

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARIN ANGIOPOETİN-LIKE PROTEİN 4, NÖROPEPTİD Y, VE
OMENTİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meryem GÜNEŞ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Neslihan BUKAN

ANKARA

Haziran 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARIN ANGIOPOETİN-LIKE PROTEİN 4, NÖROPEPTİD Y, VE
OMENTİN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Meryem GÜNEŞ

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Neslihan BUKAN

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi
(01/2010-134No'lu Proje) tarafından desteklenmiştir.

ANKARA

Haziran 2011

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde yürütölmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27.06.2011

Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı

Doç. Dr. Müjde AKTÜRK
Gazi Üniversitesi

Doç.Dr. Neslihan BUKAN
Gazi Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	IV
GRAFİKLER LİSTESİ.....	VIII
TABLolar LİSTESİ.....	IX
KISALTMALAR.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)	4
2.1.1 Tanım:.....	4
2.1.2 Tarihçe:.....	4
2.1.4 Prevalans:.....	8
2.1.5 Familyal Görüş:	9
2.1.6 Klinik Bulgular:	10
2.1.7 Etyopatogenezi:.....	11
2.2. OBEZİTE	24
2.2.1. Tanımı:.....	25
2.2.3. Obezitenin Prevalansı:	25
2.2.4. Obezitenin Sınıflandırılması:	26
2.3.ENERJİ DÜZENLENMESİNDE PEPTİDLERİN ROLÜ	27
2.4. NÖROPEPTİD Y (NPY)	29
2.5. OMENTİN-1.....	35
2.6. ANGIOPOİETİN BENZERİ PROTEİN- 4 (Angptl-4)	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi:	39

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:.....	40
3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri:	41
3.1.3. Kan Alma ve Serum Hazırlama:	41
3.2. Deneyler:	41
3.3. Çalışmada Uygulanan Yöntemler:.....	42
3.3.1. NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 Düzeyinin Ölçülmesi:.....	42
3.4. Sonuçların Hesaplanması:.....	44
3.4.1. NPY Sonuçlarının Hesaplanması:	44
3.4.2. Omentin-1 Sonuçlarının Hesaplanması:	44
3.4.3. Angptl-4 Sonuçlarının Hesaplanması:	45
3.5. Verilerin Analizi:	46
4. BULGULAR	47
4.1. Grup I, Grup II, Grup III Hastalarının NPY, Omentin-1, Angptl-4, VKİ, Hormon ve Lipit profilleri, HOMA-R Değerleri:.....	47
4.1.1 NPY:	52
4.1.2. Omentin-1:.....	53
4.1.3. Angptl-4:	54
4.1.4. Serbest Testosteron:	55
4.1.5. Total Testosteron:	56
4.1.6. Ferriman – Galwey Skorları:.....	57
4.1.7. LH:	58
4.1.8. SHBG:.....	59
4.1.9 Estradiol:.....	60
4.1.10. DHEA-SO ₄ :	61
4.1.11. Androstenedion:	62
4.1.12. HOMA – IR:.....	63

4.1.13. Trigliserit:.....	64
4.1.14. LDL-K:.....	65
4.1.15. HDL-K:	66
4.1.16. VKİ:.....	67
4.1.17. Bel Çevresi:.....	68
9. KAYNAKLAR.....	80
10. TEŞEKKÜR	98
11.ÖZGEÇMİŞ.....	100

ŞEKİLLER LİSTESİ

- ŞEKİL 1.** PKOS GELİŞİMİNDE EGZAJERE ADRENARJ. DHEA: DEHİDROEPIANDROSTERON, DHEAS: DEHİDROEPIANDROSTERONSÜLFAT, A: ANDROSTENODİON, IGF: İNSÜLİN LİKE GROWTH FACTOR. 14
- ŞEKİL 2.** SEKS STEROİDİ BIOSENTEZİ. 3 BETA HSD: 3 BETA HİDROKSİSTEROİD DEHİDROGENAZ, 17 KSR:17 KETOSTEROİD REDÜKTAZ, SCC: SİDE CHAİN CLEAVAGE. 16
- ŞEKİL 3.** OBEZİTE SINIFLANDIRILMASI. 27
- ŞEKİL 4.** FARKLI BÖLGELERDE HİRSUTİZMİN SINIFLANDIRILMASI. 0: TERMİNAL KİL, 4: YAYGIN TERMİNAL KİL, 8 VE ÜZERİ SKORLARDA HASTA HİRSUTİZMLİ KABUL EDİLİR¹⁴⁷. 40

GRAFİKLER LİSTESİ

GRAFİK 1. NPY KONSANTRASYONUN STANDART EĞRİSİ	44
GRAFİK 2. OMENTİN-1 KONSANTRASYONUNUN STANDART EĞRİSİ	45
GRAFİK 3. ANGPTL-4 KONSANTRASYONUN STANDART EĞRİSİ	46
GRAFİK 4. GRUP I, II VE III NPY SEVİYELERİ	52
GRAFİK 5. GRUP I, II VE III OMENTİN -1 SEVİYELERİ	53
GRAFİK 6. GRUP I, II VE III ANGPTL-4 SEVİYELERİ	54
GRAFİK 7. GRUP I, II VE III SERBEST TESTOSTERON DEĞERLERİ	55
GRAFİK 8. GRUP I, II VE III TOTAL TESTOSTERON DEĞERLERİ	56
GRAFİK 9. GRUP I, II VE III F- G SCORE DEĞERLERİ	57
GRAFİK 10. GRUP I, II VE III LH DEĞERLERİ	58
GRAFİK 11. GRUP I, II VE III SHBG DEĞERLERİ	59
GRAFİK 12. GRUP I, II VE III ESTRADİOL DEĞERLERİ	60
GRAFİK 13. GRUP I, II VE III DHEA-S DEĞERLERİ	61
GRAFİK 14. GRUP I, II VE III ANDROSTENEDİON DEĞERLERİ	62
GRAFİK 15. GRUP I, II VE III HOMA-IR DEĞERLERİ	63
GRAFİK 16. GRUP I, II VE III TG DEĞERLERİ	64
GRAFİK 17. GRUP I, II VE III LDL-C DEĞERLERİ	65
GRAFİK 18. GRUP I, II VE III HDL-C DEĞERLERİ	66
GRAFİK 19. GRUP I, II VE III VKİ DEĞERLERİ	67
GRAFİK 20. GRUP I, II VE III BEL ÇEVRESİ DEĞERLERİ	68

TABLolar LİSTESİ

TABLO 1. PKOS İÇİN TANI KRİTERLERİ.....	6
TABLO 2 PKOS'DA ENDOKRİN BOZUKLUKLAR, BELİRTİLER VE BULGULAR.....	8
TABLO 3. PKOS'LU OLGULARDA İNSÜLİN DİRENCİ OLASILIĞINI GÖSTEREN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL BULGULAR:⁴².....	18
TABLO 4. TÜM GRUPLAR İÇİN ORTALAMA DEĞERLER.....	48
TABLO 5. GRUP I VE GRUP II İÇİN ORTALAMA DEĞERLER.....	49
TABLO 6. GRUP I VE GRUP III İÇİN ORTALAMA DEĞERLER.....	50
TABLO 7. GRUP II VE GRUP III İÇİN ORTALAMA DEĞERLER.....	51

KISALTMALAR

A

ACTH: Adrenokortikotrop Hormon

AES : The Androgen Excess Society

AgRP: Aguti ilişkili protein

AMP: Active protein

AMPK: Active protein kinaz

Angptl-4: Angiopoietin benzeri protein - 4

ARC: Arkuat Nukleus

B

BAP: Bilimsel Araştırma Projeleri

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

BKİ : Beden kitle indeksi

C

CART: Kokain ve amfetaminin düzenlediği transkript

CRF -

D

DM : Diabetes Mellitus

DHT: Dihidrotestosteron

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-S: Dehidroepiandrosteronsülfat

E

FSH: Follikül Stimüle Hormone

G

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

GH: Growth Hormone

GLUT-4: Glucose Transporter Type 4

H

HSD:

HDL: High Densty Lipoprotein

HOMA: The Homeastasis Model Assesment

HOMA-IR: The homeastasis model assesment- Insulin Resistance

I

IGFBP-I :Insulin Growth Factor Binding Protein I

IGF: Insulin Growth Factor

IVGTT: The Intravenous Glucose Tolerance Test

IGF-I: Insulin Growth Factor I

L

LH: Luteinizing Hormone

LPL: Lipoprotein Lipase

M

MC-3R: Melanocortin – 3R

MC-4R: Melanocortin -4R

MCH: Melanin- Concentrating Hormone

mRNA: Messenger RNA

N

NIH/NICHHD: National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development

NIDDM: Non-independent Diabetes Mellitus

NPY: Neuropeptide Y

O

OD: Ocular Dominant

P

PKOS: Polycystic Ovary Syndrome

PKO: Polycystic Ovary

PRL: Prolactin

PeV: Paraventricular Nucleus

PVN: Paraventricular Nucleus

PCR: Polymerase Chain Reaction

PYY: Peptide YY

PP: Pancreatic Polypeptide

S

SHBG: Sex Hormone Binding Protein

SON: Supraoptic Nucleus

I

TSH: Troid Stimule Hormone

TG: Trigliserid

TURDEP: Turkish Diabetes Epidemiology Study

U

USG: Ultrasonografi

V

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

W

WHR: Waist Hip Ratio

Q

QUICKI: The quantitative insulin-sensitivity check in

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) dogurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterizedir. İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülinemi PKOS'un önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'ta görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır. Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz. PKOS'ta glukoz intoleransı gelişmesinde başlıca risk faktörleri yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yağ dağılımı, ailede diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelisme hızı daha da artmıştır.

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir.

Nöropeptid Y (NPY) ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilmiştir. Yapıca ve immunolojik olarak pankreatik polipeptide benzer, 36 aminoasitten oluşur ve pankreatik polipeptid ailesine aittir. NPY yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. NPY 'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı birçok çalışmada, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir. Hipotalamik NPY'

nin besin alımı üzerindeki etkisinden başka, yağ dokusu üzerinde de etkisi vardır. Manipulatif olarak endojen NPY baskılandığında spontan beslenmenin de baskılandığı görülmüştür.

Perilipin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olan Omentinin Omentin-1 ve Omentin-2 olmak üzere 2 omentin geni tanımlanmıştır. Omentin-1 in major sirküle edildiği gösterilmiştir. Protein sekans analizleri omentin mRNA sının 313 aminoasitlik bir proteini kodladığını göstermiştir. Bu aminoasid yapı sekretuar sinyal sekansı ve fibrinojen ile ilişkili bir parçadan oluşmaktadır. Omentin-1, insan omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle eden yeni bir adipokindir.

Angioprotein benzeri protein-4 (Angptl-4) angiotensin benzeri protein ailesinin bir üyesidir. Farklı besinsel seviyelerde TG seviyesini regüle etmektedir ve bununla beraber LPL inhibisyonunu sağlayarak lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. Açlıkta ve besin sınırlamasında karaciğer, adipoz doku ve plazma Angptl-4 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Karaciğer adipoz doku ve plazmada Angptl- 4 seviyesinin besin alımıyla düştüğü gözlenmiştir. Aynı zamanda Angptl- 4' ün iştah davranışında ve vücut ağırlığı metabolizmasını düzenlemede rol aldığı gösterilmiştir.

Tüm bu parametrelerin vücut ağırlığı ve/veya iştahı regüle ettiği göz önünde bulundurulduğunda henüz tam olarak aydınlatılamamış olan obezite ve PKOS patogenezinde önemli rol oynadığı düşünülebilir.

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğine başvuran PKOS ve obezite tanısı konulmuş ve yaşları 18-45 arasında değişen 17 gönüllü hasta ile ve yine PKOS tanısı almış fakat obezitesi olmayan 32 gönüllü hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmada rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş dondurulmuş kan örneklerinden serum NPY, Omentin-1, Angptl-4 ölçümleri yapılmıştır.

Çalışmada yer alan gönüllü sağlıklı kontrolün ve hastaların; lipit, hormon, HOMA-IR, VKİ ve bel çevresi ölçümleri ile besin alımında ve vücut ağırlığının kontrolünde etkisi olan NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 seviyelerini karşılaştırarak çalışılan parametrelerin PKOS ve obezitede etkinliği araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

2.1.1 Tanım:

Polikistik over sendromu (PKOS), merkezi sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bezler ve ektraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır.¹

2.1.2 Tarihçe:

İlk kez 1921 yılında Fransız doktorlar Achard ve Thiers sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir.² Ancak PKOS, ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından obezite, hirsutismus, infertilite ve polikistik over morfolojisi olan bir kadında tanımlanmıştır.³ İlk biyokimyasal bozukluk, 1950'lerin ortalarında üriner Luteinize edici hormon (LH)' da artış olarak bildirilmiştir. Hemen arkasından artmış androjen üretimi sendromun kardinal bulgusu olarak bildirilmiştir.^{4, 5, 6} 1970 ve 1980'lerde yükselmiş LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980' yıllarda LH ve Folikül uyarıcı hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiğinde ortaya konmuştur.⁷ Son yıllarda real-time ultrasondan iyi bir tanı aracı olarak faydalanılmaktadır. Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg (1981) ilk PKOS'un ultrasonik tanımlamasını rapor etmişlerdir. Günümüzde PKOS'un tanısında ultrason "gold standard" olarak değerlendirilmektedir.

2.1.3 Tanı:

PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak genel olarak 1990 National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferansı'nda PKOS açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovülasyon olarak tanımlanmıştır.⁸ Yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 yılındaki NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile sendrom tanısının konulması önerilmiştir (Tablo 1).⁹

Ancak The Androgen Excess Society (AES)' nin 2006 yılında yayınladığı bir konsensus raporunda 1990 NIH kriterlerinin modifiye edilerek kullanılması önerilmektedir. Burada NIH kriterlerinde olduğu gibi hiperandrojenizm PKOS için olmazsa olmaz kabul edilmektedir. Polikistik over (PKO) görüntüsü ise ovaryan disfonksiyon grubu içinde değerlendirilmekte ve hiperandrojenizm olmadan PKOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 2).¹⁰

1990 NIH tanı kriterleri

- Kronik anovülasyon
 - Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
 - Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
-

2003 Rotterdam tanı kriterleri*

- Oligo-anovülasyon
-

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- Polikistik over görüntüsü (PKO)

2006 Androgen Excess Society Rehberi

- Hiperandrojenizm
 - Ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PKO görüntüsü)
 - Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
-

Tablo 1. PKOS için tanı kriterleri.

* Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca androjen fazlalığı yapan diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

Görüldüğü üzere yukarıdaki tanımlamalarda hiperandrojenemi ve kronik anovulasyon önemli tanı kriterleridir. Hiperandrojenemi, serum total veya serbest testosteron düzeyinin normalin 2 standart sapma üzerinde olması, kronik anovulasyon ise bunun klinik bir yansıması olan yılda 6 veya daha az vajinal kanama epizodu olması durumu olarak kabul edilmektedir. Bu iki komponentin varlığında ve ovaryan hipertekozis, konjenital veya edinsel adrenal hiperplaziler, Cushing sendromu ve androjen salgılayan over ve adrenal neoplaziler gibi diğer hiperandrojenemi nedenlerinin ekarte edilmesi ile PKOS tanısı konulması genel olarak kabul edilmektedir.¹¹ Over morfolojisi PKOS tanısı konulmasında mutlaka gereken bir kriter değildir. Polikistik over morfolojisi, en az 8 adet 10 mm. küçük subkapsüler folikül kisti ve ovaryan stromada genişleme şeklinde tanımlanır. Ancak, PKOS'lu olguların sadece %30-40'ında saptanabilmektedir.¹² PKOS'lu olgularda endokrinolojik bozukluklar; artmış ovaryan ve adrenal androjenler, gonadotropin düzey bozukluğu, göreceli artmış östrojen düzeyi (özellikle östron), azalmış Sex hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyi ve sıklıkla artmış Prolaktin (PRL) ve insülin düzeylerini kapsar.¹³ Bu değişiklikler, tablo 2' de özetlenmiştir.

1- Hormon profili

- Artmış LH/FSH oranı
- Artmış androjen düzeyi
- Normal ya da yüksek östrojen düzeyi
- Normal ya da yüksek PRL düzeyi
- Azalmış SHBG düzeyi
- Azalmış IGFBP-I düzeyi
- Hiperinsülinemi

2- Hiperandrojenizm

- Akne
- Hirsutizm
- Sebore
- Alopesi
- Akantozis nigrikans

3- Reprodüktif bozukluklar

- Menstrüel bozukluk
- Anovulasyon
- İnfertilite
- Düşük
- Gestasyonel DM
- Preeklampsi

4- Metabolik bozukluklar

- Obezite
- Disfibrinoliz
- Dislipidemi
- DM
- Hipertansiyon

- Kardiyovasküler hastalık
-

Tablo 2 PKOS'da endokrin bozukluklar, belirtiler ve bulgular.

2.1.4 Prevalans:

Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 5- 10' unda PKOS'u bulunmaktadır. Bu hastaların % 50- 65' inde obezite, % 35- 45' inde insülin direnci ve % 7- 10' unda insülininden bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur.^{14, 15}

Yapılan bir çalışmada, endokrin polikliniğine başvuran 175 hasta değerlendirilmiş, oligomenoresi olan hastaların % 75' inde, amenoresi olan hastaların ise % 30' unda ultrasonografik olarak polikistik over görünümü saptanmıştır. Bu kadınların % 60' ında hirsutizm mevcut olup, hastaların % 90' ında ise LH ve/veya serum androjen değerleri yüksek bulunmuştur.¹⁶ Bu çalışmayla uyum gösteren başka bir çalışmada ise, ultrasonografik kriterler yerine klinik ve biyokimyasal bulgular ile PKOS tanısı konfirme edilmiştir. Çalışmada oligomenoresi olan hastaların % 90' ında, amenoresi olan hastaların % 37' sinde, genel olarak da anovulatuvar infertilitesi olan hastaların % 73' ünde PKOS saptanmıştır. Bu çalışmada da ultrasonografik bulgular; klinik ve biyokimyasal kriterlerle anlamlı bir uyumluluk göstermiştir.¹⁷ Bunların yanı sıra; hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da ultrasonografik olarak polikistik over (PKO) sık görülmektedir. Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan (düzenli menstruasyon), hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve USG' de PKO saptanan hastaları PKOS' lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır.¹⁸ Anovulasyonu olan bir

hasta grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir. Dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG' de PKO saptanan hastaları PKOS' nun bir varyantı olarak kabul etmek mümkündür. Hiç bir jinekolojik yakınması olmayan 257 gönüllü kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kadınların % 22' sinde ultrasonografik olarak PKO saptanmış; ultrasonografik, klinik ve biyokimyasal bulgular arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Adet düzensizliği, USG' de PKO saptanan kadınların % 75' inde saptanırken, overleri normal olan kadınların ise sadece % 1' inde saptanmıştır. Bu çalışmada genel olarak USG' de PKO saptanan kadınların yaklaşık % 94' ünde, PKOS göstergesi olan en az bir semptom veya bulgu saptanmıştır.¹⁹

PKOS'un tahmini sıklığı, çalışması yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmesine göre değişebilir. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi, sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir.²⁰ Daha da ötesi PKOS'lu kadınların az bir kısmında ultrasonografi ile takipte normal folikül gelişimi düzenli ovulasyon olduğu görülmüştür.²¹ Sonuç olarak, tanı için polikistik overin tespiti klinik olarak uygun görülmektedir. Bununla birlikte, polikistik overlerin morfogenezi hastalığın yegane şartı değildir.

2.1.5 Familyal Görüş:

PKOS'un ailevi olabileceği bildirilmiştir.²² Hiperandrojenizm, anovulasyon ve polikistik overlerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç araştırmada PKOS'un birinci derece akrabalar arasındaki sıklığı araştırılmış ve sonunda etkilenmiş kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin normal kontrol kadınlarındakinden yüksek

olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinin %22'sinde de PKOS, %24'ünde hiperandrojenemi bulunmuştur. PKOS'lu kadınların analizinde ise kız kardeşlerin %66'sında, annelerin %52'sinde sendrom belirlenmiştir ki, bu oranların kontrol ailesinde görülenden önemli oranda yüksek olduğu bildirilmiştir.²³

Sonuç olarak yapılan diğer çalışmalar da değerlendirildiğinde PKOS'lu kadınların birinci derece akrabaları PKOS için anlamlı ölçüde risk altındadır. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini desteklemektedir.

2.1.6 Klinik Bulgular:

Hiperandrojenemik kadınların öykülerinde, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir, ve oligo-amenore şeklinde kliniğe yansır. Oligo-amenore görülme oranı %80'ler civarındadır. Buna rağmen %20 hastada düzenli adetler görülebilmektedir. Vakaların %30'unda ise ciddi disfonksiyonel uterus kanama meydana gelebilmektedir. Bu hastalarda androstenedion'un artmış periferik aromatisasyonundan dolayı, artmış endometrial hiperplazi ve endometrium kanser riski mevcuttur.^{6, 7, 24}

PKOS'da hirsutizm %70 oranında görülür. Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin artmış androjen duyarlılığı mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha sık görülür. PKOS'lu hastaların %30'unda kistik akne, %10'unda alopesi görülmektedir.^{6, 25}

PKOS'da %50 oranında android tipte obezite görülür. Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir. Obez PKOS'lularda genelde insülin yüksekliği, LH, SHBG, insülin benzeri

büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) düşüklüğü tespit edilmektedir.^{6, 26}

PKOS'lu olguların %40-70'inde infertilite problemi mevcuttur. Buradaki primer defekt anovülasyondur. Ayrıca artmış LH seviyelerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, artmış spontan abortus oranı mevcuttur.^{6, 27}

PKOS' da %10 oranında galaktore görülür, hipreprolaktinemi ile beraber seyreden Glukoz toleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de Archard'ın sakallı, diabetik bir kadın sunması ile gösterilmiştir. Günümüzde PKO ile insülin rezistansı arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Bu hastalarda akantozis nigrikans da sık görülür. İnsülin direnci daha çok obez PKOS' lularda tespit edilir. Bu hastalarda, 40'lı yaşlarında %20-40 oranında tip-I diabet gelişmektedir.^{6, 28, 29}

2.1.7 Etyopatogenez:

PKOS, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, insülin direnci ve buna bağlı kompensatuvar hiperinsülinemi rol oynamaktadır.³⁰ Bazı araştırmacılar, PKOS etyopatogenezinde insülin direncini, diğerleri ise hiperandrojenizmi anahtar neden olarak düşünmektedirler. Azziz, PKOS'lu olguların çoğunun insülin direnci ve hiperinsülinemiye sahip olmalarına karşın, hastalıkta endokrin bozukluklardan sorumlu anahtar nedenin hiperandrojenizm olduğunu öne sürmektedir.³⁷ Lobo ise hiperandrojenizmin PKOS tanımında önemli olduğunu; ancak tanısal ölçüt olarak kullanılamayacağını ileri sürmektedir.³² PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel hastalık olarak düşünülebilir.

Bu sistemler;

- 1 - Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- Abartılmış adrenarj
- 3- İntraoveryan faktörler
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Genetik faktörler
- 6- Enzimatik defektler

1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:

Normal menstrüel siklusta hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil (dalgalı) salınan gonadotropin serbestleştirici hormon(GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PKOS olgularında, %35 oranında artmış LH seviyeleri ile kendini gösteren anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. Bu artış GnRH puls jeneratörünün maksimal hızda çalışmasına, dolayısıyla hipotalamik bir defekte bağlıdır. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyelerinin neden olduğu overyan androjenlerdeki artış, LH'nin etkisi ile teka hücrelerinde aşırı sentezlenmesi ile açıklanabilir.^{5, 6}

Teka hücreleri, granüloza hücrelerinin bazal membranına difüze olan çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezler. Androjenik prekürsörler FSH etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatisasyonla östron ve östradiol dönüştürülürler (Şekil 1). Normal FSH etkisi ile birlikte aşırı LH mevcudiyeti teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovuluar sikluslarda kronik olarak yükselmiş E2, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığına artırarak LH'nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Çoğu olguda

semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksda GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilmektedir.^{5, 6, 7, 33}

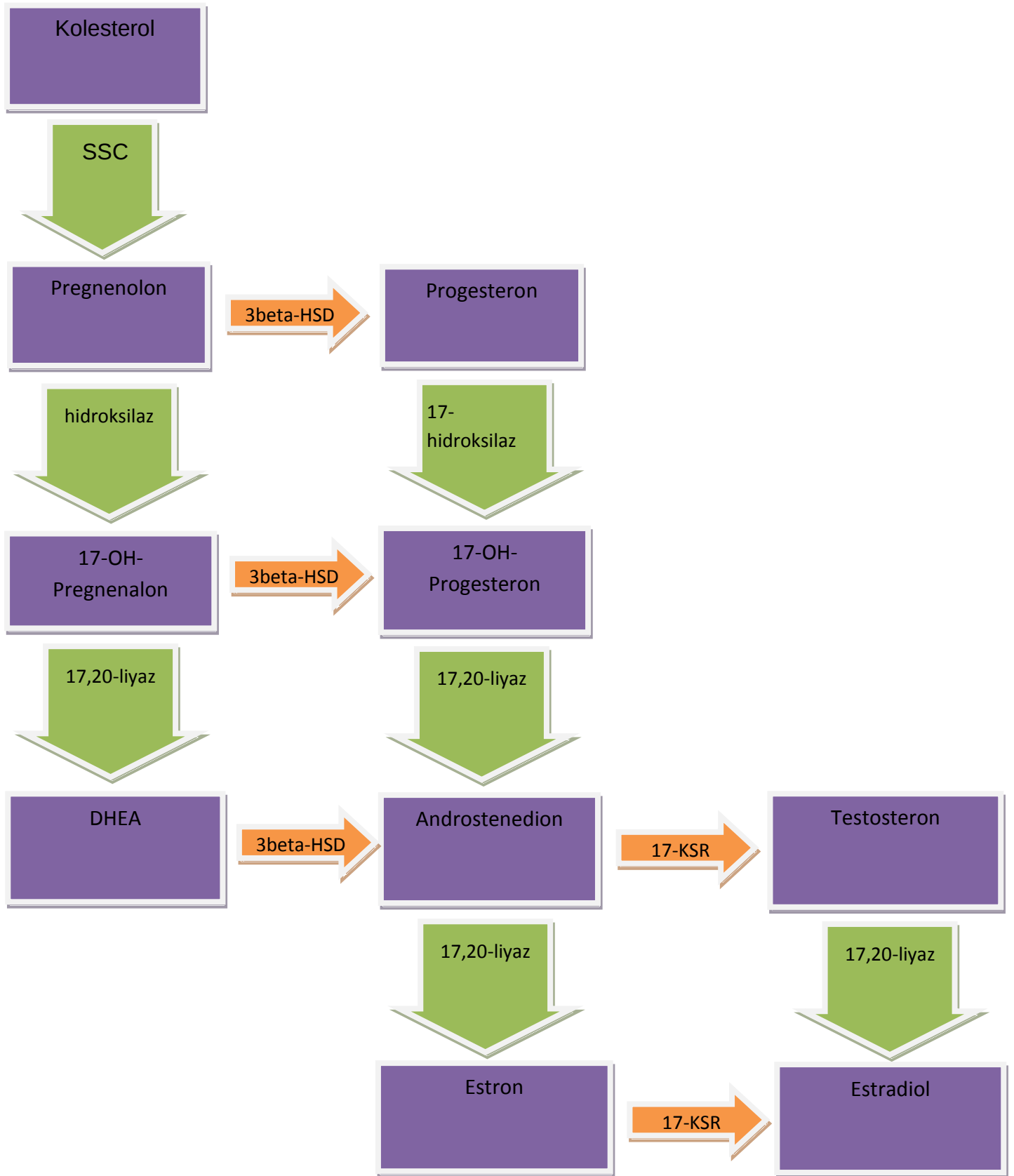
2. Abartılmış Adrenaj:

Yen ve Arkadaşları 1976'da bu sendromun orijininin seksüel menstruasyonun erken dönemlerinde oluşan bir adrenal bozukluk olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bütün androjenik hormonlar ve bunların prekürsörleri PKOS'lu olgularda yükselmiştir. Bunlar potent androjenik steroidleri, 17 beta-hidroksi steroidleri (DHT, testosteron ve delta5-A'diol) ve daha az androjenik ancak önemli prekürsörler olan 17-ketosteroidleri (DHEA, DHEAS ve delta-A'dione) içerir. Ayrıca 17alfa-hidroksiprogesteron konsantrasyonu yükselmiştir.³⁴ Androstenediondan östrona dönüşüm ile de özellikle obez olgularda total östrojen seviyeleri artar (Sekil1).

stimülasyonu adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir. Bu abartılı adrenarjik aktiviteye bağlı, P450 c 17 geniyle kodlanan 17, 20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artarak androjenlerdeki artış oluşur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini arttırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak LH'nin pulstatil salınımı artar. FSH salınımı negatif feedback ile azalır.²

3. İntraoveryan Faktörler:

Androjenler düşük kontranstrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür (Şekil 2) Yüksek androjenik seviyede aromatazasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar. Serbest E2 ve androstenedion' un (A) periferik dönüşümünden oluşan östron' un (E1) negatif feed-back etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lularda FSH'nin tam deprese olamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi overyan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku, LH uyarımı ile A ve Testesteron (T) sentezim artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür folikül atrezi indüklenir. Overlere cerrahi wedge rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyonu yapılarak stromal dokunun azaltılması, normal ovulatuar siklusları geri döndürebilmektedir.¹



Şekil 2. Seks steroidi biosentezi. 3 beta HSD: 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz, 17 KSR:17 ketosteroid redüktaz, SCC: Side Chain Cleavage.

4. İnsülin Direnci:

PKOS'lu olgularda insülin direnci varlığı ve bunun hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir.^{31, 32, 36} İlk defa 1921 yılında Achard ve Thiers hiperandrojenizmle insülin metabolizması arasındaki iliksi saptamış ve “diabetes des femmes a barbe” olarak bu olayı tanımlamışlardır.³⁷ Günümüzden tam 30 yıl önce, genç kadınlarda virilizasyon ile ciddi insülin direnci ilişkisinin saptanması bu bulguyu pekiştirmiş ve PKOS'lu olgularda insülin metabolizmasının daha yoğun olarak araştırılmasına neden olmuştur.³⁸ PKOS'lu olguların yaklaşık %50'si normalden fazla kiloludur. Hem şişman hem de şişman olmayan PKOS'lu olgularda sağlıklı kadınlara göre ağızdan glukoza artmış insülin yanıtı saptanmıştır.^{39,40} Klemp testi, IVGTT ve diğer testlerle PKOS'lu olguların %25-60'ında insülin direnci bulunmuştur. Üniversitemizde yapılan bir çalışmada klemp testi ile ileri derecede insülin direnci %19,3 oranında bulunmuştur.⁴¹ Yapılan çalışmalarda PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini arttırdığı belirtilmektedir. Normalden kilolu PKOS'lu olgulardaki insülin direncinin, PKOS'u olmayan şişman kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiş, bu durum normal kilolu olgularda da saptanmıştır.⁴² PKOS'da insülin direnci olasılığını gösteren bulgular tablo 3' de görülmektedir.

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

Tablo 3. PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular:⁴²

Öglisemik klemp testi, uygulanmasının zor olması nedeniyle ancak deneysel çalışmalarda kullanılmaktadır ve bunların da sayısı azdır. Bu nedenle insülin direncinin saptanmasında değişik yöntemler kullanılmaktadır. Örneğin; açlık glukoz/insülin oranı, HOMA, QUICKI vb. gibi.^{43, 44} HOMA, uygulanmasının kolay olması ve klemp testiyle yakın korelasyon göstermesi nedeniyle bu amaçla sıklıkla kullanılmaktadır.⁴⁴

İnsülin direnci, normal yanıtı sağlamak için gereken insülin düzeyinin normalden fazla olduğu bir durumdur. Bu durum pankreas beta hücrelerinden insülin salgısının artmasına ve kompensatuvar hiperinsülinemiye neden olur. Bu süre içinde hiperinsülinemi, insülin direncinin üzerine çıkarsa kan glukoz düzeyi normal sınırlar içinde kalır. Eğer beta hücrelerinin kompensatuvar yanıtı azalırsa göreceli ya da mutlak insülin yetmezliği ve sonucunda bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) oluşur.¹³

Genel olarak insülin direncinin nedenleri 3 grupta toplanabilir:¹¹

- 1- Anormal hücre salgı ürünleri
 - a) Anormal insülin molekülleri
 - b) Proinsülin-insülin dönüşümünde patoloji
- 2- Dolaşımda insülin antagonistlerinin bulunması
 - a) Kontrinsülinler (insülin karşıtı) hormonlarda artış
 - b) Antiinsülin antikorların varlığı
 - c) Antiinsülin reseptör varlığı

3- Hedef organ defekti

- a) İnsülin reseptör bozukluğu
- b) Reseptör sonrası bozukluk

İnsülin direncinin mekanizması ne olursa olsun PKOS'da insülin direnci, genellikle hiperandrojenizmin ve anovulasyonun ana yapısal nedeni olarak kabul edilmektedir. Burada ilk soru, "insülin dirençli olgularda overler hiperinsülinemiye nasıl duyarlı hale gelmektedir?" olmalıdır. Birinci olasılık, IGF-I reseptörleri aracılığıdır.³⁴ Hiperinsülinemi, PKOS'da overleri doğrudan uyararak ya da dolaylı olarak LH salgısını uyararak androjen üretimini arttırmaktadır. Bununla beraber IGFBP-I yapımını arttırarak, SHBG salgı ve salınımını engelleyerek de bu üretime katkıda bulunmaktadır. İnsülin, adrenal androjen sentezini de arttırabilmektedir.⁴⁵ Diğer yandan hiperandrojenemi hafif düzeyde bir insülin direncine neden olmaktadır. Ancak bu direnç PKOS'a göre daha düşük düzeydedir.⁴⁶

İnsan overleri özgün insülin reseptörüne sahiptir.³⁵ Çeşitli in vitro çalışmalarda insülinin granüloza ve teka hücrelerinde steroid hormon yapımını uyardığı gösterilmiştir.⁴⁷ İnsülinin granüloza hücrelerinde doğrudan etkiyle aromataz etkisini arttırması daha az belirginken, dolaylı etkiyle FSH aracılı östradiol yapımını arttırması daha belirgindir.^{11, 48}

Overlerde hem insülin, hem de insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörleri vardır.⁴⁹ İnsülin, overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-I reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1, LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'nın bağlanma kapasitesini artırır. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir. IGFBP-1 IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin

düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1' in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa aktivitesi artarak, overyan androjen salımını artır.^{5, 50}

İnsülinin teka hücre proliferasyonunu, LH aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, LH reseptör ve over IGF-I reseptör düzeyini arttırdığı gösterilmiştir.^{51, 52, 53, 54, 55}

Dunaif ve Arkadaşları tarafından insülin aksiyonunda bir postreseptör defekt öne sürülmüştür.⁵⁶ Bu çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %50'sinde fibroblastlarda insülin bağlanmasını takiben, azalmış insülin reseptör tirozin otofosforilasyonu gösterilmiştir. PKOS'de insülin reseptöründe artmış serin fosforilasyonu olur.^{57, 58, 59, 60} Normalde insülin bir kez reseptöre bağlanınca spesifik tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşir ve bu da reseptörün intrasitoplazmik kısmının insülin reseptersubstrat-1 gibi diğer hücre içi substratların fosforilasyonuna izin verir. Bu sayede adipoz doku ve iskelet kasında glukoz transporter protein-4 (GLUT-4) aracılığıyla hücre içine glukoz transportu sağlanır. İnsülin reseptörlerindeki tirozin rezidülerinin fosforilasyonu gerçekleşirken, reseptörde serin rezidüsü fosforile olduğunda, bu durum reseptördeki tirozin rezidülerinin fosforile olmasını engeller. Serin fosforilasyonu olursa postreseptör etki inhibe olur; GLUT-4, glukoz tansportu yapamaz.^{61, 62, 63} Bu durumun genetik defektten kaynaklanabileceği düşünülmektedir ve buna neden olabilecek aday genler günümüzde halen araştırma konusudur.

İn vitro çalışmalarda insülinin ovaryan steroid hormon yapımı üzerine etkisinin gösterilmesine karşın, in vivo çalışmalarda bu durum tam olarak gösterilememiştir. İnsülin infüzyonu temeline dayanarak yapılan çalışmalarda, plazma androjen düzeylerinde bazen artma, bazen de azalma gösterilmiştir.^{45, 64, 65, 66} Bu çelişkinin nedeni, çalışmaların kısa

sürekli olması ve birkaç saatlik insülin infüzyonunun insülin aracılı steroid hormon yapımını uyarmada yetersiz kalması olarak açıklanmaktadır.

İnsülin androjen metabolizmasını yalnızca yapım ve salgısını arttırmakla etkilemez. Dolaylı olarak SHBG düzeyini düzenleyerek de etkiler. SHBG düzeyi azaldığında, serbest androjen düzeyi artar. PKOS'lu olgularda SHBG düzeyi azalmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin direnci azaldığında ise SHBG düzeyi artmaktadır^{67, 68}. PKOS'lu olgularda yapılan çeşitli çalışmalarda IGF-I/IGFBP-I oranı belirgin olarak artmış bulunmuştur.^{11,69} Bunun sonucunda, tekal dokuda IGF-I'in kullanılabilirliği artmakta, otokrin ve parakrin etkiyle hiperandrojenizme yol açan bir ko-gonadotropin etkisi göstermektedir. IGF-I, granüloza hücrelerinde östrojen sentezini de uyarmaktadır.⁷⁰ IGF-I bu etkisinin yanında, hipotalamusda GnRH gen regülasyonunu da etkilemekte ve bunun sonucunda bazal ve GnRH tarafından uyarılan gonadotropin salgısını arttırmaktadır.⁷¹

PKOS'da adrenal androjen yapımı da artmaktadır. İnsülin 3-HSD ve 17-HSD aktivitesini uyarmakta ve 17-20-lyase enzim aktivitesini baskılamaktadır. İnsülin overde olduğu gibi sürrenalde de androjen yapımında önemli rol oynamaktadır.¹³

Beta Hücre Disfonksiyonu: PKOS'de beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir.¹² Bu olgularda bazal ve postprandial sekretuar insülin cevabı, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılarak, beta hücre disfonksiyonu ortaya konmuştur.⁷² PKOS'lu olgularda yemek alımını takiben insülin sekresyonundaki artış kaotiktir. Postprandial insülin sekresyonun pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip2 diyabetteki durumla benzerlik gösterir⁷. PKOS'daki yüksek diyabet prevalansının insülin sekresyonundaki defekten kaynaklandığı öne sürülmüştür.⁷³ İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak serum glukoz ve insülin ölçümleri ile elde

edilen hiperbolik ergilerde PKOS'lu olguların bir alt grubunda sekretuar insülin disfonksiyonu görülmüştür. Bu grup özellikle birinci derece akrabalarda diabetes mellitus olan olgulardır.⁷⁴ Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm iliksisinde hangi olayların primer olduğu tartımsa konusu olsa dahi hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncayı destekleyen gözlemler vardır. Ovaryan ve/veya adrenal androjen üretiminin supresyonu insülin rezistansını desteklemektedir.^{75, 76} Ooferektomize egzojen androjen verilmesi de endojen insülin konsantrasyonlarını arttırmaktadır.(96). İnsülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit gibi insülin sensitizörleri verildiğinde ise androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgiler ışığında PKOS'deki ise androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgiler ışığında PKOS'daki primer olayın insülin rezistansı olduğu hiperandrojenizmin insülin rezistansına sekonder geliştiği düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olmaktadır.

1. İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini sitümüle eder.⁷⁷ İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir.⁷⁸

2. İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak etkileyebilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir.⁷⁹ Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.

3. Diger bir mekanizma insülinin SHBG' hepatic üretimini azaltmasıdır(100). Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını artırırken⁸⁰, IGFBP-1' in hepatic üretimini azaltır.⁸¹ IGF-1, LH'nin ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak amplifiye ederken kendisi de bu üretimi direkt

stimüle eder.⁸² p450c17(17 alfa hidroksilaz+ 17,20 liyaz) 'ın liyaz kısmının PKOS'lu hastalarda aktivitesinin artmış olduğu düşünülmektedir.⁷⁸ Bu enzim serin fosforilasyonu ile sitümüle olur. Bu durum değişken serin fosforilasyonunun seks steroidi yapan organlar kadar insüline duyarlı dokularda da oluşabildiğini, bunun da insülin üretimine neden olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda PKOS'un sistemik bir hastalık olduğuna ilişkin görüşler ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu olgularda insülin direncinin, santral obezitenin, dislipideminin ve fibrinoliz bozukluğunun varlığı tip 2 DM ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Retrospektif çalimsalar bu hastalarda yüksek DM sıklığını desteklerken, iskemik kalp hastalığından yüksek ölüm riski olduğunu doğrulamamaktadır. Ancak kesitsel çalışmalar, PKOS ve iskemik kalp hastalığı arasında belirgin ilişki olduğunu göstermektedir.^{36, 83, 84, 85} Ehrman ve arkadaşları DM ve bozulmuş glikoz toleransı (BGT) sıklığını, PKOS'lu olgularda yas ve BKİ açısından benzer sağlıklı kadınlara göre daha yüksek olarak bulmuşlardır.⁸⁶ Türkiye'de yapılan bir çalışmada da, PKOS'lu olgularda, BGT sıklığı %17.4 olarak bulunmuştur.¹⁰⁵ Ülkemizdeki diyabet prevalansını değerlendiren TURDEP çalışmasında ise, 20 yas üzeri popülasyondaki BGT oranı %6.7 saptanmıştır.¹⁰⁶

5. Genetik Faktörler:

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda yaygın bir endokrin ve metabolik bozukluk olup güçlü bir genetik komponenti vardır.⁹² İlk genetik çalımsa Cooper ve arkadaşlarının yaptığı 18 hastalık çalışmadır.⁹³ Ardından Givens ve arkadaşları 1970'lerde PKOS'un X'e bağlı kalıtım gösterdiğini rapor etmişlerdir.⁹⁴ Bu çalışmada PKOS'un tanı kriteri olarak, hirsutizm ile birlikte polikistik ve bilateral genişlemiş overleri almışlardır. Daha sonraki yıllarda İngiltere'de yapılan çalışmalarla PKOS'un otozomal

dominant (OD) kalıtımına dair yeni datalar literatüre eklenmiştir.^{95, 96} Bu çalışmalardan biri olan Carey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, %50 oranında OD geçiş gösterilmiştir.⁹⁵

Heterojen bir bozukluk olan PKOS'da, klinik dataların çoğu OD geçitsen bahsetmesine rağmen, son yapılan çalışmalarda birden fazla genin etyolojide sorumlu olabileceği belirtilmektedir.^{97, 98}

Ailelerde yapılan bağlantı çalışmalarında genler ile hastalık riski arasındaki iliksi araştırılmaya çalışılmıştır. Bir çok çalışmada PKOS'da genetik geçiş gösterilmiştir. PKOS ile ilgili 2002'den bu yana yayınlanan bu ilişki çalışmalarında 42-331 arasında değişen sayılarda olgu kullanılmıştır.⁹⁹ Diğer kompleks çalışmalara göre bu çalışmalardaki vaka sayısı oldukça azdır. Bu nedenle yeterli büyüklükte kohort, kopya ve uygun istatistik metodlarının kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır. PKOS'un genetik temeline yönelik yapılan çalışmalarda 30 dan fazla gen üzerinde çalışılmasına rağmen genetik alt yapısı tam olarak belirlenememiştir.^{97, 100, 101}

6. Enzimatik Defektler:

İnsan overyan teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda, androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450c17 alfa enzim sisteminde intrensek bir anormalliğin olduğu saptanmıştır.¹⁰²

2.2. OBEZİTE

Obezite, yağ doku depolarında artış ile karakterize, enerji alımı ve enerji harcanması arasındaki kronik bir dengesizliktir. Obezite, fiziksel aktivitenin azalması, yaşam tarzının değişmesi, lezzetli ve enerjiden yoğun gıdaların artışı nedeniyle giderek yaygınlaşmaktadır.²³

2.2.1. Tanımı:

Obezite kısaca, vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Vücut ağırlığının % 10'u kemik ve kaslardan oluşur. Geri kalan kısmın % 75' i yağ ve % 25' i bağ ve destek dokularından oluşur. İdeal ağırlığın % 101-120'si kilolu, % 120' den fazlası ise obez olarak tanımlanır. Yağ oranı açısından değerlendirildiğinde, erkeklerde vücut yağ oranının % 25, kadınlarda ise % 35' den fazla olması obezite olarak kabul edilir.¹⁰³

İnsan vücut bileşimini belirlemede kullanılan antropometrik ölçümler iki ayrı özelliği gösterebilir;

a) Vücut yağ miktarını gösterenler: Vücut ağırlığı, ideal vücut ağırlığı, vücut kitle indeksi (VKİ), deri kıvrım kalınlıkları ölçümleridir.

b) Vücut yağ toplanma özelliğini gösterenler: Bel çevresi, kalça çevresi, sağıtal bel yüksekliği, femur çevresi, üst kol çevresi, boyun çevresi, bel/boy oranı ölçümleridir.¹⁰⁴

2.2.3. Obezitenin Prevalansı:

Obezite insidansı her toplumun kendi niteliklerine göre değişim göstermektedir. Gelişmiş ülkelerin orta ve az gelirli kesimlerinde, gelişmekte olan ülkelerin ise orta ve yüksek gelir düzeyli kısımlarında daha çok görülür. Toplumun yeme alışkanlıkları, genetik faktörler, yaşadıkları ortam, çalışma koşulları insidansa etkili faktörlerdir. Obezite kadın ve erkekte 20 yaşlarında 60 yaşına doğru giderek artış gösterir. Özellikle 50 yaşından sonra fiziksel aktivitenin azalmasına bağlı bu artış belirginleşir.¹⁰⁵

2008 yılında ülkemizde yapılan TEKHARF takip çalışması dahilinde; 2154 kadın (1426' sı kentsel 728' i kırsal alandan) yaş ortalaması 40.9 ± 14.9 olan yaş aralığı 20-90 arasındaki çalışmada obezite prevalansı % 30.4 (% 20.6 oranında erkek, % 39.9 oranında kadın) bulunmuştur.¹⁰⁶ PCOS 'da ise obezite değişik serilerde farklı bildirilmekle beraber %30-50 arasında değişmektedir.¹⁰⁷

2.2.4. Obezitenin Sınıflandırılması:

İnsan vücudundaki yağ dokusu, cilt altında ve karın içinde (intraabdominal organların etrafında, omentum ve mezenkimal dokularda ve retroperitoneal bölgelerde) yer alır. Obezite viseral yağ dokusunun vücuttaki dağılımına göre android (santral, abdominal, elma tipi) ve jinoid (periferik, gluteo-femoral, armut tipi) olmak üzere iki tipe ayrılır. Bel ölçümünün kadınlarda 88 cm' den fazla olması android obeziteyi yansıtır. BKO' nın kadınlarda 0,85' ten büyük olması da benzer şekilde android obezite kriteridir.¹⁰³ Seks hormonu metabolizmasına etkili obezite androjenik tipte obezitedir.^{108, 109} PKOS' da plazma testosteron düzeyleri obezite ile değil bel/kalça oranı ile koreledir.¹⁰⁸



Şekil 3. Obezite sınıflandırılması.

2.3.ENERJİ DÜZENLENMESİNDE PEPTİDLERİN ROLÜ

Gıda alımı ve enerji dengesinin düzenlenmesi santral sinir sisteminin; korteks, beyin sapı, limbik sistem ve amigdalayı içeren bölümleriyle ilişkilidir.¹¹⁰ Hipotalamus gıda alımının kontrolünde nöral ve hormonal sinyalleri düzenler. Hipotalamik nükleuslar; paraventriküler nükleus, ventral nükleus, dorsal nükleus ve lateral hipotalamustur. Bu paraventriküler nükleus yaygın olarak arkuat nükleus ve lateral hipotalamus tarafından innerve edilmektedir.¹¹¹

Enerji dengesi çeşitli mekanizmalarla kontrol edilir. Son yıllarda iştahın kontrol edilmesinde görev alan çok sayıda haberci protein ve reseptör olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında yer alan leptin, ghrelin, nöropeptid Y (NPY), melanokortin reseptörleri (MC-3R ve MC-4R), aguti ilişkili protein (AgRP) üzerinde yapılan araştırmalar, bu proteinlerin sentezindeki genetik farklılıkların obezite gelişmesinde rol oynadığını

düşündürmektedir. Beyinde arkuat nükleusta sentezlenen AgRP, NPY, kokain ve amfetaminin düzenlediği transkript (CART) adlı nöropeptidler, alfa melanosit uyarıcı hormon (α -MSH) ile birlikte iştah kontrolünde görev alır.

Yağ dokusu tarafından sentezlenen küçük bir protein olan leptin, çok çeşitli metabolik etkiler gösterebilen bir hormondur. Dolaşımda leptin düzeylerinin artması, iştahın azalmasına yol açar. Hipotalamusta reseptörüyle birleşen leptin, iştah açıcı ve anabolik etkili olan AgRP ve nöropeptid Y' yi inhibe eder, bunun yanında anorektik ve katabolik etkili α -MSH sentezini trozin fosforilasyonu transkripsiyon aktivatör protein tip 3 (STAT 3) aracılığıyla uyarır. Yeme isteğinin hipotalamo-hipofizer kontrol mekanizmasında önemli bir reseptör olan melanokortin 4' ün (MC-4R) aktifleşmesi, iştah baskılayıcı yönde etki yapar. Bu reseptörde genetik mutasyonların varlığı gösterilmiştir. Obezitede artan yağ dokusu nedeniyle dolaşımdaki leptin konsantrasyonunun artması beklenmekle beraber, iştahın baskılanmaması önemli bir çelişkidir. Yapılan araştırmalar, beyinde leptin reseptörlerinin uyarılmadığını ve leptine karşı direnç geliştiğini göstermiştir.^{111, 112}

Enerji dengesinin düzenlenmesinde, gıda alımı, kısa dönem ve uzun dönem sinyaller olarak sınıflanabilen periferel sinyallerle de kontrol edilebilir. Tüm nöral ve humoral kısa dönem sinyalleri tek bir öğünün büyüklüğünü etkiler ve öğünü hem başlatır hem bitirmektedir. Pankreas, karaciğer, gastrointestinal kanal tarafından oluşturulan sinyaller hem afferent sinirsel hemde santral sinir sistemine ulaşan hormonlarca düzenlenmektedir.¹¹ Enerji dengesi ve gıda alımı kontründeki hormonal sinyaller iki grupta incelenmektedir.¹¹³

Oreksijenik Peptidler:

- Ghrelin,
- NPY,
- Melanin-concentrating hormon (MCH),
- Orexin A ve B (Hypocretin 1 ve 2),
- Galanin, Melanokortin antagonistleri

Anoreksijenik Peptitler:

- leptin,
- insülin,
- kortikotropin relasing faktör,
- melanokortin,
- brain-derived nörotropik faktör,
- prolaktin-releasing faktör,
- glukagon –like peptid-1,
- oxyntomodulin

2.4. NÖROPEPTİD Y (NPY)

Nöropeptid Y (NPY) ilk olarak 1982'de domuz beyninden izole edilmiştir. Yapıca ve immunolojik olarak pankreatik polipeptide benzer ve 36 aminoasitten oluşur.¹¹⁴ Peptit YY (PYY), Pankreatik Polipeptid (PP) ve Neuropeptid Y (NPY), pankreatik polipeptid ailesine aittir.^{91, 106, 107, 108} Bu aileden ilk keşfedilmiş olan PP, 1960'ların sonlarında ilk olarak tavuk pankreasında, insüline bulaşmış bir şekilde bulunmuştur. On yıl sonra da bu ailenin ikinci üyesi olan PYY, domuz bağırsağında keşfedilmiştir.¹⁰⁷ Bu peptidler farklı dokulara dağılmış ve farklı fizyolojik sistemlerde rol oynamaktadırlar.¹⁰⁸ PYY çoğunlukla bağırsaklarda yer alırken, PP ise pankreasta bulunur (122). PYY ve PP,

genellikle endokrin sistemde rol oynarlar.¹⁰⁸ NPY ise, yaygın olarak santral ve periferik sinir sisteminde bulunmaktadır.^{118, 119}

NPY özellikle santral ve periferik nöronlarda bulunur. Periferde; çeşitli organların kan damarlarının etrafındaki sinir plexuslarında, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunur ve birlikte salınır.^{114, 117} NPY çoğunlukla sempatik sinirlerde bulunmasına rağmen, bazı parasempatik sinirlerde de bulunduğu gösterilmiştir.^{117, 120} Beyinde ise serebral korteks, hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında bulunur.¹¹⁷ İmmunohistokimyasal yöntemler ile, NPY içeren hücre gövdelerinin geniş ve yoğun olarak hipotalamusun arkuat nukleusunda, lokus coeruleus ve solitary traktın nukleusunda bulunduğu saptanmıştır. NPY içeren sinir terminalleri ise yüksek dansitede hipotalamusta, beyin sapında ve bazı limbik bölgelerde bulunmuştur. Terminal sinirlerin ve hücre gövdelerinin bu geniş mesafedeki dağılımı NPY'nin somatik, sensoryal ve kognitif beyin fonksiyonlarında rol oynadığını düşündürmektedir.¹²⁰ Nöronlardan salınan ve dolaşımdaki NPY'nin periferik etkilerinin bir çoğundan PYY'nin de payı olması muhtemeldir. Bu ailenin şimdiye kadar tanımlanan reseptörlerin çoğunun NPY ve PYY için benzer afiniteleri olduğu, bununla birlikte PP için sadece bir reseptörün yüksek afinitesi olduğu saptanmıştır.¹¹⁷

Y1 Reseptörü: Bu reseptör genellikle postsinaptik membranda bulunur ve NPY'nin periferik etkilerinin bir çoğundan sorumludur. Y1 reseptörü adenil siklaza bağlı olarak serebral korteks, vasküler düz kas hücrelerinde ve insan nöroblastoma SK-N-MC hücrelerinde inhibitör davranış gösterir. Bu etki pertussis toksinin uygulanmasıyla önlendiğinden, G-proteinine bağlı reseptörün rolünü kesinleştirmektedir. Y 1in reseptörü serebral korteks, talamus ve amigdalan bazı nukleuslarında yoğun olarak bulunur.^{116, 117}

Y2 Reseptörü: Y1 reseptörü gibi bu reseptör de adenil siklaza bağlanıp, onu inhibe ederek etki gösterir. Y2 reseptörü hipokampus, talamus, hipotalamus ve beyin sapında olmak üzere beyin çeşitli bölgelerinde bulunur. Periferik sinir sisteminde sempatik, parasempatik ve sensoryal nöronlarda yer alır.¹¹¹⁷

Y3 Reseptörü: Farelerde klonlanmış, sıçanlarda henüz klonlanamamış bir reseptördür.¹¹⁴

Y4 Reseptörü: Bu reseptörün PP için son derece yüksek afinitesi vardır.^{117, 119} Bundan dolayı bu reseptörün PP'nin endojen reseptörü olabileceği düşünülmektedir. İnsanda kolon, ince bağırsak ve pankreasta yüksek seviyelerde bulunurken, sıçanlarda ise sadece testis ve akciğerlerde yüksek oranda bulunduğu saptanmıştır.¹¹⁷

Y5 Reseptörü: Sıçanlarda yüksek oranda beyin ve testiste yer alırken, bu dağılım insanlarda da benzerdir.¹¹⁷ Ayrıca emosyonel davranışların regülasyonunda önemli olan bölgelerde (hipotalamik çekirdekler, lateral septum, locus coeruleus ve amigdala) bulunmuştur.¹²¹

Y6 Reseptörü: Kalpte bol miktarda bulunurken iskelet kasında, gastrointestinal dokuda ve adrenal bezde düşük seviyede bulunmuştur. Yapılan çalışmalar sonucunda, ilginç olarak, bu reseptörün insan fizyolojisinde bir rolü olmadığı gösterilmiştir.¹¹⁷

1982'de bir NPY benzeri peptid olan peptid YY (PYY)'nin nöroendokrin etkileri üzerine ilk rapor yayınlandı. PYY'nin erkek sıçana intraserebroventriküler enjeksiyonundan sonra, gonadotropin ve büyüme hormonu üzerinde birçok etkiye sahip olduğu görülmüştür.¹²²

Hipotalamustaki arkuat nukleusta (ARC) bulunan NPY nöronlarının, üreme fonksiyonları üstünde önemli rolleri vardır.¹²³ Overektomi yapılmış sıçanlarda intraserebroventriküler NPY uygulanması, LH salgısını hem bazal epizodik hem de preovulatuvar dalgalanmada uyarır.¹²⁴ NPY bu etkiyi büyük bir olasılıkla, hipotalamustaki GnRH nöronlarını direkt uyararak yapar.^{123, 125} Çünkü preoptik bölgede, ARC'den ve beyin sapından gelen NPY terminalleri ile GnRH nöronları arasında sinaptik bir ilişki tespit edilmiştir. Farmakolojik çalışmalar, NPY 'nin bu etkisini Y 1 reseptörü aracılığıyla yaptığını göstermektedir.¹²³

Hipotalamik NPY seviyelerinin artması kaslarda insülin direnci ve lipoprotein lipazın (LPL) artmasıyla hiperinsülinemi ve hiperkortisizme neden olmaktadır.¹²⁶ Yapılan bir çalışmada obez kadınlarda plazma NPY konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir.²⁷

Büyüme hormon salgılanmasını inhibe eden somatostatin nöronları, hipotalamusta periventriküler nükleusta (PeV) bulunur. ARC'deki NPY nöronlarının aksonları PeV' a projekte olarak, orada sempatik sinir nöronları ile sinaps oluştururlar. Bunlara dayanarak santral uygulanan NPY'nin plazma GH seviyesini düşürmesini, sempatik sinirlerin salgılanmasını uyarmasına bağlayabiliriz.¹²⁸

NPY'nin aldosteron salgılanması üzerinde uyarıcı iken, prolaktin ve TSH üzerinde inhibitör etkisi vardır.^{122, 129} Hipotalamik supraoptik (SON) ve paraventriküler (PVN) nukleuslarda yoğun olarak, NPY içeren sinir terminalleri vardır. Düşük dozda NPY, SON'a uygulandığında plazma vasopressin konsantrasyonunun arttığı görülmüştür. Bu da bize NPY'nin hipotalamonörohipofiz sistemdeki magnosellüler nöronlarını direkt olarak uyardığını gösterir. Nörohipofizde, nörosekratuvar sinir terminallerinde, yüksek dansitede NPY reseptörleri yer almaktadır.¹³⁰

NPY 'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı bir çok çalışmada, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiği gösterilmiştir.^{117, 131, 132} Manipulatif olarak endojen NPY baskılandığında spontan beslenmenin de baskılandığı görülmüştür. Besin alımının manipulatif olarak arttırılmasında (besin alımını ilk başta kısıtlamak gibi) NPY salgılanması, dokulardaki içerik, sentez ve gen ekspresyonunun arttığı görülmüştür. Bu bulgular, endojen NPY'nin beslenme davranışı üzerindeki düzenleyici rolünü göstermektedir.¹³¹ Bu etkinin ortaya çıkabilmesi için NPY'nin lateral serebral ventriküle veya direkt hipotalamusa enjeksiyonu gerekir.¹²⁰ NPY güçlü bir oreksijenik asittir. NPY'nin bu etkisi için, paraventriküler nukleusta (PVN) bulunan NPY reseptörleri önemlidir. Endojen NPY, arkuat nukleusta (ARC) sentezlenir ve beslenme durumunda PVN'a transport edilir (130, 135).

Kemirgenlerde NPY, beslenme sıklığını değiştirmeden esas olarak beslenme miktarını artırır.¹¹⁷ NPY'nin kronik olarak beyne uygulanmasında, kronik aşırı beslenme ve buna bağlı olarak obesite görülür.¹³² NPY'nin bu etkisine karşı tolerans gelişmez.¹¹⁷ Bu da NPY'nin, vücut yağ depolarındaki potansiyel düzenleyiciliğini ve NPY'nin kısa ve uzun süreli doyumluk belirtilerini etkileyebildiğini gösterir.^{117, 132}

Bununla ilgili olarak, besin kısıtlanmasında ve zayıflıkta NPY sentezi ARC' de artar ve PVN' a salınarak oradaki seviyesini artırır^{132, 133}. Böylece besin alımı da artar. NPY'nin ARC, PVN döngüsündeki aktivitesi, enerji balansına ve enerji alım ve tüketiminin santral efektör sistemin regülasyonuna duyarlıdır.¹³² NPY'nin temel gıdalar üzerindeki selektif etkisi denendiğinde, karbonhidrat tüketimindeki etkisinin, yağ tüketimine göre daha belirgin olduğu görülmüştür.¹¹⁷ Tüm bunlar, NPY'nin fizyolojik beslenme regülasyonunda önemli rolü olduğunu gösterir.¹³⁴

Hipotalamik NPY' nin besin alımı üzerindeki etkisinden başka, yağ dokusu üzerinde de etkisi vardır. Santral NPY enjeksiyonu, kortikosteron ve insülinin plazma konsantrasyonunu artırarak yağ dokusunu artırır. NPY, muhtemelen hipotalamik CRF salgılanmasını artırarak plazma kortikosteron konsantrasyonunu da artırır. Diğer yandan birçok hormon, hipotalamik NPY' nin sentez ve duyarlılığını etkiler. Örneğin NPY' nin beslenme üzerindeki etkisi, sağlam bir hipotalamus-pituitary-adrenal aksis gerektirir. Adrenalektomi yapıldığında, NPY' nin beslenme üzerindeki etkisi tamamen inhibe olurken, glukokortikoid replasmanında bu etkisi restore olmaktadır. Bu, NPY ve CRF arasında enerji balansının regülasyonu üzerinde hassas bir denge olduğunu göstermektedir.¹¹⁷

İnsülin ve leptin, NPY sentez ve salgılanmasını değiştirebilmektedir. Yağ dokusunun artmasında, hem insülin hem de leptinin seviyesi artarken, NPY sentez ve aktivitesi ise inhibe olur. Böylece besin alımı azalır. Buna karşı, besin kısıtlamasında (oruç hali, insülin veya leptin seviyeleri çok düştüğünde), NPY sentez ve salgılanması artar ve buna bağlı olarak besin alımı artar. Bu bulgular, NPY' nin yağ dokusunun negatif feedback kontrolünde anahtar rol oynadığını göstermektedir.¹³²

NPY' nin en önemli etkisi olan beslenmedeki fizyolojik rolünün hangi reseptörle olduğu NPY' nin hipotalamustaki doğal etkilerinin karmaşıklığından dolayı, tam olarak belirlenememiştir. Bu reseptör kesin olarak belirlendiğinde, obesitenin tedavisinde oldukça önemli olacaktır.¹¹⁶

NPY'nin beslenme üzerindeki etkisinde aracı olan reseptörü tespit etmek için yapılan çalışmalarda, Y3 ve Y4 'ün direkt olarak besin alma üzerindeki kontrolde rolleri olmadığı görülmüştür. İlk başta Y1 agonisti olan [Pro34]'ün güçlü bir oreksijenik asit olmasından ve Y t reseptör antagonistleri olan BIBP 3226, 1229 U91 ve BIBO 3304'ün

uygulanmasıyla beslenmenin inhibe olmasından dolayı, NPY' nin beslenme üzerindeki etkisini Y1 aracılığıyla yaptığı düşünülmüştür. Fakat daha sonra yapılan çalışmalarda [Pro34]-NPY uygulamasıyla besin alma stimülasyonunu en fazla % 50 artırması, ya Y1 reseptörünün etkisinin olmadığı ya da bu etkide yalnız olmadığını düşündürmüştür.^{119, 133}

Bu konudaki çelişkiler hala çözülememiş olmasına rağmen birçok araştırmacı, Y5 reseptörünün "beslenme reseptörü" olduğunu savunmuştur. Bunu da duyarsızlaştırma ve gen delesyonu çalışmaları ile desteklemişlerdir. Çelişkilere rağmen, Y5 reseptörünün beslenme stimülasyonu üzerindeki agonist profili Y1 'den daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹³³

2.5. OMENTİN-1

İnsan omental yağ dokusundan 10.437 adet döngüsel DNA sekansı ekleri incelenmiş ve yeni bir visseral yağ dokusu kaynaklı, depo özellikli adipokin izole edilerek bu yeni adipokine omentin adı verilmiştir. Omentin-1 ve omentin -2 olmak üzere iki omentin geni tanımlanmıştır. Bu iki geninde kromozomal bölgesi birbirine komşudur. Omentin -1 isoformunun insan plazmasında major sirküle edildiği gösterilmiştir.¹³⁵ Döngüsel DNA havuzunda omentin geni; perilin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olarak bulunmaktadır. Protein sekans analizleri omentin mRNA sının 313 amino asitlik bir proteini kodladığını göstermiştir.¹³⁶ Bu aminoasid yapı sekretuar sinyal sekansı ve fibrinojen ile ilişkili bir parçadan oluşmaktadır. Northern analizine göre omentin mRNA' sının insan ve Rhesus türü maymunlarda subkutan yağ dokusuna göre visseral yağ dokusunda daha fazla miktarda üretildiği tespit edilmiştir. Kantitatif eşzamanlı PCR tetkiki ile omental yağ dokusundan izole edilen örneklerde omentinin stromal vasküler hücreler de üretildiği,

yağ hücrelerinde üretilmediği, ayrıca subkutan yağ dokusunda 150 kez daha az miktarda üretilmiş olduğu tespit edilmiştir. Omentin- 1, omental adipoz hücrelerce eksprese edilen ve insülin aktivitesini regüle eden yeni bir adipokindir.¹³⁶

Bir çok dokunun Northern analizi, omentin-1'in en fazla miktarda insan omentum yağ dokusunda üretildiğini, daha az oranda da barsakta, akciğerde ve kalpte üretildiğini göstermiştir. Böbrekte ve kas dokusunda ise üretimi en az orandadır. Bu durumun tersine leptin daha önceki çalışmalar ile uyumlu olarak, subkutan yağ dokusunda omental yağ dokusuna oranla daha az üretilmektedir.^{137, 138}

Yapılan bir çalışmada Omentin-1'in, insan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoz uptake'ini ve Akt fosforilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber zayıf hastalarda plazma omentin-1 değerleri obez ve şişman hastalara göre belirgin bir şekilde düşüş göstermiştir.¹³⁹ Plazma omentin -1 değerleri VKİ, WHR, HOMA, leptin ve glukoz seviyeleriyle ters orantılı, adiponektin ve HDL ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁰

2.6. ANGIOPOİETİN BENZERİ PROTEİN- 4 (Angptl-4)

Son zamanlarda anjiogenik düzenleyici faktörler olan anjiopoetinelere yapısal olarak benzeyen bir protein ailesi tanımlanmış ve "angiopoetin benzeri proteinler" olarak adlandırılmıştır. Angptl 1-7; 7 gen tarafından kodlanmış olup hepsi N-terminalinde halkasal yapıya, C-terminalinde ise fibrinojen benzeri yapıya sahip olup her ikisinde anjiopoetinler için karakteristiktir.¹⁴¹

Angptl ailesinden en az üçünün enerji metabolizmasında göze çarpan etkileri vardır.¹⁴² Angptl -3 ve Angptl -4 LPL aktivitesini inhibe ederek plazma TG' ini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴³ Angptl 4'ün N-terminal ucundaki halkasal alan geçici olarak LPL'e bağlanır. Bu etkileşim enzimin katalitik aktivitesinin inaktif forma dönüşmesiyle sonuçlanmaktadır.¹⁴¹

Angptl-4 farklı besinsel seviyelerde TG seviyesini regüle etmektedir ve bunula beraber LPL inhibisyonunu sağlayarak lipid metabolizmasında rol oynamaktadır. Angptl-4'ün overekspresyonu ise adipöz dokuda yağ depolanmasını baskılamaktadır.¹⁴⁴

Yapılan bir çalışmada medial hipotalamusta Angptl-4 ekspresyonunun besin seviyesi tarafından etkilenip etkilenmediği araştırılmış, Farelere uygulanan açlıkta ve besin sınırlamasında karaciğer, adipöz doku ve plazma Angptl-4 ekspresyonunun arttığı gözlemlenmiştir.¹⁴⁵ Karaciğer, adipöz doku ve plazmada Angptl- 4 seviyesinin besin alımıyla düştüğü gözlenmiştir.

Hipotalamik Angptl-4 ekspresyonu açlık esnasında düşükken, besin alımını takiben yükseldiği gözlenmiştir. Böylelikle Angptl-4 ekspresyonunda merkezi ve çevresel dokularda farklı şekilde regüle edildiği saptanmıştır.¹⁴⁵

Güçlü bir anoreksijenik hormon olan leptin; adipöz dokuda Angptl-4 ekspresyonunu baskılamaktadır. Leptin defekti oluşturulmuş (ob/ob) farelerde Angptl-4 ekspresyonu azalmıştır.¹⁴⁴

Angptl-4' ün iştah davranışında ve vücut ağırlığı metabolizmasını düzenlemede rol aldığı gösterilmiştir. Hipotalamusta Angptl- 4; leptin, glukoz ve insulin gibi fizyolojik anoreksijenik faktörlerin mediatörü olarak rol oynadığı belirtilmiştir. Bu kavram insulin, leptin yada

glukoz yönetiminin hipotalamik Angptl-4 ekspresyon düzeylerinin yükselmesiyle kanıtlanmıştır. Ayrıca insulin, leptin ve glukozun anorektik yanıtları Angptl-4 eksikliği olan farelerde azalmıştır.¹⁴⁴

Leptin, insulin, ghrelin gibi iştah düzenleyiciler hipotalamik AMP-active protein kinaz (AMPK) düzenlenmesi yoluyla etkinlik gösterirler. Angptl- 4 yöentimiyle hipotalamik AMPK aktivitesi bastırılırken Angptl-4 – boş farelerde geliştiği gösterilmiştir.¹⁴⁴

İştah regülasyonu; hipotalamik yağ aside metabolizması yolağının önemli rolünü desteklemektedir. Hipotalamik Angptl-4 ün beslenme davranışında önemli bir regulator olduğu göz önüne alındığında obezite. Hipotalamik Angptl-4 anormallikleri ile ilişki olabileceği düşünülmektedir. Hipotalmik Angptl- 4'ün vücut ağırlığı metabolizmasında yeni bir fizyolojik düzenleyici olduğu belirlenmiştir.¹⁴⁴

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma poliklinik hastaları (obez PKOS hastaları, obez olmayan PKOS hastaları) ve sağlıklı gönüllülerin; HOMA, hormon ve lipid profilleri Kırıkkale Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında kolorimetrik yöntemle çalışılırken, hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 düzeyleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında ELISA ile çalışılmıştır. Çalışmaya alınan hasta gruplarının ve sağlıklı gönüllülerin kan örnekleri menstruasyon döngüsünün ilk üç gününde alınmıştır. Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulundan bilimsel araştırma izni alınmıştır. Bu çalışma Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) birimi (01/2010-134No'lu Proje) tarafından desteklenmiştir.

3.1. Çalışmaya Alınacak Hastaların Belirlenmesi:

Hasta grubu Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran ve PKOS tanısı almış olan hastalardan oluşmaktadır. PKOS tanısı alan hastalar AES kriterlerine göre; Hiperandrojenizm, Ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PKO görüntüsü), Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı almış hastalardır. Hiperandrojenizmin faktörlerinden biri olan hirsutizmin şiddetinin derecelendirilmesi ise Ferriman Galwey skoru ile yapılmıştır (Obezite tanısı alan hastalar; World Health Organization/ Dünya Sağlık Örgütü (WHO/DSÖ)) kriterlerine göre derecelendirilerek tanı almış hastalardan oluşmaktadır. WHO Kriterlerine göre;

VKİ ≤ 20 : Zayıf kilolu

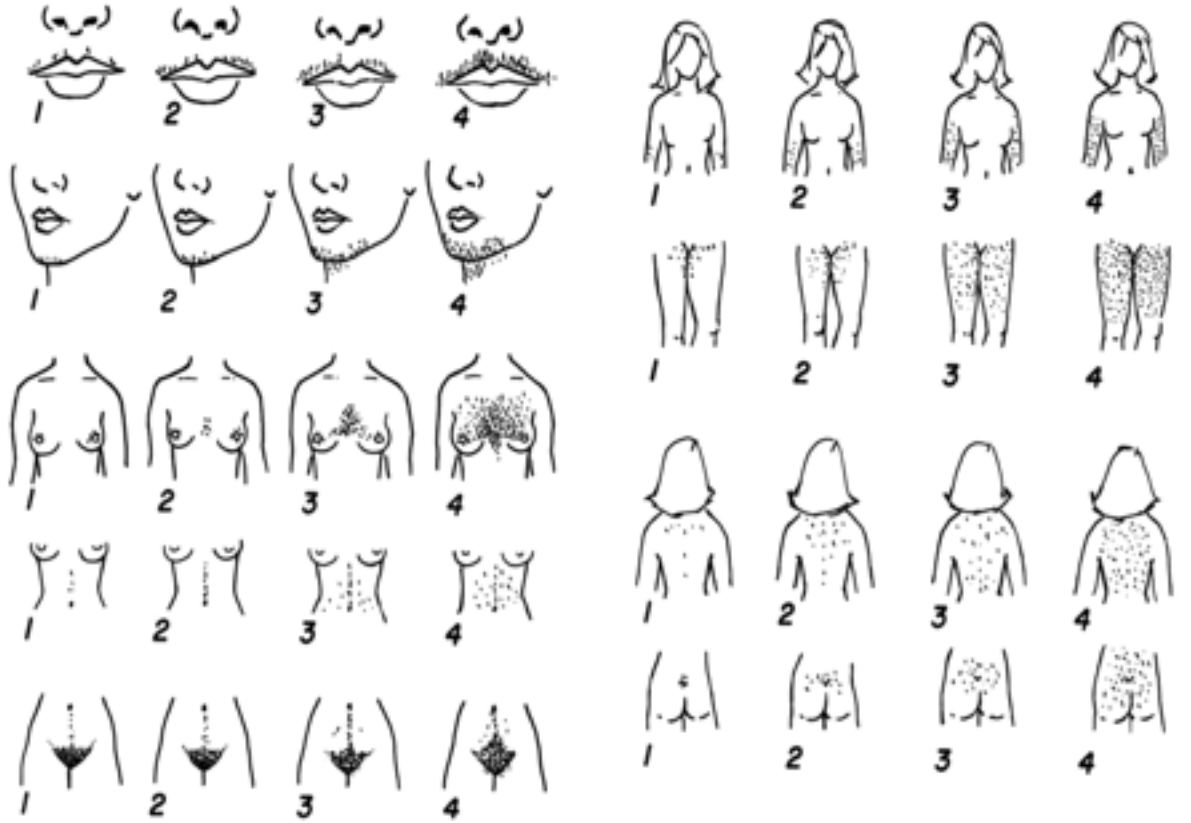
VKİ 20-25: Normal kilolu

VKİ 26-29: Fazla kilolu

VKİ 30-39: Obez

VKİ ≥ 40 : Morbid obez olarak sınıflandırılmaktadır.

Kontrol grubu ise herhangi bir ilaç tedavisi almayan ve PKOS olmayan sağlıklı gönüllülerden oluşmaktadır.



Şekil 4. Farklı bölgelerde hirsutizmin sınıflandırılması. 0: Terminal kıl, 4: Yaygın terminal kıl, 8 ve üzeri skorlarda hasta hirsutizmli kabul edilir¹⁴⁷.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Çalışma oluru alınmış hastalar,
2. Obez ve Polikistik Over Sendromlu hasta grubu,
3. Obez olmayan ve Polikistik Over Sendromlu hasta grubu,

4.18-45 yaş arası olan hasta grubu.

3.1.2. Hastaların Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

- 1.Çalışma oluru alınmamış hastalar,
- 2.Gebeler,
- 3.Belirtilen yaş aralığı dışında kalan hastalar.

Çalışmamıza Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Endokrinoloji ve Metabolizma Polikliniğine başvuran 32 Obez olmayan PKOS hastası, 17 Obez ve PKOS hastası ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesinde çalışan sağlıklı peronelden oluşan, herhangi bir metabolik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu yer almıştır.

3.1.3. Kan Alma ve Serum Hazırlama:

Çalışmamızda Obez ve PKOS tanısı almış hastalar 1. Grup olarak, obez olmayan PKOS tanısı almış hastalar 2. Grup, sağlıklı gönüllüler 3. Grup olarak belirlendi. Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kan alma işleminden önce sabah aç olma şartı aranmıştır.

Rutin tetkik ve tedavi işleminden biyokimya tüpüne alınan kan örnekleri 5 dakika 3800 devirde santrifüj edilmiş ve serumlarına ayrılmıştır. Ayrılmış olan serumlar eppendorflara konulup -80⁰ C'de analiz zamanına kadar muhafaza edilmiştir.

3.2. Deneyler:

Omentin-1 assay kiti (Bio Vendor)

NPY assay kiti (Phoenix)

Angptl-4 assay kiti (Uscn)

Eppendorf

Kırmızı biyokimya tüpü

Vorteks cihazı (Heidolp Reax 2000)

Santrifüj cihazı (Sigma 2-5 Sartorius)

Reader (Biotek ELX50)

Plate yıkayıcı (Biotek ELX50)

3.3. Çalışmada Uygulanan Yöntemler:

3.3.1. NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 Düzeyinin Ölçülmesi:

NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 düzeyleri; antijen-antikor kompleksi oluşumunu ölçmek için, radyoizotopik işaret yerine bir enzim işareti kullanan immün ölçüm yöntemi olan ELISA ile ölçülmüştür. ELISA ölçümleri iki şekilde gerçekleşmektedir:

1-Kompetitif ölçümler; Bir antijen veya antikör, katı bir destek üzerine (ölçüm tüpü) adsorbe edilmiştir. Ölçüm tüpüne işaretsiz ligand içeren test örneği ve enzim (horseradish peroksidaz) işaretli ligand eklenir. Referans tüpü olarak belirlenen bir tüpe sadece enzim işaretli ligand eklenir. Kısa bir inkübasyon süresince immobilize antijen veya antikora bağlanmak için test örneğindeki işaretsiz ligand ile enzim işaretli ligand yarışır ve bağlanırlar. İnkübasyondan sonra, çözeltideki serbest (bağlanmamış)

enzim işaretli ligand yıkama suretiyle çıkarılır. Substrat (H_2O_2) ve kromojen (o-fenilendiamin) eklenir. İkinci inkübasyon süresince kromojen, bağlı fraksiyondaki enzim (horseradish peroksidaz) tarafından renkli ürüne çevrilir. Standartların, kontrollerin ve örneklerin absorbansı, durdurucu reaktif (1N H_2SO_4) eklendikten sonra 2 saat içinde uygun dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak belirlenir. En çok renklenme, referans tüpünde gözlenir. Test örneğindeki işaretsiz ligandın (antijen veya antikor) konsantrasyonu, standart eğri yardımıyla bulunur. Oluşan ürün miktarı, test edilen örnekteki işaretsiz ligand konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Fakat tüplerde referans tüpüne göre renk azalması; standart, kontrol ve örneklerdeki işaretsiz ligand miktarı ile doğru orantılıdır. Kompetitif ELISA yöntemi, antikor belirlemek için sıklıkla kullanılır ki bu durumda ölçüm tüpünün iç duvarı antijen kaplıdır.

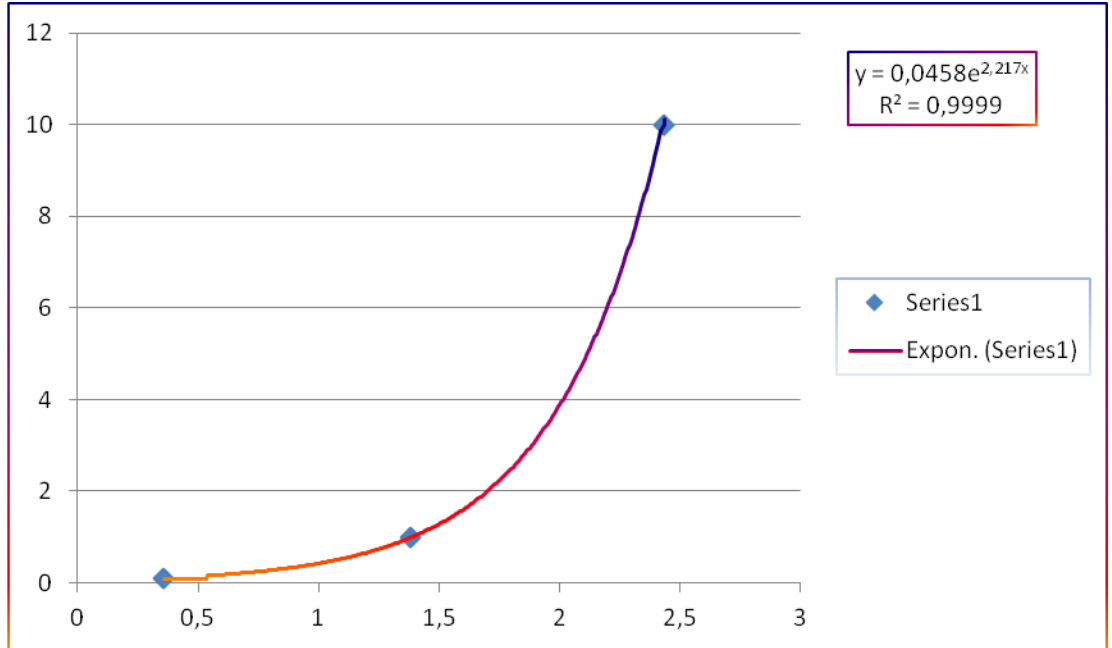
2- Nonkompetitif ölçümler (sandviç yöntemi): Polisteren ölçüm tüplerinin iç duvarına veya boncuklara, antijen için spesifik antikorlar fazla miktarda adsorbe edilir. Ölçüm tüpüne örnek eklenir. Örnekte mevcut tüm antijenlerin immobilize antikora bağlanması için inkübasyon yapılır. Yıkama yapılır. Yıkamadan sonra, ölçüm tüpüne enzim (alkalen fosfataz) işaretli ikinci antikor eklenir. İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen-enzim (alkalen fosfataz) işaretli ikinci antikor kompleksi oluşur. İkinci yıkama yapılır. Eğer ikinci antikor monoklonal ise, antikor substrat ile eşzamanlı eklenebilir ve yalnız bir kez yıkama yapılır. İkinci yıkamadan sonra ölçüm tüpüne substrat (p-nitrofenilfosfat) eklenir. Standartların, kontrollerin ve örneklerin absorbansı, durdurucu reaktif (1N H_2SO_4) eklendikten sonra 2 saat içinde uygun dalga boyunda spektrofotometre kullanılarak belirlenir.

NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 ölçümleri spektrofotometrede 450 nm dalga boyunda okunmuştur.

3.4. Sonuçların Hesaplanması:

3.4.1. NPY Sonuçlarının Hesaplanması:

Sonuçların hesaplanmasında; NPY standartlarının net absorbans değerinden blanklerde oluşan net absorbans değerleri çıkarılmıştır. Npy standartlarının bilinen konsantrasyon miktarıyla $y = me^{2,217x}$ denklemi kullanılarak standart eğri grafiği çıkarılmıştır. Çizilen grafikte y değeri net absorbansı gösterirken x değeri μmol olarak ifade edilmiştir.

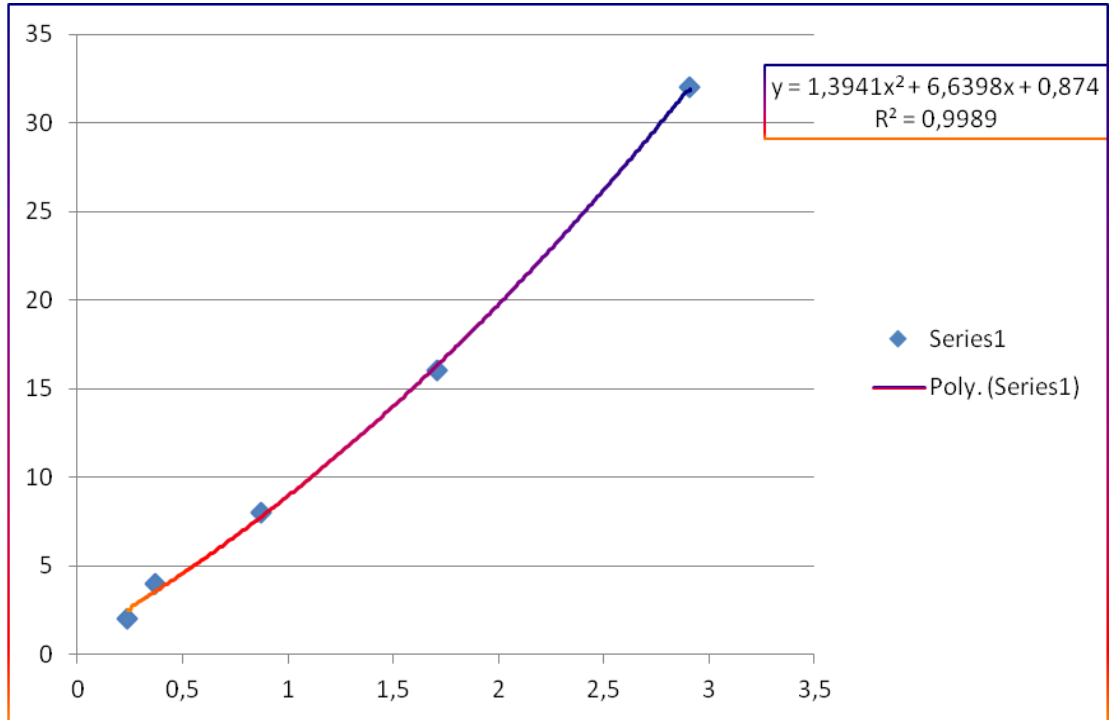


Grafik 1. NPY konsantrasyonun standart eğrisi.

3.4.2. Omentin-1 Sonuçlarının Hesaplanması:

Sonuçların hesaplanmasında; Omentin-1 standartlarının net absorbans değerinden blanklerde oluşan net absorbans değerleri

çıkarılmıştır. Omentin-1 standartlarının bilinen konsantrasyon miktarıyla $y=mx^2+nx+z$ denklemi kullanılarak standart eğri grafiği çıkarılmıştır. Çizilen grafikte y değeri net absorbansı gösterirken x değeri μmol olarak ifade edilmiştir.

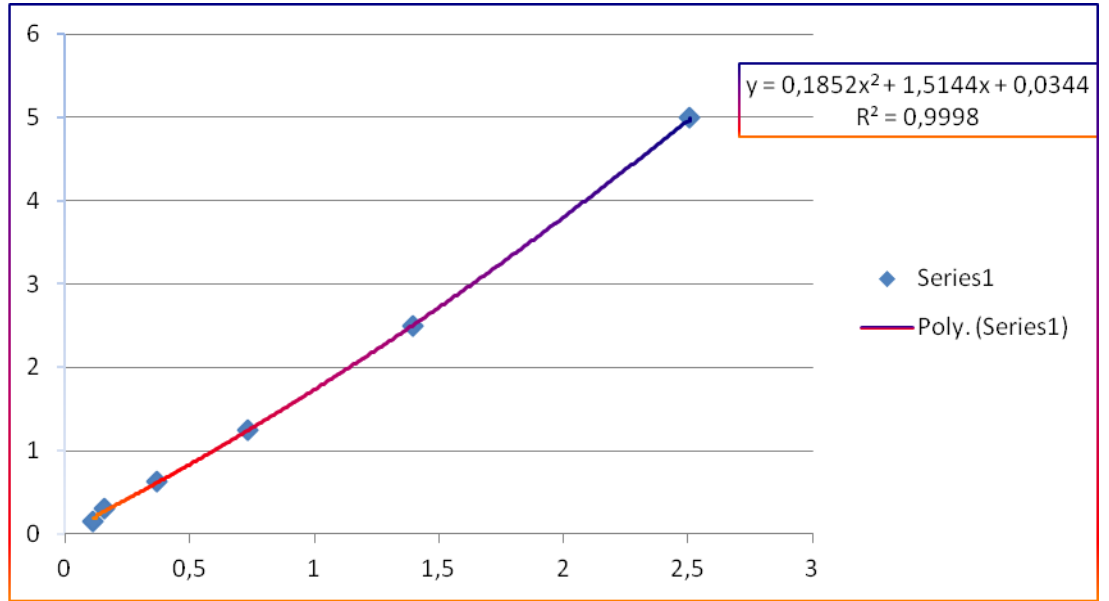


Grafik 2. Omentin-1 konsantrasyonunun standart eğrisi.

3.4.3. Angptl-4 Sonuçlarının Hesaplanması:

Sonuçların hesaplanmasında; Omentin-1 standartlarının net absorbans değerinden blanklerde oluşan net absorbans değerleri

çıkarılmıştır. Angptl-4 standartlarının bilinen konsantrasyon miktarıyla $y=mx^2+nx+z$ denklemi kullanılarak standart eğri grafiği çıkarılmıştır. Çizilen grafikte y değeri net absorbansı gösterirken x değeri μmol olarak ifade edilmiştir.



Grafik 3. Angptl-4 konsantrasyonunun standart eğrisi.

3.5. Verilerin Analizi:

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Hasta grupları obez olmayan PKOS'lu hastalar, obez PKOS'lu hastalar ve sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu karşılaştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde ifade edildi. Gruplar arasında laboratuvar ölçümleri

yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testi ile kullanılarak araştırıldı. Sonuçlar istatistik olarak $p<0,01$ kuvvetli anlamlı $p<0,05$ zayıf anlamlı olarak kabul edildi

4. BULGULAR

Bu çalışmada bulguların değerlendirilmesi yapılırken, çalışma grubu üç grup olarak sınıflandırılmıştır.

Grup I: Sağlıklı gönüllüler

Grup II: Obez olmayan PKOS'lu hastalar

Grup III: Obez PKOS'lu hastalar

Grup I, Grup II ve Grup III'ün toplam NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 seviyeleri, VKİ, HOMA-IR, LH, SHBG, Ferriman Galwey, serbest Testosteron, Total Testosteron, Estradiol, DHEA-SO₄, Androstenedion, total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL-C), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL-C), trigliserid (TG) değerleri birbirleriyle karşılaştırılarak incelenmiştir.

4.1. Grup I, Grup II, Grup III Hastalarının NPY, Omentin-1, Angptl-4, VKİ, Hormon ve Lipit profilleri, HOMA-R Değerleri:

Tablo 4 tüm gruplara ait sonuçların ortalama değerlerini göstermektedir. Tablo 5, Grup I ve Grup II' ye ait ortalama sonuçlarını ve p değerlerini göstermektedir. Tablo 6, Grup I ve Grup III' ait ortalama sonuçlarını ve p değerlerini göstermektedir. Tablo 7, Grup II ve Grup III' ün ortalama sonuçlarını ve p değerlerini göstermektedir.

TÜM GRUPLAR İÇİN ORTALAMALAR

	Grup I	Grup II	Grup III	p değeri
VKI (kg/m ²)	21,41 ± 3,44	22,65 ± 2,05	31,87 ± 6,19	Ns
Bel Çevresi (cm)	74,54 ± 5,42	80,34 ± 10,12	94,18 ± 11,65	Ns
F - G Score	3,05 ± 0,68	10,43 ± 4,89	10,76 ± 5,69	Ns
HOMA - IR	2,19 ± 1,15	2,54 ± 1,76	3,87 ± 2,12	p<0,005
LH (U/L)	6,12 ± 4,78	12,18 ± 6,73	13,56 ± 5,81	Ns
SHGB (nmol/L)	48,89 ± 19,65	39,17 ± 18,52	35,72 ± 20,58	Ns
T.Testosteron (ng/dl)	0,35 ± 0,16	0,61 ± 0,32	0,63 ± 0,29	Ns
S.Testosteron (pg/ml)	1,79 ± 0,43	3,02 ± 1,56	3,09 ± 1,34	Ns
Estradiol (pg/ml)	90,67 ± 39,12	65,23 ± 28,45	66,54 ± 21,49	Ns
DHEA - SO ₄ (µg/ml)	207,38 ± 65,46	299,89 ± 151,48	303,39 ± 146,17	Ns
Androstenedion (ng/dl)	1,78 ± 1,19	3,51 ± 1,61	3,62 ± 1,39	Ns
T.Kolesterol (mg/dl)	182,79 ± 34,61	178,51 ± 42,16	192,37 ± 51,23	Ns
HDL - C (mg/dl)	59,64 ± 16,48	48,89 ± 11,77	49,65 ± 13,26	Ns
LDL - C (mg/dl)	103,54 ± 29,76	98,29 ± 26,47	109,82 ± 28,61	Ns
TG (mg/dl)	100,25 ± 28,54	159,29 ± 51,53	169,12 ± 42,78	Ns
NPY	0,405 ± 0,067	0,559 ± 0,060	0,761 ± 0,067	p<0,001
Angptl - 4	1,451 ± 0,264	2,193 ± 0,440	2,877 ± 0,677	p<0,001
Omentin - 1	14,537 ± 4,054	10,617 ± 2,054	8,740 ± 2,037	p<0,001

Tablo 4. Tüm gruplar için ortalama değerler

GRUP I VE GRUP II İÇİN ORTALAMALAR			
	Grup I	Grup II	p değeri
VKI (kg/m ²)	21,41 ± 3,44	22,65 ± 2,05	Ns
Bel Çevresi (cm)	74,54 ± 5,42	80,34 ± 10,12	Ns
F - G Score	3,05 ± 0,68	10,43 ± 4,89	p<0,005
HOMA - IR	2,19 ± 1,15	2,54 ± 1,76	p<0,005
LH (U/L)	6,12 ± 4,78	12,18 ± 6,73	p<0,05
SHGB (nmol/L)	48,89 ± 19,65	39,17 ± 18,52	p<0,005
T.Testosteron (ng/dl)	0,35 ± 0,16	0,61 ± 0,32	p<0,005
S.Testosteron (pg/ml)	1,79 ± 0,43	3,02 ± 1,56	p<0,005
Estradiol (pg/ml)	90,67 ± 39,12	65,23 ± 28,45	p<0,05
DHEA - SO ₄ (µg/ml)	207,38 ± 65,46	299,89 ± 151,48	p<0,05
Androstenodion (ng/dl)	1,78 ± 1,19	3,51 ± 1,61	p<0,005
T.Kolestrol (mg/dl)	182,79 ± 34,61	178,51 ± 42,16	Ns
HDL - C (mg/dl)	59,64 ± 16,48	48,89 ± 11,77	p<0,005
LDL - C (mg/dl)	103,54 ± 29,76	98,29 ± 26,47	p<0,05
TG (mg/dl)	100,25 ± 28,54	159,29 ± 51,53	p<0,005
NPY	0,405 ± 0,067	0,559 ± 0,060	p<0,001
Angptl - 4	1,451 ± 0,264	2,193 ± 0,440	p<0,001
Omentin - 1	14,537 ± 4,054	10,617 ± 2,054	p<0,001

Tablo 5. Grup I ve Grup II için ortalama değerler.

GRUP I VE GRUP III İÇİN ORTALAMALAR			
	Grup I	Grup III	p değeri
VKI (kg/m ²)	21,41 ± 3,44	31,87 ± 6,19	p<0,005
Bel Çevresi (cm)	74,54 ± 5,42	94,18 ± 11,65	p<0,005
F - G Score	3,05 ± 0,68	10,76 ± 5,69	Ns
HOMA - IR	2,19 ± 1,15	3,87 ± 2,12	p<0,005
LH (U/L)	6,12 ± 4,78	13,56 ± 5,81	Ns
SHGB (nmol/L)	48,89 ± 19,65	35,72 ± 20,58	Ns
T.Testosteron (ng/dl)	0,35 ± 0,16	0,63 ± 0,29	Ns
S.Testosteron (pg/ml)	1,79 ± 0,43	3,09 ± 1,34	Ns
Estradiol (pg/ml)	90,67 ± 39,12	66,54 ± 21,49	Ns
DHEA - SO ₄ (µg/ml)	207,38 ± 65,46	303,39 ± 146,17	Ns
Androstenodion (ng/dl)	1,78 ± 1,19	3,62 ± 1,39	Ns
T.Kolestrol (mg/dl)	182,79 ± 34,61	192,37 ± 51,23	Ns
HDL - C (mg/dl)	59,64 ± 16,48	49,65 ± 13,26	Ns
LDL - C (mg/dl)	103,54 ± 29,76	109,82 ± 28,61	Ns
TG (mg/dl)	100,25 ± 28,54	169,12 ± 42,78	Ns
NPY	0,405 ± 0,067	0,761 ± 0,067	p<0,001
Angptl - 4	1,451 ± 0,264	2,877 ± 0,677	p<0,001
Omentin - 1	14,537 ± 4,054	8,740 ± 2,037	p<0,001

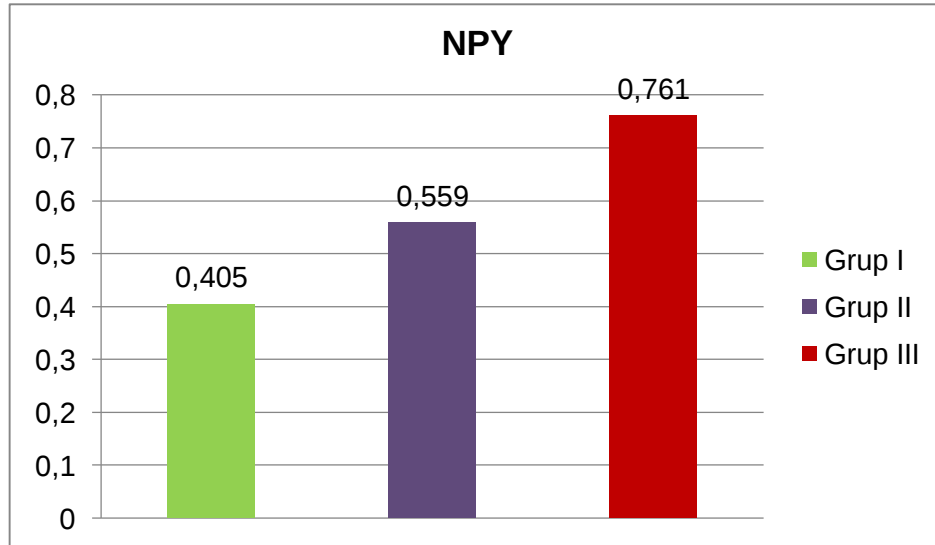
Tablo 6. Grup I ve Grup III için ortalama değerler.

GRUP II VE GRUP III İÇİN ORTALAMALAR			
	Grup II	Grup III	p değeri
VKI (kg/m ²)	21,41 ± 3,44	31,87 ± 6,19	p<0,005
Bel Çevresi (cm)	74,54 ± 5,42	94,18 ± 11,65	p<0,005
F - G Score	10,43 ± 4,89	10,76 ± 5,69	Ns
HOMA - IR	2,54 ± 1,76	3,87 ± 2,12	p<0,005
LH (U/L)	12,18 ± 6,73	13,56 ± 5,81	Ns
SHGB (nmol/L)	39,17 ± 18,52	35,72 ± 20,58	Ns
T.Testosteron (ng/dl)	0,61 ± 0,32	0,63 ± 0,29	Ns
S.Testosteron (pg/ml)	3,02 ± 1,56	3,09 ± 1,34	Ns
Estradiol (pg/ml)	65,23 ± 28,45	66,54 ± 21,49	Ns
DHEA - SO ₄ (µg/ml)	299,89 ± 151,48	303,39 ± 146,17	Ns
Androstenodion (ng/dl)	3,51 ± 1,61	3,62 ± 1,39	Ns
T.Kolestrol (mg/dl)	178,51 ± 42,16	192,37 ± 51,23	Ns
HDL - C (mg/dl)	48,89 ± 11,77	49,65 ± 13,26	Ns
LDL - C (mg/dl)	98,29 ± 26,47	109,82 ± 28,61	Ns
TG (mg/dl)	159,29 ± 51,53	169,12 ± 42,78	Ns
NPY	0,559 ± 0,060	0,761 ± 0,067	p<0,001
Angptl - 4	2,193 ± 0,440	2,877 ± 0,677	p<0,001
Omentin - 1	10,617 ± 2,054	8,740 ± 2,037	p<0,001

Tablo 7. Grup II ve Grup III için ortalama değerler

4.1.1 NPY:

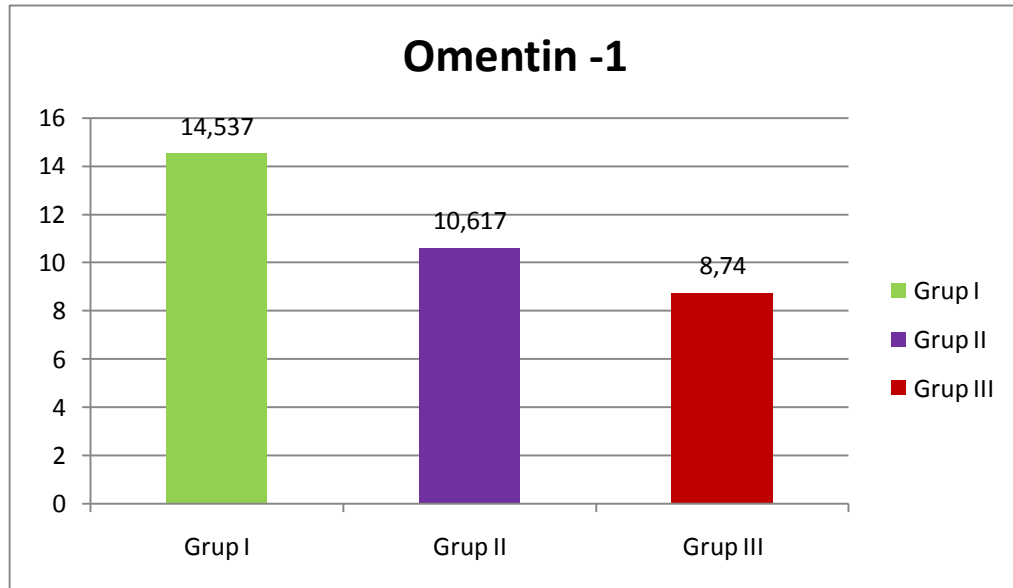
Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubu (Grup I), obez olmayan PKOS'lu hastaların (Grup II) ve obez PKOS'lu hastaların (Grup III) ortalama NPY seviyeleri sırasıyla $0,405 \pm 0,067$ ng/ml, $0,559 \pm 0,060$ ng/ml, $0,761 \pm 0,067$ ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I'e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre NPY seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grupların ortalama NPY seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Grafik 3).



Grafik 4. Grup I, II ve III NPY seviyeleri

4.1.2. Omentin-1:

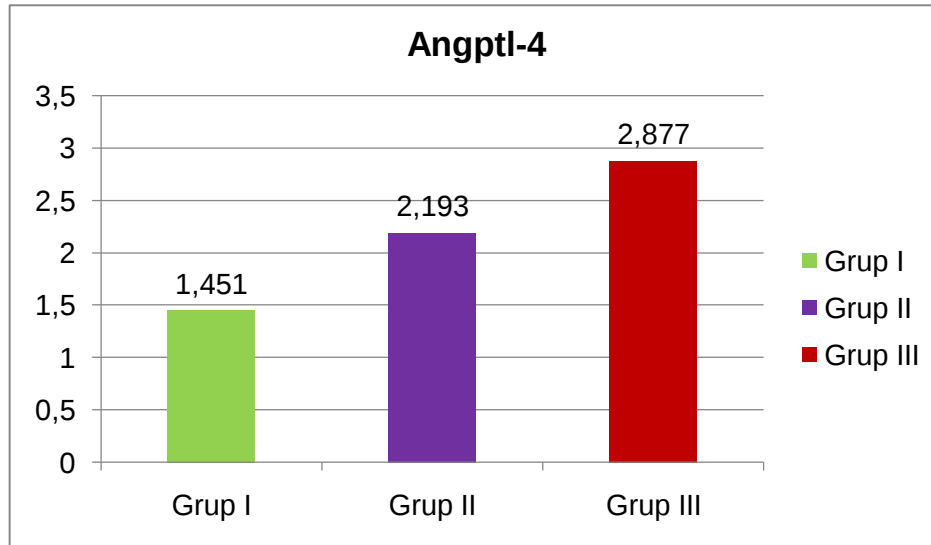
Bu çalışmada Grup I, Grup II ve Grup III 'ün ortalama Omentin-1 seviyeleri sırasıyla $14,537 \pm 4,054$ ng/ml, $10,617 \pm 2,054$ ng/ml, $8,740 \pm 2,037$ ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre Omentin-1 seviyelerinin düştüğü saptanmıştır. Grupların ortalama Omentin- 1 seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Grafik 5).



Grafik 5. Grup I, II ve III Omentin -1 seviyeleri

4.1.3. Angptl-4:

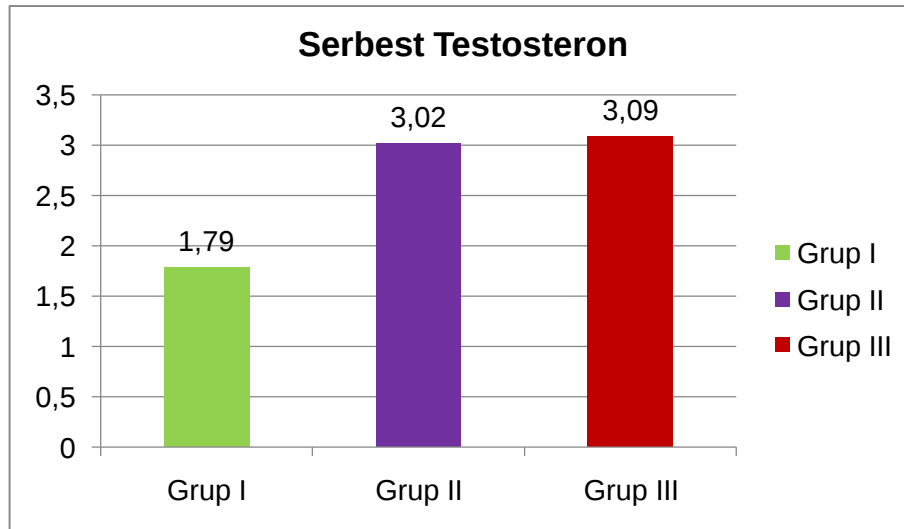
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Angptl-4 seviyeleri sırasıyla; $1,451 \pm 0,264$ ng/ml, $2,193 \pm 0,440$ ng/ml, $2,877 \pm 0,677$ ng/ml olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre NPY seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grupların ortalama Angptl-4 seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,001$) (Grafik 6).



Grafik 6. Grup I, II ve III Angptl-4 seviyeleri

4.1.4. Serbest Testosteron:

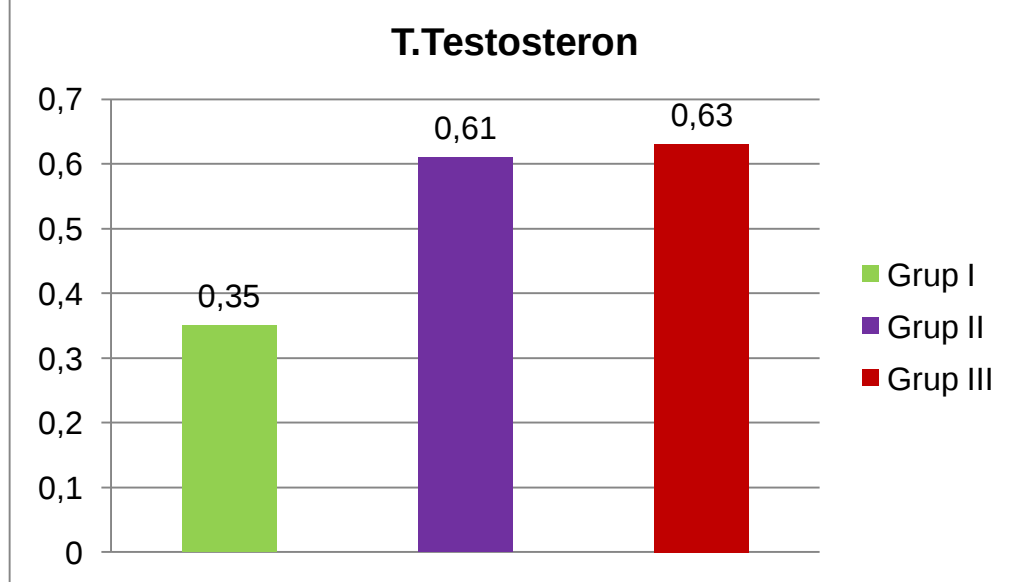
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Serbest Testosteron seviyeleri sırasıyla; $1,79 \pm 0,43$ pg/ml, $3,01 \pm 1,54$ pg/ml, $3,09 \pm 1,34$ pg/ml, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre serbest Testosteron seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Serbest Testosteron seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 7). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 7. Grup I, II ve III Serbest Testosteron değerleri

4.1.5. Total Testosteron:

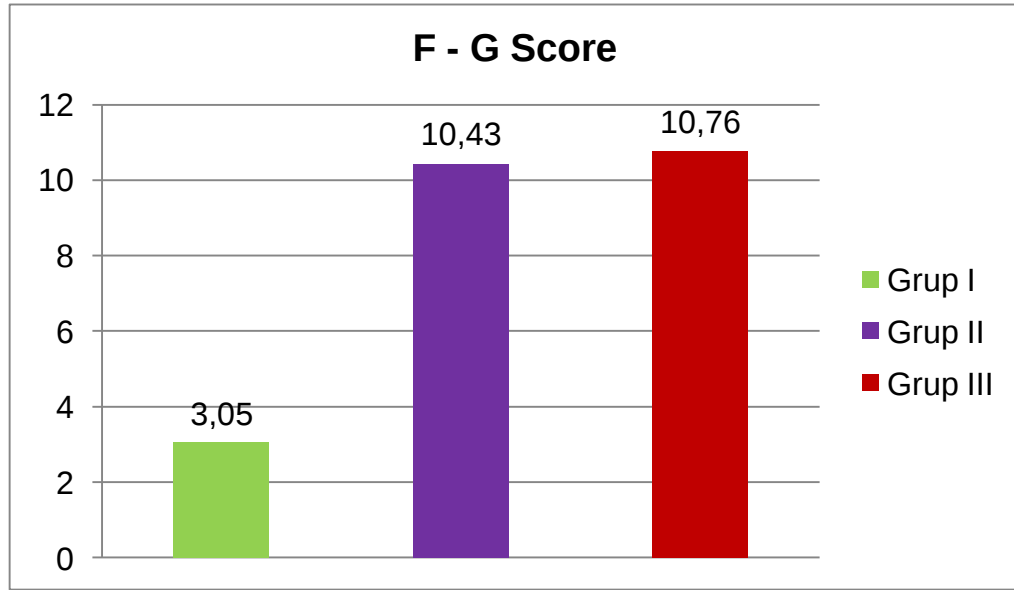
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Total Testosteron seviyeleri sırasıyla; $0,35 \pm 0,16$ ng/ml, $0,61 \pm 0,34$ ng/ml, $0,63 \pm 0,29$ ng/ml, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre Total Testosteron seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Total Testosteron seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 8). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 8. Grup I, II ve III Total Testosteron değerleri

4.1.6. Ferriman – Galwey Skorları:

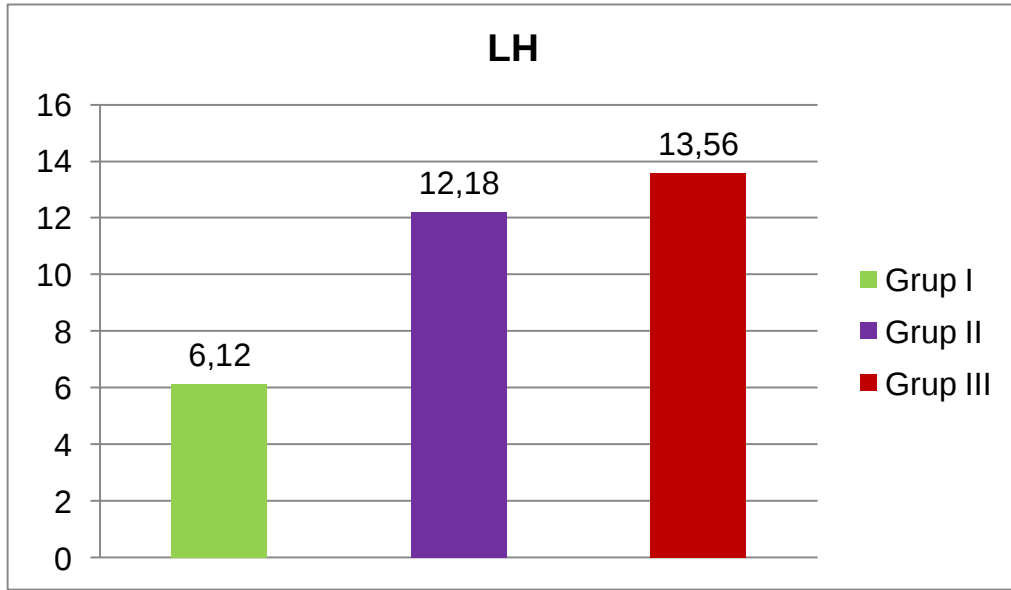
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Ferriman – Galwey Skorları seviyeleri sırasıyla; $3,05 \pm 0,68$, $10,43 \pm 4,89$, $10,76 \pm 5,69$ olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre Total Testosteron seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Ferriman-Galwey Skorları seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 9). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 9. Grup I, II ve III F- G Score değerleri

4.1.7. LH:

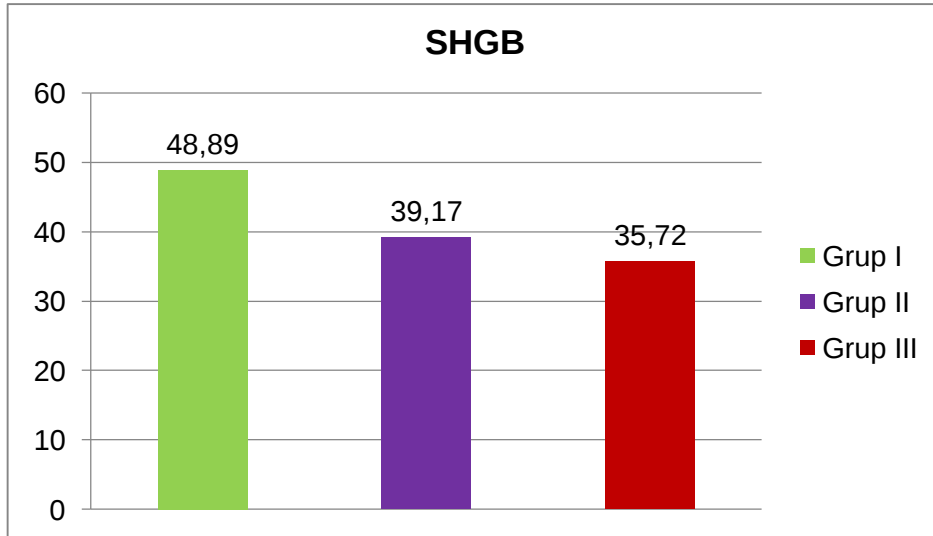
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama LH seviyeleri sırasıyla; $6,12 \pm 4,78$ U/ml, $12,18 \pm 6,73$ U/ml, $13,56 \pm 5,81$ U/ml, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre LH seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Total Testosteron seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 10). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 10. Grup I, II ve III LH değerleri

4.1.8. SHBG:

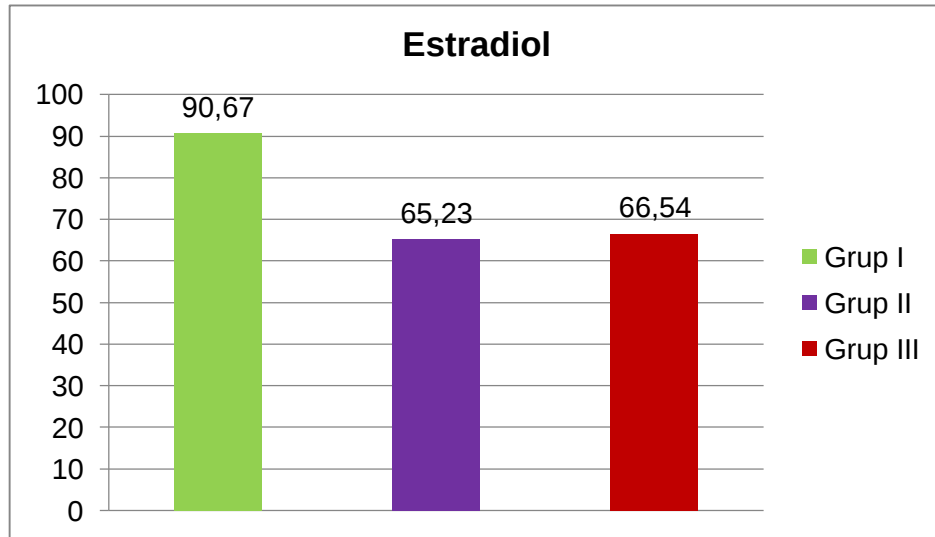
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama SHBG seviyeleri sırasıyla; $48,89 \pm 19,65$ nmol/L, $39,17 \pm 18,52$ nmol/L, $35,72 \pm 20,58$ nmol/L, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II' ye göre SHBG seviyelerinin azaldığı saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama SHBG seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 11). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 11. Grup I, II ve III SHBG değerleri

4.1.9 Estradiol:

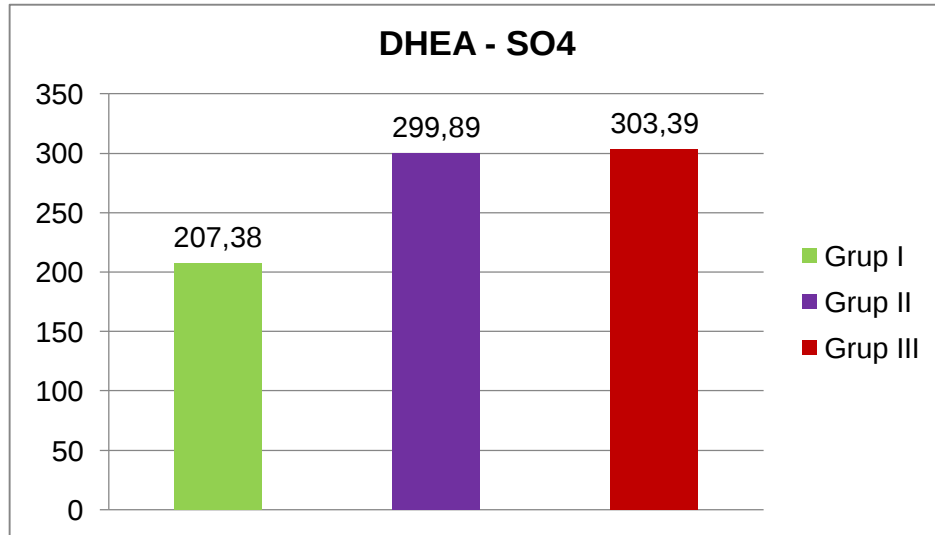
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Estradiol seviyeleri sırasıyla; $90,67 \pm 39,12$ pg/ml, $65,23 \pm 28,45$ pg/ml, $66,54 \pm 21,44$ pg/ml, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup I'nin Grup II' ye, Grup III'ün Grup II'ye göre Estradiol seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Estradiol seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 12). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 12. Grup I, II ve III Estradiol değerleri

4.1.10. DHEA-SO₄:

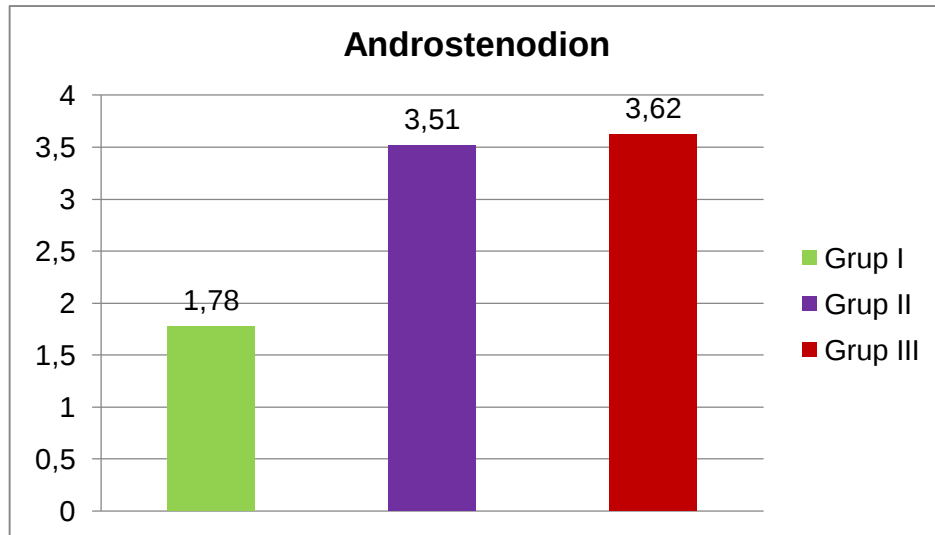
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama DHEA-SO₄ seviyeleri sırasıyla; 207,38 ± 65,4 µg/ml, 299,89 ± 151,48 µg/ml, 303,39 ± 146,17 µg/ml olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre DHEA-SO₄ seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama DHEA-SO₄ seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur (p<0,005) (Grafik 13). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 13. Grup I, II ve III DHEA-S değerleri.

4.1.11. Androstenedion:

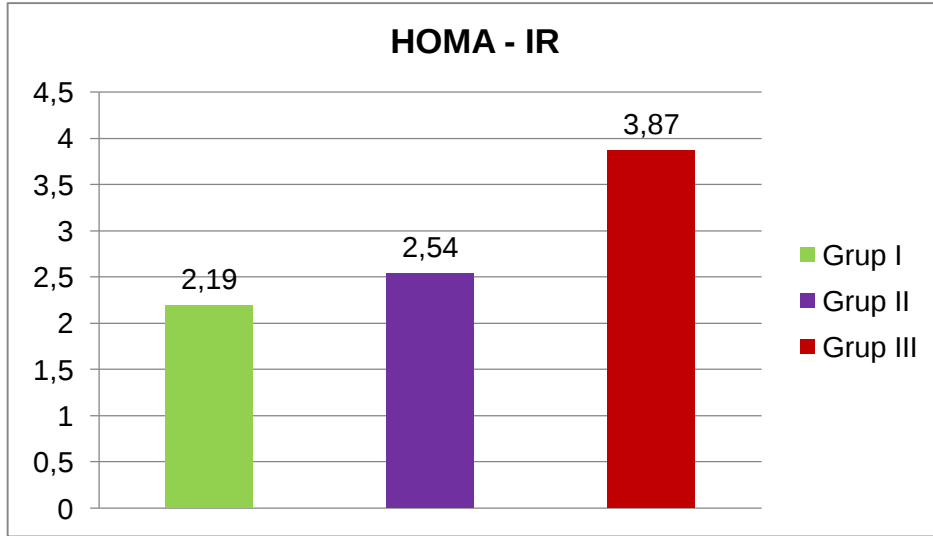
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III'ün ortalama Androstenedion seviyeleri sırasıyla; $1,78 \pm 1,19$ ng/dl, $3,51 \pm 1,61$ ng/dl, $3,62 \pm 1,39$ ng/dl olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I'e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre Androstenedion seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama Androstenedion seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 14). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 14. Grup I, II ve III Androstenedion değerleri

4.1.12. HOMA – IR:

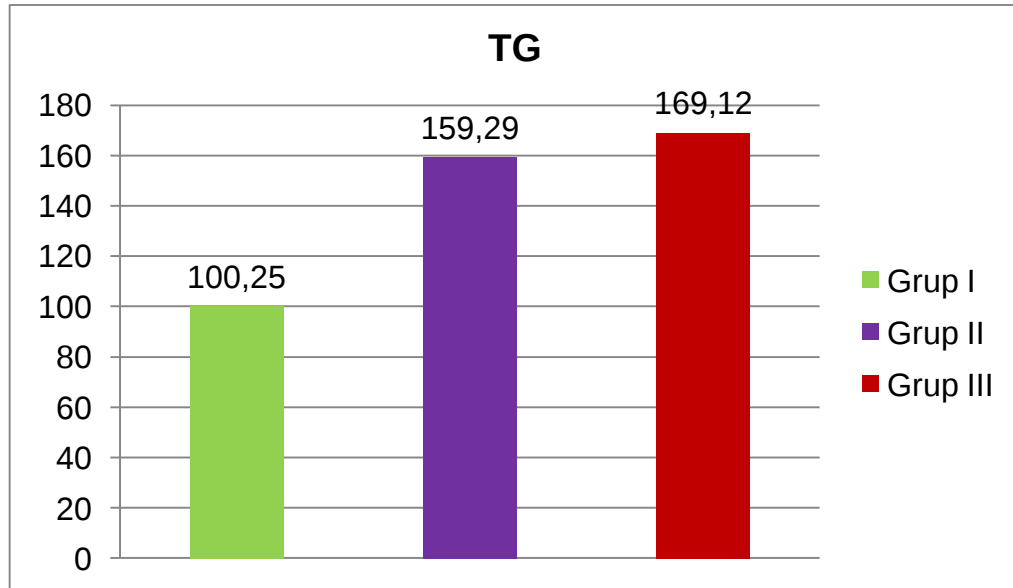
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama HOMA-IR seviyeleri sırasıyla; $2,19 \pm 1,15$, $2,54 \pm 1,76$, $3,87 \pm 2,12$ olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre HOMA-IR seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grupların ortalama HOMA-IR seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 15).



Grafik 15. Grup I, II ve III HOMA-IR değerleri

4.1.13. Trigliserit:

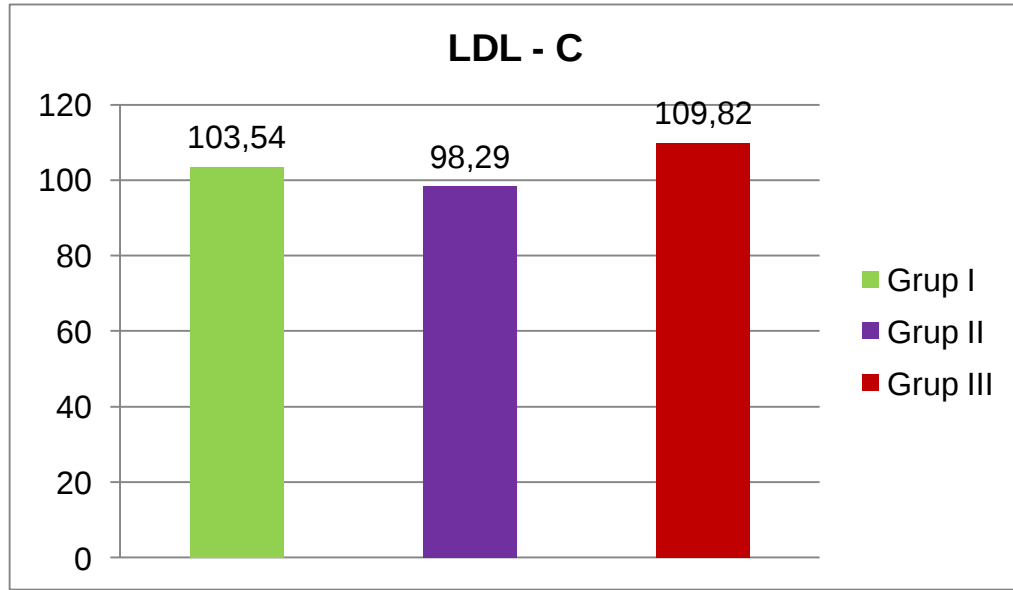
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama TG seviyeleri sırasıyla; $100,25 \pm 28,54$ mg/dl, $159,29 \pm 51,53$ mg/dl, $169,12 \pm 42,78$ mg/dl olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I' e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup III'ün Grup II'ye göre TG seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama TG seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 16). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 16. Grup I, II ve III TG değerleri

4.1.14. LDL-K:

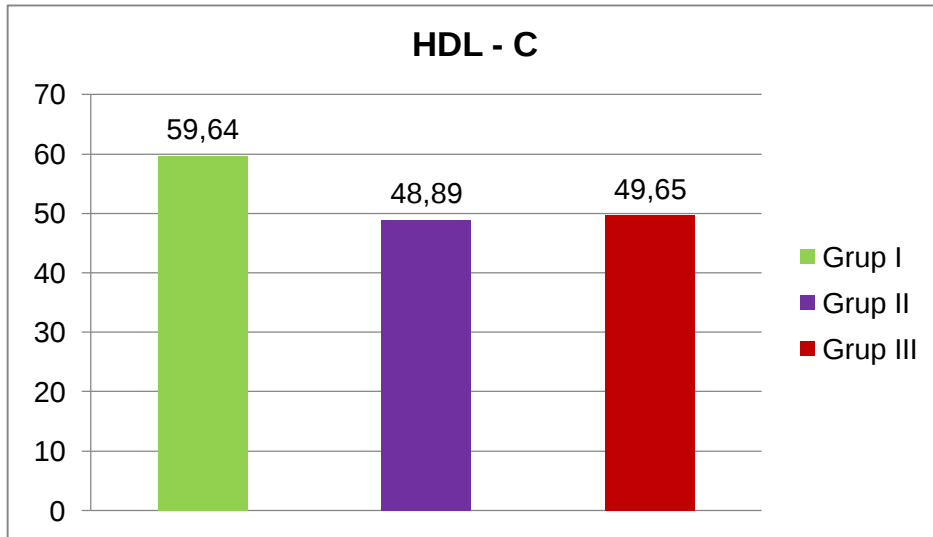
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III'ün ortalama LDL-K seviyeleri sırasıyla; $103,54 \pm 29,76$ mg/dl, $98,29 \pm 26,47$ mg/dl, $109,82 \pm 28,61$ mg/dl, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup II'nin Grup I'e, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre LDL-K seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama LDL-K seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 17). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 17. Grup I, II ve III LDL-C değerleri

4.1.15. HDL-K:

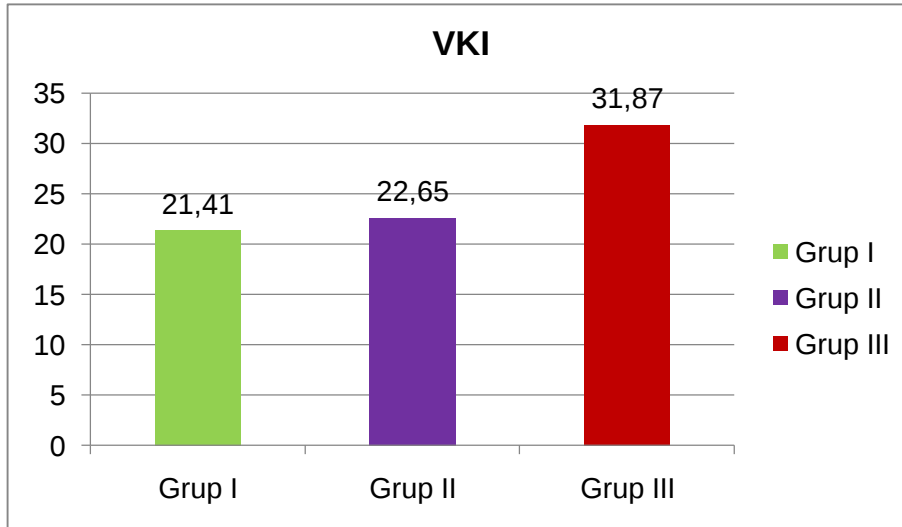
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama HDL-K seviyeleri sırasıyla; $59,64 \pm 16,48$ mg/dl, $48,89 \pm 11,77$ mg/dl, $49,65 \pm 13,26$ mg/dl, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup III'ün Grup II' ye, Grup I'in Grup III'e ve Grup II'ye göre HDL-K seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup I ve Grup II ortalama HDL-K seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 18). Grup II ve Grup III arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 18. Grup I, II ve III HDL-C değerleri

4.1.16. VKİ:

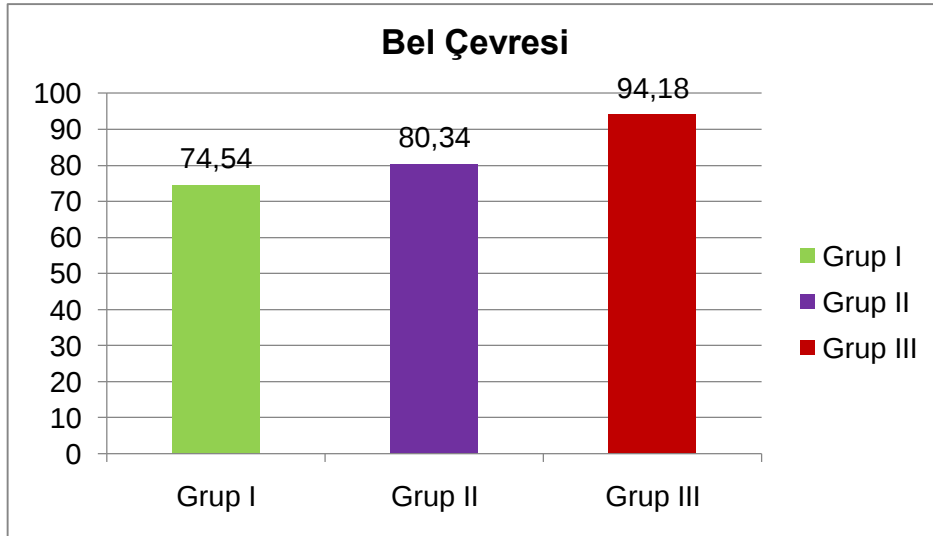
Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama VKİ seviyeleri sırasıyla; $28,03 \pm 6,31 \text{ kg/m}^2$, $22,65 \pm 2,05 \text{ kg/m}^2$, $31,87 \pm 6,19 \text{ kg/m}^2$, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup I'in Grup II' ye, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre VKİ seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup II ve Grup III ortalama VKİ seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 19). Grup I ve Grup II arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 19. Grup I, II ve III VKİ değerleri

4.1.17. Bel Çevresi:

Çalışmamızda Grup I, Grup II ve Grup III' ün ortalama Bel çevresi seviyeleri sırasıyla; $86,54 \pm 7,76$ cm, $80,34 \pm 10,12$ cm, $94,18 \pm 11,65$ cm, olarak bulunmuştur. Grupların karşılaştırılmasında; Grup I'in Grup II' ye, Grup III'ün Grup I'e ve Grup II'ye göre Bel çevresi seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Grup II ve Grup III ortalama Bel çevresi seviyeleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede bir fark bulunmuştur ($p < 0,005$) (Grafik 20). Grup I ve Grup II arasında anlamlı derecede bir uyumluluk bulunmamıştır.



Grafik 20. Grup I, II ve III Bel çevresi değerleri

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) dogurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterizedir. İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülinemi PKOS'nun önemli bir özelliğidir ve hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında gözlenebilir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'ta görülen insülin etki bozuklugunu açıklamamaktadır. Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz. PKOS'ta glukoz intoleransı gelismesinde baslıca risk faktörleri yaş, vücut kitle indeksi, vücut yağ dağılımı, ailede diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelisme hızı daha da artmıştır.

Çalışmamızda sadece NPY, Omentin-1, Angptl-4 parametrelerinin karşılaştırılması yapılmamış aynı zamanda lipid ve hormon profilleri, VKİ, HOMA-IR değerlerinin de karşılaştırılması yapılmıştır. Çalışmamızda 32 obez olmayan PKOS'lu (Grup II), 17 obez PKOS'lu (Grup III) hasta ve 20 sağlıklı gönüllü (Grup I) bulunmaktadır. Obez olmayan PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre, obez PKOS hastalarının, hem sağlıklı gönüllülere hem de obez olmayan PKOS hastalarına göre NPY, Angptl-4, serbest testosteron, Total Testosteron, Ferriman-Galwey Skoru, VKİ, LH, SHBG, Estradiol, DHEA-SO₄, Androstenedion, HOMA-IR, TG ve LDL-K seviyelerinde belirgin bir şekilde artış olduğu gözlemlenmiştir ($p<0,005$). PKOS hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre; Omentin-1, HDL-K seviyeleri belirgin bir şekilde düşük olduğu gözlemlenmiştir. ($p<0,005$).

NPY özellikle santral ve periferik nöronlarda bulunan, periferde; çeşitli organların kan damarlarının etrafındaki sinir pleksuslarında, adrenerjik sinir uçlarında ve adrenal medullanın kromofin hücrelerinde noradrenalin ile birlikte bulunan ve birlikte salınan 36 aminoasitlik bir peptittir.^{91, 114, 117}

Bivens LM ve arkadaşları ve Woods SC ve arkadaşları; NPY'nin santral sinir sistemine uygulanmasına dayalı çalışmalarında, NPY'nin besin alımı ve vücut ağırlığını regüle ettiğini göstermişlerdir.^{131, 132}

Baranowska B ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada NPY değerleri obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda belirgin bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bununla birlikte PKOS' u olmayan obez kadınlarda VKİ değerleri arttıkça NPY değerlerinde arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada NPY düzeyleri ile aynı çalışmada NPY ve insülin galanın ve testosteron arasında bir ilişki bulunamamıştır.¹²⁷

Çalışmamızdaki NPY değerlerinin gruplar arası artış göstermesi Baranowska B ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Bizim çalışmamızda VKİ değeriyle de NPY düzeyleri arasında bir paralellik gözlenmiştir. Çalışmamıza dahil edilmemekle birlikte, NPY düzeylerindeki artışın Baranowska ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda leptin ve NPY arasındaki etkileşim sonucu ortaya çıktığı düşünülebilir. Bununla beraber, obez olmayan PKOS'lu hastaların sağlıklı gönüllülere, obez PKOS'lu hastaların obez olmayan PKOS'lu hastalara göre serbest testosteron değerlerinin artış gösterdiğini gözlemledik.

Korelasyon: NPY ile HOMA-IR, BKİ, Bel çevresi arasında bir ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Döngüsel DNA havuzunda omentin geni; Perilin, leptin, adiponektin gibi diğer adipokinleri üreten genler kadar yaygın olarak bulunmaktadır. Protein sekans analizleri omentin mRNA sının 313 amino asitlik bir proteini kodladığını göstermiştir.¹³⁶

Schaffler A ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Omentin-1' in, insan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoz uptake'ini ve Akt fosforilasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber zayıf hastalarda plazma omentin-1 değerleri obez ve şişman hastalara göre belirgin bir şekilde düşüş göstermiştir.¹³⁹

Tan BK ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS hastalarında belirgin bir seviyede azaldığını tesbit etmişlerdir. Ayrıca plazma Omentin-1 değerlerinin BMI, WHR, HOMA, leptin ve glukoz seviyeleriyle ters orantılı, adiponektin ve HDL ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁶

Auguet T ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Omentin-1 seviyelerinin morbid obez hastalarda kaydadeğer bir şekilde düştüğünü gözlemlemişlerdir. Bununla birlikte Omentin-1 değerlerinin glusidik metabolizması parametreleriyle ters orantılı olduğunu belirtmişlerdir.¹³⁵

Çalışmamızdaki Omentin-1 değerlerinin gruplar arası artış göstermesi Schaffler A ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumluluk göstermektedir. Tan BK ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile VKİ, Bel çevresi, HOMA-IR değerleriyle de uyumluluk göstermektedir. Tan ve arkadaşlarının obez PKOS'lu hastalarda saptadıkları verilere ilave olarak çalışmamızda obez olmayan PKOS'lu hastalarda da kontrol grubuna göre omentin-1 düzeylerinin anlamlı olarak düşük olması, ayrıca hastaların HOMA-IR düzeyleri ile Omentin-1 düzeyleri arasında saptanan negatif

ilişki PKOS'un insülin rezistansı açısından obeziteden bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Korelasyon: PKOS'lu olgularda omentin ile HOMA-IR; ($p<0.05$, $r=0.42$) BKİ ($p<0.05$, $r=-0.49$); bel çevresi ($p<0.05$, $r=-0.46$) arasında ters orantılı ilişki saptandı, ancak multiple regresyon analizinde herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$)

Kontrol grubunda ise omentin ile BKİ ($p<0.05$, $r=0.38$) ve HOMA-IR ($p<0.05$, $r=-0.41$) arasında ters orantılı ilişki saptandı

Angptl-4 anjiogenik düzenleyici faktörler olan anjiopoetinelere yapısal olarak benzeyen bir protein ailesi tanımlanmış ve "angiopoetin benzeri proteinler" olarak adlandırılmıştır. Angptl 1-7; 7 gen tarafından kodlanmış olup hepsi N-terminalinde halkasal yapıya, C-terminalinde ise fibrinojen benzeri yapıya sahip olup her ikisinde anjiopoetinler için karakteristiktir.

Oike Y ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada Angptl -4, LPL aktivitesini inhibe ederek plazma TG' ini arttırdığı gösterilmiştir.¹⁴²

Yoon JC ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise hipotalamik Angptl-4 ekspresyonu açlık esnasında düşüken, besin alımını takiben yükseldiği gözlenmiştir. Böylelikle Angptl-4 ekspresyonunda merkezi ve çevresel dokularda farklı şekilde regüle edildiği saptanmıştır.¹⁴⁵

Kim HK ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; Angptl-4' ün iştah davranışında ve vücut ağırlığı metabolizmasını düzenlemede rol aldığı gösterilmiştir. Hipotalamusta Angptl- 4'ün; leptin, glukoz ve insulin gibi fizyolojik anoreksijenik faktörlerin mediatörü olatak rol oynadığı belirtilmiştir. Bu kavram insulin, leptin ya da glukoz yönetiminin hipotalamik Angptl-4 ekspresyon düzeylerinin yükselmesiyle

kanıtlanmıştır. Ayrıca insulin, leptin ve glukozun anorektik yanıtları Angptl-4 eksikliği olan farelerde azalmıştır.¹⁴⁴

Çalışmamızdaki Angptl-4 değerlerinin gruplar arası artış göstermesi ile ilgili bir bilgiyle daha önce literatürde karşılaşmadık. Fakat Oike Y ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olarak PKOS hastalarının sağlıklı gönüllülere göre TG seviyelerinde anlamlı oranda artış bulunması ($p<0,005$) obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalarda da TG düzeylerinin farklılık göstermesi diğer bulgulara ek olarak Angptl-4'ün LPL aktivitesi üzerindeki inhibe edici etkisi ile açıklanabilir.

Korelasyon: ANGPTL-4; PCOS grubunda HOMA-IR ($P<0.05$, $R:0.39$) ile doğru orantılı, HDL-K ($p<0.05$, $R: - 0.38$) ile ters orantılı ilişki saptandı.

Kontrol grubunda ise HDL-K ($P<0.05$ $R: -0.37$) ile ANGPTL-4 arasında ters orantılı ilişki saptandı. Diğer parametreler arasında ilişki saptanmadı.

Kim HK ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmakla beraber insülinin androjen metabolizmasının yapım ve salgısını arttırdığı bilinmektedir. Çalışmamızda PKOS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında Serbest Testosteron, Total Testosteron, DHEA-SO₄, Androstenedion seviyeleri arasında anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p<0,005$).

Hiperinsülinemi ve insülin direnci arttığında SHBG düzeyi artmaktadır. Çalışmamızda PKOS hastaları ve sağlıklı gönüllüler arasında SHBG seviyesinde anlamlı düşüş gözlenmektedir ($p<0,005$).

6. SONUÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) dogurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik over görünümü ile karakterizedir. İnsülin direnci ve kompanzatuvar hiperinsülinemi PKOS'nun önemli bir özelliğidir ve ham zayıf hemde obez PKOS hastalarında gözlenebilir. Ancak ne obezite ne de androjen fazlalığı tek başına PKOS'ta görülen insülin etki bozuklugunu açıklamamaktadır. Ayrıca her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında yer almaz. PKOS'ta glukoz intoleransı gelismesinde baslıca risk faktörleri yas, vücut kitle indeksi, vücut yağ dagılımı, ailede diyabet öyküsüdür. Özellikle obez hastalarda normal glukoz toleransında bozulma ve diyabet gelisme hızı daha da artmıştır.

Obezite, vücuda besinler ile alınan enerjinin, harcanan enerjiden fazla olmasından kaynaklanan ve vücut yağ kitlesinin, yağsız vücut kitlesine oranla artması ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Obezite, başta kardiovasküler ve endokrin sistem olmak üzere vücudun tüm organ ve sistemlerini etkileyerek çeşitli bozukluklara ve hatta ölümlere yol açabilen önemli bir sağlık problemidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından en riskli 10 hastalıktan biri olarak kabul edilen obezitenin, yine aynı örgüt tarafından yürütülen son araştırmalarda kanserle yakın ilgisi olduğu da belirlenmiştir.

Çalışmamızda 32 obez olmayan PKOS'lu (Grup II), 17 obez PKOS'lu (Grup III) hasta ve 20 sağlıklı gönüllü (Grup I) bulunmaktadır. Obez olmayan PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre, PKOS hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre NPY, Angptl-4, serbest testosteron, Total Testosteron, Ferriman-Galwey Skoru, LH, SHBG, Estradiol, DHEA-SO₄, Androstenedion, HOMA-IR, TG ve LDL-K seviyelerinin belirgin bir

şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. ($p<0,005$). PKOS hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre; Omentin-1, HDL-K seviyelerinin belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermektedir ($p<0,005$). Obez PKOS hastalarının obez olmayan PKOS hastalarına göre NPY, Angptl-4, HOMA-IR, VKİ, ve bel çevresi seviyelerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğunu gösterirken ($p<0,005$), Omentin-1 seviyesinde belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermiştir. ($p<0,005$).

Sonuç olarak; hem obez hemde obez olmayan PKOS hastalarının NPY, Angptl-4 seviyelerinde anlamlı bir artış söz konusu iken anoreksijenik bir peptid olan Omentin-1 seviyesinde anlamlı bir düşüş söz konusudur.

Bu sonuçlar PKOS hastalarında görülen insülin resistansının, obesiteden bağımsız olarak, daha önce çalışılmış pek çok adipositokin gibi çalışmamıza konu olan NPY, Angptl-4 ve omentin-1 düzeylerinde meydana gelen değişiklikler ve bunların etkileri ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

7. ÖZET

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARIN ANGIOPOETIN-LIKE PROTEIN 4, NÖROPEPTİD Y, VE OMENTIN-1 DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Çalışmamızda henüz tam olarak aydınlatılamamış olan PKOS ve obezitenin patogenezinde rol aldığı düşünülen NPY, Omentin-1 ve Angptl-4 parametreleri irdelenmiştir.

Çalışmamızda, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Kliniğine başvuran AES kriterlerine göre PKOS ve obezite tanısı konulmuş ve yaşları 18-45 arasında değişen 17 gönüllü hasta ile ve yine PKOS tanısı almış fakat obezitesi olmayan 32 gönüllü hasta ve 20 sağlıklı gönüllü ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında yapılmıştır. Çalışmada rutin tetkik ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş dondurulmuş kan örneklerinden serum NPY, Omentin-1, Angptl-4 ölçümleri yapılmıştır.

Lipit, hormon profilleri ve HOMA-IR değerleri Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde kalorimetrik yöntemle tayin edilmiştir.

Çalışmamızda 32 obez olmayan PKOS'lu (Grup II), 17 obez PKOS'lu (Grup III) hasta ve 20 sağlıklı gönüllü (Grup I) grupları karşılaştırıldığında; obez olmayan PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre, PKOS hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre NPY, Angptl-4, serbest testosteron, Total Testosteron, Ferriman-Galwey Skoru, LH, SHBG, Estradiol, DHEA-SO₄, Androstenedion, HOMA-IR, TG ve LDL-K seviyelerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğunu göstermektedir. ($p<0,005$). PKOS hastalarının, sağlıklı gönüllülere göre; Omentin-1, HDL-K seviyelerinin belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermektedir.

($p<0,005$). Obez PKOS hastalarının obez olmayan PKOS hastalarına göre NPY, Angptl-4, HOMA-IR, VKİ, ve bel çevresi seviyelerinin belirgin bir şekilde yüksek olduğunu gösterirken ($p<0,005$), Omentin-1 seviyesinde belirgin bir şekilde düşük olduğunu göstermiştir. ($p<0,005$).

Sonuç olarak; hem obez hem de obez olmayan PKOS hastalarının NPY, Angptl-4 seviyelerinde anlamlı bir artış söz konusu iken anoreksijenik bir peptid olan Omentin-1 seviyesinde anlamlı bir düşüş söz konusudur. Bu sonuçlar PKOS hastalarında görülen insülin resistansının, obesiteden bağımsız olarak, daha önce çalışılmış pek çok adipositokin gibi çalışmamıza konu olan NPY, Angptl-4 ve omentin-1 düzeylerinde meydana gelen değişiklikler ve bunların etkileri ile ilişkilendirilebileceğini düşündürmektedir.

Anahtar kelimeler; Polikistik over sendromu, Obezite, Angiopoetin-like protein 4, Nöropeptid Y, Omentin-1

8. SUMMARY

EXAMINATION OF ANGIOPOETIN-LIKE PROTEIN 4, NEUROPEPTIDE Y, OMENTIN-1 LEVELS OF OBESE AND NONOBESSE PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

The pathogenesis of PCOS and obesity is not clarified yet. But some parameters such as NPY, and Angptl-4 ,Omentin-1 are thought to be involved in this pathogenesis. In this study, we aimed to show possible effect of these parameters.

17 obese, 32 non-obese patients with PCOS and 20 healthy subjects were included in this study. The control group consisted of was constituted from healthy patients, who had and having no PCOS or DM history. PCOS and obesity were diagnosed in Kırıkkale University Faculty of Medicine. The demographic parameters of all patients were analyzed at Biochemistry Laboratory of Kırıkkale University Faculty of Medicine. Levels of serum NPY, Omentin-1, Angptl-4 were measured at Gazi University School of Medicine, Department of Medical Biochemistry.

Patients were divided into three groups. Group I was consisted of 20 healthy volunteers, 32 non-obese women with PCOS was named as group II and group III was consisted of 17 obese women with PCOS. Serum NPY , Angptl-4, free testosterone, total testosterone, , LH, SHBG, estradiol, DHEA-SO₄, androstenedione, TG and LDL-C levels and HOMA-IR, Ferriman-Galwey scores were significantly higher in group II when compared group I and similarly in group III comparing with group II ($p<0,005$). When comparing all PCOS patients (obese + non-obese) with healthy volunteers; Omentin-1 and HDL-C levels were significantly low in PCOS group ($p<0,005$). In obese PCOS patients NPY, Angptl-4, HOMA-

IR, BMI, and waist circumference levels were significantly higher, while Omentin-1 levels lower than those in non-obese PCOS patients ($p < 0.005$ for both of them).

As a result of this study, both in the obese and non-obese PCOS patients, there was a significant increase in levels of NPY and Angptl-4 and a significant decline in the anorexigenic peptide, Omentin-1 when compared to healthy subjects.

In conclusion, insulin resistance in PCOS patients may be related to the differences of NPY, Angptl-4 and omentin-1 levels and the effects of these differences on metabolic pathways.

Key Words; Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, Angiopoietin-like protein 4, Neuropeptide Y, Omentin-1

9. KAYNAKLAR

1. Pabuçcu R. Polikistik Ovaryan Sendrom. 1.Baskı, Atlas kitapçılık. Barışcan Ofset; 2001.
2. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). Bull Acad Natl Med 1921; 86: 51-64
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 4237-4245.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins Baltimore. First Edition. 1973; 256-257
4. Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877-903
5. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome. Pathogenesis and Treatment. Ann intern Med 1989; 110: 386-399.
6. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins Baltimore. First Edition. 1973; 256-257
7. Yen SSC. The Polycystic Ovary Sendrome. CE, 1980; 12: 177-207
8. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997; 18:774-800

9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25
10. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-4245
11. Zhen S, Zakaria M, Wolfe A, et al. Regulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression by insulin-like growth factor I in a culture GnRH-expressing neuronal cell line. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1145-1155
12. 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
13. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-667
14. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001; 94:190-6
15. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust* 1998;169:537-40

16. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol 1989; 31:87-120
17. Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. Gynecol Endocrinol 1987;1: 235-45
18. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987; 1:113-131
19. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988; 1:870-2
20. Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. Lancet 1988; 1:870-872
21. Mason HD, Wills DS, Beard RW, et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1355-1360
22. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd et al. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95:14956-14960
23. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:38-43

24. Acien P, Ouereda F, Matallin P. et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72:32-40
25. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413
26. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab. Clin North Am* 1999; 28:397-407
27. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 2720-2723
28. Duran HE, Morshedi M, Kruger T and Oehninger S Intrauterine insemination: a systematic review on determinants of success. *Hum Reprod Update* 2002; 8:373-384
29. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophinreleasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990; 5: 357-376
30. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. *Fertil Steril* 1988; 50: 197-212
31. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem* 2001; 276: 16767-16771
32. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2003; 80: 259-261

33. Marshall JC and Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323

34. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-359

35. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, et al. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 728-734

36. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1169

37. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-4245.

38. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acfosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med* 1976 294: 739-745

39. Beamer B, Yen-C-J, Andersen R. Et al. Association of the Pro12Ala variant in the peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene with obesity in two Caucasian population. *Diabetes* 1989; 47: 1806-1808

40. Crave JC, Fimbel S, Lejeune H, et al. Effects of diet and metformin administration on sex-hormone binding globulin, androgens, and insulin

in hirsute and obese women. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 2057-62

41. Yetkin İlhan. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin rezistansı. Uzmanlık tezi. Ankara, 1997

42. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003; 24: 633-667

43. Katz A, Nambi SS, Mather K, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 2402-2410

44. Radziuk J. Insulin sensitivity and its measurement. Structural commonalities among the methods. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 4426-4433

45. Nestler JE, Clore JN, Strauss III JF, et al. The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 180-184

46. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev 2003; 24: 302-12

47. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, et al. The insulin related ovarian regulatory system in health and disease. Endocr Rev 1999; 20: 535-582

48. Garzo VC, Dorrington HJ. Aromatase activity in human granulosa cells during development and the modulation by follicle stimulating hormone and insulin Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 657-662
49. Anthill L, Ying-Oing D, Ruutiainen K et al. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril 1991; 55 :1195-96
50. Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. 7th Edition, 2007: 470-491, 1177-1205
51. Azziz R. Androgen excess is the key element in the polycystic ovary syndrome. 2003; Fertil Steril 80: 252-254
52. De Fronzo RA, Barzilai N, Simonson DC. Mechanism of metformin action in obese and lean noninsulin-dependent diabetic subjects. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 1294-1301
53. Kristiansen SB, Endoh A, Casson PR et al. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-1 in cultured adult human adrenocortical cells. Steroids 1997; 62: 258-265
54. Talbott, E. Clerici, A. et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol 1998; 51: 415-422
55. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach: Polycystic ovary syndrome. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Blackwell Scientific, Boston 1992; 377-384
56. Dunaif A, Xia J, Book CB, et al. 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

57. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75:557-583

58. 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

59. Dunaif A, Xiaojin CB, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle: A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1995; 96:801-810

60. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, et al. 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

61. Bollag GE, Roth RA, Beaudoin J, et al. Protein kinase C directly phosphorylates the insulin receptor in vitro and reduces its protein-tyrosine kinase activity. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93:5822-5824

62. Karasik A, Rothenberg PL, Yamada K, et al. Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats. J Biol Chem 1990; 265:10226-10231

63. Chin JE, Roth RA. Activation of protein kinase C α inhibits insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of insulin receptor substrate-1. Mol Endocrinol 1994; 8:51-58

64. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T, et al.. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 269-74
65. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, Polonsky KS. 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
66. Shobokshi A, Shaarawy M. Correction of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome by combined rosiglitazone and clomiphene citrate therapy. *J Soc Gynecol Investig* 2003; 10: 99-104
67. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? *Human Reprod* 2003 17: 2495-99
68. Morales AJ, Laughlin GA, et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(8): 2854-64
69. Erickson GF, Magoffin DA, et al. The effects of insulin and insulin-like growth factors-I and -II on estradiol production by granulosa cells of polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 894-902
70. Longo KM, Sun Y, Gore AC. Insulin-like growth factor-I effects on gonadotropin-releasing hormone biosynthesis in GT1-7 cells. *Endocrinology* 1998; 139: 1125-1132
71. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores, and pregnancy rates in

clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 101-106

72. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, et al. Defects in beta-cell functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1241-7

73. Polonsky KS, Given BD, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.

74. Ehrmann DA, Heindell JJ, Dunaif A. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: Role of the beta-cell. *Polycystic ovary syndrome*, ed. Chang RJ, NEW York: Marcel Dekker, Inc. 2002:159-70

75. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N ,et al. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45:327-33.

76. Singer F, Bhargava G, Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hperplasia. A case report. *J Reprod Med* 1989;34:921-6.

77. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983;40:237-41

78. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as afrom functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endrocr Rev* 1995;16:322-53.

79. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.

80. Poretsky L, Glover B, Laumas V, et al. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulinlike growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology* 1988;122:581-5.
81. Pao CI, Farmer PK, Begovic S, et al. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of aminoacids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993;7:1561-8.
82. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin proteinate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarianthecal-interstitialcells. *Endocrinology* 1988;123:733 9.
83. Bailey CJ. Metformin - an update. *Gen Pharmacol* 1993; 24: 1299-1309
84. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril* 200; 73: 150-6
85. Tiitinen A, Pekonen F, Stenman UH, Laatikainen T. Plasma androgens and oestradiol during oral glucose tolerance test in patients with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1990; 5: 242-245
86. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Imperial J. Prevalance of impaired glucose tolerance and diabetes in women polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6
90. Ishii T, Muranaka R, Tashiro O, et al. Chronic intracerebroventricular administration of anti-neuropeptide Y antibody stimulates starvation-induced feeding via compensatory responses in the hypothalamus. *Brain Res.* 2007;1144:91-100. Epub 2007 Jan 31.

91. Wyss P, Stricker-Krongrad A, Brunner L, Miller J, Crossthwaite A, Whitebread S, Criscione L: The pharmacology of NPY receptor-mediated feeding in rats characterizes better Y5 than Y1, but not Y2 or Y4 subtypes. *Regul Pept* 1998; 75-76, 363-371
92. Legro RS. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 1995; 98: 95-165
93. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein- Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 371-387
94. Givens JR, Wiser WL, Coleman SA. Familial ovarian hyperthecosis: a study of two families. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 110: 959-972
95. Carey AH, Chan KL, Short F. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-658
96. Hague WM, Adams J, Reeders ST. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol* 1998; 29: 593-605
97. Franks S, Gharani N, Waterworth D, et al. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 2641-2648
98. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 405-410
99. Haddad L, Evans JC, Gharani N. Variation within the type 2 diabetes susceptibility gene calpain-10 and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2606-2610

100. Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: Polycystic Ovary Syndrome. Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders 2004; 5: 69-76
101. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome:strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 8573-8
102. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RV, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1158-1165.
103. Seven A. Obezite Gelişiminde Rol Oynayan Moleküler Mekanizmalar. Bakırcı L, Canbulat EC, Çiğerli Ş, Emerk K. Klinik Biyokimya Uzmanları Derneği 5. Ulusal Kongresi. 1. Baskı, İstanbul: Renk Matbaası 2009: 121-123.
104. Bray GA, Bouchard C. Handbook of Obesity. 3th. Ed., Danvers, MA: Informa Healthcare, 2008.
105. Bozboru A. Obezite ve Tedavisi. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
106. Oğuz A, Temizhan A, Abacı A ve ark. Türk erişkinlerinde kardiyometabolik risk içinalarm; obezite ve abdominal obezite. Anadolu Kardiyol Derg 2008; 8: 401-406
107. Goldzieher JW, Gren JA. The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. J Clin Endocrinol Metab 1962; 50:113-116
108. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkhoff RK, et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology, and metabolic aberrationsin premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1983; 57:304-310

109. Bjontrop P. Metabolic implications of body fat distribution. Diabetes Care 1991; 14:1132-43
110. Abizaid A, Gao Q, Horvath TL. Thoughts for food: brain mechanisms and peripheral energy balance. Neuron 2006; 51: 691–702.
111. Grdl F, Ademođlu E. Biyokimya. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2010.
112. Konturek PC, Czeřnikiewicz-Guzik M, Bielanski W, et al. Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control of food intake. J Physiol Pharmacol 2006; 5: 67-81
113. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS. Adipokines that link obesity and diabetes to the hypothalamus. Progress in Brain Research 2006; 153: 155-174.
114. Kayaalp O Tıbbi farmakoloji, cilt:2, 9. baskı, Hacettepe Tař, Ankara, 2000.
115. Aramakı VB, Stanley BG and Ashe JH. Neuropeptide Y receptor agonists: Multiple effects on spontaneous activity in the paraventricular hypothalamus. Peptides 1996; 17(8):1349-57
116. O'Shea D, Morgan DG, Meeran K, et al. Neuropeptide Y induced feeding in the rat is mediated by a novel receptor. Endocrinology 138(1):196.
117. Gehlert DR: Role of hypothalamic neuropeptide Y in feeding, and obesity. Neuropeptides 1999;33(5):329-338

118. Nakajima M, Nakajima M, Inui A, Asakawa A, Momose K, Ueno N, Teranishi A, Baba S, Kasuga M: Neuropeptide Y produces anxiety via Y2- type receptors. *Peptides* 1998; 19(2):359-63
119. Polidori C, Polidori C, Ciccocioppo R, Regoli D, Massi M: Neuropeptide Y receptor(s) mediating feeding in the rat: characterization with antagonists. *Peptides* 2000; 21:29- 35
120. Rasmusson AM, Southwick SM, Hauger RL, Charney DS: Plasma neuropeptide Y (NPY) increases in humans in response to the alpha-2 antagonists yohimbine. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19(1):95-98
121. Kask A, Vasar E, Heidmets LT, et al. Neuropeptide Y Y5 receptor antagonist CGP7183A: the effects on food intake and anxiety-related behavior in the rat. *Eur J Pharmacol* 2001; 414(2-3):215-224
122. Koob GF, Sandman CA, Strand FL: A decade of neuropeptides, vol.579.
123. Li C, Chen P, Smith MS: Morphological evidence for direct interaction between arcuate nucleus neuropeptide Y (NPY) neurons and gonadotropin-releasing hormone neurons and the possible involvement of NPY Y1 receptors. *Endocrinology* 1999; 140(1):5382
124. Jair MR, Pu S, Kalra PS, et al. Evidence that stimulation of two modalities of pituitary luteinizing hormone release in ovarian steroid-primed ovariectomized rats involve neuropeptide Y Y1 and Y4 receptors. *Endocrinology* 1999; 140(11):5171-7
125. Catzeflis C , Pierroz DD, Rohner-Jeanrenaud F, et al. NPY administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology* 1993;132(1):224-34

126. Ishii T, Muranaka R, Tashiro O, et al. Chronic intracerebroventricular administration of anti-neuropeptide Y antibody stimulates starvation-induced feeding via compensatory responses in the hypothalamus. *Brain Res.* 2007;1144:91-100.
127. Baranowska B, Wasilewska-Dziubińska E, Radzikowska M, et al. Neuropeptide Y, galanin, and leptin release in obese women and in women with anorexia nervosa. *Metabolism.* 1997;46(12):1384-9.
128. Suzuki N, Okada K, Minami S, et al. Inhibitory effect of neuropeptide Y on growth hormone secretion in rats is mediated by both Y1 and Y2 receptor subtypes and abolished after anterolateral deafferentation of the medial basal hypothalamus. *Reg Rep* 1996; 65:145-151
129. Renshaw D, Thomson LM, Carroll M, et al. Actions of neuropeptide Y on the rat adrenal cortex. *Endocrinology* 2000; 141(1):169-73
130. North WG, Moses AM, Share L: The neurohypophysis: A window on brain function, vol.689.
131. Bivens LM, Thomas WJ, Stanley BG: Similar feeding patterns are induced by perifornical neuropeptide Y injection and by food deprivation. *Brain Research* 1998; 782:271-280
132. Woods SC, Figlewicz DP, Madden L et al. NPY and food intake: Discrepancies in the model. *Regul Pept* 1998; 75-76:403-408
133. Morgan DG, Small CJ, Abusnana S et al. The NPY Y1 receptor antagonists BIBP3226 blocks NPY induced feeding via a non-specific mechanism. *Regul Pep* 1998; 75-76:377-382

134. Bannon AW, Seda J, Carmouche M, Francis JM, Norman MH, Karbon B, McCaleb ML: Behavioral characterization of neuropeptide Y knockout mice. *Brain Research* 2000; 868:79-87
135. Auguet T, Quintero Y, Riesco D, et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women. *BMC Med Genet*. 2011;28:12(1):60.
136. Yang RZ, Lee MJ, Hu H et al. Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290:E1253-61.
137. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human obese gene expression. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995;44:855-8.
138. Russell CD, Petersen RN, Rao SP, et al. Leptin expression in adipose tissue from obese humans: depot-specific regulation by insulin and dexamethasone. *Am J Physiol* 1998;275:E507-15.
139. Schaffler A, Neumeier M, Herfarth H, et al. Genomic structure of human omentin, a new adipocytokine expressed in omental adipose tissue. *Biochim Biophys Acts*. 2005; 30; 96-102
140. Yamawaki H, Tsubaki N, Mukohda M, et al. Omentin, a novel adipokine, induces vasodilation in rat isolated blood vessels. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010; 19;393(4):668-72147.
141. Adachi H, Fujiwara Y, Kondo T, et al. Angptl 4 deficiency improves lipid metabolism, suppresses foam cell formation and protects against atherosclerosis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;20;379(4):806-11.

142. Oike Y, Akao M, Kubota Y, et al. Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy. *Trends Mol Med.* 2005;11(10):473-9.
143. Li C: Genetics and regulation of angiopoietin-like proteins 3 and 4. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(2):152-6.
144. Kim HK, Youn BS, Shin MSet al. Hypothalamic Angptl4/Fiaf is a novel regulator of food intake and body weight. *Diabetes.*2010; 59(11):2772-80.
145. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. *Mol Cell Biol.*2000; 20(14):5343-9.
146. Tan BK, Adya R, Farhatullah S, et al. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. *Diabetes.* 2008; 57(4):801-8.
147. Hatch R, et al. Hirsutism: Implications, etiology and management. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 140:815-30

10. TEŞEKKÜR

Tez çalışma sürecimin geriye kalan döneminde her türlü destek ve yardımlarını gördüğüm, sabır ve hoşgörülerini benden esirgemeyen, karşılaştığım problemlerin çözümünde deneyimlerinden yararlandığım, sevgi ve saygı duyduğum değerli hocam, tez danışmanım Sayın Neslihan BUKAN'a

Yardım ve desteklerini esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Hatice PAŞAOĞLU'na,

Yüksek Lisans eğitimim boyunca teorik derslerimde değerli bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan tüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Çalışmamın başından sonuna her türlü desteği gördüğüm Gazi Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı çalışanları, asistanları ve Ümmügülsüm YILDIZ'a

Çalışma sonuçlarının istatistiğini çıkarmamda bana yardımcı olan, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'te görev yapan değerli arkadaşım Durmuş AYAN'a,

Yüksek lisansa başladığım günden bugüne, desteklerini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen yüksek lisans dönem arkadaşlarıma,

Tezin, dil, anlatım uyumu ve düzenlenmesi konusunda bana yardımcı olan, manevi destek ve yardımlarını hiç esirgemeyen sevgili dostlarıma,

Yaşamım boyunca maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, bugünlere ulaşmamı sağlayan, her zaman sevgi ve ilgiyle bana yaklaşan canım AİLEM'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Meryem GÜNES

Dogum Yeri/Tarihi: Ankara/ 01.06.1983

Ünvanı: Yüksek Lisans Öğrencisi Biyolog

Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim:

2008- Halen Yüksek Lisans Eğitimi;

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya

2002-2007 Lisans Eğitimi;

Erciyes Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji

Tez Başlığı: Kök Hücre ve Tedavi Yöntemleri

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Ertugrul YÜZBASIOGLU

1997-2001 Ortaöğretim;

Kalaba Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi

Staj ve İş Tecrübesi:

2005 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (Tübitak) DNA Bankası
Staj Sorumlusu: Doç Dr. R. Köksal Özgül

2008-2009 Keçiören Belediyesi Sağlık İşleri Müdürlüğü

2011- Halen Eltem- Tek A.Ş

İletişim:

e-mail: meryemgunes@gazi.edu.tr