

**T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI BİLİM DALI BAŞKANLIĞI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU OLGULARDA KAN
APELİN DÜZEYİ VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE
İNFLAMASYON GÖSTERGELERİ ARASINDAKİ İLİŐKI**

**Erdem ERCAN
Tbp. Yzb.**

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin iç Hastalıkları Bilim Dalı
Uzmanlık Eğitimi için öngördüğü

UZMANLIK TEZİ

olarak hazırlanmıştır.

**TEZ DANIŞMANI
İlker TAŞÇI
Doç.Tbp.Kd.Bnb**

**ANKARA
2009**

GATA Askeri Tıp Fakültesi Dekanlığına:

“Polikistik Over Sendromlu Olgularda Kan Apelin Düzeyi Ve İnsülin Direnci İle İnflamasyon Göstergeleri Arasındaki İlişki” konulu bu çalışma, jürimiz tarafından İç Hastalıkları Bilim Dalı’nda, Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Bnb. İlker TAŞÇI

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Mustafa KUTLU

Üye : Prof. Tbp. Tuğg. Tahir ÜNAL

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Kenan SAĞLAM

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Refik MAS

Üye : Prof. Tbp. Dz. Kd. Alb. Çağatay ÖKTENLİ

Üye : Doç. Tbp. Dz. Kd. Alb. M.Fatih BULUCU(Yd.)

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bayram KOÇ(Yd.)

ONAY:

Tbp.Yzb.Erdem ERCAN’ nın 25 /12/ 2009 tarihinde savunduğu bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

M. Zeki BAYRAKTAR

Prof.Tbp.Tümgeneral

GATA Komutanı Bilimsel Yardımcısı

Askeri Tıp Fakültesi Dekanı ve Hastanesi Baştabibi

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Komutanlığı İç Hastalıkları Bilim Dalı 03/07/2009 gün ve 3700-326-09 sayılı kararı gereği İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanlığı'nda yapılmıştır.

Bu çalışmada polikistik over sendromlu olgularda kan apelin düzeyi ve insülin direnci ile inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince tecrübeleri ve değerli katkıları ile beni yetiştiren, bilimsel düşünmenin önemini ve hekimliğin aynı zamanda bir sanat olduğunu öğreten, daima yakın ilgi ve yardımlarını esirgemeyen başta İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı sayın Prof.Dr. Kenan SAĞLAM olmak üzere, Prof. Tbp. Tuğg. Mustafa KUTLU'ya, Prof. Tbp. Tuğg. M. Tahir ÜNAL'a, Prof.Dr. M. Refik MAS'a, Doç.Dr. M. Fatih BULUCU'ya, Doç.Dr. Bayram KOÇ'a, Doç.Dr. Alper SÖNMEZ'e ve Yrd.Doç.Dr. Gökhan ERDEM'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez faaliyetinin gerçekleşmesinde bilgisi ve kişiliği ile örnek olan, yakın ilgi ve desteğini bir an olsun esirgemeyen tez hocam Doç.Dr. İlker TAŞÇI, araştırmanın gerçekleşmesinde büyük emeği olan Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Temel CEYHAN, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr. Serkan TAPAN, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda görevli Doç.Dr. Teoman DOĞRU'ya teşekkür ederim. Ayrıca, İç Hastalıkları Bilim Dalı Uzmanlık Öğrencisi Dr. Gökhan ÖZGÜR ve hemşireler Tülin KANDİL, H. Arzu BAL ve Derya SAVCI'ya da gösterdikleri emek için teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük zevk duyduğum İç Hastalıkları Bilim Dalı uzmanlık öğrencisi meslektaşlarım ile klinikte görevli başhemşire, hemşire, hastabakıcı ve diğer idari personele yakın ilgi, destek ve paylaşımları için teşekkür ederim. Ayrıca, her zaman olduğu gibi uzmanlık öğrenciliğim süresince de desteğini her zaman hissettiğim eşim Bilge ERCAN'a gösterdiği sabır nedeniyle her zaman minnet duyacağım.

Tbp.Yzb. Erdem ERCAN

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Olgularda Kan Apelin Düzeyi ve İnsülin Direnci ile İnflamasyon Göstergeleri Arasındaki İlişki

Polikistik over sendromu (PKOS) sık görülen, anovülasyon, hiperandrojenemi ve insülin direnci ile karakterize bir durumdur. Hiperinsülinemi hem PKOS'unun oluşması hem de eşlik eden metabolik bozuklukların mekanizmasında merkezi rol oynuyor gibi görünmektedir. Apelin önceleri kardiyak kontraktilite ve sıvı dengesinin sağlanmasında rol aldığı düşünülen ancak son dönemde insülin duyarlılığının korunmasında temel bir peptid olduğu ortaya konan bir adipokindir. Bu çalışmada kilolu PKOS'lu olgularda benzer yaş ve vücut kitle indeksine (VKİ) sahip sağlıklı kontrollere göre kan apelin düzeyinde değişiklik olup olmadığı incelenmiştir. İnfertilite araştırması sürecinde tanı konmuş ve diğer yönlerden sağlıklı 36 PKOS'lu bayan çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise yaş ve VKİ uyumlu 30 birey dahil edilmiştir. Tüm katılımcılarda apelin ve hsCRP ölçümü yanında, HOMA yöntemiyle insülin duyarlılığı da değerlendirilmiştir. Ölçümler sonucunda PKOS'lu grupta sağlıklı kontrollere göre kan apelin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Aynı grupta hsCRP ve HOMA değeri ise yüksek bulunmuştur. Apelin hasta grubunda HOMA değeriyle negatif korelasyon göstermiştir. Lojistik regresyon analizi kan apelin düzeyini belirleyen faktörlerin bel çevresi/kalça çevresi, kalça çevresi ve kan FSH düzeyi olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, PKOS ve insülin direnci bulunan bayanlarda kan apelin düzeyinin belirgin derecede düşük olması hastalığın mekanizmasında apelin sentez ve sekresyonunda da bozukluk meydana geldiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : polikistik over sendromu, apelin, insülin direnci, HOMA, inflamasyon

Destekleyen Kurumlar : Yok

Yazar Adı : Dr. Erdem ERCAN

Danışman : Doç.Dr. İlker TAŞÇI

SUMMARY

Blood Apelin Level in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Its Association with Insulin Resistance and Markers of Inflammation

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a frequent condition characterized by anovulation, hyperandrogenism and insulin resistance. Hyperinsulinemia seems to have central role in both the mechanism of the disease itself and accompanying metabolic consequences. Apelin is an adipokine that was initially thought to participate only in the regulation of cardiac contractility and fluid homeostasis; however, it was recently demonstrated to be a major peptide required in the maintenance of insulin sensitivity. In the present investigation, whether the level of blood apelin is altered in overweight women with PCOS in comparison with age and body mass index (BMI) matched healthy controls. A total of 36 otherwise healthy woman with PCOS diagnosed during infertility management were included in the study. Age and BMI matched 30 women were enrolled as controls. Blood apelin and hsCRP measurement as well as determination of insulin sensitivity with HOMA formula were performed for all participants. Women with PCOS had statistically significant lower blood apelin level as compared with the healthy controls. hsCRP and HOMA measurements were higher in the same groups. Apelin level displayed a negative correlation with HOMA in the patient group. Logistic regression analysis revealed that waist to hip circumference ratio, hip circumference and FSH level were the predictors of circulating apelin level. In conclusion, significantly reduced level of blood apelin in women with PCOS and insulin resistance suggest that dysregulated synthesis and secretion of this peptide may be involved in the mechanism of the disease.

Keywords : polycystic ovary syndrome, apelin, insulin resistance, HOMA, inflammation

Supported by : -

Author : Dr. Erdem ERCAN

Counsellor : Dr. İlker TAŞÇI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
İNGİLİZCE ÖZET	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik over sendromu	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe ve epidemiyoloji	3
2.1.3. Fیزیopatoloji	5
2.1.4. Klinik değerlendirme	14
2.1.5. Risk faktörleri ve takip	20
2.2. Apelin	22
2.2.1. Tarihçe, yağ dokusu ve apelin	22
2.2.2. Apelin reseptörü	24
2.2.3. Kardiyovasküler etkiler	25
2.2.4. Apelin ve su-elektrolit dengesi ve hipotalamopituiter aks	27
2.2.5. Adipokin olarak apelin	29
2.3. Hipotez	31
GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Hasta grubu seçimi	33
3.2. PKOS tanı kriterleri	34
3.3. Kontrol grubu seçim	34
3.4. Çalışma grubu ve testler	34
BULGULAR	37
TARTIŞMA	41
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ADH	: Anti diüretik hormon
AKŞ	: Açlık kan şekeri
ALT	: Alanin amino transferaz
APJ	: Apelin reseptörü
ApoB	: Apolipoprotein B
AST	: Aspartat amino transferaz
BMD	: Kemik mineral dansitesi
CRP	: C- reaktif protein
DHEA	: Dihidroepiandrosteron
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron sülfat
DHT	: Dihidro testosteron
DKB	: Diyastolik kan basıncı
DM	: Diyabetes mellitus
E2	: Estrodiol
FSH	: Follikül stimulan hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment- insulin resistance
hsCRP	: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
IGF-1	: İnsülin-like growth faktör-1
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
NYHA	: Newyork kalp cemiyeti
PKOS	: Polikistik over sendromu
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı protein
SKB	: Sistolik kan basıncı
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
2.1	Seks steroid sentezi	7
2.2	PKOS gelişiminde artmış adrenarj	9
2.3	PKOS'da insülin direnci	13
2.4	Yağ dokusunun etkileri	23
2.5	Apelin sentezi	24
2.6	Apelin proteininin etkileri	29

TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
3.1.	Katılımcı kriterleri	33
3.2.	PKOS tanı kriterleri	34
4.1.	Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait demografik veriler	37
4.2.	Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait temel biyokimyasal veriler	38
4.3.	PKOS'lu olgu ve kontrol grubuna ait hormon değerleri	39
4.4.	Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait apelin düzeyi ile diğer parametrelerin karşılaştırılması	39
4.5.	PKOS grubunda Spearman korelasyon analiziyle kan apelin düzeyinin diğer verilerle korelasyon düzeyi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	40
4.6.	Kontrol grubunda Spearman korelasyon analiziyle kan apelin düzeyinin diğer verilerle korelasyon düzeyi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri	40

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanı kriterleri ve toplumdaki görülme sıklığı açısından değişiklikler göstermesine rağmen üreme çağındaki kadınların en sık karşı karşıya kaldıkları endokrinolojik bozukluktur. Geçmişte yapılan çalışmalarda overler bu patolojide en temel neden gibi gösterilsede, hipotalamo-hipofizer aks, pankreas, surrenal glandlar, kardiyovasküler ve endokrin sistemin içinde bulunduğu bir kompleksin sadece bir içeriği ve hatta bu halkanın son parçası olduğu anlaşılmıştır.

Metabolik sendrom olarak değerlendirilen bu hastalık klinikte sıklıkla menstrüel düzensizlik (oligo-anovülasyon), hirsutizm, akne, disfonksiyonel uterin kanama ve şişmanlık ile karşımıza çıkmaktadır. Daha ciddi uzun dönemli riskleri arasında ise anovulatuvar infertilite, endometrium ve meme kanseri sayılabilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda etyopatogenezinde vasküler inflamasyon, insülin direnci ve hiperandrojenizm ile ilişkisinin ortaya konması ile hastalığın tip 2 diyabetes mellitus (dm), hipertansiyon (ht), dislipidemi, iskemik kalp hastalığı gelişim riskini arttırabileceği anlaşılmıştır.

PKOS tanısı alan kadınların yaklaşık %40'ı insülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülinemiye bağlı olarak bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabetes mellitus tanısı almaktadırlar. İnsülin direncinin moleküler mekanizması tam olarak aydınlatılamamış da olsa, son yapılan çalışmalar ile hastalığın temelinde yatan patoloji olarak düşünülmektedir. Serum insülin seviyelerinin azaltılması (diazoksit ile) veya periferik insülin duyarlılığının artırılması (metformin) ile dolaşımdaki serbest testosteron seviyelerinin azaldığı ve ovulatuvar fonksiyonların düzeldiği tespit edilmiştir (1,2).

Yapılan çalışmalarda adipoz dokunun sadece bir trigliserid deposu olduğu değil aynı zamanda hormon sentezleyici rolü (adipokinler) olduğu gösterilmiş ve hiperlipidemi, obezite, dm, arteriyel ht, ateroskleroz ve kalp yetmezliği gibi çok çeşitli hastalıkların patogenezine katıldığı tespit edilmiştir. Apelin son yıllarda keşfedilmiş bir adipokin olarak gerek yağ dokusundan gerekse periferik dokulardan (endotel, böbrek, beyin, kalp, mide, meme,..) salındığı belirlenmiştir (3). Adipoz dokudan apelin sentezi insülin ile stimüle olurken, plazma apelin düzeyleri insülin direnci ve hiperinsülineminin eşlik ettiği

obezite durumlarında artmakta (4) ve obezite ile ilişkili patolojilere yönelik iyileştirici yönde yararlı etkiler göstermektedir. Bu etkileri içinde myokarda pozitif inotropik etki, beyinde sıvı dengesinin düzenlenmesi (ADH-Anti diüretik hormon), endotelde nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon ve anjiogenesis etkileri sayılabilir (5-7).

CRP (C-reaktif protein), infeksiyon ve doku hasarı durumlarında inflamatuvar yanıtı göstermekte faydalı, sistemik inflamatuvar aktivitenin hassas bir göstergesi olan bir proteindir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda CRP düzeylerindeki artışların kardiyovasküler hastalıkları tespit etmede önemli bir prediktör olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir (8). CRP veya interlökin-6 gibi düşük düzeydeki kronik inflamasyonu gösteren belirteçlerin tip 2 dm gelişiminin önemli prediktörleri olduğu gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda CRP düzeylerinin artmış olduğu gösterilmiş ve PKOS'unda diyabet gelişme riski artışının kronik inflamasyonu aktive etmek yoluyla olduğu hipotezini desteklediği düşünülmüştür (9). Yüksek serum CRP konsantrasyonu, PKOS'da da sıklıkla görülen obezite ve insülin direnci ile de ilişkili bulunmuştur (10,11).

Biz bu çalışmamızda PKOS'u bulunan olgularda kan apelin düzeyi ve insülin direnci ile inflamasyon göstergeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek istedik.

GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanım

PKOS oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overler ile karakterize santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglandüler dokular arasındaki ilişkilerin bozulduğu, peripubertal dönemden itibaren başlayan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz bir şekilde etkileyen karmaşık bir hastalıktır (12).

2.1.2. Tarihçe ve Epidemiyoloji

PKOS ilk olarak 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından yedi hastadan oluşan bir seride "Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries" başlıklı yazı ile yayımlanan ve amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptomlar topluluğu olarak tanımlanmıştır (13). İlk kez 1958 yılında McArthur, Ingersoll ve Worcester polikistik over (PKO)'li kadınlarda idrar luteinize hormon (LH) seviyelerinin arttığını ortaya koymuşlardır. 1970 ve 1980'li yıllarda kan LH ve testosteron seviyelerinin artışı tanı testi olarak kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve follikül stimulan hormon (FSH) oranlarının LH lehine artışıda ortaya konuldu (14). 1981 yılında ise görüntüleme yöntemi açısından Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg tarafından ilk defa polikistik overin ultrasonografik tanımlaması rapor edildi. Bugüne kadar yapılan çalışmalar sonucunda PKOS için hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testi olmaması nedeniyle genel kabul görmüştür.

PKOS anovülasyon ve hirsutizmin en sık görülen sebebi olarak değerlendirilmiş olmasına rağmen, bu şikayetleri mevcut olan hastalarda PKOS prevalansını araştıran çok az sayıda çalışma mevcuttur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'unda PKOS bulunmaktadır (15). Bu hastaların %50-65'i obez, %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diyabetes mellitus mevcuttur (15-17).

Endokrinoloji polikliniğine başvuran 175 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, oligomenore şikayeti olan hastaların %75'inde, amenore şikayeti olan hastaların ise %30'unda ultrasonografik değerlendirme ile polikistik over görünümü saptanmıştır (18). Bu hastaların %60'ında hirsutizm mevcut iken, %90'ında artmış LH seviyesi ve/veya serum androjen değerlerinde yükselme saptanmıştır. Bu çalışma ile uyum içinde olan; Güneydoğu İngiltere'deki bir infertilite merkezinde gerçekleştirilen çalışmada, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı konulmuştur (19). Bu çalışmada oligomenore bulunan hastaların %90'ında, amenore olan hastaların %37'sinde, genel olarak da anovulatuvar infertilitesi olan hastaların %73'ünde PKOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal sonuçlar ile anlamlı bir uyumluluk göstermiştir.

Yapılan başka bir çalışmada hirsutizmi olup, adet düzensizliği olmayan 350 hastanın %50'sinde ultrasonografik olarak polikistik over saptanmıştır (20). Bununla birlikte hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan hastalarda da ultrasonografik olarak polikistik over sıklıkla tespit edilmektedir (21,22). Bu nedenlerle anovülasyon olmadan (düzenli menstrüasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya sebore olan hastalarda USG'de polikistik over saptanması ile hastaların PKOS'lu olarak kabul edilip edilmeyeceği bir tartışma konusudur.

Jinekolojik hiçbir yakınması olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların %22'sinde USG olarak polikistik over gösterilmiş ve şikâyetleri olmadığı halde; USG, klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir uyum bulunmuştur (23). USG'de polikistik over saptanan kadınların %75'inde adet düzensizliği saptanırken, overleri normal olan kadınların sadece %1'inde adet düzensizliği saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG'de polikistik over saptanan kadınların yaklaşık %94'ünde, PKOS göstergesi olan en az bir semptom veya bulgu saptanmıştır. Bu kadınlarda polikistik overlerin, infertilite ve genel morbidite üzerindeki etkisi hala araştırma konusudur.

2.1.3. Fizyopatoloji

Etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış, sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ile birlikte genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

i. Gonadotropin sekresyon defektleri

Düzenli ovulatuvar siklus; merkezi sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki kompleks etkileşmeye bağlıdır. Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olmaktadır. Seri kan LH ölçümleri yapılarak LH pulsatilesi saptanabilir ve bu da indirekt olarak GnRH pulsatilesini gösterir.

FSH'un başlangıçtaki monotropik predominansı folliküler gelişim için esastır (24). FSH folliküler gelişimi stimüle etmekte, granüloza hücrelerinde hem LH resöptörlerini hemde aromataz enzim sistemlerini indüklemektedir. Takiben plazma LH sekresyonu, orta ve geç folliküler faz boyunca, GnRH 'un 90-100 dk. da bir olan salınımı 60 dk. da bire çıkararak artmaktadır. Ovulatuvar LH piki, GnRH sıklığı ve amplitüdündeki artış ve artan serum estradiol (E2) kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback cevabı ile olmaktadır. Plazma FSH seviyeleri, artan plazma E2 ve inhibin B'nin inhibitör etkisine bağlı olarak, geç folliküler fazda düşmektedir. Ovülasyonu takiben, plazma progesteron seviyeleri artmaktadır.

Corpus luteumun yok olması ile plazma progesteron, E2 ve inhibin A seviyeleri azalmakta, azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansında artmaya neden olmaktadır (25).

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Pulsatilité incelemelerinde puls amplitüd ve puls frekansı değerlendirilmektedir. PKOS olgularında santral gonadotropin dinamiğinde bozukluk olduğu bilinmektedir (26). LH'un hem puls frekansında hem de puls amplitüdünde artma söz konusudur (26,27). Hipofizin ekzojen GnRH'a duyarlılığı artmıştır (18). Bu olgularda kronik olarak yüksek seviyelerde

karşılanmamış serbest östrojen direkt olarak gonadotropin sentezine etki ederek ve/veya indirekt olarak GnRH'un kendi GnRH reseptörlerini arttırmasını uyararak hipofizer duyarlılığı arttırabilir (18). PKOS'lu olgularda izlenen santral gonadotropin dinamiğindeki değişiklikler, primer olarak veya periferik hormonal sapmalara sekonder olarak gelişebilir. Gonadotropin dinamiğinde gözlenen değişiklikler, hipotalamus ve/veya hipofizin kronik olarak yüksek estrojen seviyeleri ile karşı karşıya kalmaları ile açıklanabilir. Sağlıklı kadınlara ve PKOS'lu olgulara ekzojen estrojen verildiğinde, ekzojen GnRH testine artmış LH yanıtının olması ve ayrıca hiperandrojenik, kronik anovulatuvar olgularda serum östron seviyeleri ile pulsatil LH salınımı arasında da bir korelasyon varlığı bu hipotezi desteklemektedir (18).

Hipofizer LH hipersekresyonuna neden olarak öne sürülen diğer bir durum PKOS'lu olgularda var olan hiperinsülinemi ve/veya artmış serbest IGF-1 (insülin-like growth faktör-1) varlığıdır (28). Ancak patofizyolojide de çok önemli olan bu durumun direkt LH hipersekresyonuna yol açtığı kesinlik kazanmamıştır.

PKOS'lu hastalarda LH'un aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (29). Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla birlikte kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin LHβ gen ekspresyonunu FSHβ gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (14,30).

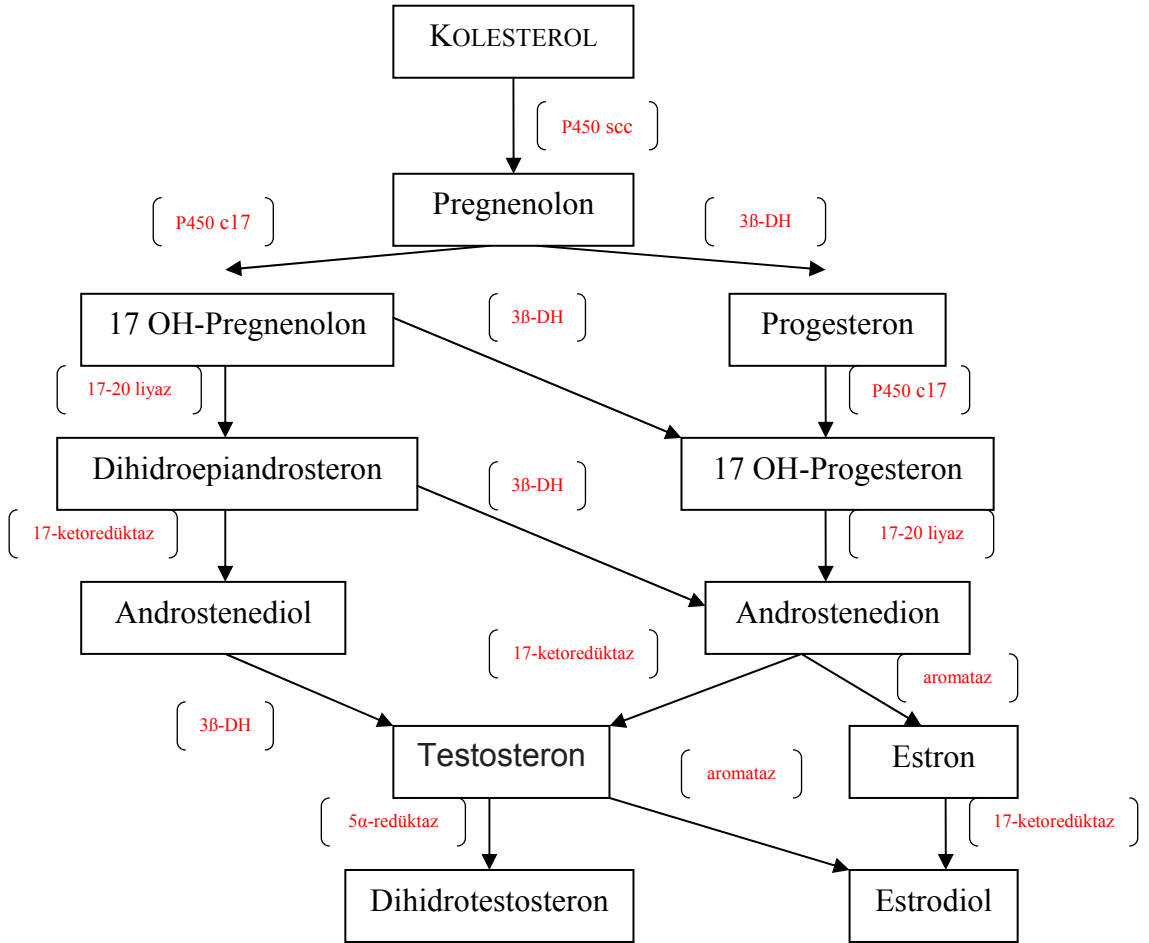
Pulse jeneratörden GnRH salınımı lokal olarak katekolamin ve opiatlar tarafından kontrol edilmektedir. PKOS olgularında hipotalamik dopaminerjik ve/veya opioid tonusta eksiklik olduğu öne sürülmüştür (31). Bir katekolamin olan dopaminin GnRH salınımını inhibe etmesi nedeniyle opiat tonusunda azalmanın GnRH salınımında artmaya yol açması beklenebilir. Ancak PKOS'lu olgularda santral opioid ve dopaminerjik tonusta önemli bir değişikliğin olmadığını bildiren yazarlar da vardır.

ii. Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki normal kontrollerle karşılaştırıldığında daha büyük, gelişmekte olan ve atretik follikül sayıları

daha fazla, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hilar hücre sayıları da daha fazladır (32). Bu durumun ortaya çıkmasındaki en önemli sebep periferik hormonal değişikliklere sekonder overlerde ortaya çıkan farklılaşmadır. Ancak artmış intraoveryan androjenler de mevcut tablodaki kısır döngünün oluşmasında büyük rol oynamaktadırlar. Polikistik overler ekzojen androjen verilmesini takiben veya adrenal androjen fazlalığında da oluşabilmektedir. Kaynağından bağımsız olarak hiperandrojenizmde intraoveryan androjen fazlalığı olmakta ve anormal follikül matürasyonu ve atreziye eğilim yaratmaktadır.

Normal over fizyolojisinde iki hücre iki gonadotropin teorisine göre teka hücreleri LH'a yanıt olarak testosteron ve androstenedion sentezlemekte ve bunlar granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile estradiol ve estrona dönüşmektedir (Şekil-2.1). Aromatazın aktivitesini FSH belirlemektedir (32).



Şekil-2.1. Seks steroid sentezi

PKOS gelişiminde çeşitli intraoveryan enzimlerin fonksiyonel eksiklikleri öne sürülmüştür. Granüloza hücrelerindeki aromataz enzim eksikliğinin overyan hiperandrojenizme neden olması beklenebilir ancak PKOS'lu olguların granüloza hücre kültürlerinde in vitro yapılan çalışmalarda normal kontrollere göre aromataz eksikliği gösterilememiştir (33)

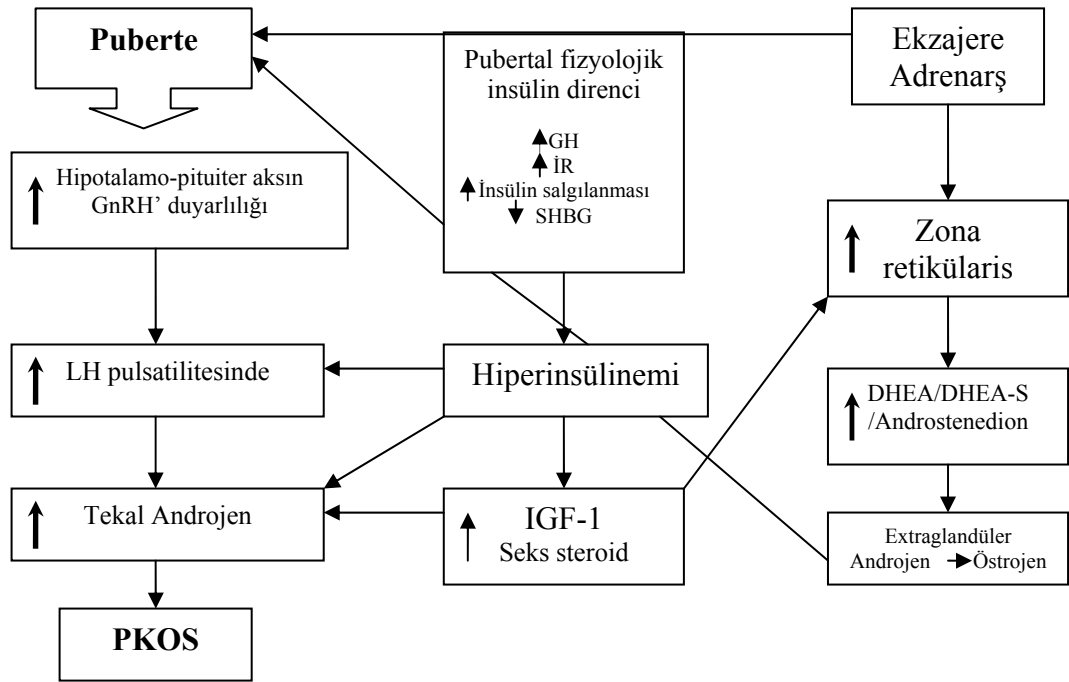
PKOS'da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik tespit edilmiştir (33). Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkilemektedir ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17 (OH) progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'un selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (33).

Androjen sentezinde düzenleyici rolü olan çok sayıda hormon vardır. Androjenler ve estrogenler LH etkisini negatif yönde etkileyirken, IGF'ler pozitif yönde etkilemektedir. İnsülin kendi reseptörleri üzerinden veya IGF reseptörleri üzerinden LH ile uyarılan androjen yapımını artırmaktadır. Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (34). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir (34). İnhibin androjen sentezini arttırmakta, androjenler de inhibin üretimini arttırarak kısır döngü oluşturmakta, aktivin ise inhibinle ters etki göstermektedir (34). İnhibinin artışı aynı zamanda FSH düzeylerini düşürerek rölatif LH artışına sebep olmaktadır.

PKOS'lu hastaların %20–50'sinde artmış DHEAS ve 11 β (OH) androstenedion seviyeleri adrenal bezde androjen üretiminin arttığını göstermektedir (35). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınların kine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'a yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir.

PKOS'da DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler de önemlidir (36). Adrenalde artan androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

Ekzajere adrenarş teorisine göre (Şekil-2.2) PKOS geliştirmeye aday kızlar adrenarşı abartılı yaşamaktadırlar (37). Adrenarş, adrenal androjen (DHEA ve DHEAS) yapımı ile ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir evredir. PKOS'lu olgularda dolaşımda yüksek seviyelerde bulunan DHEA ve DHEAS, deksametazon süpresyonu yapıldığında baskılanmaktadır. Oysa deksametazon verilmesini takiben testosteron ve androstenedion seviyeleri, 17 (OH) progesteron kadar baskılanmamaktadır. DHEA ve DHEAS adrenal kaynaklı iken, testosteron ve



(IR:İnsülin direnci, GnRH: Gonadotropin salgılatıcı hormon, SHBG: Seks hormon bağlayıcı protein, GH:Growth hormon, IGF:İnsülin like growth hormon, DHEA: Dihidroepiandrosteron)

Şekil 2.2. PKOS gelişiminde artmış adrenarş

androstenedion overler tarafından da sentez edilmektedir. Bu durum adrenal ve overlerin venöz kanından alınan örneklerde de doğrulanmıştır. GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapılırsa artmış overyan 17

(OH) progesteron cevabı oluşması PKOS'lu olgularda artmış p450c17 enzimatik aktivitesine işaret etmektedir (33). Bu enzimatik hiperfonksiyonun adrenal ve overlerde beraber mi olduğu veya önce adrenalde olan bu durumun sekonder olarak overde mi devam ettiği konusu tam olarak bilinmemektedir.

iii. İnsülin salınım ve etki bozuklukları

Mevcut tez konusunun temelini oluşturan insülin duyarlılığında azalma meydana gelmesi PKOS'lu olgularda ilk kez 1980 yılında bildirilmiştir (38). Burghen ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif korele olduğunu bulmuştur. Sonraki dönemde PKOS patogenezi üzerine yapılan birçok çalışmada hem zayıf hem de obez bireylerde belirgin insülin direnci olduğu açık şekilde ortaya konmuştur.

PKOS'lu olgularda, patolojik insülin direnci (özellikle çizgili kas, yağ dokusu) ve pankreasta beta hücre disfonksiyonu, hem anovülasyon hem de uzun dönem riskleri açıklayan en temel mekanizmalardır.

İnsülin direnci gerek intrensek gerekse ekstrensek insülin uyarımına normalden daha düşük biyolojik yanıt alınması olarak tanımlanmaktadır. PKOS'lu olguların %43-76'sında insülin direnci tespit edilmiştir (15,16). Bu vakalarda tip 2 dm gelişme ihtimali normal popülasyona göre daha fazla olduğu yapılan çalışmalar ile bildirilmiştir (15,16).

PKOS'lu kadınlardaki insülin direncinin patofizyolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması da net olarak bilinmemektedir (39). Ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamakta yeterli değildir (39,40).

PKOS'nda insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metodları sonuçlar üzerine önemli etki göstermektedir (41). Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almamaktadır (41).

PKOS'lu kadınlardaki çalışmalar, insülin reseptörlerinin normal olduğunu göstermiştir (42). İnsülin stimülasyonuna cevap olarak, adipositlerde insülin

bağlanması da normaldir. Glukoz taşıyıcı proteinlerin aktivasyonu ve glukozun hücre içine alınması gibi gelişen olaylarda azalma saptanması defektin postreseptör seviyede olduğunu göstermektedir. Dunaif ve arkadaşları tarafından insülin etkisinde bir postreseptör defekt olduğu öne sürülmüştür (42). Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde insülin bağlanmasını takiben, insülin reseptörü tirozin otofosforilasyonunda azalma olduğu gösterilmiştir. PKOS'da insülin reseptöründe serin fosforilasyonunda ise artma olmaktadır (43-45). Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşmekte ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptör-substrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin vermektedir. Bu sayede adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığı ile hücre içine glukoz transportu sağlanmaktadır. İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olduğunda, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engellemektedir. Serin fosforilasyonu meydana gelirse postreseptör etki inhibe olmakta ve GLUT-4 glukoz transportunu yapamamaktadır (46-48). Bu durumun genetik bir defekt nedeni ile olabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur. İlginç olarak tip 2 diyabette de insülin ile stimüle olan glukoz transportunun bozulduğu gösterilmiştir ve bu mekanizma tip 2 dm patogenezinin ışık tutması bakımından da önemlidir.

PKOS'lu hastalarda azalmış insülin duyarlılığının yanısıra, obez kadınlarda rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin direncini kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır (49). Bu olgularda bazal ve postprandiyal sekretuar insülin cevabı, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılarak, beta hücre disfonksiyonu ortaya konulmuştur (50). Bu defekt , ailede diyabet hikayesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazladır. PKOS'lu kadınların kilo vermesi insülin direncini önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir.

PKOS'lu olgularda yemek alımını takiben insülin sekresyonunda meydana gelen artış kaotiktir. Postprandiyal insülin sekresyonu pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip 2 dm ile benzerlik göstermektedir (51).

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayların primer olduğu tartışma konusu olsa dahi hiperinsülineminin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşündürülen bulgular vardır. Ovaryan ve/veya adrenal androjen üretiminin supresyonu insülin direncinin önemini desteklemektedir (52,53). Ooferektomize ekzojen androjen verilmesi de endojen insülin konsantrasyonunu artırmaktadır (54). İnsülin sekresyonunu azaltan ancak duyarlılığı artıran diazoksit gibi ajanlar verildiğinde ise androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır (12). Bu bilgiler ışığında PKOS'undaki primer olayın insülin direnci olduğu ve hiperandrojenizmin insülin direncine sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Hiperinsülineminin birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olduğu düşünülmektedir;

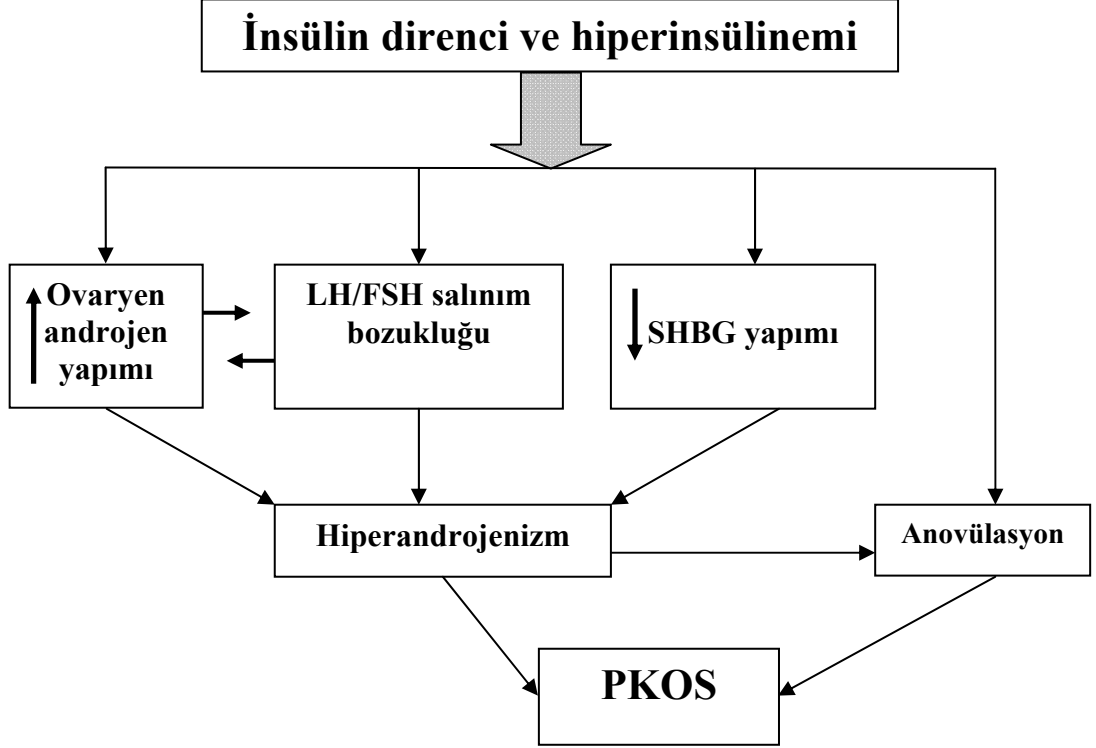
I. İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığı ile ovaryan androjen üretimini sitümüle etmektedir (55). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (56).

II. İnsülinin gonadotropinler üzerinden etkiyle (artmış LH) (57) androjen düzeylerini direkt olarak etkilemesi olasıdır ancak bu indirekt etki henüz kesinlik kazanmamıştır.

III. Diğer bir mekanizma insülinin SHBG'nin hepatik üretimini azaltması olabilir (58). Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artmaktadır. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını da arttırırken (59), insülin like growth faktör binding protein-1'in hepatik üretimini azaltmaktadır (60).

IGF-1, LH'un ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak arttırırken kendisi de bu üretimi direkt stimüle etmektedir (28). PKOS'lu hastalarda p450c17'nin (17 alfa hidroksilaz + 17,20 liyaz) liyaz kısmının aktivitesinin arttığı düşünülmektedir (33,56). Bu enzim serin fosforilasyonu ile stimüle olmaktadır. Bu durum değişken serin fosforilasyonunun seks steroidi

yapan organlar kadar insüline duyarlı dokularda da oluşabildiğini, bunun da insülin üretimine neden olduğu düşünülmektedir (Şekil-2.3).



Şekil-2.3. PKOS'da insülin direnci

iv. Genetik faktörler

Pek çok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle beraber PKOS'nun ailevi yönleri, kalıtsal olması ile ilgili ipuçları vermektedir. Etkilenmiş ikizlerde açlık insülin düzeyleri ve serum androjen konsantrasyonları bakımından bir uygunluk gösterilmesine rağmen, ikiz kız kardeşlerde yapılan çalışmalar polikistik overler için güçlü genetik veriler ortaya koymamaktadır (61-63). Benzer şekilde, PKOS vakalarında sayı veya yapı bakımından kromozom anomalisi olduğu gösterilememiştir (64-66).

PKOS'u ile ilişkili genetik araştırmalarda hastalıkla ilişkili anormallikler değerlendirilmiş ve steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır (67-70). Bu genler arasında steroid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP11A ve CYP21 genlerin PKOS'la ilişkisinin varlığı incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla

birlikte CYP11A'nın allelik varyantlarının aşırı androjen sentezinde ve PKOS'undaki hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır. Aksine CYP17 ve CYP21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS'undaki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır.

Trinükleotid (CAG) tekrar sayıları ve androjen etkisi arasındaki ters ilişkinin ışığı altında androjen reseptör geni PKOS'da aday bir gen olarak durmaktadır (71). İlave olarak SHBG allelinde missens mutasyon ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik sırasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (72).

PKOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler de incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (73,74). Bu bölge önemli olabilir ve PKOS için aday bir gen içerebilir. Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday gen çalışması çok az sayıda yapılmıştır. Dopamin GnRH sekresyonunu inhibe ettiğinden dopamin reseptör gen değişiklikleri PKOS'daki artmış LH sekresyonuna katkıda bulunabilir (75). Erken dönemlerdeki tarama çalışmaları follistatin geninin PKOS'nda aşırı sentezlendiğini göstermiştir (76). Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH düzeyini azaltarak folliküler arresti açıklayabilir. Bununla birlikte pek çok çalışma follistatin geninin PKOS fenotipi ile ilişkisini ortaya koyamamıştır (77).

2.1.4. Klinik değerlendirme ve tanı

PKOS'nun tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Hastalık yerine sendrom ifadesinin kullanılması, semptomlar ve bulgular topluluğunun varlığı ve tek bir tanı testinin olmaması nedeni ile genel kabul görmüştür. Semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda da tartışmalara yol açmıştır.

Bütüncül ilk tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından düzenlenmiş bir konferansta kararlaştırılmıştır (21). Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu,

hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir:

- I. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi,
- II. Oligo-anovülasyon,
- III. Diğer hastalıkların ekarte edilmesi,

Buna karşılık 2003 yılında Rotterdam kentinde toplanan European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü kriterleri yeniden gözden geçirilmiştir (78,79). "Revize" kriterler, öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra, aşağıdaki üç kriterden en az ikisinin bulunması şeklinde ifade edilmiştir:

- I. Oligo-anovülasyon,
- II. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
- III. Ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi,

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 follikül olması ve/veya >10 ml over hacmi olarak yapılmıştır. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmemiştir. Kistlerin tek bir overde görülmesi tanı için yeterlidir (79).

En yeni geniş katılımlı konsensus 2006 yılında Androgen Excess Society PKOS Phenotype Task Force raporu ile açıklanmıştır (80). Sendromun özellikleri ovulatuvar ve menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenemi, hiperandrojenizmin klinik özellikleri ve polikistik overler başlıkları altında özetlenmiştir. Androjen fazlalığı ile seyreden adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları ve androjen salgılayan neoplaziler; idiyopatik hirsutizm vakaları, ovulatuvar disfonksiyona yol açan hiperprolaktinemi ve tiroid bozuklukları gibi durumların ekarte edilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Polikistik over sendromunun gonadotropin anormallikleri, insülin direnci, obezite gibi bilinen bazı özellikleri tanı kriterleri arasında yer almamış ve raporda bunun tersini savunan kanıta rastlanmadığı da belirtilmiştir (80).

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (81). Obezite kliniğe sıklıkla eşlik etmektedir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilmektedir. PKOS'lu olguların %20'lere ulaşan sıklıkta adetleri düzenli olabilmektedir (81).

i. Kronik Anovülasyon

PKOS'unda anahtar bulgu anovülasyon olup, klinik görüntüsü, amenore (%50), düzensiz ve şiddetli kanama (%30), oligomenore şeklinde ortaya çıkmaktadır. PKOS'nda menstrüel disfonksiyon genellikle menarş ile başlamaktadır (82). PKOS'unun tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski bulunmaktadır. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastalarda endometrial kalınlığının ölçülmesi ile takip etmek mümkün olsa da ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların değerlendirilmesinde duyarlı olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle, PKOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekmektedir. PKOS'unda kronik anovülasyonda anormal follikülogenezis ortaya konmaktadır. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti vardır. Nadiren bu sendromda spontan gebelik ve ovülasyon meydana gelebilmektedir (13,83,84).

ii. Hiperandrojenizm

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidroadenitis süpürativa da görülebilmektedir. Hirsutizm, kadınlarda terminal kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın telli kılların fazlalığı olarak tanımlanmaktadır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir. Testosteronun 5-alfa redüktaz tarafından dihidrotestosterona çevrilmesi ile kıl follikülü etkilenmektedir. Bu

nedenle 5-alfa redüktaz düzeyini etkileyen ailesel ve ırksal faktörler görülme sıklığı üzerinde etkilidir (85). IGF-1 düzeyi 5-alfa redüktaz aktivitesini arttırmaktadır (86). Bu durum insülin direnci olan anovulatuvar hastalarda hirsutizmi şiddetlendirmektedir.

Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği piloseböz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Kadınların ortalama olarak %70'inde hirsutizm gözlenirken, daha az oranda ise akne bulunmaktadır. Primer olarak etkilenen alanlar fasiyal bölge ve vücudun suprapubik alanlardır. Sık olmamakla birlikte PKOS'nda virilizasyon (örn; maskülinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilmektedir.

Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gün dür. Yaklaşık olarak testosteronun %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilmektedir. Dolaşımdaki testosterona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunmaktadır, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artmaktadır. DHEAS'ın hemen tamamı, DHEA'un büyük çoğunluğu adrenal bezde üretilmektedir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık %80'i seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) olarak isimlendirilen bir beta-globuline, %19'u ise zayıf olarak albumine bağlanır. Geriye kalan %1'lik kısım serbest olarak dolaşmaktadır. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara dayanmaktadır. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl follikülleri ve derideki pilosebaze birim gibi birçok duyarlı dokuda major nükleer androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşünden gelmekte ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanmaktadır.

Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovülasyon ve overlerde aşırı androjen üretimidir. Hirsutizimli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış oluşmaktadır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla yaygın olarak Ferriman-Gallwey yöntemi

kullanılmaktadır. Ferriman ve Gallwey'in önerdiği skorlama sistemine göre vücuttaki kıllanma subjektif şekilde skorlanmaktadır. Skorun ≥ 8 olması hirsutizm olarak kabul edilmektedir (87). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilmektedir. Bu bölgeler yüz (özellikle bıyık ve sakal bölgesi), göğüs, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital bölgelerdir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilmektedir. Toplam 8'in üzerindeki değerler hirsutizm olarak değerlendirilmektedir. Hirsutizm hafif, orta ve şiddetli olarak 3 gruba ayrılabilir. Hafif hirsutizmli kadınlarda tek alan skoru 0-2 olup tipik olarak yüzde, göğüs ve alt abdomende, ince ve renkli kıllar bulunur. Orta derecede hirsutizmde, tek alanda 1-3 skorlarına rastlanır. Bu grupta kol-bacakta, yüzde göğüste, abdomende ve perinede kaba, renkli, uzayabilen kıllar vardır. Şiddetli hirsutizmde ise skor 3-4 ve üstü olup tüm sakal bölgesinde ve geri kalan androjene duyarlı alanlarda kalın ve renkli kılların varlığıdır.

iii. Obezite

PKOS'lu kadınlarda obezite sık görülmektedir. Bu durum genetik faktörler, fiziksel aktivite ve diyetle bağlantılı olabilir. Android tip veya santral obezite kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız bir ilişki içerisindedir ve tek başına obeziteden daha önemli bir prediktördür. PKOS'lu kadınlarda android tipte obezite sık görülmektedir. Anovülasyon ve PKOS olan kadınlarda obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bilinmektedir (88). Obezite, normal ovülasyonun bozulmasına yol açan üç değişikliğe neden olmakta ve zayıflama ile bu değişikliklerin hepsi düzelebilmektedir;

- I. Periferde androjenlerin estrojenlere aromatisasyonunda artış,
- II. Serbest estradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma,
- III. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insulin düzeyinde artış,

Android tip obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu

katekolaminlere karşı daha duyarlı iken, insuline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozulma, dm ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise seks hormon bağlayıcı globulin düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estrodiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (89).

Vücutta android tipte obezite varlığında, ht, lipid ve lipoprotein profilinde bozulma gibi kardiyovasküler risk faktorlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel/kalça oranı olduğu (ters orantılı) belirlenmiştir (90). Bel/kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir (91). Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda yüksek vücut kütlesi ile infertilite insidansı arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (92). Kilo fazlalığı abortus riskinde de artışa neden olmaktadır. Genel olarak PKOS'lu kadınların sağlıklı kadınlara göre daha yüksek oranda abortus riskine sahip olduğu da bilinmektedir. Bu sonuç kısmende olsa, PKOS'ndaki yüksek LH konsantrasyonu sonucunda bozulmuş oosit ve embriyo kalitesine bağlanabilmektedir.

Yüksek VKİ ile dm arasındaki ilişki de net olarak bilinmektedir. PKOS olan olgularda önemli ölçüde glukoz intoleransı riski vardır. Güney Avustralya Adelaide üniversitesinde yapılan bir çalışmada VKİ 'i 30 kg/m²'nin üzerindeki 20-30'lu yaşlardaki tüm kadınların %18'inde glukoz metabolizmasında bozukluk saptanmıştır. PKOS'u olan kadınların %15'inde başlangıç aşamasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diyabete dönüş görülmektedir (93). Conway ve arkadaşları (1992) PKOS'lu zayıf kadınların %8'inde PKOS'lu obez kadınların %11'inde anormal glukoz

toleransı olduğunu göstermişlerdir (94). PKOS'lu olguların başlangıçta normal glukoz toleransı gösterdikleri halde aynı hastalarda yılda %3'lük bir artışla bozulmuş glukoz toleransı veya diyabete dönüş saptanmıştır. Bu değişimin hemen hepsinin obezite ile bağlantılı olması ve kilo alımının önlenmesinin anormal glukoz toleransının azaltılmasında yararlı olacağı bilinmektedir. Özetle, mevcut verilere göre PKOS'lu kadınlar gebeyken gestasyonel diyabet olmaya daha eğilimlidir ve gebelikte glukoz intoleransı olan pekçok kadın PKOS özelliklerine sahiptir.

iv. İnfertilite

PKOS'nda infertilitenin primer sebebi anovülasyondur. Anovülasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha karmaşıktır. LH düzeyleri ayrıca bilinmeyen bir mekanizma ile fertilizasyon ve erken gebelik kayıpları ile de ilişkili olabilmektedir (95,96).

Ovülasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PKOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye direnç gösteren hastalarda ovülasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiye azaltıcı akut bir diyet kısıtlaması tedavinin etkinliğini arttırabilmektedir (97-99).

2.1.5. Risk Faktörleri ve Takip

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik bozukluğun uzun dönem etkilerinin sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle, olguların takipleri çok önem kazanmıştır.

i. Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diyabet

PKOS'lu hastalarda diyabet gelişime oranı yüksektir. Yaş, VKİ, bel çevresinde artma, yüksek bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü PKOS'nda diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (100). PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (14,32). PKOS'nda tanı almamış diyabet sıklığı %10 dur (100). Bu nedenlerle PKOS tip 2 dmt gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'nda glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi yöntem

oral glukoz tolerans testidir (41). Hacettepe Tıp Fakültesinde yapılan bir çalışmada PKOS hastalarının kendileri dışında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeşlerinin de glukoz homeostaz bozuklukları yönünden risk taşıdıkları gösterilmiştir (101).

ii. Kardiyovasküler hastalık

PKOS'lu hastalarda görülen hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 dm ve obezite nedeniyle bu hastaların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (102). Tromboz eğiliminin de artmış olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (103-105). Ancak PKOS'da artmış/erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite direkt olarak gösterilmemiştir (102).

iii. Kanser

PKOS'lu hastalarda kronik karşılanmamış estrogen etkisi, kronik anovülasyon, obezite ve hiperinsülinemi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıracak özelliklerdir. Ancak PKOS hastalarında endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (106). PKOS ile meme ve over kanseri arasında ilişki olduğu gündeme gelmişse de uzun dönem retrospektif takip çalışmalarında PKOS hastalarında bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır (107).

iv. Kemik Metabolizması

PKOS'lu kadınlarda normal yada hızlanmış iskelet mineralizasyonu ve androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (108). PKOS'lu kadınlarda düşük estradiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik olaylar kemik kütlelerini korumaktadır. Androjen fazlalığı olan toplumlarda BMD ve androjenler arasındaki ilişki trabeküler kemikte (lomber vertebra ve femur başı) kortikal kemikten (radius ve total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan normal adet gören kadınlarda gözlenmiştir. Yeterli estrogen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yapmaktadır. Estrogen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PKOS'lu kadınlar osteopeni yönünden risk altında

olabilir. Hiperandrojenemili kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi kesinlikle androjenlerin bir sonucudur demek için henüz erkendir.

2.2. APELİN

2.2.1. Tarihçe, Yağ Dokusu ve Apelin

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük oranda adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerin gevşek olarak bağlanması ile oluşmaktadır. Ayrıca yağ dokusu fibroblast, lökosit, makrofaj ve preadiposit (henüz yağ ile dolmamış) gibi bazı yapısal hücreler de içerebilmektedir.

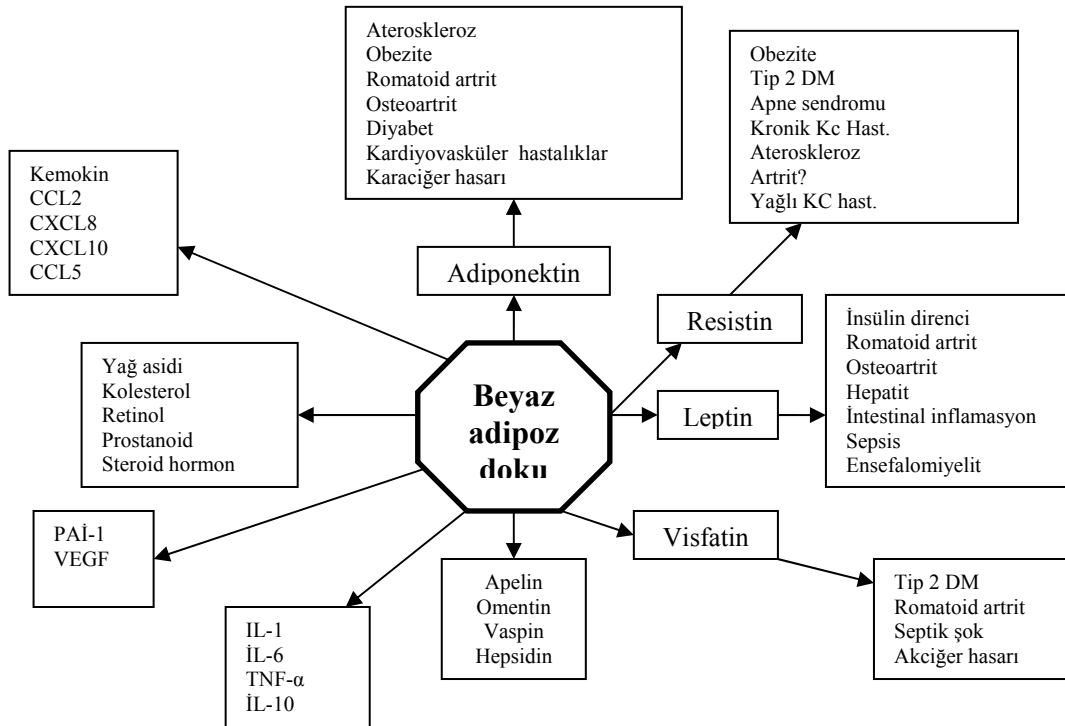
Yağ dokusu, hücrelerinin içerdığı lipid damlacıklarına göre uniloküler (beyaz) ve multiloküler (kahverengi) yağ dokusu olarak sınıflandırılmaktadır. Beyaz yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınında organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunmaktadır. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından "taşlı yüzük" manzarası oluştururlar. Lipid damlacığı herhangi bir hücre içi organel içermez. Kahverengi yağ dokusunu oluşturan multiloküler hücreler ise tipik olarak birçok küçük lipid damlacığı içermektedir. Bu dokunun hücreleri mikroskobik olarak bol miktarda küresel, oval ya da ipliksi formda ve sıkı paketlenmiş mitokondri taşıdığından, çıplak gözle bakıldığında kahverengi olarak görünmektedir.

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Adipositler lipogenez ve lipoliz olaylarının gerçekleşmesi için gerekli olan tüm donanımına sahiptir. Yağ dokusu enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi fonksiyonlarına ek olarak, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinler (adipokinler) aracılığı ile otokrin, parakrin ve endokrin etkiler sergilemektedir. Bu özellik yaklaşık 20 yıldan beri, peptid biyolojisi alanında meydana gelen ilerlemelerle birlikte en önemli araştırma alanlarından birisi durumundadır.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda yağ dokusundan kaynaklanan adipokinlerin obezitenin komplikasyonları olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, aterosklerozis ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların

patogenezinde rol oynadıkları gösterilmiştir. Ayrıca, bu maddelerin metabolik denge, immün yanıt, kan dolaşımı ve steroid metabolizmasında da rol oynadığı da bilinmektedir (Şekil-2.4).

Bu adipokinlerden yakın zamanda tespit edilenlerden biri olan apelin, "orphan" reseptör olan APJ'nin endojen ligandı olup, ilk olarak sığır mide özsuyundan elde edilmiştir (110). 1993 yılında O'Dowd ve arkadaşları anjiyotensin reseptör tip-1 genine birçok sekansta benzeyen yeni bir gen bulmuşlardır (111). Bu yeni genin kodladığı varsayılan plazma membran G proteininin oluşturduğu APJ reseptörü anjiyotensin-1 reseptörüne benzesede anjiyotensin-II'ye bağlanmamaktaydı. 1998 yılında Tatemoto ve arkadaşları sığır midesi özsuyunda buldukları bir maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini tespit etmiş ve peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak isimlendirmiştir (110). Sonraki dönemde

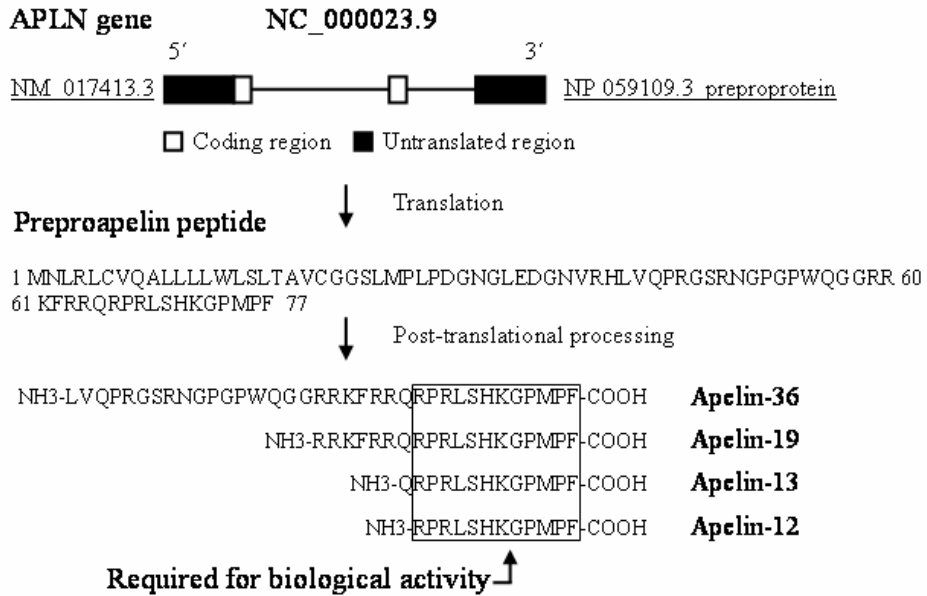


(PAI:Plazminojen Aktivatör İnhibitör, VEGF:Vasküler Endoteyal Growth Faktör, IL:İnterlökin, TNF:Tümör Nekrozis Faktör)

Şekil-2.4. Yağ Dokusunun Etkileri (109)

apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir (112).

İnsanlarda apelin geni Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunmakta ve 77 aminoasitten oluşan bir pro-peptid olarak kodlanmaktadır (113). Birçok memelide (sıçan, fare, insan vb.) salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerdir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif peptidlere ayrılmaktadır ki bunlar apelin-12, -13, -16, -17, -19 ve -36 olarak isimlendirilmektedir (Şekil-2.5). Yapılan çalışmalarda bu peptidlerden aminoasit dizisi kısa olanların biyolojik olarak daha aktif olduğu bildirilmişse de sonraki çalışmalarda apelin-36'nın da apelin-12 ve -13 kadar aktif olduğu gösterilmiştir (5,110, 114, 115, 120, 121). Hali hazırda bilinen apelin metabolizması anjiotensin dönüştürücü enzim-2 ile bağlantılı çinko içerikli karboksipeptidaz enzimi sayesinde apelinin inaktif formlarına dönüştürülmesi şeklindedir (116).



Şekil-2.5. Apelin sentezi (5)

2.2.2 Apelin reseptörü

Apelin reseptörü olan APJ özellikle beyinde olmak üzere tüm periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (111). APJ immün-reaktivitesi

bilhassa myokard içinde, böbrek, akciğer ve adrenallerde yer alan endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (117). Daha düşük seviyede APJ sinyalleride kardiyomyositler ve damar düz kas hücreleri içinde tespit edilmiştir (117). Beyin içinde APJ mRNA tercihen beyaz dokunun glial hücrelerinde açığa çıkmaktadır (118). APJ reseptörleri ayrıca fitohemaglütinin ve interlökin-2 ile aktive olmuş periferik mononükleer hücrelerde de tespit edilmiştir (119).

2.2.3. Kardiyovasküler Etkiler

i. Kan Basıncı ve Vasküler Tonus

Sıçanlarda 10 nmol/kg dozunda intravenöz olarak uygulanan apelin kısa sürede (1 dk) ortalama arteryel basınçta bir düşüşe yol açmaktadır (5,113). Bu düşüş apelin-36 için yaklaşık %5, apelin-12 için ise %25 düzeyindedir. Bu etki geçici bir etki olup 3-4 dakika sürmektedir. Gelişen hipotansiyon bilinçli ve anestezi yapılmamış hayvanlarda kalp hızında hafif bir artışa yol açmaktadır. Apelinle indüklenmiş olan taşikardi baroreseptör refleksinin etkisi ile ortaya çıkan sempatik sinir sisteminin stimülasyonu yoluyla olmaktadır (121). In vivo çalışmalarda apelinin kalsiyum antagonistlerinden, hidralazinden, isoprenalinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Apelin kan basıncını periferik arterlerden ziyade çoğunlukla periferik venleri dilate edip, ön yükü azaltarak düşürmektedir (122).

Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır (123). Bu hipotansif etki farelerde ve sıçanlarda nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan L-nitro arjinin metil ester ile ortadan kalkmaktadır. Bunun yanında apelin de nitrik oksit metabolitlerinin plazma düzeyini arttırmaktadır. Fare endotel kültürlerinde apelinin endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz enziminin fosforilasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz aktivitesi bu yolağın dışında birçok farklı yolla da (leptin ve insülin gibi) artmaktadır (123).

Bütün bu çalışmaların yanında yapılan bazı karşıt çalışmalarda da apelin-13'ün zarar görmüş safen ven endotelinde en az endotelin kadar etkili vazokonstrüksiyon yaptığı tespit edilmiştir (124). Bu nedenle apelinin sağlam endotel dokusunda nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon yaparken, hasarlı

endotelde endotelden bağımsız, direkt düz kas hücreleri üzerinden vazokonstriksiyon yaptığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

APJ reseptörü bulunmayan transgenik farelerde (APJ-/-) bazal tansiyon değerleri ve kalp hızı diğerlerindeki gibi normal olsa da, apelin-13 normal farelerde tansiyonu düşürürken APJ-/- olan farelerde tansiyon düşürücü etkisi olmadığı anlaşılmıştır (123). Buradan da APJ reseptörlerinin apelinin hipotansif etkisine yardımcı olduğu sonucu ortaya çıkmaktadır. Ayrıca APJ-/- farelerde apelinin endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz fosforilasyon etkisinin de ortadan kalktığı ve farelerin anjiotensin-II'nin minimal dozlarına karşı bile çok duyarlı olduğu tespit edilmiştir.

Periferik uygulamanın aksine, bilinçli hayvanda intraserebroventriküler apelin-13 uygulanması doza bağımlı olarak ortalama arteriyel basınç artışına yol açtığı görülmüştür (125).

ii. Anjiyogenez

Apelinin anjiogenez de çok önemli görevleri olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar vardır. Bunlardan ilki apelinin embriyogenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkmasıdır (126). İkincisi ise APJ reseptörlerin yeni damar oluşumu esnasında artış gösterirken, damar stabilizasyonu sonrasında ise azalmasıdır (126). Retinal anjiyogenezi VEGF etkisinden bağımsız olarak uyarmaktadır (120,127).

iii. Miyokard kontraksiyonu

Szokodi ve arkadaşları tarafından ilk kez 2002'de apelinin farelerde doza bağımlı olarak myokard kontraktilesini arttırdığı tespit edilmiştir (6). Apelinin etki süresi diğer potent inotropik ajanların ki gibi olup, bu süre ilacın verilmesinden 2 dakika sonra kontraktilesinin anlamlı şekilde arttığı ve 20 dakikadan uzun sürdüğü gözlemlenmiştir. Aksine B-adrenerjik reseptör agonisti olan isoproterenol ise daha etkili olması yanında daha kısa süreli kontraksiyona neden olmuştur. Apelin vasküler etkisinden farklı olarak kontraktile artışına nitrik oksit ile sebep olmadığı bildirilmiştir (6). Apelinin pozitif inotropik etkisi spesifik inhibitörler olan fosfolipaz C ve protein kinaz C ile azalır.

İlginç olarak koroner arter ligasyonu ile kalp yetmezliği geliştiren deneysel sıçan modellerinde apelin belirgin düzeyde sistolik ve diyastolik fonksiyonları arttırmıştır (128). Apelin miyokard kontraktilitesini arttırsada, venodilatasyon ve ön yükün azalmasına da sebep olması nedeni ile kardiyak outputu çok az etkiler. Akut apelin kullanımı sonrası ortaya çıkan arteryel basınçta ki azalma ve kalp hızında ki artış, kronik peptit infüzyonu ile gözlenemez. Bununla birlikte pozitif inotropik etkisi uzun süreli kullanımlarda akut kullanıma göre daha da artmaktadır. Apelinin diğer pozitif inotropiklerden farklı benzersiz bir özelliği ise diğerleri gibi miyokardiyal hipertrofiye yol açmıyor olmasıdır (129).

iv. Kalp yetmezliğinde Apelin/APJ

Ciddi kalp yetmezliği olan insanlarda sol ventrikül fonksiyonlarına yardımcı cihazların implantasyonu sonrasında sol ventrikülde APJ genlerinde ve apelin seviyelerinde artış tespit edilmiş olup, buradan miyokardın aşırı yüklenmesinin kardiyak apelin sisteminde azalmaya yol açtığı çıkarılmıştır (130). Plazma apelin konsantrasyonları kalp yetmezliğinin erken safhalarında (NYHA sınıf 1-2) artarken, ileri evre (NYHA sınıf 3-4) kalp yetmezliklerinde normal sağlıklı bireylerdeki seviyelere indiği gösterilmiştir (131). Foldes ve arkadaşları idiyopatik dilate kardiyomyopati veya iskemik kalp hastalığı (NYHA sınıf 1-2) olan hastaların sol ventrikül miyokardında apelin mRNA içeriğinin arttığını göstermiştir (131). Aynı çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda sağlıklı bireylere göre APJ mRNA düzeyinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum, bir yandan kalp yetmezliğinin erken safhalarında miyokardiyal apelin sentezinin artarak miyokard kontraktilitesinin artırılma çabası olmasının yanında APJ reseptörlerinde ligand (apelin) artışına bağlı bir down-regülasyon gerçekleştiği şeklinde yorumlanabilir (131).

Embriyoner dönemde kalpte miyositlerde sentez edilen apelin, erişkin hayvan kalbinde miyositlerde üretilmezken sadece koroner damarların endotelinde sentez edilmektedir (128,129). Bununla birlikte dekompanse kalpte apelin sentezinin kardiyomyositlerde tekrar başladığı tespit edilmiştir (128,129). Ventriküler miyositlerin aksine kalp yetmezliğinde atriyal miyositlerde apelin sentezi olmamaktadır (131). Bu durum kalp yetersizliğinde

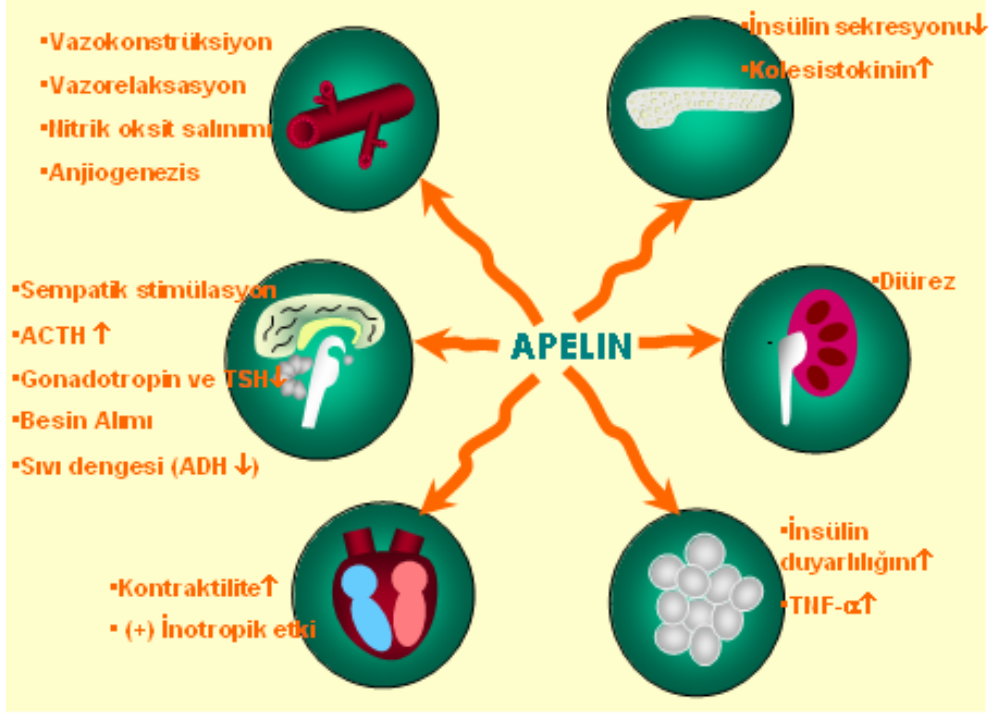
atriyal natriüretik peptit ve brain natriüretik peptit sentezinin ventriküler miyokartta oluşması, atriyal miyokartta ise oluşmamasına benzemektedir.

2.2.4. Apelin ve Su-Elektrolit Dengesi ve Hipotalamopituiter Aks

Hipotalamusta oksitosin ve vazopressinin sentez edildiği bölgeler olan supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda aşırı miktarda apelin ve APJ reseptörünün tespit edilmesi, apelinin su dengesinin düzenlenmesinde de rolü olduğunu düşündürmüştür (132). Diğer yandan, apelinin sıvı alımı üzerine olan etkisi ile ilişkili olarak farklı sonuçlar elde edilmiştir. Normal hidrasyona tabi tutulan ratlarda hızlı intraperitoneal apelin enjeksiyonu sonraki 30 dakikada sıvı alımını artırmıştır (120). Benzer şekilde intraserebro-ventriküler apelin uygulamasından sonraki 1 saat boyunca da su içme davranışında artış tespit edilmiştir (7). Buna karşın Reaux ve arkadaşları santral yolla uygulanan apelinin 24 saat sıvı kısıtlaması yapılan Wistar-Kyoto sıçanlarında su alımını yaklaşık olarak %30 oranında azalttığını ancak sıvı kısıtlaması yapılmayanlarda herhangi bir etki oluşmadığını bildirmiştir (133).

İzole sıçan hipotalamusunda apelin ADH salınımını arttırırken (7), normal hidrate bilinçli sıçanlarda intraserebro-ventriküler apelin-13 uygulaması plazma ADH seviyelerini belirgin olarak azaltmaktadır (133). Benzer şekilde apelin-17'nin, 2 gün su kısıtlaması uygulanan farelerde plazma ADH seviyesini azalttığı gösterilmiştir (133). Laktasyon farelerinde intraserebro-ventriküler apelin-17 uygulaması supraoptik alanda ADH üreten nöronlarda elektriksel aktiviteyi azaltarak plazma ADH seviyesini azaltmaktadır (134). Plazma ADH seviyesindeki azalmanın sonucunda diürez artışı olurken, üriner sodyum ve potasyum ekskresyonunda değişiklik oluşmamıştır. Apelinin ADH üzerine olan bu inhibitör etkisi belki de kalp yetmezliğinde bir fayda olarak görülebilir ki zaten ADH seviyeleri kalp yetmezliğinde oldukça fazla yükselmektedir (135). Santral apelinlerjik sistem su dengesindeki değişikliklere karşı oldukça duyarlıdır. 24 veya 48 saatlik sıvı kısıtlaması hipotalamik apelin içeriğinde artışa yol açarken, plazma apelin düzeyinde azalmayla birlikte ki bu durum santral apelinin hipotalamik depolardan salındığına işaret etmektedir (136). Bu değişiklikler ADH için tam ters olarak oluşmaktadır ki bu hormon plazmada artarken hipotalamusta azalmaktadır (136). Bu bilgiler fizyolojik şartlarda

hipotalamik apelinin ADH salınımını inhibe ederken, sıvı kısıtlanması durumunda ise bu etkinin apelin salınımını azaltarak ortadan kaldırdığını düşündürmektedir (134). Apelinin fizyolojik etkileri Şekil-2.6'da şematize edilmiştir.



(ACTH:Adrenokortikotropin hormon, TNF:Tümör nekrozis faktör)

Şekil-2.6. Apelin proteininin etkileri

2.2.5. Adipokin olarak Apelin

Yapılan son çalışmalarda apelin mRNA ve proteini farelerin ve insanların subkutan yağ dokusundaki adipositlerde ve vasküler stromal parçalarında tespit edilmiştir (4). Farelerin intraabdominal ve subkutan yağ dokusundaki apelin düzeyi benzer olup daha çok beyaz yağ dokusunda bulunduğu gösterilmiştir. Apelin sentezi aynı zamanda faregillerin preadiposit hücre serilerinde de gösterilmiş ve adiposit farklılaşması sürecinde belirgin düzeyde arttığı anlaşılmıştır.

Yağ dokusundaki apelin ekspresyonu çeşitli obez fare modellerinde de çalışılmıştır. Yağdan zengin diyetle besleme, FVB/n farelerde (diyete bağlı obeziteye dirençli) veya AR-TG farelerde (yüksek yağlı diyet ile obezite gelişen

ancak normoglisemik ve normoinsülinemik kalan) apelin ekspresyonunda değişikliğe neden olmamıştır (4). Buna karşın, C57BL6/J farelerde (obez, hiperinsülinemik ve hiperglisemik) yüksek yağlı diyet ile besleme apelin düzeylerinde belirgin artışa yol açmıştır (4) Bu bilgiler yağ dokusu artışı ile meydana gelen apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığına işaret etmektedir. Plazma apelin konsantrasyonu zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2-4 kat daha fazladır ki bu durum adipoz dokunun plazma apelin düzeyi için aşikar bir kaynak olduğunu düşündürmektedir (4). Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin ekspresyonu da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (4). Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir. Daha sonraki çalışmalarda da streptozotosine bağlı diyabetes mellitus gelişen farelerde azalmış apelin ekspresyonu insülinin yağ dokusunda apelin ekspresyonunu düzenlediğini desteklemektedir (4). Ek olarak, tek doz insülin enjeksiyonunun dahi adipositlerde apelin mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (4). İn vitro çalışmalarda adiposit kültüründe insülin dozuna bağımlı olarak apelin sentezi ve sekresyonu artmaktadır (4). Buna karşın glukozun apelin sekresyonuna hiçbir etkisi bulunmamaktadır (137). İlimli düzeyde obez (VKİ:31-34) olan insanlarda yaş grubu aynı obez olmayan (VKİ:20-24) insanlara nazaran plazma apelin konsantrasyonu iki kat fazla rapor edilmiştir (4). Yirmibeş morbid obez (VKİ:48±1) olguda ise plazma apelin düzeyi zayıf insanlara göre 5 kat daha fazla bulunmuştur (138). Bu bilgiler apelinin adipoz dokudan kontrollü bir şekilde önemli miktarlarda salınan yeni bir adipokin olduğuna işaret etmektedir.

Mevcut veriler net olmasa da apelinin adipoz doku hormonu olarak muhtemel rollerinden biri de gıda alımını düzenlemesi olabilir. Tok sıçanlarda apelinin intraserebro-ventriküler enjeksiyonu yemek alımına etki etmezken, aç hayvanlarda ise doza bağımlı olarak yemek alımı artmaktadır (132). Buna karşın Sunter ve arkadaşları apelin-13'ün periferik yoldan uygulandığında herhangi bir etki göstermeyen dozunun intraserebro-ventriküler enjeksiyonunun hem aç hem de tok sıçanlarda yemek alımını azalttığını

gözlemlenmişlerdir (139). Bu da apelinin santral olarak anoretik etki gösterdiğini düşündürmektedir. O'Shea ve arkadaşları ise Sprague-Dawley tür ratlarda apelin-12'nin santral yoldan uygulanmasının gündüzleri yemek alımını arttırdığını, gece ise azalttığını rapor etmişlerdir (140). Ek olarak, leptin gibi apelin de glukozaya bağlı insülin sekresyonunu azaltmaktadır (141).

2.3. HİPOTEZ

Polikistik over sendromu basitçe overlerde kistleşme, anovülasyon ve infertilite nedeni olmayıp önemli metabolik bozuklukların eşlik ettiği bir durumdur. İnflamatuvar mediatörler, yağ dokusu kaynaklı hormonlar ve insülin metabolizmasında aşırı değişiklikler meydana gelmektedir. Bu sendroma sahip kadınların çoğunluğunda insülin duyarlılığında belirgin azalma meydana gelmektedir. Hastalığa ait metabolik bozuklukların patogenezinde de söz konusu insülin direncinin önemi büyüktür.

Önceleri sadece kardiyak kontraktile ve sıvı alımının santral kontrolünde görev aldığı düşünülen apelinin insülin duyarlılığının düzenlenmesinde de önemli rolü olduğu ortaya konmuştur. Bununla beraber, prelinik çalışmalar ile klinik çalışma sonuçlarının birbirini tam olarak desteklememesinden dolayı apelin hangi durumda "faydalı" veya "zararlı" olduğu tam olarak bilinmemektedir.

GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı Kliniği literatüre apelin ile ilişkili önemli katkılar sağlamıştır. Son 5 yılda oluşturulan projelerle yapılan araştırmalarda ilk olarak 2007 yılında sadece dislipidemili, ek komorbid hastalığı ve obezitesi olmayan olgularda kan apelin düzeyinin normal lipid profiline sahip olgulara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (142). Daha sonraki süreçte 2008 yılında Erdem G. ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada yeni tanı konmuş ve tedavi almamış tip 2 diyabetli olgularda kan apelin düzeyinin düşük olduğu İç Hastalıkları Bilim Dalı kliniğince ortaya konmuştur (143). Bu çalışmanın sonuçları bundan önce ters yönde sonuç bildiren bir çalışmanın yayınlanmış olması yönünden önemlidir (144). Ancak çok yeni bildirilen bir çalışmada Erdem ve arkadaşlarının sonuçları tam olarak konfirme edilmiştir (145). Ayrıca ilk kez İç Hastalıkları Bilim Dalı Kliniğinde Taşçı ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile dislipidemili olgularda statin uygulaması

sonrasında kan apelin düzeyinin arttığı (146) ve Sönmez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada yeni tanı konmuş hipertansif olgularda kan apelin düzeyinin düşük olduğu (147) gösterilmiştir.

Mevcut çalışma ise, önceki çalışmaların devamı niteliğinde, belirgin insülin direnci ile seyreden PKOS durumunda kan apelin düzeyinde değişiklik olup olmadığını gösterme amacıyla tasarlanmıştır. Elde edilen sonuçların PKOS kaynaklı infertilite tedavisinde yeni seçenekler oluşturabilme potansiyelinin yanında bu hastalığın metabolik komponentlerinin de düzeltilmesinde klinik fayda sağlaması olasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA GRUBU SEÇİMİ

Araştırma GATA Etik kurulunca 13 Haziran 2006 tarihinde, 123 protokol numarasıyla onaylanmıştır. GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum BD. polikliniğine başvuran, araştırmaya alma kriterlerine uygun olan 80 PKOS'lu kadın hasta grubu olarak değerlendirilmiştir. Olguların tümü; anamnez, genel fizik muayene (boy, vücut ağırlığı, bel çevresi dahil), pelvik muayene ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirilmiş ve dahil olma kriterlerine uygun 36 olgu çalışmaya alınmıştır. Katılımcı kriterleri Tablo-3.1'de verilmiştir.

Tablo-3.1. Katılımcı kriterleri

A. Araştırmaya dahil olma kriterleri	B.Araştırmadan dışlanma kriterleri
1- PKOS tanı kriterlerine uygun olması	1- Gebelik bulunması
2- Açlık kan şekerinin <107 mg/dL olması	2- Hipotiroidi bulunması
3- Arteryal kan basıncının <140/90 mmHg olması	3- Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi bulunması
4- LDL kolesterol <160 mg/dL, total kolesterol <200 mg/dL ve trigliserid <300 mg/dL olması	4- Renal ve hepatik disfonksiyon
5- Vücut kitle indeksi <35 ve vücut ağırlığının son 3 ayda stabil olması	5- Eşlik eden başka bir metabolik, neoplastik veya kardiyovasküler hastalık bulunması
	6- Menstrüel siklus süresinin <26 gün veya >30 gün olması
	7- Halen veya son 6 ay içinde ilaç kullanımı (oral kontraseptifler, glukokortikoidler, antiandrojenler, ovulasyon indüksiyon ajanları, antidiyabetik ve antiobezite ilaçları veya diğer hormon preparatları)
	8- Sigara ve alkol kullanımı

3.2. PKOS TANI KRİTERLERİ

PKOS tanısı revize Rotterdam Kriterlerine (78,79) göre oluşturulmuştur (Tablo-3.2). Bununla birlikte hiperandrojenizm olsun ya da olmasın anovülasyon bulunmayan PKOS olguları çalışmaya alınmamıştır.

Tablo-3.2. PKOS tanı kriterleri

2003 Rotterdam Kriterleri
1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler gözlenmesi (her overde 2-9 mm çaplı ≥ 12 follikül olması ve/veya >10 ml over hacmi)

3.3. KONTROL GRUBU SEÇİMİ

Sağlıklı kontrol grubu genel toplum örneklemini olmayıp oluşan hasta grubu ile yaş ve VKİ açısından uyumlu bireylerden seçilmiştir. Bunun için 102 birey değerlendirilmiş ve 30 olgu çalışma grubu ile tanımlanan parametreler yönünden uyumlu bulunduğundan kontrol grubu olarak araştırmaya alınmıştır. Kontrol olguları normal ovulatuvar siklusa sahip, hirsutizmi olmayan, bilinen hastalığı olmayan, ilaç kullanımı olmayan, öncesinde hiçbir dönemde hormon tedavisi almamış, oral kontraseptif kullanmayan, en son doğumu 3 yıl ve daha öncesinde yapmış olan bireylerden oluşturulmuştur. Fiziki değerlendirmede kilo fazlalığı dışında anormallik tespit edilen bireyler kontrol grubu dışında tutulmuştur. Laboratuvar değerlendirmede hemogram anormalliği (anemi, lökopeni, lökositoz, trombositopeni, trombositoz), kan kimyasında glukoz >107 mg/dl, AST ve ALT normalin üst sınırından iki kat yüksek, TG >300 mg/dl, LDL >160 mg/dl ve diğer anormallikler bulunan bireyler benzer şekilde kontrol grubuna dahil edilmemiştir.

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ VE TESTLER

Tüm katılımcılar, çalışma protokolü hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onamları alınmıştır.

i. Demografik veriler ve örnek toplanması

Tüm olgu ve sağlıklı kontrollerin demografik özelliklerine ilişkin veriler ile elde edilen veriler çalışmaya alınan ilk olgudan itibaren Excel formatında kayıt altına alınmıştır. PKOS tanısını daha önce almış olan olgular ile sağlıklı kontroller, adetin 3. gününde, 12 saat açlığın ardından GATA İç Hastalıkları Bilim Dalı kliniğinde başlangıç vizitine alınmıştır. Yaş (yıl), boy (cm), vücut ağırlığı (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), arteriyel kan basıncı (mmHg) tespiti yapıldıktan sonra olguların brakıyal veninden 20 G enjektör ile 3 tüp EDTA'sız, 4 tüp 1.3 mg/dl dipotasyum EDTA içeren tüplere kan örneği alınarak buz içinde laboratuvara alınmıştır. EDTA'sız tüpler standart olarak fibrin oluşumu için 20 dakika bekletildikten sonra kan tüpleri 4000 rpm 10 dakika çevirilerek serum ve plazma ayırma işlemi yapılmıştır. Serum ve plazmalar 400 mikrolitrelik plastik tüplerde konulmuştur. Serum ve plazma örnekleri ayrı kutularda test zamanına kadar -86 ° C 'de muhafaza edilmiştir.

ii. Biyokimyasal analiz

I. Glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, total protein, albumin düzeyleri GATA Biyokimya AD. Merkez laboratuvarında Olympus AU 600 oto analizör (Olympus Diagnostics, GmbH, Hamburg, Almanya) ile enzimatik kolorimetrik metodla belirlenmiştir. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri Fridewald formülüyle hesaplanmıştır.

II. LH, FSH, E2, Progesteron, Total testosteron, Prolaktin, SHBG, DHEA-S, TSH, İnsülin kemilüminesans metod kullanılarak Modular E-170 İmmunolojik Analizör Sisteminde (Roche Diagnostics, Osaka, Japonya) orjinal kitler kullanılarak ölçüldü.

III. Serum hs-CRP düzeyleri serum örneklerinin 1/100 örnek dilüentiyle sulandırıldıktan sonra DRG marka (Mountainside, NJ, ABD) CRP-HS (C -Reactive Protein) ELİZA kitiyle (Katolog No: EIA-3954) Eliza metodu kullanılarak ölçüldü. Çalışma içi CV % 4.1, çalışmalar arası CV % 3.3 tü.

IV. HOMA-IR hesaplaması: (Açlık plazma glukozu (mg/dl) X immünoreaktif insülin (IRI) (μ U/ml)/405 formülü ile hesaplanmıştır. (78). Düşük HOMA-IR değerleri yüksek insülin duyarlılığını gösterirken, yüksek HOMA-IR değerleri düşük insülin duyarlılığını göstermektedir.

V. Plazma apelin-12 düzeyleri Phoenix Pharmaceuticals marka (Belmont, CA, ABD) Human apelin-12 ELİZA kitiyle (Katolog No: EK-057-23) Eliza metodu kullanılarak ölçüldü. Çalışma içi CV % 5, çalışmalar arası CV % 14 idi.

iii. İstatistiksel analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uygun olmayan değişkenler parametrik olmayan analiz ile incelenmiştir. PKOS grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki farkların anlamlılığı Student t testi ile ve two unrelated samples test ile değerlendirilmiştir. Korelasyon analizi Pearson ve Spearman testi ile yapılmıştır. $P < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanımlayıcılar ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir.

BULGULAR

PKOS'lu olgu ve kontrollere ait demografik veriler Tablo-4.1'de verilmiştir. Araştırma kurgusunun temel unsurlarından birisi olan araştırma grupları arasındaki yaş ve vücut kitle indeksi benzerliğinin sağlandığı tabloda da görülmektedir. Bu iki parametrenin dışında bel çevresi yönünden de iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Kontrol grubunda kalça çevresi PKOS grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuşsa da, bel çevresi/kalça çevresi oranı PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek tespit edildi. PKOS grubunda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek tespit edilirken, nabız değerleri benzer bulunmuştur.

Tablo-4.1. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait demografik veriler

	PKOS (N=36)	KONTROL (N=30)	p
Yaş (yıl)	27.64±4.34	27.90±5.22	0.826*
Boy (cm)	160.33±5.73	160.87±5.08	0.693*
Vücut ağırlığı (kg)	78.78±13.94	74.73±6.67	0.150*
VKİ (kg/m ²)	30.62±5.22	28.90±2.52	0.103*
Bel çevresi (cm)	89.81±12.31	90.43±6.84	0.804*
Kalça çevresi (cm)	109.86±10.78	119.30±10.70	0.001*
Bel çevresi/kalça çevresi	0.8157±.05702	0.7603±.049	0.000*
SKB (mmHg)	120.42±11.24	109.67±8.80	0.000*
DKB (mmHg)	77.80 (60-95)	74.44 (60-85)	0.025**
NABIZ (vuru/dk)	79.28 (64-90)	80.037 (64-93)	0.933**

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı

*Student t-test

**Mann-Whitney U-test

PKOS'lu olgu ve kontroller arasında temel biyokimyasal analiz verilerinde de bazı farklılıklar ve benzerlikler bulunmuştur (Tablo-4.2). Açlık kan şekeri, kreatinin, AST ve ALT değerleri PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo-4.2. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait temel biyokimyasal veriler

	PKOS (N=36)	KONTROL (N=30)	p
AKŞ (mg/dl)	89.89±13.33	79.55±11.96	0.003*
Kreatinin (mg/dl)	0.84 (0.7-1.1)	0.77 (0.65-1)	0.018**
AST (U/L)	22.32 (13-56)	9.63 (2-19)	0.000**
ALT (U/L)	24.2 (7-82)	10.1852 (4-24)	0.000**
Total-K (mg/dl)	191±37.71	173.57±27.31	0.040*
LDL-K (mg/dl)	112.29±31.25	107.21±22.55	0.467*
HDL-K (mg/dl)	51 (30-79)	45.11 (31-73)	0.157**
TG (mg/dl)	117.52 (53-257)	97.59 (45-216)	0.060**

PKOS: Polikistik over sendromu, AKŞ: Açlık kan şekeri, K: Kolesterol, TG: trigliserid,

*Student t-test

**Mann-Whitney U-test

Lipid profili yönünden değerlendirildiğinde ise LDL-K, HDL-K ve trigliserid ölçümleri gruplar arasında benzer, Total-K düzeyi ise PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

PKOS ve kontrol grubu olgularına ait hormon ölçümleri de yapılmıştır. Luteinizan hormon, total testosteron, dihidroepiandrosteron sülfat ölçümleri PKOS grubunda anlamlı düzeyde yüksek, seks hormon bağlayıcı protein düzeyi ise düşük bulunmuştur (Tablo-4.3). PKOS'lu olgularda yükseldiği bilinen LH/FSH oranı hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, folikül stimülan hormon, estrodiol, progesteron, prolaktin ve tiroid stimülan hormon değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-4.3).

Plazma apelin düzeyi PKOS grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (Tablo-4.4). İki grup arasındaki insülin düzeyi farkı anlamlı düzeye ulaşmazken, HOMA-IR değeri PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Yine PKOS grubunda hsCRP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.

Tablo-4.3. PKOS'lu olgu ve kontrol grubuna ait hormon değerleri

	PKOS (N=36)	KONTROL (N=30)	p
LH (mIU/ml)	8.46±4.67	5.26±1.85	0.001*
FSH (mIU/ml)	5.71±1.36	5.47±1.03845	0.447*
E2 (pg/ml)	42.22±14.37	49.24±17.86	0.091*
PRG (ng/ml)	0.70±0.39	0.88±0.38	0.065*
PRL (ng/ml)	15.40±9.02	15.07±7.32	0.872*
TST (ng/dl)	57.87 (26.44-137.60)	43.36 (16.15-93.50)	0.031**
SHBG (nmol/L)	50.18 (14.55-200)	64.29 (10.80-108)	0.001**
DHEA-S (µg/dl)	262.90±125.79	196.36±91.93	0.026*
TSH (mIU/ml)	2.57±1.43	2.16±0.99	0.187*
LH/FSH	1.46±0.85	0.94±0.35	0.005*

PKOS: polikistik over sendromu, LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, E2: Estrodiol, PRG: progesteron, PRL: Prolaktin, TST: Testosteron, SHBG: Seks hormon bağlayıcı protein, DHEA-S: Dihidroepiandrosteron sülfat, TSH: Troid stimulan hormon

*Student t-test, **Mann-Whitney U-test

PKOS grubunda kan apelin düzeyinin diğer parametrelerle korelasyonu Spearman analizi ile incelenmiştir. Bu grupta kan apelin düzeyi LH, LH/FSH oranı ve HOMA-IR değeri ile pozitif korele, kreatinin ile negatif korele olarak bulunmuştur (Tablo-4.5).

Tablo-4.4. Polikistik over hastalığı olan olgular ile kontrol grubuna ait apelin düzeyi ile diğer parametrelerin karşılaştırılması

	PKOS (N=36)	KONTROL (N=30)	p
Apelin (ng/ml)	0.056 (0.006-0.327)	0.827 (0.077-1.926)	0.000**
İnsülin (mIU/ml)	15.41±8.97	11.97±6.08	0.097*
HOMA-IR	3.50±2.27	2.24±1.19	0.014*
hsCRP (mg/dl)	5.36±3.82	3.5±3.02	0.045*

PKOS: Polikistik over sendromu, hs-CRP: yüksek duyarlılık C-reaktif protein, HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insulin resistance,

*Student t-test, **Mann-Whitney U-test

Kontrol grubunda ise kan apelin düzeyi hsCRP ve vücut kitle indeksi ile pozitif korele bulunmuştur (Tablo-4.6). Test edilen parametrelerin kan apelin düzeyini belirleme gücü lineer regresyon analizi ile gerçekleştirilmiştir. Buna göre bel çevresi/kalça çevresi ($r = -0.489$, $p = 0.001$), FSH düzeyi ($r = -0.480$, $p = 0.001$) ve kalça çevresi ($r = 0.341$, $p = 0.008$) kan apelin düzeyinin belirleyicileri olduğu tespit edildi.

Tablo-4.5. PKOS grubunda Spearman korelasyon analiziyle kan apelin düzeyinin diğer verilerle korelasyon düzeyi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Veri	r	p
LH (mIU/ml)	0.534	0.027
Kreatinin (mg/dl)	-0.648	0.004
LH/FSH	0.569	0.017
HOMA	-0.478	0.038

LH: Luteinizan hormon, FSH: Folikül stimulan hormon, HOMA-IR: Homeostasis model assessment-insülin resistance

Tablo-4.6. Kontrol grubunda Spearman korelasyon analiziyle kan apelin düzeyinin diğer verilerle korelasyon düzeyi ve istatistiksel anlamlılık düzeyleri

Veri	r	p
hsCRP (mg/dl)	0.411	0.046
VKİ	0.427	0.026

hsCRP: Yüksek duyarlılık C reaktif protein, VKİ: Vücut kitle indeksi

TARTIŞMA

Bu çalışmamızda yaş ve beden kitle indeksi açısından uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu olgu grubunda apelin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca PKOS'lu grupta kan apelin düzeyi ile insülin direnci göstergesi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Kontrol grubunda ise apelin düzeyinin vücut kitle indeksi ile pozitif yönde korele olduğu gözlenmiştir. Son olarak, bel çevresi/kalça çevresi oranının kalça çevresi ve FSH düzeyi ile birlikte kan apelin düzeyinin belirleyicileri olduğu tespit edilmiştir.

PKOS insülin direnci ile karakterize bir durumdur. Yapılan çalışmalarda hem normal kilolu (148,149) hem de obez (150,151) PKOS hastalarında insülin direnci belirgin şekilde gösterilmiştir. Bazal insülin direncine obezitenin negatif etkileri de eklendiğinde PKOS'lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet gelişme riski ile karşı karşıya kalmaktadır. 2001 yılında yapılan bir çalışmada Solomon ve arkadaşları, ABD ve Avustralya'da yaşayan PKOS tanısı ile takip edilen olgularda tekrarlanan glukoz tolerans testleri ile, bozulmuş glukoz toleransından tip 2 diyabete geçişin normal popülasyona göre 2-5 kat daha fazla geliştiği gösterilmiştir (152).

PKOS'da ortaya çıkan endokrinolojik bozukluklar ile birlikte, bu hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişme riski oldukça yüksektir. Gerek PKOS'da gerekse tip 2 diyabet hastalarında artmış olan ateroskleroz gelişme riskinin altında mevcut hastalıkların tanısı konulmadan yıllar önce başlayan insülin direnci ve subklinik inflamasyon gibi olaylar dizisi olduğu büyük ölçüde kabul edilmektedir (153,154).

Diğer birçok metabolik hastalıkta olduğu gibi tip 2 diyabetteki insülin direncinde de adipoz dokunun oldukça önemli bir düzenleyici görevi olduğu bilinmektedir (155,156). Adipoz dokudan elde edilen adipokinler arasında yeni bir peptit olan apelin endotel hücresi gibi vücudun daha bir çok yerinde eksprese olmaktadır (112,122,157). Özellikle son zamanlarda yapılan çalışmalar ile kalp, beyin, damar endoteli, böbrek, akciğer, retina, mide, meme,

pankreas gibi farklı organlar ile ilgili çok sayıda aşikar biyolojik etkinliğe sahip olması nedeni ile oldukça dikkat çekmiştir. Apelin peptidinin özellikle anjiotensin II ile olan benzerliği nedeni ile yapılan bir çok çalışmada öncelikli olarak kardiyovasküler etkinliği üzerinde durulmuş olsa da (5,6,113), farklı birçok fizyopatolojik durumda da apelinin etkileri gözlemlenmiştir.

Apelinin özellikle kardiyovasküler sistem üzerine yapılan çalışmalarında, pozitif inotropik etkinliği olduğu (6,128) ve nabız sayısını arttırdığı, sağlam endotelde nitrik oksit kaynaklı vazodilatasyon yaparken hasarlı endotelde vazokonstrüksiyona yol açtığı (5,113,123), kalp yetmezliğinin erken evrelerinde artarken, ileri evre kalp yetmezliklerinde azaldığı tespit edilmiş (130,131). Retinal damar gelişimi esnasında endotel hücrelerinde hem apelin hem de APJ reseptörünün ekspresyonunda artış olduğu belirlenmiştir (158). Apelin ve reseptörü APJ'nin beyindeki immünlokalizasyonu bize apelinin hipotalamik ve hipofiz fonksiyonlarının kontrolünde, vücut su dengesi ve sıvı alımı davranışı üzerine etkisi olduğunu düşündürmektedir (113,133). Yine apelinin besin alımı üzerine ılımlı ancak net olmayan etkileri olduğu belirlenmiştir (7,140).

Genel olarak apelin faydalı bir peptit olarak bilinsede, tümör anjiogenezinde (159) ve oksidatif strese bağlı aterosklerozda (160) rol alması nedeni ile tam tersini düşündüren fikirlerde yok değildir. Kardiyovasküler, pulmoner ve renal hastalıklarda (131,161,162) gerek plazmada gerekse doku seviyesinde apelin düzeylerinin azalması bize bu peptidin faydalı olduğu kanısı uyandırsa da, bazı otörler tarafından bu azalma bir kompensasyon mekanizması olarak da değerlendirilmektedir (109).

Yakın zamanda apelinle ilgili yapılan çalışmaların ışığında apelinin hem obezite hem de insülin düzeyi ile arasında sıkı bir ilişki olması, apelinin insülin duyarlılığını düzenleyici bir rolü olabilebileceği konusunda fikir uyandırmıştır. Apelinin fizyolojik şartlarda insülin sentez ve sekresyonu üzerine negatif yönde düzenleyici etkinliği olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Sörhede Winzell ve arkadaşları tarafından laboratuvar hayvanlarında yaptıkları bir çalışmada apelinin pankreas adacık hücrelerinde glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (141). Yağ dokusunda ise insülinin apelin sentezini uyardığı gösterilmiştir (4). 2009 sonunda yayınlanan bir çalışmada ise Patrick

ve arkadaşları apelin sentezleyemeyen transgenik farelerin belirgin insülin direnci sergilediklerini, uzun süreli apelin uygulamasının bu farelerde hem insülin duyarlılığını arttırdığını hem de çizgili kasta glukoz alımını kolaylaştırdığını göstermiştir (163). Aslında daha önce yapılan iki hayvan çalışmasında da in-vivo şartlarda aralıklı uygulanan apelinin insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir (164,165). Ancak, dışarıdan verilen apelinin yarılanma ömrü yaklaşık 8 dakika olduğundan (121) Patrick ve arkadaşlarının uyguladığı kronik infüzyon modelinin apelinin insülin ve glukoz kullanımına olan katkısına yönelik oluşturduğu kanıtlar daha değerli gibi görünmektedir.

Çalışmamızın önemli bir bulgusu PKOS'lu olgularda kan apelin düzeyi ile HOMA değerinin ters korelasyon göstermesi, yani insülin duyarlılığının azalması ile kan apelin düzeyinde de düşme meydana gelmesidir. Apelin-insülin duyarlılığı ilişkisine yönelik yapılan araştırmalar arasında Boucher ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada hayvanlarda ve insanlarda obezite ve hiperinsülinemi ile birlikte hem adiposit apelin ekspresyonunda hemde plazma apelin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış olduğu tespit edilmiştir (4). Gözlenen apelin yüksekliğinin obezite veya yüksek yağlı diyetle beslenmeden dolayı ortaya çıkan hiperinsülineminin bir sonucu olduğunu ifade etmişler ve açlık döneminde düşük olarak ölçtükleri apelin seviyesinin besin alımından sonra normal değerlere yükseldiğini bildirmişlerdir.

2006 yılında Li ve arkadaşları Boucher'in çalışmasının sonucunu destekler nitelikte veriler rapor etmişlerdir (143). Tip 2 diyabet tanısı olan normal VKİ'ne sahip hastalarda apelin düzeylerinin daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir ki böylelikle apelin yüksekliğinin obeziteden bağımsız olarak insülin direnci ile ilişkilendirilebileceğini ifade etmişlerdir. Bunun yanında çalışma grubunda hastalık durumunun uzun süreli olması ve hastaların antidiyabetik ilaç kullanıyor olmaları apelin düzeylerindeki değişiklik konusunda soru işareti bırakmıştır. Gerçekten de sonraki dönemde apelinin insülin direnci ile olan ilişkisine yönelik karşıt sonuçlar bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Erdem ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları çalışmada yeni tanı konan, ek komorbid hastalığı olmayan ve herhangi bir antidiyabetik tedavi

almamış hastalarda apelin düzeyi düşük bulunmuştur. Seçilen hasta grubunun daha spesifik olması ve hastaların hiç ilaç kullanmamış ve kullanmıyor olmaları nedeniyle veriler dikkat çekici olmuştur. Kısa süre sonra ise Erdem ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak oldukça benzer bir hasta grubunda yani yeni tanı konulmuş ve tedavi görmemiş tip 2 diyabetli olgularda kan apelin düzeyinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (145).

PKOS'lu olgularda apelin dışında, insülin duyarlılığının düzenlenmesine katkıda bulunan diğer bazı adiopokinlerin sentez ve sekresyonunda da değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir. Yaş ve kilo olarak benzer kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında kan adiponektin düzeyi bazı çalışmalarda PKOS grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (166,167). Obez ve obez olmayan PKOS grupları arasında adiponektin düzeyi açısından anlamlı farklılık olmadığını belirten çalışmalar olsa da (168,169), santral obezite bulunan olgularda kan adiponektin düzeyinin daha düşük olduğu da bildirilmiştir (170). Bu süreçte adiponektinin hem kas dokusunda hem de karaciğerde insülinin etkisini arttırdığı, böylelikle insülin duyarlılaştırıcı gibi görev yaptığı ve eksikliğinde insülin direncinde artış olduğu gösterilmiştir (166,167). Özellikle enerji dengesi, besin alımı ve kilonun düzenlenmesinde aktif rol oynadığı tespit edilen ghrelin (171) seviyesinin PKOS hastalarında kilo yönünden uyumlu kontrollere göre azaldığı tespit edilmiş (172) ve azalan ghrelin seviyelerinin de insülin direnci ve diyabet riskini arttırdığı bildirilmiştir (173). Adipoz dokudan sekrete edilen leptin, enerji depoları hakkında beyine sinyal gönderen (174), enerji dengesi ve besin alımı konusunda düzenleyici bir adipokin olup (175), obez bireylerin kanında yüksek düzeyde bulunmaktadır (176). 1997 yılında Mantzoros ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada yaş ve kilo açısından uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS'lu olguların leptin düzeylerinde anlamlı farklılık bildirilmemiş, antidiyabetik tedavi sonrası insülin direnci ve hiperinsülineminin düzeltilmesine karşın leptin seviyesinde farklılık tespit edilmemiştir (177). Bununla birlikte hayvanlarda yapılan çalışmalarda leptin geni çalışmayan farelerde ileri seviyede insülin direnci geliştiği ve leptin tedavisi ile insülin duyarlılığının tekrar kazanıldığı bildirilmiştir (174). Yağ dokusu kaynaklı diğer bir adipokin olan resistinin kan düzeyinde meydana

gelen yüksekliğin, bahsi geçen adipokinlerden farklı olarak, diyabetiklerde insülin direnci (178) ve kronik inflamasyon (179) ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve PKOS hastalarında normal olgulara göre daha yüksek düzeylerde olduğu gösterilmiştir (180).

PKOS'da ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin arttığı bilinmekle beraber, obezite, hipertansiyon, diyabet ve insülin direnci gibi faktörlerin etkili olduğu görüşü yaygın olarak kabul edilse de, gerçek mekanizma tam olarak bilinmemektedir (94,181). Aterosklerozun bir kronik inflamatuvar süreç olduğu ve hs-CRP gibi inflamasyon belirteçlerinin ve endotel disfonksiyon göstergelerinin, kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde önemli olduğu bilinmektedir (182,183). Bizim alışmamızda ortaya konan hsCRP yüksekliği aslında daha önceden PKOS'lu olgularda gösterilmiş ve iyi bilinen bir durumdur. Bununla beraber, hsCRP düzeyi ile apelin arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan bir ilişki tespit edilmemiştir. 2001 yılında Kelly ve arkadaşları ilk defa PKOS'lu hastalarda CRP yüksekliği bildirmişler, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek CRP düzeyleri olduğunu göstermişler ve bu yüksekliğin kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet gelişme riski içerebileceğini ifade etmişlerdir (184). Bunun yanında 2005 yılında yapılan bir çalışmada Bickerton ve arkadaşları PKOS'lu 11 olguda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmamışlardır (185). Literatürde PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda CRP düzeyi ile obezite ve insülin direnci arasındaki korelasyon bulunduğuna değinen araştırma sonuçları mevcuttur. Boulman ve arkadaşlarının 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada PKOS grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek CRP ve insülin direnci saptanmıştır. Ayrıca obez grupta CRP düzeyleri hem PKOS hem de kontrol grubunda daha yüksek düzeylerde bulunmuştur (186).

Klasik PKOS tanısı olan kadınlarda kardiyovasküler hastalık gelişmesine yardımcı olabilecek birçok faktör tespit edilmiş (187) ve normal ovulasyonu olan PKOS'lu kadınlarda dahi mevcut metabolik anormalliklerin varlığı bildirilmiştir (188). Bildirilen spesifik kardiyovasküler risk faktörleri

arasında lipid ve lipoprotein metabolizmasında değişiklik (189), yüksek CRP (190), homosistein (191), endotelin-1 (192) ve plazminojen aktivatörü inhibitörü-1 (193) yer almaktadır. Endotel disfonksiyonuyla yakın ilişkili bu faktörlerin hepsinin hiperinsülinemi ve insülin direnci ile de çok yakın ilişki içinde olduğu bildirilmiştir. Yaş ve VKİ açısından uyumlu kontrollerle karşılaştırdığında, endotel bağımlı vazodilatasyonun PKOS'lu hastalarda %50 oranında bozulduğu, endotel üzerinden fizyolojik vazodilatör etki gösteren insülinin etkisinin direnç nedeniyle gerçekleşemediği ve endotel fonksiyonlarının serbest testosteron ile ters ilişki içinde olduğu tespit edilmiştir (194). Bu veriler PKOS'unun endotel disfonksiyonu ile karakterize olduğunu düşündürmekte olup, artmış makrovasküler komplikasyon riskinin bir açıklaması olabilir.

Bizim çalışmamızda total kolesterol dışında PKOS ve kontrol grubu arasında lipid anormalliği tespit edilmemiştir. Bunun nedeni kontrol grubunun da obez kategorisinin en üst limitine yakın beden kitle indeksine sahip olması olabilir. PKOS'lu olgularda görülen lipid profili anormalliklerinin hastalığın kendisiyle olan ilişkisinden ziyade neden olduğu metabolik bozukluklarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Wild ve arkadaşları PKOS tanısı almış hastaların düzenli adet gören kadınlara göre daha düşük HDL-K seviyesine, daha yüksek LDL/HDL oranına ve daha yüksek trigliserid seviyesine sahip olduklarını tespit etmiştir (189).

Slowiska-Srzednika ve arkadaşları hiperandrojenik olan PKOS'lu hastalarda insülinin lipid parametreleri üzerindeki rolüne dikkat çekmişler ve 27 PKOS'lu hasta ile 22 amenoreik hastayı obez/obez olmayan olarak ayırıp karşılaştırmışlardır (195). Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük HDL₂, daha yüksek apoB ve trigliserid seviyelerine sahip oldukları ortaya konmuştur. Her iki grup yaş, cinsiyet, VKİ, seks steroidleri açısından düzeltmeleri yapıldıktan sonra yapılan regresyon analizlerinde hastaların artmış apoB ve trigliserid seviyelerinin tek mantıklı açıklamasının açlık insülin seviyesinin yüksek olmasından kaynaklanabileceği sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızın ilginç noktalarından bir tanesinde PKOS grubunda değil ama kontrol grubunda plazma apelin düzeyi ile vücut kitle indeksinin pozitif

yönde korelasyon göstermesidir. Daha önce obez bireylerde kan apelin düzeyinin VKİ ile korele şekilde yükseldiği bildirilmiştir (4). Çalışmamızda oluşturulan kontrol grubu genel toplum örneği olmayıp hasta gruba yaş ve daha önemlisi VKİ yönünden benzer bireylerden seçilmiştir. Sonuç olarak kontrol grubunda obezite sınırına çok yakın bir ortalama VKİ değeri meydana gelmiştir. Böyle bir grupta da daha önce obez olgularda bildirildiği gibi apelinin VKİ ile korele yükselmesi bu peptidin kan düzeyinde meydana gelen azalmanın eşlik eden insülin direnci, inflamasyon v.b. durumlarla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak oligomenore bulunan obez PKOS olguları yaş ve vücut kitle indeksi benzer kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde düşük kan apelin düzeyine sahiptirler. Apelin düzeyinde meydana gelen değişiklik insülin duyarlılığında azalma ile aynı yönde hareket etmektedir. Bel çevresi/kalça çevresi oranında meydana gelen değişiklik PKOS'lu olgularda kan apelin düzeyini belirleyen en önemli faktör gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Sem Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111–22.
2. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
3. De Falco M, De Luca L, Onori N, Cavallotti I, Artigiano F, Esposito V, De Luca B, Laforgia V, Groeger AM, De Luca A. Apelin expression in normal human tissues. *In Vivo* 2002; 16(5): 333-336.
4. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
5. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87–92.
6. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434–40.
7. Taheri S, Murphy K, Cohen M. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002; 291: 1208–12.
8. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Burning JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347 : 1557–1565.
9. Kelly C.C., H. Lyall, J.R. Petrie. Low grade chronic inflammation in with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-2455.
10. Engeli S, Feldpaush M, Gorzelnik K, Hartwig F, Heintze U, Janke J. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942-947.

11. Festa A, D' Agostino R Jr, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP&haffner SM. Chronic subclinical inflammation on as part of the insulin resistance syndrome: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–47
12. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık, 2001
13. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-91.
14. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207
15. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J* 2001; 94:190-196.
16. Ahles BL. Toward a new approach: primary and preventive care of the women with polycystic ovarian syndrome. *Prim Care Update Ob/Gyns* 2000; 7: 275-278.
17. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169: 537-540.
18. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
19. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endoc* 1987; 1: 235-245.
20. Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. *Clinic Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 231-236
21. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR. *Polycystic ovary syndrome*. Oxford, England: Blackwell Scientific 1992: 377-384.
22. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1: 113-131.

23. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S, Polycystic ovaries: a common finding in normal women, *Lancet* 1988; 1:870-872.
24. Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47;155 .
25. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: *The physiology of Reduction ed 2* New York , Rawen Pres. 1994: p 1793.
26. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1983; 309: 1206.
27. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome *JCEM* 1988; 66: 165.
28. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insuline proteinate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovaryan thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-9.
29. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-9.
30. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-4.
31. Zironi C, Pantaleoni M, Zizzo G, Coletta F, Velardo A.: Evaluation of dopaminergic activity of the hypothalamus in patients with polycystic ovarian syndrome, *Minerva Ginecol.* 1991 Oct; 43(10): 443-447
32. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gyneacology* 2004; 18(5): 685-706.

33. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
34. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75-81.
35. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671-4.
36. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5558-62.
37. Cisternino M, Dondi E, Martinetti M, Lorini R, Salvaneschi L, Cuccia M, Severi F.: Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to short-term adrenal stimulation and evidence for CYP21B gene point mutations in true precocious puberty, *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998 May; 48(5): 555-60.
38. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-74.
39. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
40. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-6.
41. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-56.
42. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.

43. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 557-583.
44. Marsden PJ, Murdoch A, Taylor R. Severe impairment of insulin action in adipocytes from amenorrheic subject with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1536-1542.
45. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Cellular insulin resistance in adipocytes from obese polycystic ovary syndrome subjects involves adenosine modulation of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1421-1425.
46. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosin kinase activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 5822-5824.
47. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K, Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. *J Biol Chem* 1990; 265:10226-10231.
48. Chin JE, Liu Roth RA. Activation of protein kinase C alpha inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate -1. *Mol Endocrinol* 1994; 8: 51-58.
49. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.
50. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Defects in beta-cell functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1241-7.
51. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988; 318: 1231-9
52. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986; 45: 327-33.
53. Singer F, Bhargava G, Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hyperplasia. A case report. *J Reprod Med* 1989; 34: 921-6.

54. Aziz R, Potter HD, Bradley EL Jr, Boots LR. Delta-5 androstene-3-beta, 17beta-diol in healthy eumenorrheic women: relationship to body mass and hormonal profile. *Fertil Steril* 1994; 62: 321-6.
55. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.
56. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
57. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
58. Nestler JE, Jacobowics DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
59. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulin like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988; 122: 581-5.
60. Pao CI, Farmer PK, Begovic S. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993; 7: 1561-8.
61. McDonough PG, Mahesh VB, Ellegood JO. Steroid FSH and LH profiles in identical twins with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 1072-78.
62. Hulton C, Clark F. Polycystic ovarian syndrome in identical twins. *Postgrad Med J* 1984; 60: 64-65.
63. Jahanfar S, Eden JA, Warren P. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 478-486.
64. Nur J, Grewal MS, Guron CJ. C-band polymorphism of chromosome No. 1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* 1987; 13: 75-78.
65. Meyer MF, Gerresheim F, Pfeiffer A. Association of polycystic ovary syndrome with an interstitial deletion of the long arm of chromosome 11. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 518-523.

66. Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis A, Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein Leventhal syndrome. *Obstet Gynecol* 1968; 32: 794-801.
67. Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4174-78.
68. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, 17 alpha-hydroxylase/17,20-lyase dysregulation is not caused by mutations in coding regions of CYP17. *Pediatr Adolesc Gynecol* 1998;11:133-137.
69. Escobar-Moreale HF, San milian JL, Smith RR, The presence of the 21-hydroxylase deficiency carrier carrier status in hirsute women: phenotype-genotype correlations. *Fertil Steril* 1999; 72: 629-638.
70. Witchel SF, Aston CE. The role of heterozygosity for CYP21 in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;13:1315-1317.
71. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-3488.
72. Hogeveen KN, Cousin R, Pugeat M, Human sex hormonebinding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109: 973-981.
73. San Milian JL, Sancho J, Calvo RM, Role of the pentanucleotide polymorphism in the promoter of the CYP17 gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 2001; 75: 797-802.
74. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 446-449.
75. Korhonen S, Rompanen EL, Hiltunen M, Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinol* 2002;16: 271-274.
76. Tong Y, Liao WX, Roy AC, Association of Acd polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2000; 74: 1233-1236.
77. Conway GS, Conway E, Walker C, Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 51: 97-99.

78. 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.
79. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
80. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov; 91(11): 4237-45.
81. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-38.
82. Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive endocrinology: physiology and clinical management*. Philadelphia: W. B. Saunders. 1986; 45: 462.
83. Kauppinen-Makalin Polycystic ovary disease COG 1990; 33: 3.
84. Goldzieher JW. Polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 371.
85. Azziz R, Sanchez LA, Kochenhauer ES, Morance, Lazenby J, Spethens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women :experience with over 1000 consecutive patients, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453.
86. Horton R. Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl* 1992;13:23
87. Ferrimann D, Gallway JD. Clinical assesment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440.
88. Poretsky L, On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr Rev* 1991; 12: 3.
89. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmaj E, Schneider G, Ertel N, Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70:473.
90. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults, *New Engl J Med* 1990; 322:229.

91. Must A, Jacques PF, Dallal GE, Bajema CJ, Dietz WH, Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a follow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935, *New Engl J Med* 1992; 327:1350.
92. Grodstein F, Goldman , MB and Cramer, DW. Body mass index and ovulatory infertility. *Epidemiology* 1994; 5: 247-50.
93. Legro RS, Dodson N'C, Dunaif A. PGOS: a resent of reproductive age glucose intolerance poorly detected by fasting blood glucose levels . *Proceeding of the Endocrine Society 80th Annual Meeting , New Orleans . 1998; 24-28.*
94. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-125.
95. Balen AH, Tan SL, Jacobs HSWY. Hypersecretion of luteinising hormone : a significant cause of infertility and miscarriage. *BJOG* 1993; 1082-1085.
96. Curry TE, Dean DD., Sanders SL . The role of ovary proteases and their inhibitors in ovulation. *Steroids* 1989; 54: 501-521
97. Franks S, Polycystic ovary syndrome , *NEJM* 1995; 333: 853.
98. Baird DT. Induction of ovulation cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4: 639-650.
99. Hornnes P. Recombinant human follicle stimulating hormone treatment leads to normal follicular growth , estradiol secretion and pregnancy in a World Health Organization GroupII anovulatory woman . *Fertil Steril* ,993; 60: 724-726
100. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9.
101. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
102. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease:a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.

103. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3287-90.
104. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3871-5.
105. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 505-10.
106. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810-2.
107. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-6.
108. Dixon JE, Rodin A, Murby B, Chapman , MG and Fogelman I. Bone mass in hirsute wome with androgen excess. *Clinical Endocrinology (oxf.)* 1989; 30: 271-8.
109. Lago F, Dieguez C, Gomez Reino J, Gualillo O, Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007; 3: 716–724.
110. Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M.X., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Hinuma, S., Kitada, C. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
111. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, Lawrie KW, Hervieu G, Riley G, Bolaky JE, Herrity NC, Murdock P, Darker JG Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84:1162–117.
112. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25–35.
113. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.

114. Hosoya, M., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Fujii, R., Habata, Y., Hinuma, S., Kitada, C., Honda, S., Kurokawa, T., Onda, H., Nishimura, O., and Fujino, M. Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem* 2000; 275: 21061-21067.
115. Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., Nishizawa, N., Kitada, C., Onda, H., Nishimura, O., and Fujino, M. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1538: 162-171.
116. Lee DK, Saldivia VR, Nguyen T, Modification of the terminal residue of apelin-13 antagonizes its hypotensive action. *Endocrinology* 2005; 146: 231–36.
117. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP, Immunocytochemical localization of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005; 126: 233–40.
118. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H, Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett* 1996; 219: 119–22.
119. Choe H, Farzan M, Konkel M, The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72: 6113–18.
120. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006; 296: 177–189.
121. Alan G. Japp, Nicholas L. Cruden, David A.B. Amer, Vivienne K.Y. Li, Ewan B. Goudie, Neil R. Johnston, Sushma Sharma, Ilene Neilson, David J. Webb, Ian L. Megson, Andrew D. Flapan, and David E. Newby Vascular Effects of Apelin In Vivo in Man. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52; 908-913.
122. Cheng X, Cheng XS, Pang CC, Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171–75.

123. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 26274–79.
124. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP, Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255–60.
125. Kagiya S, Fukuhara M, Matsumura K, Central and peripheral cardiovascular actions of apelin in conscious rats. *Regul Pept* 2005; 125: 55–9
126. Kasai A, Shintani N, Oda M, Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 395–400.
127. Kojima, Yoko; Quertermous, Thomas, Apelin-APJ Signaling in Retinal Angiogenesis *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008; 28: 1717–1722.
128. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: 187–93.
129. Ashley EA, Powers J, Chen M, The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 73–82.
130. Chen MM, Ashley EA, Deng DX, Novel role for the potent endogenous inotrope apelin in human cardiac dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1432–39.
131. Foldes G, Horkay F, Szokodi, Circulating and cardiac levels of apelin, the novel ligand of the orphan receptor APJ, in patients with heart failure. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 308: 480–85.
132. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ, Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002; 327: 193–197.
133. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem* 2001; 77: 1085–96.
134. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10464–69.
135. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Vasopressin: a new target for

the treatment of heart failure. *Am Heart J* 2003; 146: 9–18.

136. Reaux-Le Goazigo A, Morinville A, Burlet A, Dehydration-induced cross-regulation of apelin and vasopressin immunoreactivity levels in magnocellular hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2004; 145: 4392–400.

137. Wei L, Hou X, Tatemoto K, Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 122: 46-51.

138. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7–13.

139. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL, Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353: 1–4.

140. O'Shea M, Hansen MJ, Tatemoto K, Morris MJ, Inhibitory effect of apelin-12 on nocturnal food intake in the rat. *Nutr Neurosci* 2003; 6: 163–67.

141. Sorhede Winzell M, Magnusson C, Ahren B, The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept* 2005; 131: 12–17.

142. Tasci I, Dogru T, Naharci I, Erdem G, Yilmaz MI, Sonmez A, Bingol N, Kilic S, Bingol S, Erikci S. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007 Jul; 115(7): 428-32.

143. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008 May; 116(5): 289-92.

144. Li L, Yang G, Li Q, Tang Y, Yang M, Yang H. Changes and relations of circulating visfatin, apelin, and resistin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2006; 114: 544 – 548.

145. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, Zhang N, Sun J, Yang J. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009 Dec; 32(12): e150.

146. Tasci I, Erdem G, Ozgur G, Tapan S, Dogru T, Genc H, Acikel C, Ozgurtas T, Sonmez A.: LDL-cholesterol lowering increases plasma apelin in isolated hypercholesterolemia, *Atherosclerosis* 2009 May; 204(1): 222-8.

147. Sonmez A, Celebi G, Erdem G, Tapan S, Genc H, Tasci I, Ercin CN, Dogru T, Kilic S, Uckaya G, Yilmaz MI, Erbil MK, Kutlu M, Plasma Apelin and ADMA Levels in Patients with Essential Hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2010 (Basımda)
148. Oktenli C, Ozgurtas T, Dede M, Sanisoglu YS, Yenen MC, Yesilova Z, Kenar L, Kurt YG, Baser I, Smith J, Cianflone K Metformin decreases circulating acylation-stimulating protein levels in polycystic ovary syndrome., *Gynecol Endocrinol* 2007 Dec; 23(12): 710-5.
149. Ozgurtas T, Oktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoglu SY, Yesilova Z, Yenen MC, Erbil MK, Baser I. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis* 2008 Oct; 200(2): 336-44.
150. Bhattacharya SM. Insulin resistance and overweight-obese women with polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol* 2009 Nov 11.
151. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009; 26(4): 163-70.
152. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus *Jama* 2001; 286: 2421-6.
153. Grundy SM , Benjamin IJ , Burke GL , Chait A , Eckel RH , Howard BV .Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association *Circulation* 1999;100: 1134 – 1146.
154. Reusch J, Boris B, Draznin BB. Atherosclerosis in diabetes and insulin resistance . *Diabetes Obes Metab* 2007; 9: 455 – 463.
155. Schinner S , Scherbaum WA , Bornstein SR , Barthel A . Molecular mechanisms of insulin resistance . *Diabet Med* 2005; 22: 674 – 682.
156. Gaal LF Van , Mertens IL , Block CE De . Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease . *Nature* 2006; 444: 875 – 880.
157. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells . *Regul Pept* 2004; 118: 119 – 125.

158. Saint-Geniez M, Masri B, Malecaze F, Knibiehler B, Audigier Y 2002 Expression of the murine msr/apj receptor and its ligand apelin is up regulated during formation of the retinal vessels. *Mech Dev* 2002; 110: 183–186.
159. Sorli SC, Le Gonidec S, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin is a potent activator of tumour neoangiogenesis. *Oncogene* 2007; 26: 7692–9 .
160. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Requirement of apelin–apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 1705–12.
161. Goetze JP, Rehfeld JF, Carlsen J, Apelin: a new plasma marker of cardiopulmonary disease. *Regul Pept* 2006; 133: 134–8.
162. Codognotto M, Piccoli A, Zaninotto M, Evidence for decreased circulating apelin beyond heart involvement in uremic cardiomyopathy. *Am J Nephrol* 2007; 27: 1–6.
163. Yue P, Jin H, Aillaud-Manzanera M, Deng AC, Azuma J, Asagami T, Kundu RK, Reaven GM, Quertermous T, Tsao PS.: Apelin is necessary for the maintenance of insulin sensitivity.,*Am J Physiol Endocrinol Metab.*2009Oct 27.
164. Dray C, Knauf C, Daviaud D, Waget A, Boucher J, Buleon M, Cani PD,Attane C, Guigne C, Carpenne C, Burcelin R, Castan-Laurell I, and Valet P. Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab* 2008; 8: 437-445.
165. Higuchi K, Masaki T, Gotoh K, Chiba S, Katsuragi I, Tanaka K, Kakuma T, and Yoshimatsu H. Apelin, an APJ receptor ligand, regulates body adiposity and favors the messenger ribonucleic acid expression of uncoupling proteins in mice. *Endocrinology* 2007; 148: 2690-2697.
166. Sieminska L, Marek B, Kos-Kudla B, Niedziolka D, Kajdaniuk D, Nowak M, Glogowska-Szelag J. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relation to clinical, metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest* 2004 Jun; 27(6): 528-34.
167. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Kaliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1790.

168. Gülçelik NE, Aral Y, Serter R, Demir Y, Culha C. Adiponektin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(9): 511-515.
169. Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 2004; 61(6): 738-746.
170. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes : close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1930-1935.
171. Otto B, Spranger J, Benoit SC, Clegg DJ & Tschop MH. The many faces of ghrelin: new perspectives for nutrition research? *British Journal of Nutrition* 2005; 93: 765–771.
172. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, Lombardi G & Lobo RA. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 2005; 152: 389–394.
173. Poykko SM, Kellokoski E, Horkko S, Kauma H, Kesaniemi YA & Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type-2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2546–2553.
174. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science.* 1995; 269: 546–548.
175. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell.* 1996; 87:377–389.
176. Mantzoros CS. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Annals of Internal Medicine* 1999; 130:671–680.
177. Mantzoros CS, Dunaif A & Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1687–1691.
178. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL & Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *European Journal of Endocrinology* 2003; 149: 331–335.
179. Shetty GK, Economides PA, Horton ES, Mantzoros CS & Veves A. Circulating adiponectin and resistin levels in relation to metabolic factors,

inflammatory markers, and vascular reactivity in diabetic patients and subjects at risk for diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2450–2457.

180. Munir I, Yen HW, Baruth T, Tarkowski R, Azziz R, Magoffin DA & Jakimiuk AJ. Resistin stimulation of 17 α -hydroxylase activity in ovarian theca cells in vitro: relevance to polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005 8:4852–4857.

181. Dahlgren E, Janson O, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.

182. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Plasma concentration of C-reactive protein and the risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 1998; 97: 425-428.

183. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risks of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-733.

184. C.C. Kelly, H. Lyall, J.R. Petrie, Low grade chronic inflammation in with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-2455.

185. Bickerton A.S, Clark N , Meeking D, Cardiovascular risk in women with PCOS . *J Clin Patol* 2005; 58(2): 151-4.

186. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol. Metabol* 2004; 89(5): 2160-5.

187. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15 : 785-789.

188. Carmina E, Lobo RA. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. *Am J Med* 2001; 111: 602-606.

189. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 946-951.

190. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in

women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4649-4654.

191. Orio F Jr, Palomba S, Di Biase S, Homocysteine levels and C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 673-679.

192. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-4673.

193. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2108-2116.

194. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-1415.

195. Slowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Wierzbicki M, Srzednicki M, Stopinska-Gluszak U, Zgliczynski W, Soszynski P, Chotkowska E, Bednarska M, Sadowaki Z. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in non-obese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 569-575