.

Aradan geçen 70 yılda PCOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir.

1.2. Tanı kriterleri :

İlk olarak tanımlanan ve kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. Buna göre, PCOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PCOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir.

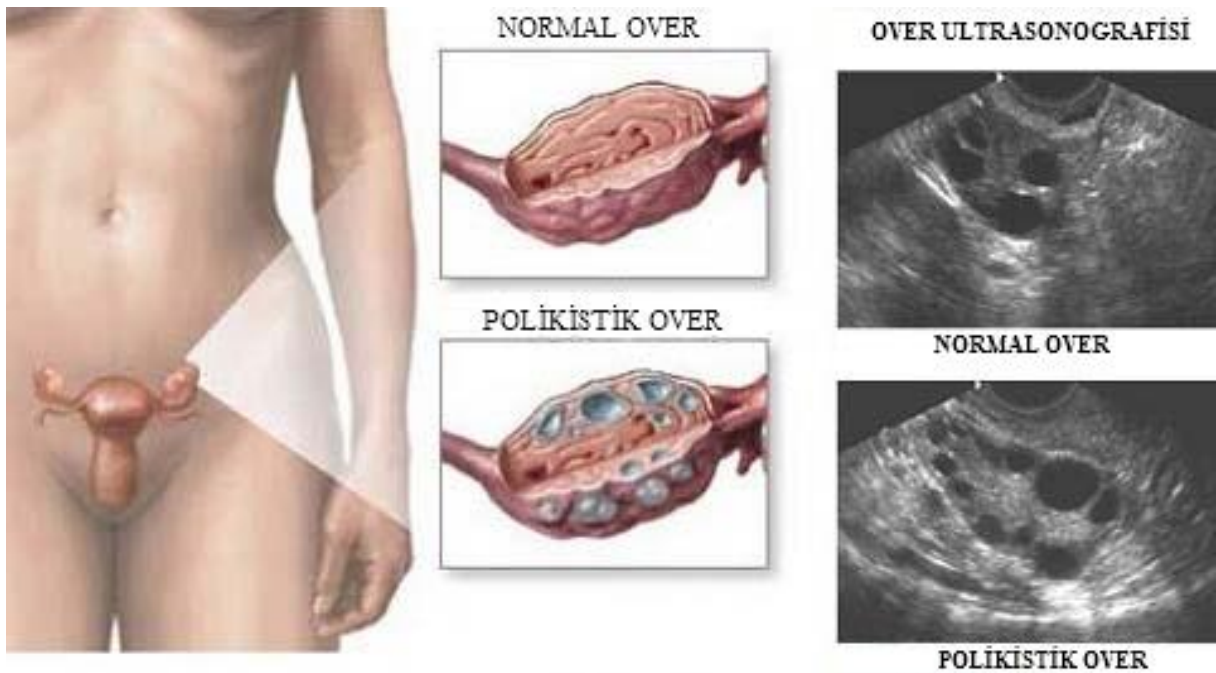
Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (Tablo 1) [9][10]:

<p><u>1990 NIH tanı kriterleri</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Kronik anovülasyon ve2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
<p><u>2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Oligo-anovülasyon2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları3. Polikistik overlerin varlığı ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <p>* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.</p>
<p><u>2006 Androgen Excess Society tanı kriterleri</u></p> <ol style="list-style-type: none">1. Androjen salınımı (klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm)2. Ovarian disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik over morfolojisi)3. Diğer androjen üreten veya ovulatuvar disfonksiyon yaratan durumların dışlanması <p>*AES tanı kriterlerinde PCOS tanısı için her üç kriterin de bulunması gerekiyor</p>

Tablo -1 : PCOS Tanı Kriterleri

Hangi çalışma sonuçları ve sınıflamanın daha uygun olduğuna dair tartışmalar mevcut olup birçok çalışmacı PCOS tanımlaması için hala NIH 1990 kriterlerini temel almaktadır[11].

Görüldüğü üzere her iki tanımlamada da hiperandrojenemi ve kronik anovulasyon önemli bir tanı kriteri olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik anovulasyon yılda 6 veya daha az vajinal kanama siklusunun olması, hiperandrojenemi ise serum total veya serbest testosteron düzeyinin normalin 2 standart sapma üzerinde olması şeklinde kabul edilmelidir. Bu iki şartın olması ve adrenal hiperplaziler, hipertekozis, cushing sendromu ve androjen salgılayan over ve adrenal neoplaziler gibi diğer hiperandrojenemi nedenlerinin ekarte edilmesi ile PCOS tanısı konulması genel kabul görmüştür[12]. Over morfolojisi PCOS tanısı koymada mutlaka gereken bir kriter değildir. Polikistik over morfolojisi, en az 12 adet 2-9 mm küçük kapsül altında kistler ve stromal kalınlaşma şeklinde tanımlanır. Ancak her ne kadar tanı kriterleri içinde yer alsın bile PCOS'lu olguların sadece %30 -40'ında saptanabilmektedir[13].



Şekil-1 : Normal over ve Polikistik overlerin şematik ve ultrasonografik gösterimi

PCOS'lu hastalar genellikle endokrinolojik patolojilerin fenotipe etkileri şeklinde ilk olarak karşımıza çıkarlar ve bulgular kısaca; artmış ovarian ve adrenal androjenler, gonadotropin düzeylerinde bozukluklar, göreceli olarak artmış östrojen düzeyi, azalmış SHBG düzeyi ve sıklıkla artmış PRL ve insülin düzeyleri şeklinde sıralanabilir. PCOS'da bahsedilen bulgu, belirtiler ve ortaya çıkabilecek medikal problemler ayrıntılı olarak tablo-2'de belirtilmiştir.

1-Hormon profili

- Artmış LH/FSH oranı
- Artmış androjen düzeyleri
- Normal veya yüksek östrojen düzeyi
- Normal yada artmış prolaktin düzeyi
- Azalmış SHBG düzeyi
- Azalmış IGFBP-I düzeyi
- Hiperinsülinemi

2-Hiperandrojenizm bulguları

- Akne
- Hirsutizm
- Sebore
- Alopesi
- Akantozis nigrikans

3-Reprodüktif bozukluklar

- Menstruel bozukluklar
- Anovulasyon
- İnfertilite
- Abortus
- Gestasyonel DM

4-Metabolik problemler

- Obezite
- Disfibrinolizis
- Dislipidemi
- DM
- Hipertansiyon
- Kardiyovasküler hastalıklar

Tablo-2 : PCOS'da, belirti, bulgular ve uzun dönem problemler

1.3. Patofizyolojisi :

PCOS etyopatogenezi ve patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat genetik yatkınlık, gonadotropin salgı ve over steroid sentez bozukluğu, insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi, hiperandrojenemi, enzimatik defektler patogeneizde önemli rol oynamaktadır [14].

1.3.1 İnsülin rezistansı ve hiperandrojenizm :

Son yıllarda en çok suçlanan neden insülin direnci ve buna karşı ortaya çıkan kompensatuar hiperinsülinemidir. PCOS olgularında insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrojenizm ile ilişkisi net olarak gösterilmiştir [15, 16]. PCOS'da hiperandrojenemi ve insülin rezistansı arasındaki ilişki 1921 yılında Achard ve Thiers tarafından saptanmış ve 'Diabetes des femmes a barbe' şeklinde isimlendirilmiştir [17].

PCOS'lu vakaların yaklaşık %50'si obezdir. Obez veya obez olmayan PCOS olgularında glikoza artmış insülin yanıtı gözlemlenmiştir ve yapılan testlerde %25-60'ında insülin direnci saptanmıştır. [18, 19] Ayrıca normalden kilolu PCOS olgularında saptanan insülin direncinin, normal kilolu PCOS olgularına göre daha şiddetli olduğu saptanmıştır [20]. Tablo-3'te PCOS olgularında insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular görülmektedir.

1. Obezite
2. Bel/kalça oranı > 0.85
3. Subskapüler cilt kalınlığı $> 50\text{mm}$
4. Akantozis nigrikans
5. Açlık insülin $> 30\text{ mU/L}$
6. Glikoz / İnsülin $< 4,5$
7. Trigliserid $> 5,5\text{ mmol/l}$
8. Amenore

Tablo-3 : PCOS olgularında insülin direnci olasılığını gösteren bulgular ve belirtiler

İnsülin direnci, normal glisemik durumu sağlamak için gereken insülin düzeyinin normalden daha yüksek olması demektir. Yüksek miktarda salınan insülin, direnç kırılana kadar devam eder ve öglisemi ancak bu şekilde sağlanabilir. Fakat belli zaman sonra yüksek performansta çalışan pankreas beta hücrelerinde insülin salınımında herhangi bir yetersizlik zamanla glikoz intoleransını ve sonuç olarak Tip 2 Diabetes mellitusu beraberinde getirir.

İnsülin direnç mekanizması nasıl olursa olsun PCOS'da insülin direnci, hiperandrojenizm ve anovulasyonun temel nedeni olarak kabul edilmektedir. Overlerin hiperinsülinemiye duyarlı hale gelmesi ilk olarak IGF-1 reseptörleri aracılığı ile olmaktadır [21]. İnsülin doğrudan LH reseptörleri ile etkileşip androjen sentezini uyarır, IGFBP-1 yapımını arttırır ve SHBG salgı ve salınımını engelleyerek de bu etkilere katkıda bulunur; adrenal androjen sentezini de arttırabildiği gösterilmiştir [22].

Diğer yandan hiperandrojenemi de hafif düzeyde insülin direncine yol açmakta, fakat bu etki hiçbir zaman PCOS düzeyinde ve şiddetinde olmamaktadır [23].

İnsan overleri kendine özgü insülin reseptörleri içermektedir [24]. İnsülinin çeşitli çalışmalarda granüloza ve teka hücrelerinde steroid hormon sentezini uyardığı gösterilmiştir[25]. İnsülinin teka hücre proliferasyonunu, LH aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, LH reseptör ve over IGF-I reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir [27, 28].

İnsülin androjen metabolizmasında sadece yapım ve salınımı etkilemez, SHBG düzeyini de etkileyerek dolaylı bir etki oluşturur. SHBG düzeyi azaldığında, serbest androjen düzeyi artar. PCOS olgularında SHBG düzeyi azalmaktadır. İnsülin direnci azaldığında SHBG artmaktadır [29]. Yapılan çalışmalarda PCOS olgularında IGF-1/IGFBP-1 oranı belirgi olarak artmış bulunmaktadır [30]. Bunun sonucunda, tekal dokuda IGF-I'in kullanılabilirliği artmakta, otokrin ve parakrin etkiyle hiperandrojenizme yol açan bir ko-gonadotropin etkisi göstermektedir. IGF-I bu etkisinin yanında, hipotalamusta GnRH gen regülasyonunu da etkilemekte ve bunun sonucunda bazal ve GnRH tarafından uyarılan gonadotropin salgısını arttırmaktadır [31].

İnsülin direnci ölçümünde standart olan **öglisemik klemp tekniğinde** intravenöz dekstroz ve intravenöz insülin birlikte verilerek glikoz kullanım hızının glikoz verilme hızına eşitlendiği noktaya ulaşılır. İnsülinin arttırılması glikoz kullanım hızını ölçecektir. Yani ne kadar çok insülin gerekliyse o kadar periferik direnç olduğu görülerek insülin duyarlılığı ölçülmüş olacaktır. Uygulama zorluğu nedeniyle bu test ancak bilimsel çalışmalarda diğer testleri doğrulayan altın standart test olarak kullanılmaktadır. Pratikte kullanılan ölçümlerden

biri, açlık glikozunun açlık insülinine oranıdır. 4,5'in altındaki oranların insülin direncine işaret ettiği belirtilse de farklı topluluklarda bu sınır değerinde belirgin farklılıklar görülmüştür [32]. Bozulmuş glikoz toleransını göstermede etkili diğer bir yöntem de 75 gram glikoz ile 2 saatlik glikoz tolerans testidir.

2. saat glikoz yanıtının yorumu:

Normal < 140 mg/dL

Bozulmuş 140-199mg/dL

Diabetes mellitus \geq 200mg/dL

2. saat insülin yanıtının yorumu:

Olası insülin direnci 100-150 μ U/mL

İnsülin direnci 151-300 μ U/mL

Ağır insülin direnci >300 μ U/mL

İnsülin direncinin ölçümünde kullanılan bazı parametreler ve hesaplanma yöntemleri aşağıda sıralanmıştır:

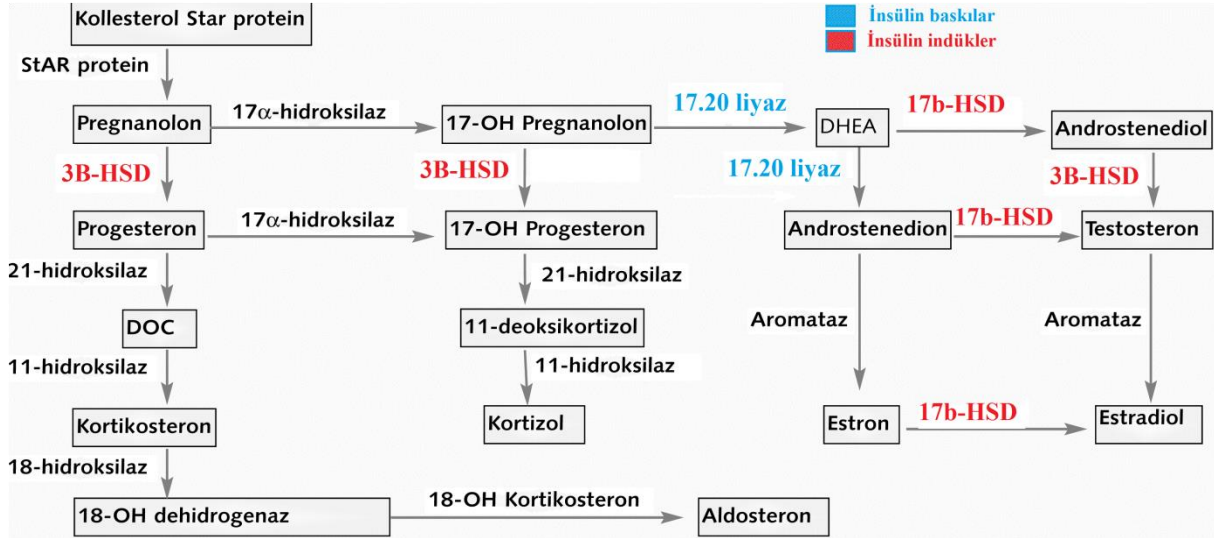
FGIR (Açlık Glikoz İnsülin Oranı) = Açlık serum glikoz konsantrasyonu (mg /dL) / Açlık serum insülin konsantrasyonu (μ U/mL)

HOMA-IR (Homeostasis model assessment for insulin resistance) = Açlık serum insülini (μ U/mL) X Açlık serum glikozu (mMol/L) /22.5

QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index) = 1/ [log (açlık serum insülini (μ U/mL)) + log(açlık serum glikozu (mg/dL)

AUC- I (Area under the curve for insulin) = 0.dakika insülin X 0.25 + 30.dakika insülin X 0.5+ 60.dakika insülin X 0.75 + 120.dakika insülin X 0.5

PCOS’da adrenal androjen yapımı da artmaktadır. İnsülin 3 β -HSD ve 17 β -HSD aktivitesini uyarmakta ve 17-20-lyase enzim aktivitesini baskılamaktadır. İnsülin overde olduğu gibi sürrenalde de androjen yapımında önemli rol oynamaktadır [20].



Şekil – 2 : Adrenal steroid sentez tablosu ve insülin ile etkileşen enzimatik basamaklar

1.3.2 Genetik temeli :

PCOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın bir endokrin ve metabolik bozukluk olup güçlü bir genetik komponenti vardır [33]. Heterojen bir bozukluk olan PCOS’da, klinik dataların çoğu OD geçişten bahsetmesine rağmen, son yapılan çalışmalarda birden fazla genin etiyojide sorumlu olabileceği belirtilmektedir [34, 35].

PCOS’da heterojen biyokimyasal anormallikler olsa da, genlerin etkisi sonucu ortaya çıkan ve çok iyi bilinen birkaç ortak biyokimyasal değişiklik bulunur. En önemli biyokimyasal anormallik hiperandrojenizmdir. Bir çok araştırmada ek olarak adrenal anormallik olduğu söylene de, hiperandrojenizmin asıl nedeni overden aşırı üretilmektedir. LH supresyonu ile androjen konsantrasyonunda belirgin düşüş sağlanması ve PCOS’lu kadınların over hücre kültürlerinde, teka hücrelerinde normal overli kadınlara göre 20 kat daha fazla androstenedion salgılanmasının saptanması over kaynaklı bu aşırı üretimin kanıtlarıdır [36, 37].

PCOS’un genetik temeline yönelik yapılan çalışmalarda 30 dan fazla gen üzerinde çalışılmasına rağmen genetik alt yapısı tam olarak belirlenememiştir [34, 35]. Üzerinde en çok çalışılan genler:

LH ve LH Reseptör Geni: Son zamanlarda yapılan çok merkezli bir çalışmada, LH beta geninde popülasyonlar arasında belirgin farklılıklar olduğu saptanmış fakat PCOS ile net bir ilişki görülmemiştir [38].

CYP11a (P450scc) Geni: Sitokrom P450, kolesterol yan zincir kıran enzimi (P450scc) kodlar. Hem vaka-kontrol çalışmalarında, hem de non-parametrik bağlantı analizlerinde, CYP11a 5' regülatuar bölgesinde polimorfik bir sekans bulunmuştur [34]. Gharani ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, serum testosteron artışı ile genotipin çok sıkı bağlantı içinde olduğu ve (216+) genotipe sahip olanlarda testosteron konsantrasyonunun yüksek olduğu belirtilmektedir [39]. Bu araştırmacılar CYP11a genotipi pozitif olan hirsuit kadınlarda PCOS'un habercisi olduğunu bulmuşlardır.

CYP17 (P450c17a) Geni: Sitokrom P450, 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz enzimlerini (P450c17a) kodlar. PCOS'da 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz regülasyonunda anormallikler bildirilmiştir [40]. İlk vaka-kontrol çalışmalarına göre, CYP17'nin bir varyant formunun PCOS ile ilişkili olduğu; fakat genotip ve serum testosteron düzeyi ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. Daha büyük diğer vaka-kontrol çalışmalarında da ilişki saptanmamıştır[34] [41].

CYP21 (P450c21a) Geni: 21-hidroksilaz enzimini (P450c21a) kodlayan gen olan CYP21, konjenital adrenal hiperplaziden (KAH) sorumlu tutulmaktadır. Ancak son yapılan çalışmalarda, ACTH uyarısına normal 17-OHPG yanıtı PCOS'lu kadınlarda, artmış sıklıkta CYP21 gen mutasyonlarına rastlanmıştır. Bu durum PCOS ve KAH arasındaki ayırıcı tanıda soruna yol açmıştır [42, 43].

Diğer Steroidogenik Genler: Urbanek ve arkadaşları over kaynaklı steroidogenezin tüm yollarındaki genleri araştırmışlar, fakat PCOS etyopatogenezinde rol oynayan majör faktörü saptayamamışlardır [44].

Androjen Reseptör Geni: Urbanek ve arkadaşları X'e bağlı androjen reseptör geninde, tekrarlayan CAG polimorfizmi ile PCOS ilişkisini göstermek amacıyla 150 olgu ile çalışmışlardır [44]. Bununla birlikte Mifsud ve arkadaşları tekrarlayan kısa CAG polimorfizmi ile androjen düzeyleri arasında ters bir ilişki olduğunu bulmuşlardır [45].

SHBG Geni: Hogenveen ve arkadaşları 482 PCOS'lu kadının 4'ünde SHBG'yi kodlayan gende P156L mutasyonu saptamışlardır [46]. Xita ve arkadaşları da SHBG'deki (TAAAA)n polimorfizmi ile PCOS arasında ilişki olduğunu görmüşler ve PCOS'lu kadınlarda, normal kadınlara göre önemli derecede daha sık ve uzun (TAAAA)n allelleri bulunduğunu saptamışlardır [47].

İnsülin Sekresyon ve Etkisi ile İlişkili Genler (INS-VNTR): PCOS'daki en önemli sorumlu lokus INS-VNTR'dir [48]. INS-VNTR; insülin gen ekspresyonu ile tip 2 DM etiyojijisinde önemli rol oynar. Franks ve arkadaşları VNTR'deki sınıf III allellerin anovulatuvar PCOS' dan sorumlu olduğunu bulmuşlardır [49].

Follistatin Geni: Folikülogenezde rol oynayan genlerdendir. Urbanek ve arkadaşları kromozom 5 üzerindeki follistatin lokusunu incelemişler ve beklenmedik bir biçimde PCOS ile arasında güçlü bir bağlantı olduğuna dair kanıtlar elde etmişlerdir [44].

PPAR-gamma Geni: PPAR-g geni kromozom 3q25'de lokalizedir. PPAR-g1 ve 2 olmak üzere iki izoformu vardır. PPAR-g'nın transkripsiyonel etkinliğinin azalması insülin duyarlılığının artması ile ilişkilidir. Kodon 12'de prolinin alanin ile yer değiştirmesi (Pro12Ala) reseptör etkinliğinin kısmi kaybına neden olmaktadır. Bu durum PPAR-g'nın transkripsiyonel etkinliğini azaltmakta, insülin sensitivitesini arttırmakta ve tip 2 DM gelişim riskini azaltmaktadır [50]. PCOS'lu olgularda yapılan çalışmalarda Pro allelinin PCOS gelişim riskinde artmaya neden olduğu gösterilmiştir.

Adiponektin Geni: Adiponektin geni, 3q27 kromozomunda yerleşiktir [51]. Polimorfizm sekansları insanlarda belirlenmiş ve insülin rezistansı ve dolaşımdaki adiponektin konsantrasyonları ile ilişkisi araştırılmıştır [52, 53]. Birçok çalışmada ekson 2'de sessiz T-G (45T>G) ve intron 2'de sessiz G-T (276G>T) polimorfizmini içeren değişiklikler gösterilmiştir. Son yapılan bir çalışmada 45T>G polimorfizmi PCOS'lu kadınlarda çalışılmış ve D4-androstenedion konsantrasyonu ile ilişkili olduğu görülmüştür [54].

Özet olarak; PCOS etiyojijisi tam olarak aydınlatılamamış, fakat genetik komponentinin varlığını gösteren açık kanıtlara sahip, sık rastlanılan kompleks genetik temeli olan bir hastalıktır. Şimdiye kadar yapılan birçok çalışmada bazı aday genler üzerinde durulmuş, fakat herhangi bir genin sorumlu olduğuna dair kesin ve net bir sonuç çıkarılamamıştır. CYP11a genindeki anormalliklerin, PCOS'lu kadınlardaki hiperandrojenizmde önemli bir role sahip olsalar da, androjen biyosentezindeki yollarda rol alan diğer enzimlerin de etkisinden dolayı, steroidogeneizde tek sorumlu faktör olmadıkları görülmüştür.

1.3.3 Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon :

PCOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PCOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PCOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu ovarian androjenlerdeki artış, LH'nın etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir.

Teka hücreleri, granuloza hücrelerinin bazal membranına diffüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granuloza hücrelerinde aromatisasyonla östron ve östradiole dönüştürülürler. Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E2, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığına artırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksı GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir [55, 56].

1.3.4 İntraovarian Faktörler :

Androjenler düşük konanstrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromatisasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve androstenedion'un periferik dönüşümünden oluşan östron'un (E₁) negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PCOS'lularda FSH'nun tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamamaktadırlar. Foliküller 2-9 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovarian stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron (T) sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atrezi indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir [55].

1.3.5 Adrenarj fazlalığı :

PCOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı adrenarjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidrosilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini artırır. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'ya duyarlılığı artarak, LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feed-back ile azalır [57]. Hastalığın patogeneğinde adrenal androjen salınımının artışı da önemli bir etken olarak gösterilmiştir [57].

1.3.6 Enzimatik defekt :

İnsan over teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsek bir anormalliğin olduğu saptanmıştır [36].

1.3.7 İntrinsik over patolojileri :

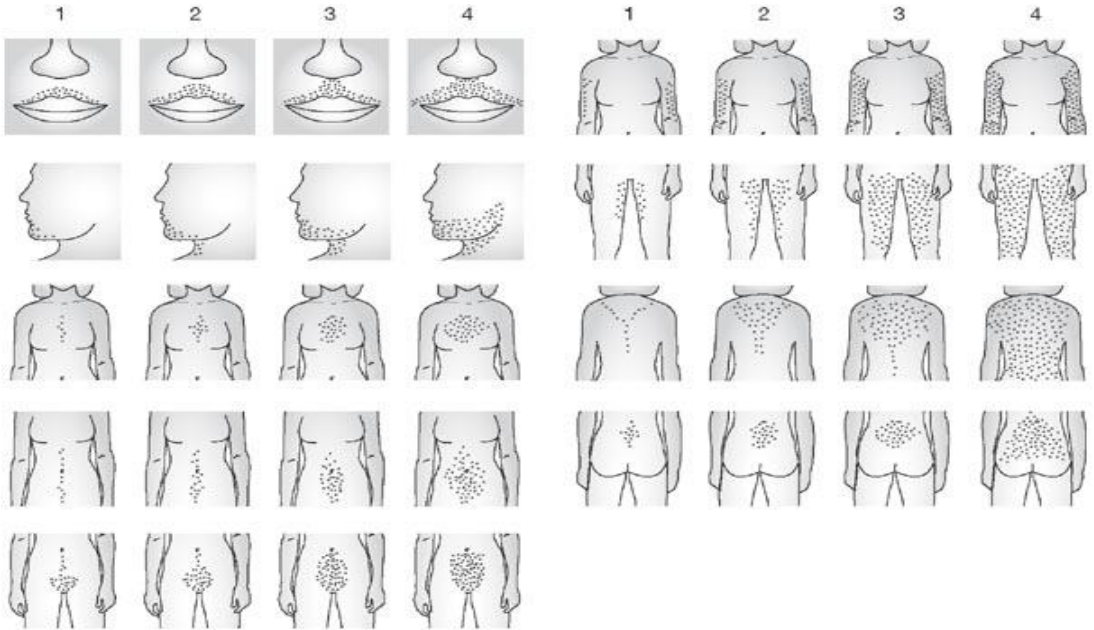
PCOS olgularında overler kendi yaş gruplarına göre boyutları artmış, atretik ve preantral folikül sayısı artmış, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hilus hücre sayıları da daha fazladır. Gross olarak beyaz kapsül ile çevrilidir. Mikroskopide yüzeyel korteks fibrotik ve hiposellülerdir. Küçük atretik foliküllere ek olarak artmış sayıda lüteinize teka interna içeren foliküller de vardır [58]. Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat daha fazladır [59]. Over morfolojisi, en az 10-12 adet 2-9 mm boyutunda subkapsüler folikül kisti ve ovarian stromada genişleme şeklinde de tarif edilebilir. Ancak bu bulgu PCOS olgularının sadece %30-40'ında saptanan bir bulgudur [13].

1.4 Semptom ve Bulgular :

PCOS olgularında en sık belirtilen semptom menstruel bozukluklardır. Hastaların yaklaşık %30'unun düzenli adet gördüğü, %50'sinin oligomenore, %20'sinin ise amenore şikayetinin olduğu gösterilmiştir [60].

Obezite PCOS'ta sıklıkla görülebilen bir bulgudur. VKI(BMI)>25 ise kişi kilolu, VKI(BMI)>30 ise obez olarak değerlendirilmektedir. Olguların %50'sinden fazlası obezdir. Android obezite şeklinde tanımlanan bu durumda yağ birikimi santraldir. Ayrıca artmış bel/kalça oranı insülin direncine işaret etmektedir [61].

Kadınlarda hirsutizm erkek tipinde dağılmış, kalın, siyah, terminal kılların varlığı şeklinde tanımlanır. PCOS, ikinci en sık neden olan idiopatik hirsutizm ile birlikte, hirsutizm olgularının %70-80'ini oluşturur [27, 62]. Olgularda aşırı kıl gelişiminden en fazla oranda etkilenen alanlar üst dudak, çene, kulakların ön kısmı, alt batındaki linea alba bölgeleridir. Hirsutizm şiddeti olgudan olguya değişmektedir ve şiddetinin tayini için ilk olarak 1961'de bulunan Ferriman-Gallwey skorlama sistemi kullanılmıştır [63]. Bu sistem 1981 de tekrar gözden geçirilmiş ve değiştirilmiştir [64]. Günümüzde modifiye şekli kullanılmaktadır.



Şekil - 3 : Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (9 vücut bölgesinden her biri 0 ile 4 puan arası tüylenme şiddetine göre derecelendirilir ve her bölge skoru toplanıp tek skor elde edilir. Toplam skor ≥ 8 ise hirsutizm olarak değerlendirilir.) [65]

Olguların bazılarında hiperandrojenemiye bağı alopesi görülebilmektedir. Sıklığı yaklaşık olarak %6 olarak bildirilmiştir. Erkeklerdeki gibi terminal kılların kaybı söz konusudur [60].

Akantozis nigrikans; ense, aksilla, meme altı katlantısı, bel ve kasık gibi fleksiyon katlantı bölgelerinde görülebilen kalınlaşmış, gri-kahverengi kadifemsi cilt plakları ile karakterize cilt lezyonlarıdır. Obez PCOS olgularında obez olmayanlara göre çok daha sık görülmektedir. İnsülin direncinin bir işareti olarak düşünülmektedirler. PCOS olgularında görülme sıklığı %2 olarak bildirilmiştir [60].

Anovuluar siklusların neden olduğu infertilite olgularında %80 neden PCOS olarak tariflenmiştir [66]. Ayrıca erken gebelik kayıpları da infertilite nedeni olarak düşünülebilir.

Özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemli yeri vardır. Normal bir kadında günde 0.2-0.3 mg testosteron(T) üretilir. %50'si androstenedionun(A) periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenalden salgılanır. Dehidroepiandrostenedion sülfatın (DHEAS) neredeyse tamamı, dehidroepiandrostenedionun (DHEA) ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. Dolaşımdaki testosteronun %80'i bir beta globulin olan seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) bağı olarak bulunur.%19'u ise albümine gevsek bağıdır. % 1'i serbest durumdadır. Androjen etkisi bu serbest kısım ve bir miktarda albümine bağı kısımına bağıdır. DHEA, DHEAS ve androstenedion ise belirgin şekilde proteine bağı değildir ve rutin immunassay testler biyolojik aktif düzeylerini yansıtır. Testosteron için durum farklıdır, rutin testler bağı olan ve olmayan total testosteron düzeyini ölçer. SHBG düzeyleri artmış androjen ve hiperinsulinemi varlığında düşer. Östrojen ve tiroid hormonu ise SHBG düzeylerini artırır [67]. Hirsutizmi olan kadınlarda artmış testosteron ve androstenedionun kaynağının büyük kısmının over olduğu gösterilmiştir [68]. PCOS olgularında androjen düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve genelde serbest testosteron düzeyleri yükselmiştir. Total testosteron ölçümünün katkısı çok etkili değildir. DHEAS PCOS'lu olguların %25'inde normal değerlerin üstünde seyretmektedir, fakat tanı değeri kısıtlıdır [69].

Luteal faz ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler faz 17 hidroksi progesteron (17-OH Progesteron) ölçümü ise polikistik over sendromunun geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. 200 ng/dl nin altındaki değerler tanıdan uzaklaştırır. 800 ng/dL nin üzerindeki değerler ise tanı koydurucudur. Bu iki değerin arasındaki ölçümlerde ACTH stimülasyon testi yapılır. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide değerler genelde 1000 ng/dL nin üzerindedir [70].

Polikistik over sendromlu hastaların %25 kadarında hafif artmış prolaktin düzeyleri görülebilir. Bromokriptin tedavisi LH düzeylerini ve ovulasyonu düzeltebilir [71]. Anovulasyonun ayırıcı tanısı için hipotiroidi ve hipertiroidi ekarte edilmelidir.

Total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (low density lipoprotein-LDL) düzeyleri artmış, yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein-HDL) ve apoprotein A-I düzeyleri azalmıştır [14,34]. En karakteristik lipid değişikliği HDL azalmasıdır [72].

1.5 Ayırıcı tanı :

PCOS; karakteristik bir belirti ve tanı kriterinin olmaması nedeni ile benzer semptomlara yol açan durumlar ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Fonksiyonel patolojiler ve neoplastik durumlar benzer tabloya yol açabilir.

- **Ovarian hipertekozis** : Over stroması boyunca yayılan luteinize teka hücre adacıklarının olduğu nadir görülen bir durumdur. Belirgin yüksek androjen seviyeleri nedeni ile şiddetli hirsutismus vardır. Zamanla virilizasyon bulguları görülebilir. Hastalar genelde obezdirler ve akantozis nigrikans eşlik eder.
- **Konjenital Adrenal Hiperplazi** : Gruplar içinde PCOS'u en iyi taklit eden inkomplet 21-hidroksilaz eksikliğidir. Bu durumda 17-OH progesteron birikir. Otozomal resesif geçişlidir ve klinik görünüm PCOS'dan ayırt edilemeyebilir.
- **Cushing Sendromu** : Obezite, hirsutismus, akne ve menstruel bozukluklar nedeni ile PCOS ile karışabilir.
- **Androjen Üreten tümörler** : Androjen üreten tümörler over ve adrenal kaynaklı olabilirler. Fonksiyonel patolojilerde klinik tablo tedricen gelişirken neoplastik durumlarda tablo çok hızlı ilerler. Aylar içerisinde hirsutizm, erkek tipi vücut yapısı ve kliteromegali gibi virilizasyon bulguları gelişebilir. Semptomlar ani başlar, hızlı ilerler ve görüntüleme yöntemleri ile ayırımı yapılabilir.

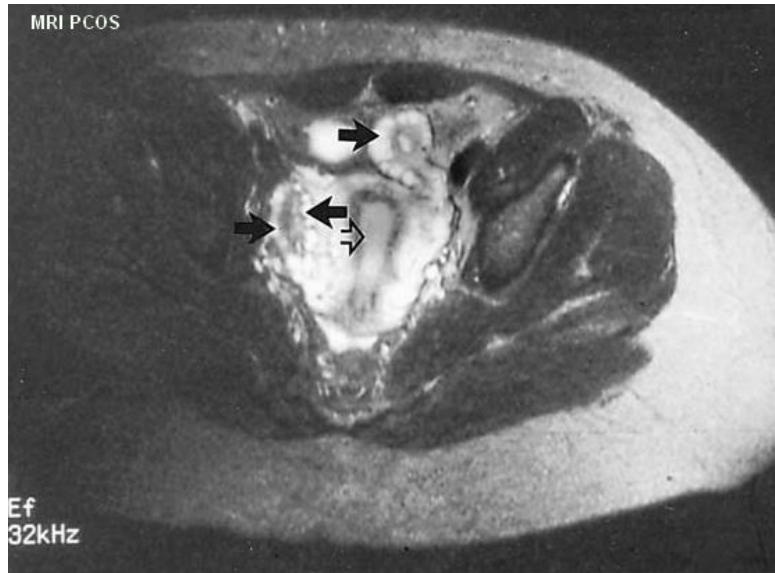
1.6 Görüntüleme :

Önceleri yapılan biyopsi ve wedge rezeksiyon gibi yollarla elde edilen patolojik tanımlamanın yerini günümüzde ultrasonografik olarak yapılan tarifler yer almıştır. Daha yüksek sensitiviteye sahip olmasına rağmen manyetik rezonans görüntüleme maliyet ve uygulama zorluğu nedeniyle polikistik over tanısında kullanılmamaktadır [73]. Normal overlere göre artmış stroma ve folikül sayısı tanımların ortak noktasıdır. Bizim de çalışmamızda kullandığımız AES kriterlerindeki polikistik over tanımı önceki kriterlerin yerini almaya başlamıştır. Buna göre polikistik over; her overde 2-9mm çaplı, 10-12 folikül olması ve/veya >10ml over hacmi olarak tanımlanır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir [74]. Değerlendirme için en uygun günler siklusun 3. ve 5. günleri arasındadır.

Tipik polikistik over görüntüsünün ultrasonografide görülebilmesi için belli bir süre anovulasyon gereklidir. Anovulatar kadınların %75 inde ultrasonografide de polikistik over görüntüsü görülür [75, 76]. Anovulasyonun nedeni hiperprolaktinemi veya oral kontraseptif kullanımı gibi PCOS dışı nedenler olabilir. Oral kontraseptif kullanan kadınların %14 ünde ultrasonografide polikistik over görülür. Normal kadınların %8-25 inde polikistik over görüntüsünün görülebileceğini belirten çalışmalar vardır [77].



Şekil-4 : Transvajinal USG ile görüntülenen polikistik over



Şekil-5 : Polikistik overlerin MRI ile görüntülenmesi (Siyah oklar :Polikistik overler.
Beyaz ok : Kalınlaşmış endometrium dokusu ve uterus)

2.ADIPONEKTİN

Adiponektin, beyaz yağ dokusundan, özellikle de visseral yağ dokusundan salgılanan bir sitokindir. Yapısal olarak, adiponektin kollajen süper-ailisine mensuptur. Kollajen tip VIII ve tip X, kompleman faktörü C1q ve TNF- α ile homoloji gösterir [78]. Adiponektin, Apm1 geni tarafından kodlanan ve 3 nolu kromozomda yer alan, 30 kDa ağırlığında, 247 aminoasitten oluşan, globuler başı ve kollojenöz kuyruğa sahip bir proteindir [79]. Adiponektin de leptin gibi 1995-1996 yılında Scherer ve ark. tarafından tanımlanmıştır [80]. Adiponektin 4 farklı çalışma grubu tarafından adiposite özgü bir faktör olarak tanımlanmış, adipoz dokuda bolca ve özgül bir şekilde eksprese edildiği ve buradan salındığı belirtilmiştir. Bu 4 grubun birbirinden bağımsız çalışmaları nedeniyle, ilk basta isimlendirmede farklılık göstermiştir. GBP28 (gelatine binding protein 28)[81], ACRP 30 (adipocyte complement related protein of 30 kilodalton)[80], APM I (adipose most abundant gene transkript I) [82] ve AdipoQ [51] gibi 4 farklı terim kullanılmıştır.

Adiponektinin, kan dolaşımındaki konsantrasyonu 2-30 mg/l arasında olup, diğer majör adipositokinlerden olan leptinden 103 ve inflamatuvar sitokinlerden de (TNF- α gibi) 106 kat fazla miktarda bulunmaktadır [83]. Adiponektin plazmada trimer, heksamer ve polimer halinde bulunursa da etkili olan formu yüksek moleküler ağırlıklı olan formudur. Erkeklerde adiponektin serum düzeyleri kadınlara göre belirgin düşüktür. Bu cinsiyet farkı puberte gelişimi sırasında serum androjenlerine bağlı olarak gelişir [80]. Adiponektin yalnızca olgun adipositlerde eksprese edilir [84]. Adiponektin sadece yağ dokusundan salgılanmasına rağmen diğer adipositokinlerden farklı olarak şişman insanlarda daha düşük seviyelerde bulunmaktadır [85]. Gastrik cerrahi veya düşük kalori ile kilo verilmesi sonrasında adiponektin düzeylerinde tekrar yükselme olabildiği de bilinmektedir. Adipogenez sırasında salgılanan bu hormonun obezitenin gelişimi sırasında bir negatif feed back inhibisyona uğradığı ve bu yüzden obezitede paradoksal olarak düşük kaldığı düşünülmektedir [86].

2.1 Adiponektin reseptörleri (AdipoR) :

Adiponektinin etkileri bilinen en az 2 reseptör aracılığıyla olur. AdipoR 1 esas olarak kasta eksprese edilir ve globüler adiponektin için yüksek affiniteli reseptör görevi görürken tam uzunluktaki adiponektin için düşük affinite gösterir. AdipoR 2 ise esas olarak karaciğerde sentezlenir, hem globüler hem de tam uzunluktaki adiponektin için orta-derecede affinite gösterir. Böylece, adiponektinin biyolojik etkileri yalnızca kanda dolaşan düzeylerine ve

farklı adiponektin formlarının özelliklerine bağlı değil, aynı zamanda adiponektin reseptör alt tiplerinin dokuya özgü ekspresyonuna da bağlıdır [87].

2.2 Adiponektinin Etkileri :

Adiponektin, yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltır. Adiponektin verince insülin direncinde azalma, lipid düzeylerinde düşme ve ateroskleroz progresyonunda azalma olmaktadır [88]. Adiponektin şu ana kadar incelendiği kadarıyla yalnızca adipositlerden sentezlenmektedir; bununla beraber adiponektin düzeyleri obezitede, insülin rezistansı durumunda, diyabette, kardiyovasküler hastalık durumunda hastalık şiddetiyle korelasyon gösterecek şekilde düşer. Adiponektindeki bu düşüş hastalıktan çok önce başlar, hatta düşük adiponektin düzeyleri diyabetin ve kardiyovasküler hastalıkların gelişeceğinin habercisi olabilir [89]. Kilo kaybı ise adiponektin ekspresyonunda ve insülin duyarlılığında artışa neden olur [90]. Bu gözlemler adiponektinin metabolik sendrom gelişiminde rol alabileceğini akla getirir. Adiponektinin metabolik sendrom bileşenleri (insülin rezistansı, hiperinsülinemi, trigliseritler, LDL, ve düşük HDL) ile ilişkisi iyi gösterilmiştir. Vücut yağ dokusundan bağımsız olarak adiponektin düzeylerindeki bu düşüş, diyabet ve kalp-damar hastalıklarına yatkınlık yaratır ve bu da adiponektinin bu hastalıkların patogeneğinde direk rol alabileceğini düşündürür [78].

Yapılan çalışmalar ışığında adiponektinin insülin duyarlılığı üzerine etkisini dört ayrı mekanizma ile gerçekleştirdiği kabul edilebilir:

- 1) İnsülin reseptör/postreseptör düzeyinden,
- 2) Artmış lipid oksidasyonu ile,
- 3) Glukoneogenezin inhibisyonu ile,
- 4) Yağ dokusunda TNF- α düzeyinde azalma sağlamak suretiyle.

Adiponektinin insülin reseptör ve postreseptör düzeyindeki etkisine bağlı olarak Tip II Diabetes Mellitus gibi insülin rezistansının gözlemlendiği durumlarda adiponektin seviyesinde azalma saptanmıştır. Bu durum genetik olarak insülin direnci gelişimine yatkın olan Rhesus maymunları üzerinde yapılan çalışmalarla ispatlanmıştır [91]. Bu çalışmanın ışığında yapılan çalışmalarda adiponektinin kalp-damar hastalıkları ve diyabet gelişimine karşı koruyucu etkisinin olduğu açığa çıkarılmıştır. Örneğin obez ratlar üzerinde yapılan çalışmalarda adiponektinin karaciğerdeki glukoneogenezini inhibe ederek kan glukoz düzeyini düşürdüğü saptanmıştır [92]. Ayrıca diyabetik olmayan bir kişide glukoz tolerans bozukluğu veya diyabet

gelişince adiponektin düzeylerinde azalma olur. Bu nedenle adiponektin düzeyindeki azalma diyabet gelişimini tahmine yarar [93].

Adiponektinin bu etkilerinin dışında adiponektinin immün hücrelerin proliferasyonu, aktivasyonu ve inflamatuvar süreçte etki gösteren TNF-alfa gibi sitokinlerin inhibisyonunda rol aldığı gösterilmiştir [79].

Yağ dokusu yani adipositler içerdikleri adiponektin reseptörleri sebebiyle bir başka hedef olarak dikkati çekerler. Adiponektin ekspresyonu adiposit gelişimini, hücre çoğalmasını ve farklılaşmasını uyarır [94].

Yapılan çalışmalarda adiponektin bilinen sitokinlerden ve etki mekanizmalarından bağımsız olarak başta kan glukoz seviyeleri olmak üzere birçok sistem üzerine etkili olduğu saptanmıştır. Bu etkilerden en kuvvetli bağlantı adiponektin ve insülin duyarlılığı arasındaki ilişkidir. PCOS'da insülin rezistansı gerek patogeneizde gerek semptomatolojide önemli bir yere sahip olduğu için PCOS ve adiponektin arasında muhtemel bir bağlantı olduğu mantıklı bir hipotez olarak değerlendirilebilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlıdır. Yapılan az sayıdaki çalışmalarda adiponektin gen polimorfizmi ve PCOS arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışılmıştır. Vaka sayısının az olduğu bu çalışmada PCOS ile araştırılan gen polimorfizmleri arasında direk bir ilişki bulunamamasına rağmen adiponektin ve insülin rezistansı arasındaki ilişkinin olduğu konusunda kuvvetli belirtiler ortaya çıkmıştır [95].

MATERYAL VE METOD

Çalışma Ağustos 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi İnfertilite ve Gençlik Merkezi Poliklinikleri'ne adet düzensizliği, tüylenmede artış, obezite şikâyetleri ile başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 81 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya uygunluk kriterleri olarak; belirtilen tarihler arasında polikliniğe başvuran hastalardan alınan hikâye, yapılan fizik muayene, ultrasonografi(USG) değerlendirilmesi sonucunda 2006 AES kriterlerine göre polikistik over sendromu (PCOS) tanısı koyulan, son 3 ay içerisinde PCOS için herhangi bir tedavi almamış, yapılan değerlendirmeler sonucunda tiroid fonksiyon testlerinde (TFT) bozukluk, prolaktin seviyesinde yükseklik saptanmayan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastanemize adet düzensizliği, tüylenmede artış, obezite şikâyetleri ile başvuran hastalardan yapılan değerlendirmeler sonucunda PCOS tanısı alan ve çalışmaya dâhil olma kriterlerini karşılayan hastaların demografik özellikleri, boy ve kilo ölçümleri kayıt altına alındı. Hirşutizm derecesi Modifiye Ferriman- Gallway sistemine göre skorlandı. Hastalardan 8 saatlik açlık sonrası venöz kan örneği alınarak açlık glikoz (Roche hitachi modulatör P analizatör ile glukoz oksidaz kalorimetrik yöntem) ölçümü yapıldı. Ardından 75 gram anhidre glukoz 250 ml suda çözülerek 5 dakika içinde içirildi. 2 saatlik bekleme süresi ardından venöz kan örneği alınarak 75 gr. oral glikoz tolerans testi uygulandı. Ayrıca insülin (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), low density lipoprotein (LDL) (<http://www.clinchem.org/content/36/1/15.long> sayfasında tanımlanan Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı), high density lipoprotein (HDL) (Roche Hitachi modüler P analizatör ile homojen enzimatik direkt kalorimetrik yöntem), trigliserid (TG) (Roche Hitachi Modüler P analizatör ile enzimatik kalorimetrik test ile), total kolesterol (Roche Hitachi modulatör P analizatör ile enzimatik kalorimetrik kolesterol oksidaz test) seviyeleri için jelli tüpe 5 ml kan örneği alındı. Hastaların menstruasyonlarının 3. gününde folikül stimüle edici hormon (FSH) (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), luteinize edici hormon (LH) (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), estradiol (E2) (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), prolaktin (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), tiroid stimüle edici hormon (TSH) (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), androstenedion (Advia Centaur marka kit kullanılarak

radioimmunoassay yöntem), 17-Hidroksi progesteron (17-OH Prog.) (Advia Centaur marka kit kullanılarak radioimmunoassay yöntem), total testosteron (Advia Centaur marka kit kullanılarak kemilüminesans immün yöntem), serbest testosteron (Advia Centaur marka kit kullanılarak radioimmunoassay yöntem) ve adiponektin (Millipore marka adiponektin kit kullanılarak enzim-linked immunoabsorbent yöntem) serum seviyelerinin saptanması için venöz kan örnekleri alındı. Adet gecikmesi şikâyeti olan hastalara beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) seviyesi ölçümünün negatif çıkması durumunda 6 gün süre ile 5 mg. medroksiprogesteron asetat 2x1 pozolojisinde verilerek (10 mg/gün) progesteron challenge testi ile menstruasyon sağlandı ve menstruasyonlarının 3. gününde serum örneklerinin alınması için kontrole çağrıldı.

Alınan venöz kan örnekleri 30 dakikalık pıhtılaşma süresinin ardından 4000 devir/dakika hızında 10 dakika süresince santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Biyokimyasal ve hormonal değerlendirme için toplanan serum örnekleri hastanemiz biyokimya ve hormon laboratuvarında çalışıldı. Adiponektin değerlerinin saptanması için toplanılan ve santrifüj edilerek serumları ayrılan örnekler -70°C 'da muhafaza edildi. Bu örnekler Millipore marka adiponektin enzim-linked immunoabsorbent assay (ELIZA) kit kullanılarak serum adiponektin seviyeleri ölçüldü.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra ölçümler ile elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ortalama değerler için Mann-Whitney U testi, korelasyonlar için Spearman's korelasyon katsayısı kullanıldı. % 95'lik güven aralığında, $p<0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız Ağustos 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi İnfertilite ve Gençlik Merkezi Poliklinikleri'ne başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 81 hasta üzerinde yapıldı. Çalışma grubunun özellikleri tablo-6 'da belirtilmiştir.

	Hasta sayısı	En küçük değer	En büyük değer	Ortalama	Std. Sapma
Boy (m)	81	1,45	1,81	1,6136	,06607
Kilo (kg)	81	45	96	63,64	13,111
BMI (m/kg²)	81	17,3	38,2	24,411	4,6492
Yaş (yıl)	81	13	24	19,19	2,688
FG (skor derecelemesi)	80	2	10	6,15	2,245
FSH (mIU/ml)	80	1,23	9,58	4,6409	1,96222
LH (mIU/ml)	80	,27	40,27	8,4078	6,93939
E2 (pg/ml)	79	13,98	514,22	99,8597	104,38787
PRL (ng/ml)	80	4,88	58,10	14,0403	7,93291
TSH (mIU/ml)	79	,41	10,68	2,3364	1,63501
DHEAS (ug/dl)	79	23,40	718,00	276,8952	122,78120
OHPROG17 (ng/ml)	79	,50	6,47	2,1851	1,20931
ANDROSTENEDION (ng/ml)	73	,16	11,60	2,4614	1,74507
TOT.TESTOSTERON(ng/dL)	78	30,54	131,09	70,9242	20,75476
SERBEST TESTOSTERON(pg/ml)	75	,33	10,14	2,3260	1,55084
LDL (mg/dl)	78	48,60	152,40	93,6333	21,47388
TG (mg/dl)	79	32,00	762,00	99,5949	83,83631
HDL (mg/dl)	79	26,00	86,00	55,1013	12,14083
KOLESTEROL (mg/dl)	79	13,00	231,00	166,5949	32,05985
INSULIN (uIU/ml)	76	2,00	109,37	11,8676	13,66350
AKŞ (mg/dl)	81	72,90	135,00	89,5037	9,03714
HOMA_IR [(uIU/ml x mg/dl)/22,5]	76	,38	31,84	2,7120	3,78223
ADIPONEKTIN (ng/ml)	77	12,40	40,40	23,0191	7,40337
OGTT (mg/dl)	80	52,30	196,90	103,0275	26,46604

Tablo – 6 : Çalışmada kullanılan parametrelerin en düşük, en yüksek ve ortalama değerleri

	rho	P
Yaş	0,127	0,30
Boy	-0,05	0,67
Kilo	-0,137	0,27
BMI	-0,354	0,001*
Ferriman-Gallaway	-0,017	0,88
FSH	0,127	0,31
LH	0,022	0,85
Estradiol	-0,011	0,92
Prolaktin	-0,339	0,005*
TSH	-0,006	0,96
DHEAS	0,137	0,27
OHPROG17	0,053	0,67
Androstenedion	-0,126	0,33
Total testosteron	-0,137	0,27
Serbest testosteron	0,173	0,17
LDL	-0,093	0,46
TG	0,03	0,81
HDL	0,020	0,87
Kolesterol	-0,03	0,80
İnsülin	-0,228	0,04*
Açlık kan şekeri	-0,25	0,02*
HOMA-IR	-0,264	0,02*
OGTT	0,001	0,99

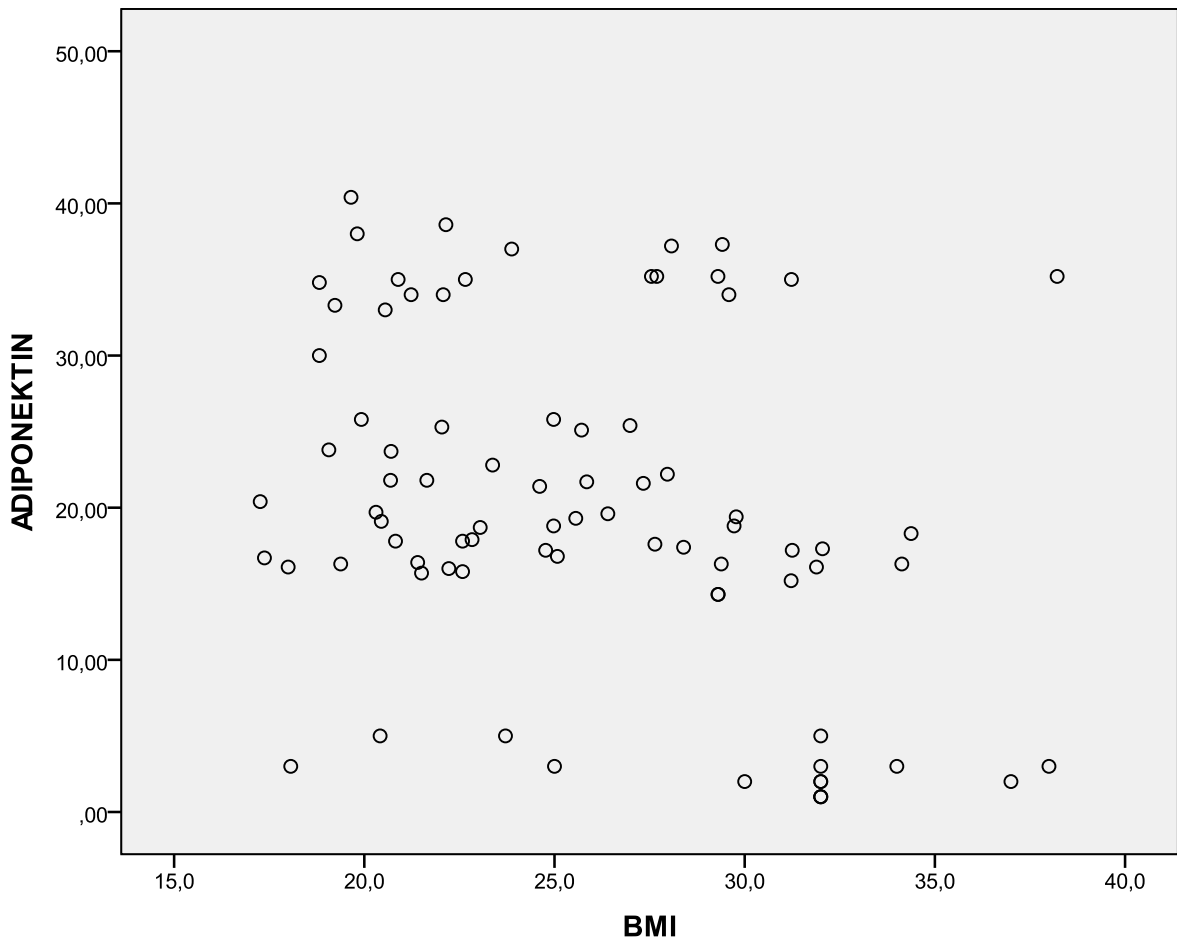
Spearman's korelasyon katsayısı kullanıldı.

Tablo- 7 : Adiponektin serum düzeyinin klinik ve biyokimyasal ölçümler ile ilişkisi

Adiponektin düzeyi ile prolaktin arasında % 33,9 oranında ters korelasyon saptanmıştır (p<0.005). Adiponektin ile BMI arasında %35,4 oranında ters korelasyon saptanmıştır (p<0.001). HOMA-IR ile adiponektin düzeyi arasında % 26,4 oranında ters korelasyon saptanmıştır (p<0.02). Adiponektin ile insülin düzeyi arasında % 22,8 oranında ters korelasyon saptanmıştır (p< 0.04). Adiponektin ile açlık kan şekeri arasında ise % 26,4 ters korelasyon saptanmış olup (p<0.02) sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır.

Adiponektinin bu topluluk için yaklaşık formülü ise;

Adiponektin=39 - (BMIx0,6) - (PRLx0,14) - (HOMAIRx1,1) + (INSULİNx0,2) - (AKŞx0,01) şeklindedir.



Grafik -1 : Adiponektin serum düzeyi ile BMI ilişkisi

Serum adiponektin düzeyi ile BMI arasında %35.4 oranında ters korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

	FG<8 N=49(%60,5) ort±sd	FG>8 N=32(%39,5) ort±sd	P value
Yaş	18,9±2,5	19,5±2,8	0,31
Boy	1,61±0,06	1,61±0,06	0,79
Kilo	63±14	63±11	0,88
FSH	4,7±2,1	4,5±1,7	0,95
LH	7,2±4,4	10±9,4	0,62
E2	104±110	92±96	0,76
PRL	15,7±9,1	11,5±4,8	0,02
TSH	2,31±1,47	2,37±1,86	0,96
DHEAS	284±124	266±121	0,65
OHPROG17	1,94±1,22	2,54±1,1	0,005
ANDROS	2,31±1,95	2,67±1,37	0,09
TOTTEST	68±18	73±23	0,49
SERBESTT	2,14±1,2	2,58±1,8	0,39
LDL	92±21	95±21	0,52
TG	103±103	93±39	0,92
HDL	56±12	53±10	0,18
KOLESTEROL	166±35	167±26	0,84
INSÜLİN	11,6±16	12±8,7	0,33
AÇLIK KAN ŞEKERİ	91±10	87±5	0,08
HOMA-IR	2,74±4,5	2,65±1,9	0,40
ADİPONEKTİN	23±7,6	22±7	0,95
OGTT	104±30	100±18	0,73
BMI	24,5±5	24,2±3	0,72

Veriler normal dağılıma uymadığı için **Mann-Whitney U** testi kullanıldı.

Tablo -8 : Ferriman-Gallway skorlamasına göre verilerin ortalama değerleri

FG<8 olan hastalarda ortalama serum prolaktin düzeyi, FG>8 olan hastalardan daha fazla ve ortalama serum OHPROG17 düzeyi ise daha düşük saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı.

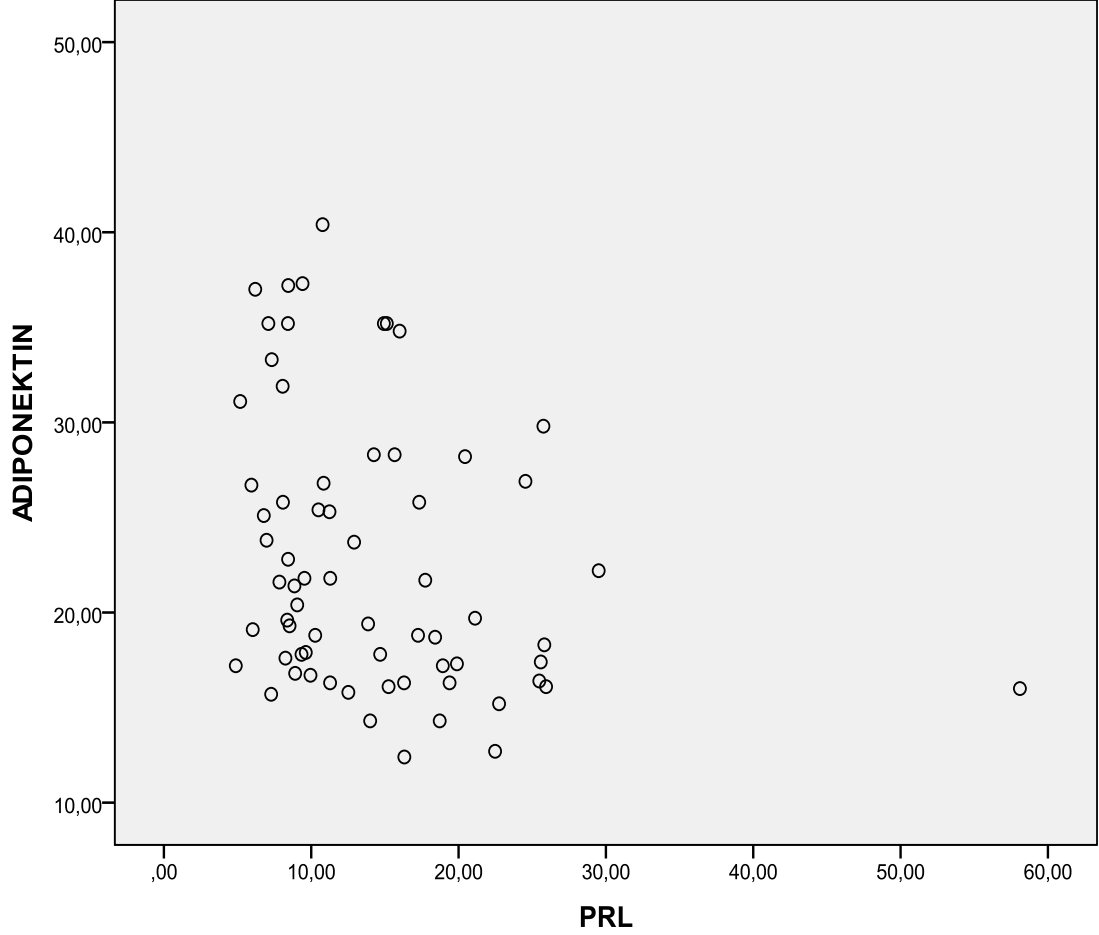
Ferriman-Gallaway skorlama sistemi kullanılarak hesaplanan hirsutismus derecesi ile serum adiponektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanamadı.

	BMI<25 N=49(%60,5) ort±sd	BMI>25 N=32(%39,5) ort±sd	P value
Yaş	19,2±2,8	19,1±2,4	0,62
Boy	1,60±0,06	1,62±0,07	0,55
FSH	4,55±1,78	4,77±2,2	0,59
LH	8,46±6,5	8,3±7,5	0,53
Estradiol	111±117	81±78	0,18
Prolaktin	13,5±8,7	14,7±6,6	0,26
TSH	2,17±1,77	2,59±1,38	0,02
DHEAS	259±115	305±130	0,08
OHPROG17	2,14±1,2	2,24±1,23	0,74
Androstenedion	2,18±1,27	2,93±2,29	0,16
Total testosteron	71±21	70±20	0,87
Serbest testosteron	2,11±1	2,71±2,1	0,42
LDL	91±21	97±21	0,45
TG	80±31	131±125	0,001
HDL	59±11	48±10	0,0001
Kolesterol	166±26	166±39	0,98
İnsülin	7,52±6,2	19,3±18	0,0001
Açlık kan şekeri	88±6	91±11	0,54
HOMA-IR	1,64±1,3	4,53±5,5	0,0001
Adiponektin	23±7	22±7	0,73
OGTT	96±18	113±33	0,02

Veriler normal dağılıma uymadığı için **Mann-Whitney U** testi kullanıldı.

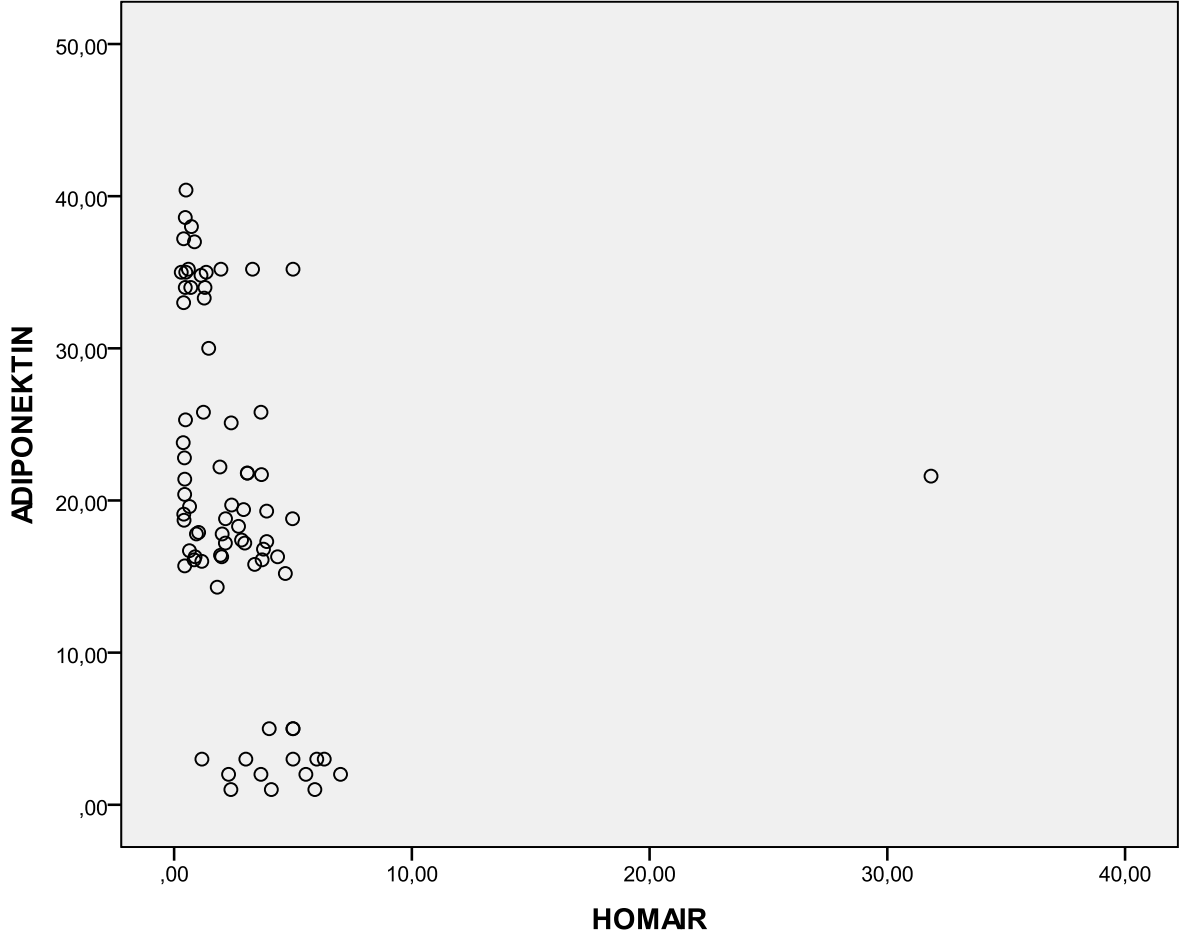
Tablo -9 : BMI'ye göre hastaların ortalama değerler

BMI>25 olan hastalarda serum TG,İNSULİN,HOMA-IR,OGTT ortalama değerleri BMI<25 olan hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek izlendi. HDL ortalama değeri ise BMI<25 olan grupta BMI>25 olan gruba göre daha yüksek izlendi. Bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı.



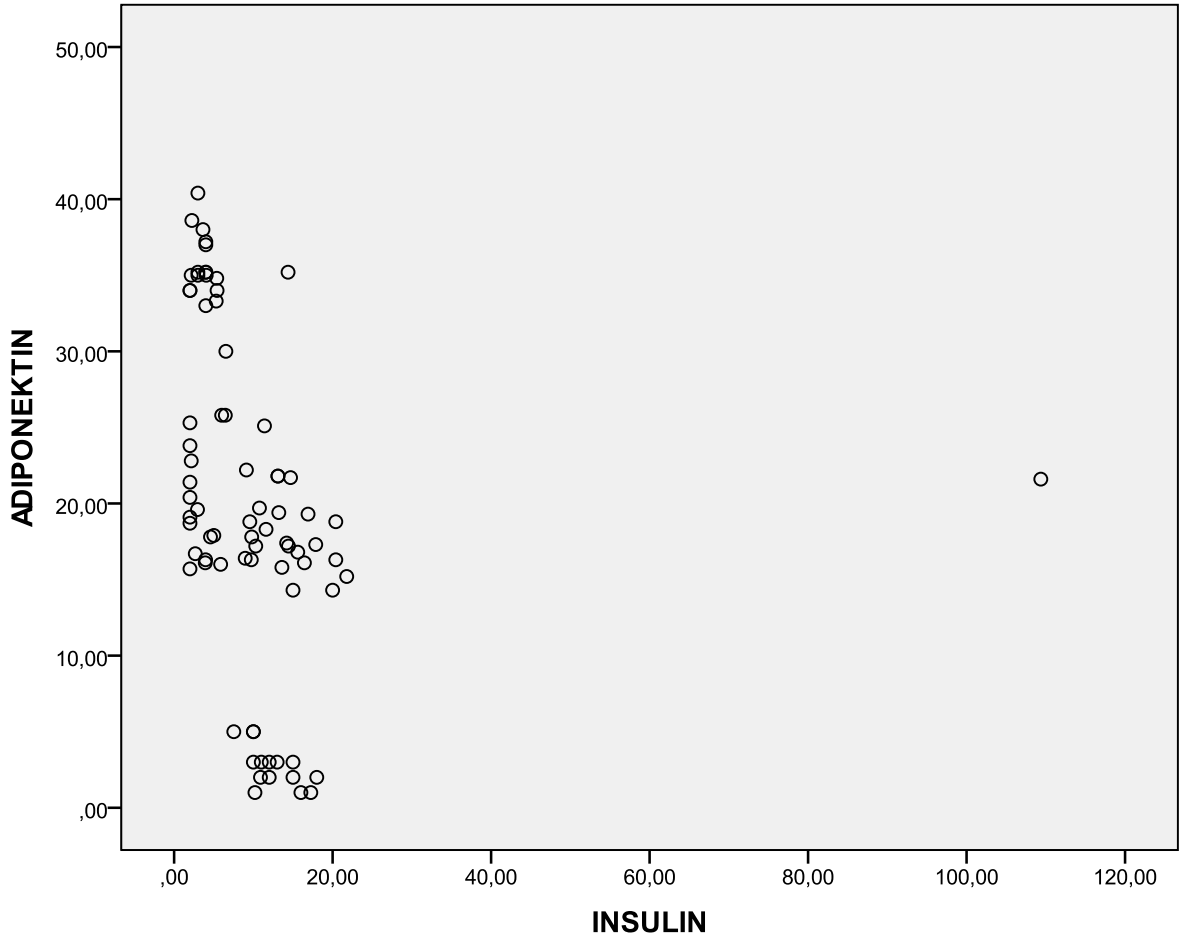
Grafik - 2 : Serum prolaktin ile serum adiponektin seviyesi ilişkisi

Grafikte serum adiponektin düzeyi ile prolaktin düzeyi arasında % 33,9 oranında ters korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.



Grafik – 3 :Serum Adiponektin düzeyi ile HOMA-IR arasındaki ilişki

HOMA-IR ile serum adiponektin düzeyi arasında % 26,4 oranında ters korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



Grafik – 4 : Serum adiponektin düzeyi ile insülin düzeyi arasındaki ilişki

Serum adiponektin ile insülin düzeyi arasında % 22,9 oranında ters korelasyon saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

TARTIŞMA

PCOS yalnız polikistik overlerin varlığı ile sınırlı olmayan, bunun yanında birçok anormalliklerin eşlik ettiği heterojenöz bir hastalıktır [96]. PCOS'taki reproduktif anormallikler (amenore, hirsutizm ve polikistik over) aynı zamanda 1930'larda Chicago, Stein ve Leventhall tarafından tanımlandığı dönemde hastalığın temelini oluşturmaktaydı. Sonradan azalmış insülin duyarlılığı ve kompensatuar hiperinsülinemi ile birlikte obezite gibi diğer metabolik bozuklukların PCOS'a eşlik ettiği fark edildi.

Günümüz literatüründe insülin rezistans sendromu (Metabolik sendrom) ve PCOS o kadar çok bir arada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki sendrom birbirinin yerine kullanılır olmuştur. Fakat PCOS'lu kadınların hepsinde metabolik sendrom görülmebilir [97].

PCOS'lu obez hastaların %50'sinde insülin rezistansı görülmebilir. İnsülin rezistansının klinik olarak ölçümü için kesin kriterler yoktur. Ayrıca klinik hipertansiyon PCOS olgularında çok sık rastlanan bir bulgu değildir. Dislipidemi her zaman görülmebilir ve eğer varsa metabolik sendrom profili ile aynı olmayabilir. Bunlar PCOS ve metabolik sendromunun eşdeğer olmadığını göstermektedir [98, 100].

Polikistik over sendromu, insülin direnci ve hiperinsülineminin sıklıkla görüldüğü multisistemik bir hastalıktır. Çalışmamızda serum düzeyini hedef aldığımız adiponektin ise obez ve insülin direnci olan hastalarda düzeyi azalan, yağ hücrelerinden salınan küçük molekül ağırlıklı bir proteindir [85]. Adiponektin düzeylerinin, PCOS'lu hastalarda tanı parametreleri ile ilişkisi, sendromun etyopatogenezi hakkında yardımcı olabileceği gibi hangi parametrelerin uzun dönem komplikasyonları öngörmeye etkili olabileceği hususunda da katkıda bulunabileceği öngörülmektedir.

Çalışma grubumuz PCOS semptomları olan ve hastanemiz İnfertilite Polikliniği ve Gençlik Merkezi polikliniğine başvuran ve uygun tetkik, muayene ve laboratuvar araştırması ile AES 2006 tanı kriterlerine uygun olduğu saptanan hastalardan oluşmakta idi.

Çalışmamıza dahil olan hastalar BMI'ne göre 2 gruba ayrılmıştır. BMI >25 olan hastaların lipid profilleri BMI <25 olan hastalarla karşılaştırıldığında BMI>25 olan grupta trigliserid seviyeleri anlamlı derecede yüksek, HDL seviyeleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur (TG $p<0.001$, HDL $p<0.001$). Bu sonuçlar ışığında birçok çalışmada genel populasyon için ispatlanmış olan BMI artışıyla lipid profilindeki bozulma bizim çalışmamızdaki PCOS grubunda da benzer özellikler göstermiştir. Im JA ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada aterosjenik lipid profili ile (artmış kolesterol,

LDL, TG, azalmış HDL) düşük adiponektin düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir [101]. Ancak Lewandowski KC ve arkadaşlarının çalışmasında PCOS'lu kadınlar incelendiğinde lipid değerleri ile adiponektin arasında ilişki saptanmamıştır [102]. Çalışmamızda da Lewandowski ve arkadaşlarının çalışmasındakine benzer şekilde; adiponektin düzeyi ile lipid profil parametreleri; LDL, TG, HDL ve kolesterol arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Ayrıca çalışmamızda PCOS'lu hastalarda insülin rezistansı HOMA-IR ve OGTT kullanılarak değerlendirilmiştir. BMI>25 olan hastalarda açlık insülin, HOMA-IR ve 75 gr OGTT testleri BMI<25 olan hastalarla karşılaştırıldığında BMI>25 olan grupta anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Her iki parametre de artmış BMI varlığında insülin rezistansının arttığını göstermektedir. Ancak açlık kan şekeri seviyeleri ve BMI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. İnsülin direncini belirlemede altın standart olarak kabul edilen öglisemik klemp testinin yapılmasındaki temel zorluklar bu testin klinik olarak kullanılmasını imkânsız hale getirmektedir. HOMA-IR ve 75 gr OGTT testi insülin rezistansı değerlendirilmesinde öglisemik klemp testi yerine klinik olarak kullanılabilir.

Çalışma grubumuzda BMI >25 olan grupta toplam 32 hasta bulunmaktaydı. Bu hastalar toplam çalışma grubunun %39.5'ini oluşturmaktaydı. Adiponektin ve BMI arasında spearman's korelasyon katsayısı kullanılarak yapılan istatistiksel analizde %35.4 oranında ters korelasyon saptanmıştır. Bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatür incelendiğinde Xita ve arkadaşları, obez PCOS'lu kadınlarda normal kilolu PCOS'lu kadınlara göre daha düşük serum adiponektin konsantrasyonları saptamışlardır [95]. Bu durum adiponektin seviyesi ile ters orantılı olan obezite ve beraberinde getirebileceği sorunlar açısından yol gösterici olabileceği düşünülmüştür.

Adipoz doku yakın zamanda aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmiştir. Vücutta enerji metabolizmasını adipositokin adı verilen bir dizi madde salgılayarak etkiler. Adipositokinlerden sadece adiponektin obez kişilerde azalmıştır [85]. Adiponektinin antiaterojenik etkilerinin olduğu ve insülin duyarlılaştırıcı bir ajan olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir [2, 97, 98]. Yukarıdaki bulgular metabolik sendromdaki insülin rezistansı ve PCOS'da adiponektinin önemini göstermektedir. Bu bilgiler ışığında adiponektin düşüklüğü ilerleyen zamanlarda insülin rezistansı , tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimi öngörebilecek bir serum belirteci olarak düşünülebilir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi adiponektinin vücutta insülin duyarlılığına katkıda bulunan bir etkisi vardır. Adiponektin varlığı kasta ve karaciğerde insülinin etkisini

arttırmaktadır. Bu sebepten dolayı adiponektin seviyelerindeki azalma ile insülin rezistansında bir artma beklenir. Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında HOMA-IR ile hesaplanan insülin direnci, PCOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek ($p<0.005$), serum adiponektin düzeyleri de anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0.005$)[54]. Çalışmamızda serum adiponektin düzeyi ile HOMA-IR arasında % 26,4 oranında ters korelasyon, adiponektin ile insülin düzeyi arasında % 22,9 oranında ters korelasyon ve açlık kan şekeri arasında ise % 26,4 ters korelasyon saptanmış olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer bir deyişle PCOS 'lu hastalarda elde edilen serum adiponektin düzeylerinin açlık insülin seviyesi, açlık kan şekeri, HOMA-IR skor değerleri arttıkça azaldığını saptamış bulunmaktayız. Daha önce de belirttiğimiz gibi adiponektin ve insülin direnci arasında kuvvetli bir bağlantı bulunmaktadır. PCOS'ta insülin rezistansı gerek patogeneze gerek semptomatolojide önemli bir yere sahip olduğu için PCOS ve adiponektin arasında muhtemel bir bağlantı olduğu mantıklı bir hipotez olarak değerlendirilebilir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalar sınırlı olmakla birlikte hasta sayısı sınırlı olan bizim çalışmamız da bu hipotezi desteklemektedir. Adiponektin ölçülmesi kolay, gün içerisinde serum seviyelerinde değişiklik izlenmeyen bir belirteç olduğu için insülin rezistansının saptanması ve derecesinin belirlenmesinde aktif olarak kullanılabilmesini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda elde edilen veriler ışığında adiponektin ile insülin rezistansı arasındaki ters korelasyon; gittikçe düşen serum adiponektin seviyelerine sahip hastalarda insülin rezistansının daha şiddetli olduğu sonucuna ulaşmamızı sağlamıştır. Bu durum düşük adiponektin seviyeli PCOS hastalarında insülin rezistansı, hiperinsülinemi, artmış açlık kan glikozu gibi durumları saptamada yol gösterici olmakla beraber ilerleyen yıllarda gelişebilecek tip 2 diabet, koroner arter hastalıkları ve diğer metabolik problemler için klavuz olacağı hususunda koruyucu hekimlik çalışmalarına ışık tutacağı aşikardır.

Sağlıklı kadınlarda androjen düzeyleri ile adiponektin arasında ilişki saptanmamıştır [103]. PCOS hastalarında artan androjen düzeyleri ile artan adiponektin düzeyleri bildirildiği gibi [99,104]; ilişki olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur [105, 106]. Serbest testosteron düzey ölçümü en kıymetli bilgiyi verir fakat ölçüm metodu çok önemlidir. En doğru serum testosteron seviyesi için ölçüm metodu equilibrium dialysis ve ultrasentrifugasyon yöntemidir, fakat zor ve pahalı bir yöntemdir ve klinik kullanımı pek yoktur. Bizim çalışmamızda da kullandığımız ve yaygın olarak kullanılan direkt immunassay yöntemi aynı güvenilirlikte sonuç vermemektedir.

Serum adiponektin seviyelerinin androjenler ile geri dönüşümlü olarak düşürüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir [107]. Hiperandrojenizmi olan adolosanlarda metformin ve

OKS'lerle yapılan tedaviye androjen reseptör blokeri olan flutamid eklenmesi ile adiponektin düzeyinde artma izlenmiştir [108].

Bizim çalışmamızda serum serbest testosteron, total testosteron düzeyleri ile adiponektin serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Ancak serbest testosteron ile adiponektinin ters korelasyona uyumlu olduğunu ama bu değer in vaka sayısı daha yüksek bir çalışmada istatistiksel olarak daha anlamlı çıkabileceğini düşünüyoruz. Bu konuda yapılmış çalışmalarda da birbiri ile çelişkili sonuçlar mevcuttur. Sonuçlardaki bu farklılıkların nedeni ölçüm tekniği, etnik farklılıklar gibi faktörler sebebi ile ortaya çıktığı düşünülebilir.

Polikistik over hastalığının tanı kriterleri Stein ve Leventhal tarafından ilk tanımlandığı günden bu yana birçok kez değişikliğe uğramıştır. Ancak tüm bu değişikliklerde sabit kalan parametre olarak hiperandrojenik durum ve bunun göstergesi olan hirsutizm dikkat çekmektedir. Artmış androjenler PCOS'da genelde ovarian kaynaklıdır. Adrenal androjen seviyelerinde de zamanla artış izlenmesine rağmen belirtiler ve serum androjenlerindeki artışın temel sebebi overlerden salınan androjenlerdir. Hiperandrojenizm hemen hemen her zaman hastalarda klinik hirsutizm olarak belirti vermektedir. Klinik hirsutizm tanımlanması açısından subjektif bir bulgu olduğu için standardize edilmesi zordur. Bu amaçla çeşitli skorlama sistemleri uygulamaya girmiştir. Günümüzde en yaygın olarak kullanılan Ferriman-Gallaway skorlama sistemi klinik hirsutizmin derecelendirilmesi için uygun olarak kabul görmüştür. Çalışmamıza katılan hastalar Ferriman- Gallaway skorlaması 8'den yüksek ve 8'den düşük olarak iki gruba ayrılmıştır. Ferriman- Gallaway skorlaması 8'den yüksek hastalarda klinik hirsutizm belirgin olarak kabul edilmektedir. Ferriman- Gallaway skorlaması 8'den yüksek hastalar ile düşük hastaların serum adiponektin seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Sonuçlarımız adiponektinin enerji metabolizması ile ilgili bir marker olduğu gerçeği göz önüne alındığında literatür ile uyumluluk göstermektedir. Bu sonuçla da desteklendiği gibi adiponektin vücutta insülin duyarlılığı ile ilişkili bir markerdir. PCOS'da izlenen hiperandrojenizmin klinik yansımaları üzerine direkt bir etkisi saptanmamaktadır.

Çalışmamız dizayn edilirken oligo ve anovulasyona sebep olabilecek diğer faktörler PCOS'dan ayırt edilerek çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sebeple serum prolaktin seviyesi normal değer in üzerinde bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların serum prolaktin seviyeleri ile adiponektin seviyeleri karşılaştırıldığında %33,9 oranında bir ters korelasyon saptanmıştır. Çalışmanın temel amacı olmamakla birlikte prolaktin seviyelerindeki artış ile adiponektin seviyelerinde düşüş saptanması dikkat çekici ve

araştırılmaya değer bir bulgudur. Prolaktin ve adiponektin arasında bir ilişki bulunup bulunmadığının araştırılması için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Elimizdeki veriler ışığında ve yaptığımız literatür taramasında prolaktin ve insülin rezistans göstergeleri arasında bağlantı kuran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Daha önce de belirttiğimiz gibi bu bağlantının olup olmadığının değerlendirilmesi için konuyu özel olarak inceleyen geniş ölçekli çalışmalar gerekmektedir.

Sonuç olarak PCOS yıllardır üzerinde çalışılan ancak halen patogenezi hakkında kesin sonuçlara ulaşamamış, multi-faktöriyel endokrin bir bozukluktur. Yapılan çalışmalarla PCOS'un genetik bir temeli olduğu sonucuna ulaşılmış ancak bu genetik bağlantıya sebep olan genler net olarak tanımlanamamıştır. Genetik temelin yanında hiperandrojenizm PCOS tanı kriterlerinde yer almış ve klinik olarak da belirlenebilen bir bulgudur. Hiperandrojenizm dışında insülin rezistansı ve glikoz intoleransı PCOS ile sık korelasyon gösteren antitelerdir. Yapılan çalışmalarda insülin rezistansının multisistemik olduğu ve hatta overin foliküler dokusunda da aşikâr olduğu saptanmıştır [109]. Klinik olarak saptanabilen ve ayrıca ovarian mikroçevrede de mevcut olan insülin rezistansı PCOS'lu hastalarda ileriki dönemde artmış metabolik sendrom, Tip II diabetes Mellitus gelişme riskini de beraberinde getirmektedir. Adiponektin ise adipositlerden salınan anti-aterojenik etkili bir mediatördür. Bizim çalışmamızda da belirlendiği gibi, PCOS'lu hastalarda adiponektin seviyelerindeki azalma insülin rezistansının şiddeti ile korelasyon göstermektedir. Yakın zamanda homosistein seviyeleri ile koroner arter hastalığı arasında pozitif korelasyon saptanması homosisteini ileride koroner arter hastalığı gelişimini predikte edebilecek bağımsız bir faktör olarak klinik kullanıma sokmuştur. Benzer olarak dış faktörlerden nispeten az oranda etkilenen, gün içi seviyeleri sabit kalan adiponektin seviyelerindeki azalmanın sadece PCOS'lu hastalarda değil tüm populasyonda insülin rezistansının derecesini belirlemede ileriki dönemde gelişebilecek uzun dönem komplikasyonlar için erken tedbir alınmasına yardımcı olabileceği yapılan çalışmamızdaki sonuçlarla da desteklenmektedir. Ancak düşük hasta sayısı ve yalnızca PCOS'lu hastaların çalışmaya dahil edilmesi çalışmanın zayıf yanları olarak ortaya çıksa da bu verilerle bile insülin rezistanslı PCOS hastalarında adiponektin seviyeleri arasındaki ters korelasyon, bu bağlantının ne kadar kuvvetli olduğunu göstermektedir. Yapılacak daha kapsamlı çalışmalar adiponektinin insülin rezistansı ile ilişkisini daha net olarak açıklayabilecek ve belki de TipII DM, Metabolik sendrom gibi hastalıkların ön tanısında, öngörülmesinde, engellenmesinde kullanılabilecek bir belirteç olarak yerini almasını sağlayabilecektir.

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Çalışmamızda anti-aterojenik bir molekül olup adipositlerde sentezlenen adiponektinin PCOS tanısı konulmuş ancak henüz tedavi almamış bireylerde klinik, metabolik ve hormonal parametreler ve insülin direnci ile ilişkisini incelemeyi hedef aldık. Bu sayede adiponektin seviyelerinin insülin rezistansının derecesini belirlemede ve ileri dönemdeki kronik hastalıkları öngörmedeki olası rolünü belirlemeye çalıştık.

MATERYAL METOD: Çalışma Ağustos 2010- Ağustos 2011 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hastanesi İnfertilite ve Gençlik Merkezi Poliklinikleri'ne adet düzensizliği, tüylenmede artış, obezite şikâyetleri ile başvuran hastalardan çalışma kriterlerine uygun olduğu saptanan 81 hasta üzerinde yapıldı. Çalışmaya kriterlerine uygun olan hastaların demografik özellikleri kayıt altına alındıktan sonra venöz kan örnekleme alınarak biyokimyasal, hormonal parametreleri çalışıldı. Ayrıca hastalara 75 gr. Oral glikoz tolerans testi (OGTT) uygulandı. Serum adiponektin seviyeleri için ayrıca alınan serum örneklerinden enzyeme-linked immunoabsorbent assay (ELIZA) Kit kullanılarak serum adiponektin seviyeleri ölçüldü.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 19.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan) yanı sıra ölçümlerle elde edilen verilerin karşılaştırılmasında ortalama değerler için Mann-Whitney U testi, korelasyonlar için Spearman's korelasyon katsayısı kullanıldı. % 95'lik güven aralığında , $p < 0.05$ ise gruplar arasındaki fark anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR : Yapılan istatistiksel değerlendirmeler sonrasında Adiponektin düzeyi ile prolaktin, BMI, HOMA-IR, insülin , açlık kan şekeri değerleri arasında ters korelasyon saptandı. Sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak belirlendi. BMI> 25 olan hastalarda TSH, DHEAS, TG, İNSULİN, HOMA-IR, OGTT ortalama değerleri BMI<25 olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek izlendi. HDL ortalama değeri ise BMI<25 olan grupta anlamlı düzeyde fazla izlendi.

SONUÇLAR : Adiponektin vücutta insülin duyarlılığına katkıda bulunan bir etkisi vardır. Adiponektin varlığı kasta ve karaciğerde insülinin etkisini arttırmaktadır. Bu sebepten dolayı adiponektin seviyelerindeki azalma ile insülin rezistansında bir artma beklenir. PCOS

patogenezinde gözlenen insülin rezistansı da çalışmamızda saptanan insülin rezistansı ile korele olarak izlenmiştir. Bu bağlamda adiponektinin insülin rezistansının derecesine değerlendirmede ve insülin rezistansı temelinde gelişebilecek Tip II diabetes Mellitus, Metabolik Sendrom gibi patolojileri öngörmeye yeri olabilecek bir marker olarak kullanılabilirliğini düşünmekteyiz.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine the relation between adiponectine, which is an anti-atherogenic molecule synthesized by adipocytes and metabolic-hormonal parameters and insulin resistance in patient with non-treated polycystic ovary syndrome. By doing so, we hope to define a prediction between serum adiponectine levels and degree of insulin resistance.

MATERIAL AND METHOD: Study was performed on total number of 81 patients who were admitted to Zekai Tahir Burak Women Health Educational and Research Hospital Infertility and Youth Center Outpatient Clinics with menstrual irregularity, hirsutism and obesity between August 2010- August 2011. Venous serum samples were collected from all patients then centrifuged and stored in -70°C . Serum adiponectine levels were detected by using enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) kit. Serum samples were also drawn for biochemical and hormonal parameters, and for 75 gr. Oral glucose tolerance test. Mann-Whitney U test, Spearman's correlation coefficient were used for statistical analysis. Within %95 confidence interval, the difference between two groups were accepted as significant if p value is $<0,05$

RESULTS: According to statistical analysis there were reverse correlations between serum adiponectine levels and BMI, HOMA-IR, insulin, Fasting Glucose, Prolactin levels. DHEAS, TG, INSULIN, HOMA-IR, OGTT levels were higher in patients whose $\text{BMI}>25$, when compared with patients whose $\text{BMI}<25$. HDL levels were detected as significantly lower in patients whose $\text{BMI}>25$.

CONCLUSION: Adiponectine contributes to insulin sensitivity in circulation. Adiponectine increases insulin effect in muscle tissue and liver. For this reason, we expect an increase in insulin resistance in case of low serum adiponectine levels. In our study we determine the same resistance pattern in PCOS patients. In this context, we expect that adiponectine levels can be a useful marker for determining the level of insulin resistance and may be a predictor for diseases like Type II diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome which were evolving on the basis of insulin resistance.

REFERANSLAR

1. Garaulet M., et al. Adiponectin gene expression and plasma values in obese women during very-low-calorie diet. Relationship with cardiovascular risk factors and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 756-60.
2. Lindsay R.S., et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. *Lancet*, 2002. 360(9326): p. 57-8.
3. Brooks N.L., et al. Do low levels of circulating adiponectin represent a biomarker or just another risk factor for the metabolic syndrome? *Diabetes Obes Metab*, 2007. 9(3): p. 246-58.
4. Pittas A.G., N.A. Joseph and A.S. Greenberg Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(2): p. 447-52.
5. Farah L., et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women seeking treatment from community electrologists. Alabama Professional Electrology Association Study Group. *J Reprod Med*, 1999. 44(10): p. 870-4.
6. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181
7. Burghen G.A., J.R. Givens, and A.E. Kitabchi, Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1980. 50(1): p. 113-6.
8. Azziz R., Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(3): p. 781-5.
9. 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.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.

11. Chang W.Y., et al. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril*, 2005. 83(6): p. 1717-23.
12. Dunaif A., et al., Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1992. 41(10): p. 1257-66.
13. Loucks T.L., et al. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*, 2000. 74(3): p. 547-52.
14. Barbieri R.L. and M.D. Hornstein, Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1988. 17(4): p. 685-703.
15. Arlt W., R.J. Auchus, and W.L. Miller, Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem*, 2001. 276(20): p. 16767-71.
16. Dunaif A., et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*, 1989. 38(9): p. 1165-74.
17. Azziz R., et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(4): p. 1626-32.
18. Beamer B.A., et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene with obesity in two Caucasian populations. *Diabetes*, 1998. 47(11): p. 1806-8.
19. Crave J.C., et al. Effects of diet and metformin administration on sex hormone-binding globulin, androgens, and insulin in hirsute and obese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995. 80(7): p. 2057-62.
20. De Leo V., A. la Marca, and F. Petraglia, Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*, 2003. 24(5): p. 633-67.
21. Chang R.J., et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983. 57(2): p. 356-9.
22. Nestler J.E., et al. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 64(1): p. 180-4.
23. Legro R.S. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev*, 2003. 24(3): p. 302-12.

24. Poretsky L., et al. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985. 61(4): p. 728-34.
25. Poretsky L., et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev*, 1999. 20(4): p. 535-82.
26. Garzo V.G. and J.H. Dorrington, Aromatase activity in human granulosa cells during follicular development and the modulation by follicle-stimulating hormone and insulin. *Am J Obstet Gynecol*, 1984. 148(5): p. 657-62.
27. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2003. 80(2): p. 252-4.
28. Talbott E., et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol*, 1998. 51(5): p. 415-22.
29. Morales A.J., et al. Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(8): p. 2854-64.
30. Erickson G.F., et al. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 1990. 70(4): p. 894-902.
31. Kocak M., et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2002. 77(1): p. 101-6.
32. Speroff L Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
33. Legro R.S. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Am J Med*, 1995. 98(1A): p. 9S-16S.
34. Franks S., et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 1997. 12(12): p. 2641-8.
35. Franks S., N. Gharani, and M. McCarthy, Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*, 2001. 7(4): p. 405-10.
36. Gilling-Smith C., et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 79(4): p. 1158-65.

37. Steingold K., et al. Clinical and hormonal effects of chronic gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 1987. 65(4): p. 773-8.
38. Tapanainen J.S., et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(5): p. 1711-5.
39. Gharani N., et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet*, 1997. 6(3): p. 397-402.
40. Rosenfield R.L., et al. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*, 1990. 53(5): p. 785-91.
41. Gharani N., et al. 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996. 81(11): p. 4174.
42. Escobar-Morreale H.F., et al. The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril*, 1999. 72(4): p. 629-38.
43. Witchel, S.F. and C.E. Aston, The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2000. 13 Suppl 5: p. 1315-7.
44. Urbanek M., et al. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999. 96(15): p. 8573-8.
45. Mifsud A., S. Ramirez and E.L. Yong, Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(9): p. 3484-8.
46. Hogeveen K.N., et al. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest*, 2002. 109(7): p. 973-81.
47. Xita N., et al. Association of the (TAAAA)_n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(12): p. 5976-80.
48. Waterworth D.M. et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 1997. 349(9057): p. 986-90.
49. Franks S. and M. McCarthy, Genetics of ovarian disorders: polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord*, 2004. 5(1): p. 69-76.

50. Sarabia V., et al. Glucose transport in human skeletal muscle cells in culture. Stimulation by insulin and metformin. *J Clin Invest*, 1992. 90(4): p. 1386-95.
51. Scherer P.E. et al. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem*, 1995. 270(45): p. 26746-9.
52. Gu H.F. et al. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish caucasians. *Diabetes*, 2004. 53 Suppl 1: p. S31-5.
53. Hu F.B. et al. Genetic variation at the adiponectin locus and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes*, 2004. 53(1): p. 209-13.
54. Panidis D. et al. Association of the T45G polymorphism in exon 2 of the adiponectin gene with polycystic ovary syndrome: role of Delta4-androstenedione. *Hum Reprod*, 2004. 19(8): p. 1728-33.
55. Taylor A.E. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998. 27(4): p. 877-902, ix.
56. Barnes R. and R.L. Rosenfield. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*, 1989. 110(5): p. 386-99.
57. Anttila L. et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*, 1991. 55(6): p. 1057-61.
58. Novak's Gynecology; Berek J, Adashi EY, Hillard P. Chapter: 25, 1996; 837
59. Hugheston PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary. *Obstet Gynec Survey* 1982; 37: 59-62
60. Balen A.H. et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*, 1995. 10(8): p. 2107-11.
61. Wild R.A. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med*, 1995. 98(1A): p. 27S-32S.
62. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol*, 2003. 101(5 Pt 1): p. 995-1007.
63. Ferriman D. and J.D. Gallwey Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1961. 21: p. 1440-7.
64. Hatch R. et al. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 1981. 140(7): p. 815-30.
65. Azziz R et al. (2006) *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders*, edn 2. Totowa, NJ: Human Press.

66. Balen AH, Jacobs HS. Infertility in Practice . Second edition Churchill Livingstone Press 2003.p.155,211-216
67. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
68. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in polycystic ovarian disease. Seminars Reprod Endocrinol 1984;2:244
69. Ehrmann D.A. et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab, 2006. 91(1): p. 48-53.
70. Berek JS. Berek and Novak's Gynecology. Fourteenth Edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2007. p.1076-1094
71. Hall J.E. et al. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists. J Clin Endocrinol Metab, 1990. 70(2): p. 328-35.
72. Conway G.S. et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf), 1992. 37(2): p. 119-25.
73. Faure N. et al. Assessment of ovaries by magnetic resonance imaging in patients presenting with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod, 1989. 4(4): p. 468-72.
74. 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. Hum Reprod. 2004;19: 1-7
75. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med, 1995. 333(13): p. 853-61.
76. Hull M.G. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol, 1987. 1(3): p. 235-45.
77. Speroff L Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Seventh edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 2005.p.502-503,471,488-490
78. Kershaw E.E. and J.S. Flier, Adipose tissue as an endocrine organ. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(6): p. 2548-56.
79. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol, 2005. 115(5): p. 911-9; quiz 920.

80. Koerner A., J. Kratzsch, and W. Kiess, Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2005. 19(4): p. 525-46.
81. Nakano Y. et al. Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma. *J Biochem*, 1996. 120(4): p. 803-12.
82. Maeda K. et al. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. 221(2): p. 286-9.
83. Shimada K., T. Miyazaki, and H. Daida, Adiponectin and atherosclerotic disease. *Clin Chim Acta*, 2004. 344(1-2): p. 1-12.
84. Chandran M. et al. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*, 2003. 26(8): p. 2442-50.
85. Arita Y. et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999. 257(1): p. 79-83.
86. Yang W.S. et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(8): p. 3815-9.
87. Yamauchi T. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature*, 2003. 423(6941): p. 762-9.
88. Vettor R. et al. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther*, 2005. 22 Suppl 2: p. 3-10.
89. Yamauchi T. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 941-6.
90. Diez J.J. and P. Iglesias The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol*, 2003. 148(3): p. 293-300.
91. Hotta K. et al. Circulating concentrations of the adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes*, 2001. 50(5): p. 1126-33.
92. Berg A.H. et al. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*, 2001. 7(8): p. 947-53.
93. Rajala M.W. Scherer, P.E. Minireview: The adipocyte-at crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. 2:96-101, 2005.
94. Fu Y. et al. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *J Lipid Res*, 2005. 46(7): p. 1369-79.

95. Xita N. et al. Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Chem*, 2005. 51(2): p. 416-23.
96. Aherne SA. polycystic ovary syndrome. *Nursing Standart* 18(26):40-44, 2004
97. Daimon M. [Decreased serum levels of adiponectin as a risk factor for development of type 2 diabetes]. *Nihon Rinsho*, 2005. 63 Suppl 2: p. 642-5.
98. Ouchi N. et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation*, 1999. 100(25): p. 2473-6.
99. Glintborg D. et al. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls. *Eur J Endocrinol*, 2006. 155(2): p. 337-45.
100. Gennarelli G. et al. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 2000. 15(10): p. 2098-102.
101. Im JA, Kim SH, Lee JW, Shim JY, Lee HR, Lee DC. Association between hypoadiponectinemia and cardiovascular risk factors in nonobese healthy adults. *Metabolism*. 2006 Nov;55(11):1546-50.
102. Lewandowski K.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(1): p. 61-9.
103. Gavrilu, A. et al. Serum adiponectin levels are inversely associated with overall and central fat distribution but are not directly regulated by acute fasting or leptin administration in humans: cross-sectional and interventional studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. 88(10): p. 4823-31.
104. Ardawi M.S. and A.A. Rouzi, Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, 2005. 83(6): p. 1708-16.
105. Spranger J. et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2004. 61(6): p. 738-46.
106. Escobar-Morreale H.F. et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod*, 2006. 21(9): p. 2257-65.
107. Nishizawa H. et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes*, 2002. 51(9): p. 2734-41.

108. Ibanez L. et al. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(9): p. 4716-20.
109. Nafiye Y. et al. The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocysteine levels of nonobese, nonhyperandrogenemic polycystic ovary syndrome patients on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*, 2010. 93(6): p. 1864-9.