





**T.C**

**AMASYA ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**Kadın Hastalıkları ve Doğum**

**Anabilim Dalı**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM VİSFATİN  
SEVİYELERİNİN OBEZİTEYLE İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ESRA GÜNER**

**AMASYA  
2021**

T.C  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM  
VİSFATİN SEVİYELERİNİN OBEZİTEYLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Esra GÜNER**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Pervin KARLI**

**AMASYA**  
**2021**

## ETİK BEYAN

Hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Esra GÜNER

27/05/2021

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim aldığım kadın hastalıkları ve doğum kliniğini iyi bir çalışma ortamı haline getirmek için çalışan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı kıymetli hocam, bölüm başkanım sayın Prof. Dr. Osman Fadıl Kara'ya,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve tecrübelerini bizlerle her daim paylaşan, cerrahi ve akademik başarılarından her daim söz ettiren, sevgisinin yanında bizlere verdiği değeri de hissettiren, tezimi yazdığım zorlu süreçte yanımda olan değerli hocam Doç. Dr. Pervin Karlı'ya,

Uzmanlık eğitimim sırasında gelişimime katkı sağlamış eğitimimin her aşamasında tecrübelerinden, bilgilerinden, yaklaşımlarından faydalandığım, mesleğimi icra ettiğim her anda izlerini taşıyacağım, haklarını ödeyemeyeceğim, izlemekten asla usanmayacağım Dr. Öğr. Üyesi Banuhan Şahin'e, Dr. Öğr. Üyesi Aysun Tekeli Taşkömür'e, Dr. Öğr. Üyesi Atiye Aysemin Yağcı'ya; değerli uzmanlarım Dr. Mustafa Boyacı'ya, Dr. Ruhi Doğan'a, Dr. Metin Şentürk'e, Dr. Ali Oğuzhan Hatipoğlu'na, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Dr. Öğr. Üyesi Demet Gür Vural'a;

Birlikte çalışmaktan hep mutluluk duyduğum, hastanedeki ailem, dostlarım Dr. Hürrem Sultan Ataç Şentürk ve Dr. Sakine Merve Aydın başta olmak üzere tüm asistan doktor arkadaşlarıma kıymetli dostlukları ve bu zorlu yolculuğu çekilir kıldıkları için,

Sağlık hizmeti vermenin bir ekip işi olduğunu kendileriyle birlikte çalışarak deneyimlerini benimle paylaştıkları için tüm ebe, hemşire ve mesai arkadaşlarıma,

Hayatın bana sunduğu en büyük şansım olan bugünüme gelmemde sonsuz emekleri olan, bu meşakatli yolda her zaman yanımda olan desteklerini asla esirgemeyen babam Zülfer Güner, annem Nurcan Güner ve kardeşim Saltuk Buğra Güner'e,

Kadının Türk toplumundaki bugünün yerine gelebilmesi konusunda en büyük şansımız ve bilim insanı olma yolunda yol göstericimiz ATAM ulu önderim Mustafa Kemal ATATÜRK'e en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Dr. Esra GÜNER

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Tarihçesi.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans.....	4
2.3. PKOS Tanı Kriterleri.....	4
2.4. PKOS Fenotipleri.....	7
2.5. PKOS Etiyopatogenezi.....	7
2.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon.....	8
2.5.2. Steroidogenez ve Androjen Sentez Defektleri.....	9
2.5.3. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi.....	10
2.5.3.1 Oral glukoz tolerans testi (OGTT).....	11
2.5.3.2 Açlık İnsülin ve Açlık Glukoz/Açlık İnsülin Oranı.....	12
2.5.3.3 HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance).....	12
2.5.4. Obezitenin Etkisi.....	12
2.5.5. Genetik Faktörler.....	13
2.6. PKOS'un Klinik Özellikleri, Semptomları ve Laboratuar Bulguları.....	13
2.6.1. Menstrual Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon.....	13
2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm.....	14
2.6.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm.....	15
2.6.4. Polikistik Over Morfolojisi.....	16
2.7. Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları.....	17

2.7.1.İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi, Bozulmuş Glukoz Toleransı,Akantozis Nigrikans.....	17
2.7.2. Obezite.....	18
2.7.3 Dislipidemi.....	19
2.7.4. Metabolik Sendrom.....	20
2.7.5. İnfertilite.....	21
2.7.6. Obstruktif Uyku Apnesi Sendromu.....	21
2.7.7. Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları.....	21
2.8. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları.....	22
2.8.1. Malignite Gelişme Riski.....	22
2.8.2. Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Riski.....	22
2.8.3. Tip 2 Diyabet Gelişim Riski.....	22
2.9. Polikistik Over Sendromunun Ayırıcı Tanısı.....	23
2.10. Polikistik Over Sendromunda Tedavi.....	23
2.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	24
2.10.2. Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi.....	24
2.10.3. Menstrüel Disfonksiyonun Düzeltilmesi ve Endometriumun Korunması.....	24
2.10.4. İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar.....	25
2.10.5. İnfertilite tedavisi.....	25
2.10.6. Cerrahi Tedavi .....	26
2.11. VİSFATİN/ PBEF/ Nampt.....	26
2.11.1 Tanımı ve Önemi.....	26
2.11.2. Tarihçesi.....	26
2.11.3. Yapısı, Salgılanması.....	27
2.11.4. Sentezlenme Yeri.....	27
2.11.5. Visfatin ile Beden Kitle İndeksi (BKİ)/ Obezite İlişkisi.....	28
2.11.6 Visfatin ve İnsülin direnci/ PKOS İlişkisi.....	28

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>29</b>
3.1. Etik Kurul İzni.....	29
3.2. Çalışmanın Özellikleri.....	29
3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri.....	29
3.4. Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri.....	30
3.5. Laboratuvar Verileri.....	31
3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi.....	33
<b>4.BULGULAR.....</b>	<b>34</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>48</b>
<b>6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....</b>	<b>52</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>53</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>70</b>
EK-1. Kabul ve Onay Sayfası.....	71
EK-2. Etik Kurul Onayı.....	72
EK-3. Gönüllü Olur Formu.....	74
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>76</b>



## TABLOLAR DİZİNİ

<b>Tablo 2.1</b> Polikistik Over Sendromu Prevalansının Arttığı Risk Faktörleri.....	4
<b>Tablo 2.2</b> PKOS Tanı Kriterleri.....	6
<b>Tablo 2.3</b> PKOS Fenotipleri Sınıflaması.....	7
<b>Tablo 2.4.</b> Menstrual Düzensizlik Tanımlaması.....	14
<b>Tablo2.5.</b> DSÖ'nün Obezite Sınıflaması.....	19
<b>Tablo 2.6.</b> PKOS Risk Faktörleri ve Hedef Lipid Değerleri.....	20
<b>Tablo 2.7.</b> PKOS'ta Ayırıcı Tanı.....	23
<b>Tablo 3.1.</b> Visfatin Standartlarının Hazırlanması.....	31
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	34
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma Grupları Arasında Bazı Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.3.</b> Çalışma Grupları Arasında Menstrüel siklusun 3.günü Bazı Hormonların Dağılımı.....	36
<b>Tablo 4.4.</b> Çalışma Grupları Arasında Açlık Kan Şekeri, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri ile İnsülin Direnci Durumunun Dağılımı.....	37
<b>Tablo 4.5.</b> Çalışma Grupları Arasında Serum Visfatin Değerinin Dağılımı.....	37
<b>Tablo 4.6.</b> PKOS Tanılı Kadınların Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	39
<b>Tablo 4.7.</b> PKOS Tanılı Kadınların Tedavi Alma Durumu ve USG'de PKOS Görünümü bulunma durumunun Dağılımı.....	39
<b>Tablo 4.8.</b> PKOS Tanılı Kadınların Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	40
<b>Tablo 4.9.</b> PKOS Tanılı Kadınların Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Menstrüel siklusun 3.günü Bazı Hormonların Dağılımı.....	40
<b>Tablo 4.10.</b> PKOS Tanılı Kadınların Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Açlık Kan Şekeri, İnsülin ve HOMA-IR Değerleri ile İnsülin Direnci Durumunun Dağılımı.....	41
<b>Tablo 4.11.</b> PKOS Tanılı Kadınların Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Bulgularının Dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.12.</b> Sağlıklı Kontrollerin Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....	42
<b>Tablo 4.13</b> Sağlıklı Kontrollerin Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Laboratuvar Bulguların Dağılımı.....	43

<b>Tablo 4.14.</b> Sağlıklı Kontrollerin Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Menstrüel Döngü ile Bazı Hormonların Dağılımı.....	44
<b>Tablo 4.15.</b> Sağlıklı Kontrollerin Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Açlık Kan Şekeri,İnsülin ve HOMA-IR değerleri ile İnsülin Direnci Durumunun Dağılımı.....	44
<b>Tablo 4.16.</b> Sağlıklı Kontrollerin Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Bazı Laboratuar Bulgularının Dağılımı.....	45
<b>Tablo 4.17.</b> PKOS Tanılı Hastalarda ve Sağlıklı Kontrollerde Serum Visfatin Düzeyi ile Bazı Tanımlayıcı Özellikler ve Laboratuar Değerleri Arasındaki İlişki.....	46
<b>Tablo 4.18</b> Normal Kilolu ve Fazla Kilolu PKOS ve Sağlıklı Kontroller Arasında Serum Visfatin Düzeylerinin Dağılımı.....	47
<b>Tablo 4.19</b> PKOS ve Sağlıklı Kontrollerde İnsülin Direncine Göre Serum Visfatin Düzeyinin Dağılımı.....	47

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil 2.1.</b> Ferriman-Gallwey Skorlaması(Hirsutizm).....	15
<b>Şekil 2.2.</b> Polikistik Overlerin Görünümleri.....	17
<b>Şekil 3.1.</b> Visfatin Kalibrasyon Eğrisi.....	33
<b>Şekil 4.1.</b> Çalışma Grupları Arasında Serum Visfatin Düzeyinin Dağılımı.....	38



## KISALTMALAR DİZİNİ

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklama</b>
<b>17-(OH)PR</b>	17-Hidroksi Progesteron
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik Hormon
<b>AES</b>	Androgen Excess Society
<b>AE-PKOS</b>	Androgen Excess and PCOS Society (Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği)
<b>AMH</b>	Anti Müllerian Hormon
<b>ANOV</b>	Anovulasyon
<b>APG</b>	Açlık Plazma Glukozu
<b>ASRM</b>	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
<b>AST</b>	Aspartat Aminotransferez
<b>BAG</b>	Bozulmuş Açlık Glukozu
<b>BGT</b>	Bozulmuş Glukoz Toleransı
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BUN</b>	Kan Üre Azotu
<b>cAMP</b>	Siklik Adenozin Monofosfat
<b>DHEA</b>	Dihidroepiandrostenedion
<b>DHEA-S</b>	Dihidroepiandrostenedion sülfat
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>DHT</b>	Dihidrottestesteron
<b>DSÖ</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ER</b>	Endoplazmik Retikulum
<b>ESHRE</b>	European Society of Human Reproduction and Embryology
<b>FAİ</b>	Serbest Androjen İndeksi
<b>FSH</b>	Folikül Stimülan Hormon
<b>GH</b>	Growth Hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>HA</b>	Hiperandrojenizm
<b>Hcg</b>	İnsan Koryonik Gonadotropin
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein

<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance
<b>IDF</b>	Uluslararası Diyabet Federasyonu
<b>IGF-1</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
<b>IGF-2</b>	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
<b>IR</b>	İnsülin Direnci
<b>IVF</b>	İn Vitro Fertilizasyon
<b>IVGTT</b>	İntravenöz Glukoz Tolerans Testi
<b>KS</b>	Klomifen Sitrat
<b>KOK</b>	Kombine Oral Kontraseptif
<b>KVH</b>	Kardiyovasküler Hastalık
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinizan Hormon
<b>MBS</b>	Metabolik Sendrom
<b>Mfg</b>	Modifiye Ferriman Gallwey
<b>NAD</b>	Nikotinamid Adenin Dinükleotid
<b>NAMPT</b>	Nikotinamid Fosforibozil Transferaz
<b>NIH</b>	National Institute of Health (Ulusal Sağlık Örgütü)
<b>NMN</b>	Nikotinamid Mononükleotid
<b>Non-KAH</b>	Non-Klasik Adrenal Hiperplazi
<b>OD</b>	Ovulatuar Disfonksiyon
<b>OGTT</b>	Oral Glukoz Tolerans Testi
<b>PBEF</b>	Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor
<b>PKOM</b>	Polikistik Over Morfolojisi
<b>PKOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>SHBG</b>	Sex Hormone Binding Globulin
<b>T3</b>	Triiyodotronin
<b>T4</b>	Tiroksin
<b>TSH</b>	Tiroid Stimulan Hormon
<b>TG</b>	Trigliserid
<b>TVUSG</b>	Transvajinal ultrasonografi
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

### POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM VİSFATİN SEVİYELERİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Esra GÜNER

Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Mayıs/2021  
Danışman: Doç. Dr. Pervin KARLI

**Amaç:** Visfatin adlı yeni adipositokinin; santral obezitesi olan, insulin rezistansı olan ve hiperandrojenik hastalarda yüksek düzeylerde seyrettiği düşünülmektedir. Visfatin'inle ilgili çalışmaların yetersizliğinden dolayı biz bu çalışmamızda; normal kilolu polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarla fazla kilolu polikistik over sendromlu hastaların serum visfatin seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi, Polikistik over sendromu olmayan kontrol grubuyla visfatin seviyelerini karşılaştırmayı ve polikistik over sendromu olan ve olmayan hasta gruplarında visfatinin insulin direnciyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 01.07.2020 ve 31.12.2020 tarihleri arasında Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine başvuran PKOS tanısı alıp normal kilolu olan 30 ve normal kilolu olmayan 30 hasta ve kontrol grubu olarak vajinal akıntı,dismenore gibi şikayetlerle ve mestruel düzensizlik,aknelenme veya tüylenme gibi şikayetler dışı başvuran 30 hasta dahil edilmiştir. Çalışma için Rotterdam kriterleri kullanılmış olup, 3 kriterden 2 sinin sağlanması durumunda PKOS tanısı konulmuştur. Hastaların tamamından araştırma izni ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Çalışma için gruplardan alınan bilgiler, olgu raporu formlarına kaydedilerek hastaların aç rutin tetkikler için verdiği kan örnekleri rutin zaten alınmış olan örneklerin analizi yapıldıktan sonra uygun saklama ortamlarında (-20°C) serum visfatin düzeylerinin toplu analizi için analiz gününe kadar muhafaza edilmiştir. PKOS hastası olan BKİ < 25kg/ m2 olan, PKOS hastası olan BKİ ≥ 25kg/ m2 olan ve sağlıklı gönüllüler serum visfatin değerleri açısından karşılaştırılmıştır. Tüm bireylerin serum glukoz, insülin, total testosteron, Dehidroepiandrosteron sülfat(DHEA-S), Luteinleştirici hormon(LH), Folikül stimulan hormon(FSH), östrojen, progesteron, 17OH-progesteron ve hemogram düzeyleri belirlenmiştir. İnsülin direncini belirlemek için Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance(HOMA-IR) hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında kiloya bakılmaksızın sağlıklı gönüllülerin serum visfatin düzeyi normal kilolu PKOS'lu hastalardan anlamlı olarak yüksekti(P<0,05). İncelenen PKOS tanılı kadınlardan fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p>0,05). Fazla kilolu PKOS tanılı kadınlarda fazla kilolu sağlıklı kadınlar arasında serum visfatin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmadı(p>0,05).Normal kilolu PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi, normal kilolu sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşüktü(p<0,05). Sağlıklı kontrollerden fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p>0,05).Araştırmaya dahil edilenlerden PKOS tanılı kadınlar içinde insülin direnci olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(P>0,05).Sağlıklı kadınlar içinde insülin direnci olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(P>0,05).

**Sonuç:** PKOS'lu hastalarda visfatin düzeylerinin düştüğü bulundu. Hastaların fazla kilolu olma ve veya olmama durumuna göre visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmedi. PKOS'lu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde insülin direnciyle visfatin arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Serum visfatin düzeyinde; obezite ve karbonhidrat metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörlerin de etkili olabileceğinden visfatinle PKOS ilişkisini daha iyi açıklayabilmek için büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik Over Sendromu (PKOS), Visfatin, BKİ, İnsülin Direnci

**ABSTRACT****THE RELATIONSHIP BETWEEN OBESITY AND SERUM VISFATIN LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

Esra GÜNER

Amasya University, Faculty of Medicine

Department of Obstetrics and Gynecology, Specialization Thesis, May/2021

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Pervin KARLI

**Objective:** It is thought that Visfatin, a new adipocytokine is observed at high levels in patients with central obesity, insulin resistance and hyperandrogenic disease. In this study, we aimed to evaluate the difference between serum visfatin levels between normal-weight polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients and overweight patients with polycystic ovary syndrome, to compare visfatin levels with a control group without polycystic ovary syndrome, and to evaluate the relation of visfatin to insulin resistance in patient groups with and without polycystic ovary syndrome because of the insufficient studies about Visfatin.

**Materials and Methods:** 30 patients with normal weight and 30 patients without normal weight who were diagnosed with PCOS and as a control group, 30 patients with complaints such as vaginal discharge and dysmenorrhea and without complaints like irregularity, acne or hair growth that applied to the Obstetrics and Gynecology outpatient clinics of Amasya University Sabuncuoğlu Şerefeddin Training and Research Hospital between 01.07.2020 and 31.12.2020 were included to our study. Rotterdam criteria were used for the study, and a diagnosis of PCOS was made if 2 of the 3 criteria were met. Research permission and informed consent were obtained from all patients. The information obtained from the groups for the study was recorded in case report forms and after analyzing the blood samples given by the patients for fasting routine examinations, they were kept in suitable storage conditions (-20°C) until the day of analysis for collective analysis of serum visfatin levels. Visfatin serum levels of healthy volunteers with PCOS patients with BMI <25kg/m<sup>2</sup>, BMI ≥ 25kg/m<sup>2</sup> with PKOS and healthy volunteers were compared. Serum glucose, insulin, total testosterone, Dehydroepiandrosteron sülfat (DHEAS), luteinizing hormone (LH), Follicle-Stimulating Hormone (FSH), estrogen, progesterone, 17OH-progesterone and hemogram levels of all individuals were determined. HOMA-IR was calculated to determine insulin resistance.

**Results:** Among the study groups included in the study, serum visfatin levels of healthy volunteers were significantly higher than patients with normal weight PCOS (p<0,05). It was observed that there was no significant difference between PCOS patients who were normal weight and overweight. There was no significant difference in serum visfatin levels between PCOS patients who were overweight and healthy volunteers who were also overweight (p>0,05). Serum visfatin levels of women diagnosed PCOS with normal weight were significantly lower than healthy women with normal weight (p<0,05). No statistically significant difference was found in terms of serum visfatin levels between overweight and non-overweight healthy control groups (p<0,05). No statistically significant difference was found in terms of serum visfatin levels between women with and without insulin resistance among women with PCOS diagnosis included in the study (P>0,05). No statistically significant difference was found between healthy women with and without insulin resistance in terms of serum visfatin levels (P>0,05).

**Conclusion:** It was observed that the Visfatin levels decreased in patients with PCOS and there was no significant result in Visfatin levels according to the patients being overweight and not being overweight. No significant difference was found between insulin resistance and visfatin in patients with PCOS and healthy volunteers. Since it is thought that other factors other than obesity and carbohydrate metabolism that were not investigated in our study may be effective on serum visfatin level, studies with large populations are needed to explain better the relationship between visfatin and PCOS.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome(PCOS), Visfatin, BMI, Insulin resistance

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda çok rastlanan endokrinopatilerden biridir. PKOS sıklığı kullanılan tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre değişmekle birlikte reproduktif çağdaki kadınların yaklaşık %6-10'unu oluşturmaktadır[1, 2]. Oligo-anovülasyon, hiperandrojenemi, overlerde multipl küçük folliküller görülmesi tipik bulgularıdır. PKOS'lu hastalar, bu bulguların tamamına veya birkaçına sahip olabilir [2].

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, patofizyolojisinde hipotalamus-hipofiz aksı anormallikleri, insülin direnci, ovarian ve/veya adrenal steroidogenezin enzimatik defekti, ovaryan follikülogeneziste disfonksiyon şeklinde bazı teoriler düşünülmektedir [3]. Bazı aday genlerin de PKOS ile ilgili olup, poligenik/multifaktöriyel bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir [4].

İnsülin direnci patogeneizde önemlidir ve PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk faktörleri arasında gösterilmektedir [5]. PKOS'lu kadınların %50-75'inde insülin direnci, %7-10'unda tip 2 DM görülmektedir [6-8].Beden kitle indeksi normal olan ovulatuar PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm daha ılımlı gözlenmektedir [9].

Obezitede plazma insülin düzeyleri yükselmektedir. Kandaki insülin düzeyleri vücuttaki yağ hacmi ile doğru orantılıdır. Obez kişilerde insülin rezistansının arttığı bilinmektedir. Fakat normal kilolu PKOS'lu olgularda da insülin rezistansı görülmesinden dolayı tüm PKOS'lu hastalarda insülin rezistansının araştırılması gerekmektedir. PKOS durumu obezitenin insülin rezistansı üzerindeki olumsuz etkilerini yoğunlaştırmaktadır, bu kadınlara sağlanan birincil ve ikincil koruyucu bakım ve tedavilerde uygun şekilde ele alınmalıdır [10].

Visfatin, obezite ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklardaki rolü tartışmalı adipositokinlerdendir. Bazı çalışmalarda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda visfatin seviyelerinin arttığı, bazı çalışmalarda ise azaldığı belirtilmiştir [11]. Visfatinin temel olarak visceral yağ dokusunda sentezlendiğinden [12] BKİ ile ilişkisinin olup olmadığı düşünülmektedir.

Normal kilolu kişilerde visfatinin subkutan yağ dokusundaki gen ekspresyonu obez kişilerden yüksek bulunmuştur [13]. Ayrıca visceral adipoz dokuda visfatin mRNA ekspresyonunun BKİ ile pozitif, subkutan yağ dokudakinin ise negatif koorelasyon gösterdiği belirtilmiştir [14]. Diğer yandan başka bir çalışmada plazma visfatin seviyeleri



ile BKİ arasında ilişki bulunamamış ve bu durum subkutan ve viseral adipoz dokularda visfatin mRNA ekspresyon regülasyonunun farklı olabileceği ile açıklanmıştır [13].

PKOS'lu hastalarda visfatin seviyelerinin obeziteyle ilişkisiyle ilgili çalışmaların yetersizliğinden ve visfatinin karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki rolü henüz tam olarak açıklanamadığından biz bu çalışmamızda; normal kilolu polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarla fazla kilolu polikistik over sendromlu hastaların serum visfatin seviyeleri arasındaki farkı değerlendirmeyi, polikistik over sendromlu olmayan kontrol grubuyla visfatin seviyelerini karşılaştırmayı ve polikistik over sendromu olan ve olmayan hasta gruplarında visfatinin insulin direnciyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı ve Tarihçesi

Polikistik over sendromu (PKOS) oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizm ve polikistik overler ile karakterize olabilen, reproduktif çağıdaki kadınlarda sık karşılaşılan bir endokrinopatidir.

Tarihte ilk olarak Hipokrat tarafından polikistik over sendromuna benzeyen en yakın tanım yapılmıştır. İnfertil bir olguda bilateral kistik dejenerasyon gösteren büyük overler ilk kez 17. yüzyılın sonunda 1721’de Vallisneri tarafından rapor edilmiştir. 1844’te Chereau ve Pokitansky fibromları tarif ettiğinde dejeneratif karakterde yumurtalıklarda sklerotik lezyonları hidropik olarak tariflemiştir. Bulius ve Kretschmar ilk defa hipertekozis olarak tariflemiştir. 1879’da Tait overlerin semptomatik kistik dejenerasyonlarının tedavisi için bilateral ooferektomiye önermiştir. 1902 yılında Kahl’dan bir derleme yayımlayarak polikistik yumurtaların patolojisini anlatmıştır. 1915’te John A. McGlenn over rezeksiyonu yerine bu hidropik yumurtaların punktuasyonunu önermiştir.

Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında amenoresi, hirsütizmi ve polikistik overleri bulunan 7 olgu bildirilmiş, bunun üzerine hastalık “Stein- Leventhal Sendromu” olarak tanımlanmıştı [15]. Bu çalışmada over yüzeyindeki kalınlaşmanın ovulasyonu engellediğini düşünülmüş ve ovaryan biyopsi yaptıkları hastalarda mensturasyonun düzeldiğini gözlemlenmeleri üzerine ovaryan wedge rezeksiyonunu bulmuşlardır. Wedge rezeksiyon sonrasında tüm olgularda menstrual siklusların düzenli hale geldiği ve wedge rezeksiyon yapılan hastaların iki tanesinin gebe kaldığı belirtilmiştir.

Araştırmacılar, kistik overlerin etyolojisini açıklamaya çalışmıştır. Fogoue ve Massabuau; inflamasyon, konjesyon ve distrofinin içerdiği mekanizmalardan bahsetmiştir. 1958 yılında ise Mc Arthur ve arkadaşları PKOS’lu hastalarda idrarda Luteinleştirici Hormon (LH) yüksekliğini göstermişlerdir [16]. 1981 yılında Swanson ve arkadaşları polikistik overlerin USG bulgusunu göstermişler ve 1985 yılında ise Adam ve arkadaşları ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlamışlardır [17].

ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü’nün (NIH) PKOS konferansında, 1990’da PKOS için spesifik kriterler kabul edilmiştir. NIH tanımlamasında, o yıllarda USGnin yaygın kullanıma sahip olmamasından dolayı, over morfolojisi tanımlamaya dahil edilmemiştir[18]. 2003’te Hollanda Rotterdam’da, The American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology,

(ASRM/ESHRE) PKOS yeniden tanımlanmış ve tanı kriterlerine over morfolojisi dahil edilmiştir. [19] PKOS tanısındaki karışıklığı düzeltmek amacı ile Androgen Excess Society (AES) kriterleri 2006 yılında yayınlanmıştır [20].

## 2.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

PKOS tanısında kesin olarak kabul edilen tanı kriterleri bulunmamaktadır. Klinik görünüm varlığında ultrasonografik olarak polikistik overlerin görüntülenmesi tanıyı desteklemiş, hiperandrojenizmi olmayan normal menstrüel sikluslu kadınlarda da polikistik overlerin olabileceği gösterilmiştir. Düzenli sikluslarla ovulasyonu olan kadınların %25'inde ultrasonografik görüntülemelerinde polikistik over görünümü saptanmıştır. Bireysel farklılıklara dayalı bazı kriterlerden dolayı PKOS prevalansı %2,2 ile %26 arasında değişmektedir[21]. Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletlerinden yapılan çalışmalarda PKOS prevalansı; National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6, Rotterdam kriterlerine göre %10, Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) kriterlerine göre %10 olarak bulunmuştur [1]. Etnik ve coğrafi farklılıkların prevalansını etkilemektedir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada NIH, Rotterdam ve AE-PCOS kriterlerine göre PKOS prevalansı sırasıyla %6,1, %19,9 ve %15,3 olarak saptanmıştır [22]. Polikistik over sendromu Prevalansının arttığı risk faktörleri tablo2.1 de gösterilmiştir(Tablo2.1).

**Tablo 2.1.** Polikistik Over Sendromu Prevalansının Arttığı Risk Faktörleri[23]

Obezite
Diyabetes Mellitus
Oligo ovuluar İnfertilite
İlaçlar
Birinci derece akrabada Polikistik Over Sendromu
Prematur adrenarş
Etnik köken

## 2.3. PKOS Tanı Kriterleri

Bugüne kadar yapılan çalıştaylarda PKOS için 4 farklı tanımlama yapılmıştır. İlk tanı kriterleri 1990 yılında NIH tarafından tanımlanmıştır. NIH kriterlerine göre hastalarda kronik oligo/anovulasyona ek olarak klinik veya biyokimyasal olarak gösterilmiş hiperandrojeneminin olması gerekmektedir. Bunun yanında bu bulgulara sebep olabilecek diğer hastalıklar da dışlanmalıdır. Daha sonra 2003 yılında PKOS tanı kriterleri için

Rotterdam’da the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ile the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından toplanılmış ve 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri yayınlanmıştır. Kısaca, NIH 1990 tanımlamasına ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi (PKOM) kriteri eklenmiş ve tanımlanmış 3 kriterden 2 veya daha fazlasını karşılamak PKOS tanısı için yeterli kabul edilmiştir. Eklenenlerle Rotterdam kriterleri daha fazla hastanın PKOS tanısı almasına neden olmuştur [24](Tablo 2.2). Daha sonra hiperandrojeneminin PKOS patofizyolojisinin en güçlü belirleyicisi ve ilişkili metabolik işlev bozukluğunda kilit bir rolü olduğu ortaya konulmuştur. 2006 yılında Androgen Excess Society (AES) ve 2009 yılında Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tarafından PKOS tanı kriterleri yeniden tanımlanmıştır ve hiperandrojenemiye ek olarak over disfonksiyonunu gösteren oligo-anovulasyon veya ultrasonografide polikistik görünümde overlerin bulunması tanı kriteri olarak tanımlanmıştır [24, 25]. 2012 yılında yapılan “NIH Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome” çalıştayında ise tanı kriterleri olarak Rotterdam 2003 kriterleri benimsenmiştir ancak bu kriterlerle birlikte PKOS fenotipinin de önemli olduğu, reproduktif ve metabolik komplikasyonlar açısından fenotipin değerlendirilmeye alınması gerekliliği bildirilmiştir. 2018 yılında yayınlanan ‘International Evidence-Based Guideline For The Assessment And Management Of Polycystic Ovary Syndrome’ kılavuzunda ise Rotterdam tanı kriterlerinin kullanılması önerilmiştir [26].

**Tablo2.2. PKOS Tanı Kriterleri [26]**

<b>PKOS TANIMLAMASI</b>	<b>TANI KRİTERLERİ</b>	<b>DIŞLAMA(1)</b>
<b>NIH-1990</b>	Her iki kriterlerin varlığı gerekli 1.Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojeniz 2.MenstrualDifonksiyon	Kronik anovulasyona, klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması <sup>(1)</sup>
<b>ROTTERDAM-2003</b>	3 kriterden en az 2 kriterin varlığı gerekli 1.Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2.Ovulatuar disfonksiyon 3.Polikistik over morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması <sup>(1)</sup>
<b>AES-2006/AES-PKOS 2009</b>	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: -Oligo-anovulasyon – Polikistik over morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması <sup>(1)</sup>

1.Dışlanması Gereken Durumlar: Nonklasik Konjenital Adrenal hiperplazi (NonKAH), Cushing sendromu, Androjen salgılayan tümörler, Hiperprolaktinoma, Tiroid hastalıkları, İlaçla androjen fazlalığı, Anovulasyonun diğer nedenleri

## 2.4. PKOS Fenotipleri

2003 Rotterdam kriterlerinden yararlanılarak 2004 yılında PKOS'un dört fenotipi tanımlanmış [27]:

A.Ultrasonografide polikistik overler (PKO) + Oligo-anovülasyon (ANOV) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) =**Fenotip 1(A)**

B.Oligo-anovülasyon (ANOV) + Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA)=**Fenotip 2 (B)**

C.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları (HA) + Ultrasonografide polikistik overler (PKO)=**Fenotip 3 (C)**

D.Oligo-anovülasyon (ANOV) + ultrasonografide polikistik overler (PKO)=**Fenotip 4(D)**

Fenotip 1-2(A-B) klasik PKOS olup %40-45 oranında görülmektedir. Fenotip 3(C) ovulatuvar tip PKOS tür ve %35 oranında görülür. **Fenotip 4(D)** ise non hiperandrojenik PKOS'tur ve görülme oranı %20 dir. İnsülin direnci ve obezite PKOS'da sıklıkla rastlanan bulgulardır ancak tanı kriterleri arasında bulunmamaktadır. İnsülin direnci, obezite ve LH yüksekliğinde etnik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu da düşünülmektedir [19, 28-30].

**TABLO 2.3.** PKOS Fenotipleri Sınıflaması [24]

FENOTİP A(1)	HA+OD+PKOM	KLASİK PKOS
FENOTİP B(2)	HA+OD	KLASİK PKOS
FENOTİP C(3)	HA+PKOM	OVULATUAR PKOS
FENOTİP D(4)	OD+PKOM	NON-HİPERANDROJENİK PKOS

\*HA: Hiperandrojenizm OD: Ovulasyon Disfonksiyonu PKOM: Polikistik over morfolojisi

## 2.5. PKOS Etiyopatogenezi

PKOS etyopatogenezi hastalığın klinik özelliklerinde olduğu gibi karmaşıktır. Hastalığı açıklayan mekanizmalar arasında: hipotalamo-hipofizer aksta meydana gelen değişiklikler, overlerde steroidogenez sürecinde meydana gelen biyokimyasal moleküler

defektler ve metabolik etkinlik gösteren insülin salgılanmasında ve etki mekanizmasındaki bozukluklar ön plana çıkmaktadır [31].

PKOS olarak adlandırılan, multifaktöriyel hastalığa aşağıdaki süreçlerle ilgili bozukluklar eşlik etmektedir:

- 1-İpotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2-Steroidogenez ve androjen sentez defektleri
- 3- İnsülin direnci
- 4- Obezite
- 5- Genetik

### **2.5.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon**

Ovulasyon hipotalamus, hipofiz ve over aksındaki mekanizmaların regülasyonu ile gerçekleşir. Düzenli bir sıklıta hipotalamustan pulsatil olarak salınan Gonadotropin Salgılatıcı Hormon(GnRH), ön hipofiz bezinden pulsatil Folikül Stimulan Hormon(FSH) ve Luteinizan Hormon(LH) salınımıyla, overlerde folikül gelişimi ve androjen yapımını stimüle eder [32, 33].

PKOS'lu hastalarda FSH ve LH salgıları bozulmuştur. Gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatilitesinde değişiklikler sonucunda, folikül stimulan hormon (FSH) ile karşılaştırılırsa, luteinizan hormonun (LH) baskın üretimine neden olur [34, 35]. Bunun sonucunda PKOS hastalarında yüksek LH, düşük veya normal FSH düzeyleri saptanır. LH/FSH oranı LH lehine artmıştır [36-39]. LH'nin FSH'dan fazla salgılanması sonucunda teka hücrelerinde androstenedion yapımı artar ve daha fazla androstenedion testosterona dönüşür [39].

PKOS'ta FSH salınımı, normal kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun erken folliküler fazında düşük tespit edilmektedir [37]. FSH salınımının azalması, GnRH pulsatilitesinde artış ve artan östrojen konsantrasyonunun hipofiz üzerinde negatif feedback etkisi ile inhibin B düzeyindeki artıştan kaynaklanmaktadır [40, 41].

PKOS'da serum LH konsantrasyonunun arttığı, LH'nin diüurnal ritminin bozulduğu gösterilmiştir. LH'nin en yüksek düzeyine normalde gece ulaşılırken, PKOS'lu kadınlarda ise öğleden sonra olmaktadır [42, 43]. Ancak overyan bozukluk için LH konsantrasyonunda artış görülmesi şart değildir, obez olmayan PKOS'lu kadınların üçte birinde LH sekresyonunda artış gözlenir [44].

### 2.5.2. Steroidogenez ve Androjen Sentez Defektleri

Hiperandrojenizm PKOS'un çoğu fenotipi için önemli özelliklerden biridir. PKOS patofizyolojisinden sorumlu en önemli nedenin over ve adrenal kaynaklı steroid sentezindeki bozukluk olduğu düşünülmektedir [45]. Kadınlarda androstenedionların %60'ı overlerden diğer kısmı adrenallerden salgılanır. Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) testesteron için dolaşımdaki bağlayıcı proteindir. PKOS'da, insülin direncine bağlı hiperinsülinemi, SHBG hepatik üretimini azaltır ve dolaşımdaki SHBG düzeylerini azaltır. SHBG'deki azalma, serbest testesteronda ve testesteron biyoaktivitesinde artışla sonuçlanır [46]. Hastalarda total testesteron, serbest testesteron, androstenedion, Dihidroepiandrostenedion(DHEA) ve Dihidroepiandrostenedion sülfat(DHEA-S) konsantrasyonları önemli derecede yüksektir [3].

Ovaryan androjenler overin teka hücrelerinde LH etkisiyle sentezlenir (çoğunlukla androstenedion ve testesteron). Uzun etkili GnRH agonisti aracılığıyla ovaryan steroid sentezi baskılanan PKOS'lu kadınlarda,adrenal kaynaklı androjenler de sağlıklı kadınlara göre yüksek olmaya devam etmiştir. Sağlıklı kadınlarda LH 'taki artış, teka hücrelerindeki LH reseptörlerinde desensitizasyon oluşturarak overden androjen üretimi sınırlandırmaktadır. PKOS'lu hastalarda ise intraovaryan stereogenezdeki bozukluklardan dolayı, artan LH'ya karşı down-regülasyon yeterince oluşmamaktadır [47]. Bu mekanizmadan sitokromP450c17 enziminin fonksiyonundaki bozulma sorumludur. Bu enzim 17 hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitesine sahiptir ve bu enzimin fonksiyonundaki bozulma androjen üretiminde artışa neden olmaktadır [45].

Adrenal steroidogenez ise diğer faktörlerin yanısıra kortikotropin (ACTH) etkisi altındadır. Adrenal androjenlerin, glukokortikoidlerin ve mineralokortikoidlerin salgılanmasının artmasına sebep olur (Şekil 2.2). Erkek ve kadınlarda yaşlanma sürecinde, adrenal androjen salgılanması azalır. Yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınlar menopoz başında yaşa bağlı herhangi bir azalmaya neden olmadan aşırı adrenal androjen salgısı sergilemektedir [48]. Anti-müllerian hormon (AMH), büyümekte olan foliküllerin granüloza hücrelerinde üretilir ve diğer foliküllerin büyümesini düzenler. PKOS'lu hastalarda büyümekte olan foliküllerin sayısı arttığı için yüksek düzeylerde üretilir. PKOS'lu hastalarda AMH'nin inhibitör etkisine karşı direnç gelişmiştir [49].

Yükselen androjen konsantrasyonları sonucunda overlerdeki fazla androjen daha potent olan 5-alfa redükte androjene dönüşür. Granüloza hücrelerinde FSH uyarımına cevap olarak, androjene estron ve estradiole dönüştüren aromataz üretilir. Bu androjen



östrojene aromatize olamaz. Hiperandrojenemi hem aromataz aktivitesini hem de granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerinin FSH ile indüksiyonunu inhibe eder, sonuç olarak folliküler gelişim engellenir. Östrojenik ortam sağlanamadığı için küçük folliküller 2-10 mm çapına kadar büyür ve tamamen matürasyonlarını sağlayamadan gelişimleri durur. Küçük follikül kistleri LH hipersekresyonuna bağlı olarak luteinize olur ve hiperplastik teka hücreleriyle çevrilir. Bunlara artı olarak artan ovaryan androjen anovulatuvar semptomlara ve overlerde polikistik görünüme de neden olmaktadır [50].

Overe yapılan wedge rezeksiyonu sonrasında ovulatuvar döngülerin normale dönmesi ve androjen düzeylerinde düşme, PKOS'da ovaryan androjen üretiminin patofizyolojide önemli olduğunu göstermektedir [51].

### 2.5.3. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi

Glukoz intoleransı ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez 1921 yılında Archard tarafından söylenmiştir [52]. 1980 yılında yapılan bir çalışmada ise insülin direnci ve insülin yüksekliğinin PKOS patogenezinde etkileri açıklanmış ve oral glukoz yükleme testi (OGTT) yapıldıktan sonra insülin ve testosteron seviyeleri arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir [53]. Obez olan PKOS'lu hastalarda Burghen ve arkadaşları, androjen ve insülin yüksekliği arasında pozitif korelasyon bulmuştur; buna rağmen obezite veya tek başına androjen yükü PKOS'da görülen insülin etkisizliğini açıklamaya yetmemektedir [7, 53].

İnsülin direnci PKOS'lu obez ve daha az oranda zayıf hastaların ortak özelliği olmaktadır [6, 7, 54]. Sağlıklı kadınlara göre yaklaşık %35-40 oranında azalan insülin duyarlılığı, PKOS'lu hastaların %35'inde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile sonuçlanmaktadır [55, 56]. Bununla birlikte, tip 2 diabetes mellitus (DM) bulunan kadınlarda PKOS gelişme olasılığı normal popülasyona göre altı kat daha fazladır [57].

PKOS'lu kadınlarda yükselen insülin seviyesi overlerden androjen üretimini artırarak ve karaciğerden SHBG üretimini azaltarak hiperandrojenemi durumuna neden olur. İn vitro çalışmalarda insülinin, overde bulunan teka hücrelerinin androjen üretiminde ve insüline olan duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir [58, 59]. Bundan dolayı insülinin LH etkisini güçlendirerek ve LH ile birlikte etki göstererek androjen üretimini artırdığı bilinmektedir [60, 61]. Hiperinsülinemi ovaryan androjen sentezini arttırmaktadır. İnsülin, over stromasındaki teka hücrelerindeki insülin reseptörleri ile androjen üretimini uyarır [59, 62]. LH salınımında indirekt artışa neden olur. Ön hipofizdeki gonadotrop hücreler

insülinin hedef hücrelerinden biridir ve bu hücrelerin insülinle uyarılmasıyla LH salınımı olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diğer indirekt etkisi ise; teka hücrelerinde LH reseptörlerini arttırmasıdır [63].

İnsülin ve androjenlerin etkileriyle karaciğerden SHBG üretimini baskılar; azalan SHBG düzeyleri ise yüksek seyreden serbest androjenlerin düzeyini biraz daha arttırır. Sonuçta da insülin direncinin kötüleşmesi kaçınılmazdır. PKOS'da glukoz regülasyon bozukluklarını tesbit etmede en iyi test OGTT'dir. İnsülin düzeyine bakılması veya formül kullanarak insülin direnci hesaplanması PKOS'lu hastaların tanı ve takibi için önerilmemektedir [64].

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS patofizyolojisinin önemli unsuru olduğu bilinmektedir, PKOS'lu kadınların %25-50'sinde kanıtlanan insülin direnci gösterilememiştir. İnsülin direnç artışı mevcut olan tüm kadınlarda PKOS sıklığı %15 gibi bir oranda bulunmuştur [65]. Bundan dolayı tüm PKOS'lu kadınlarda en önemli sebep veya patojeniteye etki eden faktör olarak insülin direnci ve hiperinsülinemiyi sorumlu tutmak mümkün değildir.

İnsülin direncinin saptanması için bazal insülin düzeyi tayini, öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği, intravenöz insülin tolerans testi, OGTT ve HOMA gibi pek çok test geliştirilmiştir [66, 67]. İnsülin direnci belirlemede altın standart öglisemik klemp metodudur. İnvaziv bir teknik olması nedeniyle pratik uygulanmada kullanımı güçtür [68].

Açlık sonrasında alınan glikoz ve insülin düzeylerinin oranının 4,5'tan küçük olması insülin direncini göstermektedir [69, 70]. HOMA skorunun ise 2,5 üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur [69, 71].

### **2.5.3.1 Oral glukoz tolerans testi (OGTT)**

Testten önce üç gün boyunca  $\geq 150$  gr/gün karbonhidratlı diyet uygulanmalı; OGTT'den önceki akşam ise 30-50 gr karbonhidrat içeren öğün alınmalıdır. Açlık plazma glukozuna (APG) bakıldıktan sonra 250-300 ml su içinde eritilen 75 gr glukoz hastaya içirilir. İçildikten iki saat sonraki kan örneği alınıp plazma glukozu ölçülür. Testin sonuçları;

APG  $< 100$  mg/dl ve OGTT sonrası 2.saat bakılan plazma glukozu  $< 140$  mg/dl normal;

APG  $< 100$  mg/dl ve 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl izole BGT;

APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu < 140 mg/dl bozulmuş açlık glukozu (BAG);

APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl olması BGT ve BAG'ın birlikte olması;

APG  $\geq$ 126 mg/dl ve 2.saat plazma glukozunun  $\geq$  200 mg/dl olarak ise DM; olarak yorumlanır [64].

### 2.5.3.2 Açlık İnsülin ve Açlık Glukoz/Açlık İnsülin Oranı

Açlık plazma insülininin > 20-30  $\mu$ U/ml olması, PKOS'lu kadınlarda insülin direncini gösterir [37]. İnsülin sensitivitesinin diğer göstergesi olan APG/açlık plazma insülin oranı ise insülin rezistansı ile ters ilişkidir. Düşük oranlar insülin direncinin derecesini yansıtır. PKOS'lu kadınlarda <4,5 olan sonuçların, insülin rezistansına yönelik yüksek sensitivite ve spesifite gösterdiği bildirilmiş [8].

### 2.5.3.3 HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance)

HOMA-IR indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / “konstant sayı” olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl değer birimi kullanılırsa sabit sayı 405; mmol/l alınması durumunda ise sabit sayı 22,5 olarak kabul edilir. Hesaplanan sonuçlar insülin direnci ile korele olup; yüksek değerler rezistansın fazla olduğunu yansıtır. HOMA skorunun 2,5 üzerinde olması insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur [69, 71].

### 2.5.4. Obezitenin Etkisi

PKOS'lu kadınlarda obezite sık görülmektedir. Obezite arttıkça PKOS riski de artmaktadır. Ancak tersi de söz konusu olabilir, PKOS da kilo alımına ve obeziteye neden olabilmektedir [72]. PKOS'lu hastalarda santral obezite daha sık gözlenir. Obez olmayan PKOS'lu kadınlarda da yağ oranının arttığı, bel/kalça oranının yüksek olduğu, visseral ve peritoneal yağ miktarının, aynı BKİ'ye sahip normal kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir [72]. İnsülin direnci, daha çok olarak visseral yağ dokusuyla ilişkilidir. Çünkü visseral yağ dokusu, subkutenöz yağ dokusuna göre metabolik olarak daha aktiftir ve bunun sonucu olarak lipolize karşı daha da duyarlıdır. Visseral yağ dokudan daha çok olarak serbest yağ asiti salınır ve insülin rezistansında rol alan sitokinler üretilir. Bunlar; TNF-alfa, IL-6, leptin ve resistin'dir [73]. Obeziteye bağlı insülin direnci leptin direncini artırır ve bu ise lipotoksisteyi daha da çok artırmaktadır [74].

Obezite, üç mekanizma ile kronik anovulasyona eğilim yaratır; -Androjenlerin periferik aromatisasyonunu artırarak, yüksek östrojen konsantrasyonlarına sebep olur. - Hepatik SHBG üretiminde azalma, dolaşımdaki serbest östradiolün ve testosteronun artışına neden olur. - İnsulin düzeylerinde sebep olduğu artış ile ovaryan stromadaki androjen üretimini sağlar ve yüksek lokal androjen konsantrasyonu ile foliküler gelişime zarar verir. PKOS’lu hastalarda kilo vermeyle, artmış gebelik oranları, kılınma şikayetinin azalması, aynı zamanda glukoz ve lipid seviyelerinde iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir [75, 76].

### 2.5.5. Genetik Faktörler

Aile öyküsünün PKOS etyopatolojisinde rolü olduğu düşünülmektedir. PKOS’un birinci derece akrabalar içinde yüksek prevalansla görülmesi, PKOS’un genetik geçişli bir hastalık olduğunu düşündürmüştür. Monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre daha fazla konkordans olduğu raporlanmıştır [77]. Bazı araştırmacılar hem kadınlarda hem erkeklerde görülen otozomal dominant kalıtım görüşünü önermişlerdir. PKOS’lu kadınların birinci derece erkek akrabaları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; önemli derecede yüksek DHEA-S düzeyleri, saç dökülmesi ve insülin direnci gösterilmiştir [78]. PKOS’lu kadınların kız kardeşlerinin yaklaşık %50’sinde total ve serbest testosteron artmış olup, annelerinin %35’i de etkilenmiştir [79]. PKOS gelişiminde önemli genler sitokrom P450c-17 $\alpha$  enzimini kodlayan sitokrom P450, aile 17, altaile A (CYP17A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan sitokrom P450, aile 11, altaile A (CYP11A) geni ve insülin genidir [80].

## 2.6. PKOS’un Klinik Özellikleri, Semptomları ve Laboratuvar Bulguları

### 2.6.1. Menstrual Düzensizlik ve Ovulatuvar Disfonksiyon

Reproduktif çağıdaki PKOS’lu kadınların en sık semptomu menstrüel siklusun düzensiz olmasıdır. PKOS’da oligomenore, amenore, uzamış düzensiz menstrüel kanama gözlenebilir. Nadiren polimenore de görülebilir [16]. PCOS- ESHRE 2018 kılavuzuna göre adolesan ve yetişkinler için menstrüel siklus tanımlamaları Tablo 2.4’deki gibidir:

**Tablo 2.4.** Menstrual Düzensizlik Tanımlaması[17]

Post-menarş ilk 1 yıl adet düzensizliği normal kabul edilmeli
Post-menarş > 1 ve < 3 yıl arasında: < 21 gün veya > 45 gün sürmesi
Post-menarş > 3 perimenapoza kadar: < 21 gün veya > 35 gün sürmesi veya yılda < 8 menstrüel siklus
Post-menarş 1 yıl sonra her hangi bir siklusun > 90 gün
15 yaşında veya post-telarş 3 sene sonrasında primer amenore olması

Hastaların %60-85'inde oligo-anovulasyon mevcuttur [16]. PKOS'da adet düzensizlikleri menarşla başlar. Ancak bu durum pubertal dönemin normal bir sürecidir. Hipotalamik-hipofizer-ovaryan aksın immatür olmasından dolayı, kadınların %50'sinde menarş sonrası 2-4 yıla kadar irregüler sikluslar görülmektedir. PKOS'lu kadınlarda obezite ile birlikte oligo-amenore görülme sıklığı artmaktadır. Hastalarda vücut ağırlığının %5-10'unun kaybı bile ovulasyonun normal döngüsüne dönmesini sağlar ve bu durum gebelik başarı oranlarını artırabilir[81, 82]

### 2.6.2. Klinik Hiperandrojenizm

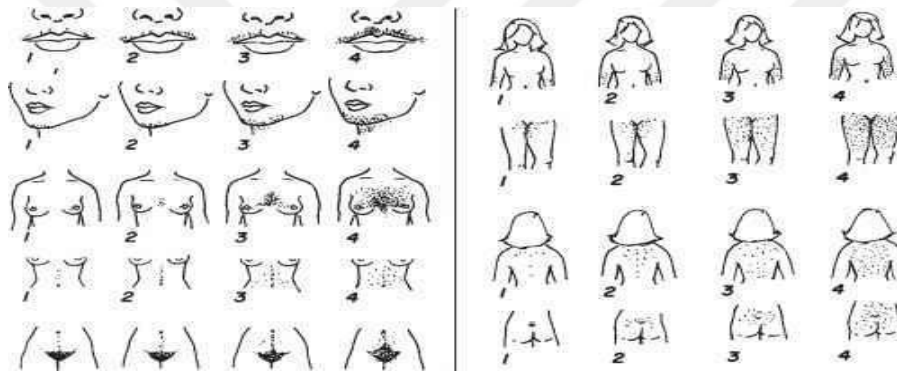
Hırşutizmin, aknenin ve androjen bağımlı alopesinin bulunması klinik olarak androjen fazlalığının göstergeleridir. Hırşutizm, hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusudur. Vücut ve yüzdeki terminal kıllarda erkek tipinde büyümeye hırşutizm adı verilir. Terminal kılları (pigmente, medullalı, dokunulmadığında 5 mm'den büyük uzunluğa ulaşabilen) vizualize etmek için kullanılan skorlama sistemi modifiye Ferriman Gallwey'dir. (mFG) 1961 yılında tanımlanmış ve 1981 yılında modifiye edilmiştir [83, 84]. Bu skorlama sistemiyle; dudagın üstü, çene, göğüs, sırtın altı, alt ve üst karın, kol ve bacakların üstü olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanır (Şekil2.3).

Hırşutizmin derecesi ve mFG skorlamasının sınır değeri ırk, yaş, etnik kökene göre farklılık gösterir [85]. Kadınlardaki mFG alt sınırı, 95. persentile göre alındığında 6-8 puanın üzeri olmalıdır [86]. Menstrüel düzensizliği olan kadınlarda bu alt sınırın alınması uygun değildir ve mFG alt sınırı 4-6 puan olarak kabul edilmiştir [26].

PKOS'lularda akne görülmesi etnisiteye göre farklılıklar gösterir. Sadece aknenin olması klinik hiperandrojenizm tanısında yeterli değildir. Akne değerlendirmesi için skorlama metodu yoktur. Reprodüktif dönemde aknenin ortaya çıkması durumunda; akne, hiperandrojenizm tanı kriteri olarak kabul edilir [87].

Alopesili kadınların %10-40'ı PKOS hastalarıdır. PKOS'lu kadınlardaki alopesi paterni tepe saçlarının frontal saç çizgisini koruyacak şekilde dökülmesi ya da bitemporal çekilme ile karakterizedir [88]. Hastalar değerlendirilirken Ludwig skalası kullanılabilir [89].

PKOS'da virilizasyon beklenmez. Artmış kas kütlesi, seste kalınlaşma ve kliteromegali gibi virilizasyon belirtileri, PKOS için tipik değildir. Bunların varlığında over/adrenal glandın androjen üreten tümörleri akla gelmelidir.



Şekil 2.1. Ferriman-Gallwey Skoruması(hirsutizm) [90]

### 2.6.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

PKOS'lu kadınların yaklaşık %50-90'ının serum androjen seviyeleri yüksektir (116). Bunlardan en önemli olanı serum testosteronudur. Diğerleri androstenedion, DHEA ve DHEA-S'tır. Testosteron kanda, SHBG'ye ve albümin benzeri diğer proteinlere bağlanır. Total testosteron, serbest testosteron, serbest androjen indeksi (FAI)  $[100 * (\text{total testosteron}/\text{SHBG})]$  PKOS'lu kadınlarda androjen yüksekliğinin tanısının konulmasında kullanılabilir. Her ne kadar serbest testosteron hiperandrojenizm tesbitinde klinik ile daha uyumlu olsa da, serum serbest testesteron ölçümünde kullanılan yöntemin hata olasılığının çok olması ve laboratuvarlardaki ölçümlerin farklı olması serbest testosteronun güvenilirliğini azaltır. Bu yüzden PKOS tanısında androjen seviyelerinin ölçümünde serbest testosteron tayininden daha çok total testesteron düzeyi tercih edilir. SHBG düzeyi azalmış kadınlarda da serumda serbest testosteron ölçümündeki hata artmaktadır[20, 91].

Total veya serbest testesteron tayininde yüksek kalite ölçüm yöntemleri olarak sıvı kromatografi-kütle spektrometri (LCMS/mass spectrometry) ve ekstraksiyon/ kromatografi immunoassay kullanılması önerilmektedir. Serbest testosteronu ölçmede radyometrik-enzim bağlı yöntemler düşük sensitivitelelerinden dolayı kullanılmamalıdır [91]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada total testesteron için üst sınır 55 ng/dl ve serbest androjen indeksi için üst sınır 5 olarak bulunmuştur [22]. PKOS’lu hastalarda toplam testesteron, serbest testesteron ve DHEA-S konsantrasyonları sırasıyla %38, %55 ve %40 oranlarında artmıştır. Total ve serbest testesteron düzeyleri normal olan PKOS’lu hastaların yaklaşık %16’sında DHEA- S düzeyleri yükselmiştir. DHEA-S ve androstenodionun biyokimyasal androjen yüksekliği tanısındaki yeri ise tartışmalıdır, bunlar hiperandrojenizmin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. DHEAS’ın çoğu adrenal bezlerden sentezlenir. 700 ug’dan yüksek değerler saptandığında androjen salgılayan adrenal tümör düşündürmelidir [92].

#### **2.6.4. Polikistik Over Morfolojisi**

Overden üretilen androjen miktarındaki artış, dominant folikülün uygun boyuta ulaşana kadar, overdeki non-dominant foliküllerin büyümesine sebep olmaktadır. Bununla beraber intraovaryan androjen fazlalığı foliküllerin zamanından önce luteinizasyonuna neden olmaktadır ve foliküllerde tekal, stromal ve kortikal hiperplaziye neden olmaktadır. Böylece overlerde polikistik görünüme de neden olmaktadır [93]. Çalışmalar; folikül sayısı, serum testesteron ve androstenodion’ların serumdaki seviyeleriyle pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir [94].

Rotterdam’da ultrasonda 2-9 mm arasında olan 12 ve daha çok sayıdaki foliküllerin kistik görünümün olması veya over hacminin 10 ml’den daha büyük olması ya da her ikisinin beraber bulunması polikistik over görünümü olarak ifade edilmiştir. Bu ifade edilen özelliklerin tek bir overde bulunması bile tanı almasında yeterlidir. Over stromasında hiperekojenite ve foliküllerinin periferik yerleşimi ultrasonografik tanı kriterleri olarak değerlendirilmemektedir [95]. 2014 yılında yapılan bir incelemede, klinisyenin 8 MHz ve üzeri frekansta bir cihazla ölçüm yaptığı daha yüksek bir eşik değer olan, her over için 2-9 mm arasında 25 ve üzeri kistik görünüm olması, polikistik ovaryan morfoloji tanısı için önerilmiştir, fakat birçok hekim için bu ultrason cihaz özelliklerine ulaşılabilirliği kolay olmadığından pratikte 2003 Rotterdam kriterleri (bir over için 12 ve üzeri kistik görünüm) kullanılmaktadır [96]. PKOM, %6-14 arası görülmektedir. PKOM olan kadınlarda PKOS’un oranları net bilinmemekle beraber %20 civarında, normal

populasyonun 3 katına kadar görüldüğü tahmin edilmektedir. PKOM çok olarak genç populasyonda görülür ve yaşla görülme sıklığı düşmektedir. Tek olarak polikistik over görünümünün olması azalmış fertilitiyle ilişkili değildir, fakat insülin sensitivitesi, glukoz metabolizması ve androjen salgısında farklılıklar ile ilişkili olabilir. Polikistik overleri olan kadınlarda kardiyovasküler risk artışına dair yeterli derecede veri bulunmamaktadır [96].



**Şekil 2.2.** Polikistik Overlerin USG Görünümleri

## **2.7. Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları**

### **2.7.1. İnsülin Direnci, Hiperinsülinemi, Bozulmuş Glukoz Toleransı, Akantozis Nigrikans**

PKOS'lu kadınlarda %60-80 oranında insülin direnci veya hiperinsülinemi; %35 oranında bozulmuş glukoz toleransı; %10 oranında tip 2 DM saptanmaktadır [54]. İnsülin direnci olanlarda uzun dönemde tip 2 DM görülme sıklığı artmaktadır [7]. İleri yaş, obezite, birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü olması DM gelişim riskini arttırmaktadır. [97] Özellikle NIH 'klasik PKOS' fenotipi insülin direncinin en sık izlendiği tiptir. Klasik fenotipteki PKOS'lu kadınların %40'ının 4. dekatında bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet gelişmektedir [98].

İnsülin duyarlılığını değerlendirmede altın standart yöntem hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemidir fakat, daha çok klinik araştırmalar için kullanılmaktadır. Rutinde klinikte, serum açlık insülin düzeyi ve homeostatik model assessment (HOMA-IR) değerleri kullanılır [99]. HOMA-IR değeri [açlık insülin (mu/l) x açlık plazma glukozu (mg/dl) / 405] formülüyle hesaplanır ve  $\geq 2,5$  IR değeri artmış insülin direncini belirtmektedir [99]. PKOS'ta insülin direncinin rutin olarak taranması önerilmemektedir; bunun yerine insülin rezistansının klinik yansıması olan bozulmuş glukoz toleransını değerlendirmek üzere PKOS tanısı alan hastalardan BKİ  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> olan ve BKİ



<25 kg/m<sup>2</sup> olup ek risk faktörleri bulunan hastalara ( $\geq$  40 yaş, gestasyonel diyabet öyküsü veya ailede tip 2 DM öyküsü) 75 gr oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonrası 2. saat kan glukozunun değerlendirilmesi önerilir. Testten sonra bozulmuş açlık glukozu ve/veya bozulmuş glukoz toleransı olan kadınlara yılda bir OGTT ile tarama önerilmektedir [100].

Akantozis Nigrikans; meme altı, bel, ense, aksilla ve kasık bölgesi gibi alanlarda bulunan kalınlaşmış, gri-kahverengi kadifemsi plaklarla karakterizedir [101]. İnsulin direncinin bir cilt işareti olup; PKOS olan veya olmayan bireylerde bulunabilir. Akantosis nigrikans olarak adlandırılan cilt bulgusu, PKOS olan obez kadınlarda (%50 sıklık) PKOS olan normal kilolulara göre (%5 ila 10) daha sık bulunur [102].

### 2.7.2. Obezite

PKOS obeziteyle sıkı ilişkilidir. Abdominal ve visseral obezite; hipertansiyon, insülin direnci, yüksek trigliserid ve düşük HDL seviyeleriyle ilişkilidir [103, 104]. PKOS'lu hastaların kiloları kontrol gruplarıyla karşılaştırılırsa bel-kalça oranlarının daha yüksek olduğu abdominal obeziteye sahiptirler [105]. Bazı çalışmalarda BKİ arttıkça menstrüel düzensizlik ve hirsutizmin arttığı, hiperandrojeneminin ve overdeki follikül kist sayısının da arttığı bulunmuştur [106, 107].

PKOS'lu kadınlar 6-12 ayda bir çağrılmalı, her muayenede boy, kilo, bel/kalça oranı ölçülmeli, BMI hesaplanmalı ve kilo kontrolü için gerekli öneriler yapılmalıdır [26]. BKİ yüksek olan ve insülin direnci olan tüm PKOS'lu kadınlara hayat tarzı değişiklikleri (davranışsal değişiklikler, diyet ve egzersiz) ilk seçenek olarak önerilmelidir. PKOS hastalarının kısa dönemde kilolarının %5-10'nu kaybetmeleri durumunda bel çevresinin, androjen seviyelerinin ve insülin rezistansının azalmasına, dislipidemi, depresyon ve hayat kalitesinin düzelmesine neden olmaktadır [108, 109].

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre BKİ kullanılarak obezitenin tanısı ve sınıflandırılması tabloda (Tablo 2.6) gösterilmiştir [110].

**Tablo 2.5** DSÖ'nün Obezite Sınıflaması [110]

<b>Beden Kitle İndeksi (BKİ)</b>	<b>Kg/metrekaare</b>
Düşük	<18.5
Normal	18.5-24,9
Yüksek	25-29,9
Klas I Obezite	30-34,9
Klas II Obezite	35-39,9
Klas III Obezite	>40

### 2.7.3 Dislipidemi

PKOS'lu kadınları ortalama %70'inde dislipidemi bulunmaktadır [59]. Hiperandrojenemili kadınlarda bozulan lipid profili ağır seyretmektedir, bu da hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini artırır [111].

PKOS'da artmış LDL, trigliserid düzeyleri, total kolesterol/HDL oranı ve azalmış HDL düzeyleri görülmektedir [112]. PKOS'daki insülin direncinden dolayı lipoliz baskılanamaz, bunun sonucuyla serbest yağ asidi miktarı artmaktadır. Kiloları eşlenmiş gruplar arasında yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastaların LDL seviyeleri kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur [113]. Kilolu PKOS hastalarında yaşa bakılmaksızın kolesterol, trigliserid, LDL, HDL düzeyleri ölçülmelidir. 'American Heart Association' kılavuzuna göre serum lipitleri normal olsa da her iki senede bir lipid taraması yapılmalıdır [114].

**Tablo 2.6** PKOS Risk Faktörleri ve Hedef Lipid Değerleri [115]

	RİSK	HEDEF LDL DEĞERİ (mg/dl)	HEDEF NON - HDL DEĞERİ(1) (mg/dl)
PKOS	Optimal risk	≤130	≤160
PKOS'la birlikte obezite, dislipidemi, glukoz subklinik hastalık	birlikte HT, sigara, intoleransı, vasküler hastalık	Risk	≤130
PKOS+MBS(2)	Yüksek risk	≤100	≤130
PKOS+MBS+ faktörleri(3) veya DM	risk Tip2	Yüksek risk	≤70

1Total kolesterol – HDL

2Metabolik Sendrom

3Sigara, diyet, fiziksel inaktivite, obezite, subklinik vasküler hastalık, aile öyküsü (< 65 yaş kadın akrabalarında kardiyovasküler hastalık öyküsü)

#### 2.7.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, Tip 2 DM ve kardiyovasküler patolojilerde artmış riskle ilgilidir[63]. Tüm PKOS fenotipleri metabolik sendrom için risk taşırlar fakat klasik fenotipler en riskli grubu oluşturmaktadır [116]. International Diabetes Foundation (IDF)-2005 tarafından;

- Bel çevresinin kadınlarda 80 cm, erkeklerde 94 cm'den yüksek olması abdominal obezitedir, abdominal obezite varlığında;

- Trigliserid>150 mg/dl,

-HDL kadında<50, HDL erkekte<40

-Tansiyon≥130/ 85 mm Hg

- Açlık kan glukozu≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM

kriterlerinin en az ikisinin olması metabolik sendrom olarak kabul edilmektedir.

### 2.7.5. İnfertilite

İnfertilite PKOS kadınlarda sık görülen bir yakınmadır ve anovulatuvar siklulardan kaynaklanmaktadır. Ayrıca PKOS, anovulasyona sekonder infertilitesi olan kadınlarda %75 oranıyla en sık nedendir [117]. İnfertil kadınların %25'inde PKOS vardır. Androjen yüksekliği ile seyreden PKOS'lu kadınların %50'si infertilite problemi yaşarken, hiperandrojenizm olmayan PKOS'lu kadınlarda oran %20 olarak belirtilmiştir [118].

İnfertil PKOS hastalarında; hiperandrojenizm tedavi edilmeli, menstrual bozuklukların düzeltilmeli ve insülin direnci giderilmelidir. PKOS'lu kadınları %50'si obezite sorunu yaşarlar, bundan dolayı infertil hastalarda mutlaka kilo verme ve hastalara yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesi gerekmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerin over fonksiyonunu düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir [119].

PKOS hastalığı yüksek insülin direnci ile de karakterize olmakta ve insülin direncini tolere etmek için hiperinsülinemi geliştiği görülmektedir. Hiperinsülinemi; direkt teka hücre hiperplazisi oluşturarak ve indirekt seks hormonlarını bağlayıcı globülini (SHBG) azaltarak testesteron seviyesini artırmaktadır. Bunlar dahilinde infertil hastalardaki amaçlar; androjen seviyelerini düşürerek ovulasyonu sağlamaktır [119].

### 2.7.6. Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu

Obstrüktif uyku apnesinin, santral obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bilinmektedir [120]. PKOS'lu kadınlarda uyku apnesi riskinin 30 ila 40 kat daha fazla olduğu saptanmıştır [102]. Bu kanıtlar, obstrüktif uyku apnesi ve PKOS'taki metabolik ve hormonal anormallikler arasındaki ilişkiyi göstermektedir. PKOS'lu hastalardan Obstrüktif Uyku Apnesi olan kadınlar, Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar için, bu hastalığa sahip olmayanlara göre daha çok risk altındadır [121].

### 2.7.7. Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları

PKOS'lu kadınlarda anksiyete, depresyon, azalmış benlik saygısı, negatif vücut algısı gibi psikolojik hastalıkların görülme sıklığı artmıştır [122]. Bu durumun hastalığa mı yoksa manifestasyonlarına mı (obezite, hirsutizm vs) bağlı olduğu net değildir [111]. 31 ile 46 yaş arasındaki duygudurum bozuklukları nedeniyle taranan PCOS'lu kadınların kohort çalışmasında, anksiyete ve/veya depresyon belirtilerinin görülme sıklığı kontrol grubundaki kadınlardan daha yüksek bulunmuştu. Obezite ve hiperandrojenizmden

bağımsız olarak görüldü. 46 yaşındaki hastalarda depresyon; PKOS'lu kadınların yüzde 25'inde görülürken kontrol grubunda %12 oranında izlendi [123].

## **2.8. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları**

### **2.8.1. Malignite Gelişme Riski**

PKOS'da anovulasyona bağlı gelişen, progesteron tarafından karşılanmamış östrojen artışının etkisiyle endometriyal hiperplazi ve kanser gelişme riskinde artış görülmektedir. Fakat yapılan çalışmalarla PKOS'ta endometriyal kanser görülme sıklığında artış gösterilememiştir [124]. Oligomenoreik kadınlarda ve hiperplaziye bağlı menorajisi olan kadınlarda yılda en az 4 siklus olacak şekilde kanama sağlanmalı ve endometrium progesteron ile korunmalıdır [125, 126]. PKOS ile over kanseri arasında ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada epitelyal over kanserli kadınlar kontrollere göre artmış PKOS tanısı saptanmıştır [127]. Ancak PKOS'lu kadınlardaki çalışmalarda meme ve over kanseri görülme olasılığında artış tespit edilmemiştir [128].

### **2.8.2. Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Riski**

PKOS'lu kadınlarda görülen hiprandrojenizm, insülin direnci, tip2 diyabet ve obezite gibi problemlerde artışa bağlı olarak, kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı düşünülmektedir. PKOS'lu kadınların; yaş ve BKİ'leri eşleştirilmiş kontrol grubuna göre daha çok kardiyovasküler hastalıkları olduğu bilinmektedir [129]. Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastalarda karotid intima kalınlığının arttığı, hirsütizm, bel/kalça oranı ve lipid profilinde artışın kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı görülmektedir [130, 131]. Kardiyovasküler hastalıklar için majör risk faktörlerinden depresyon ve anksiyete PKOS'da sık görülmektedir [107].

PKOS'lu kadınlara 6-12 ay arayla kardiyovasküler risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Her muayenede boy, kilo, bel/kalça oranı ve BKİ hesaplanmalı; kan basıncı ölçülmedir. Her PKOS'lu hastada obezite, sigara, dislipidemi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı ve egzersiz kısıtlılığı gibi kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilmelidir [114].

### **2.8.3. Tip 2 Diyabet Gelişim Riski**

İnsülin direnci, Tip 2 DM için risk faktörlerindedir [132]. Obezite ve ailede tip 2 diyabet öyküsü gibi faktörler PKOS'ta diyabet olasılığını artırabilir. PKOS'lu obez kadınların yaklaşık %30'unda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) bulunmaktadır. PKOS,

Amerikan Diyabet topluluğu tarafından tip 2 diyabet için önemli risk faktörü olarak gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada tip 2 diyabetin orta yaş PKOS'lu kadınlarda genel popülasyona göre 2,6 kat fazla olduğu, bu riskin BKİ ve açlık kan şekerinin artmasıyla ve dolaşan SHBG seviyelerinin azalmasıyla biraz daha arttığı gösterilmiştir [133].

## 2.9. Polikistik Over Sendromunun Ayırıcı Tanısı

PKOS tanısı öncesi benzer klinikteki nedenler dışlanmalıdır. Ayırıcı tanı için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıklar ve tanı yöntemleri tabloda (Tablo 2.7) [64] gösterilmiştir.

**Tablo 2.7** PKOS'ta Ayırıcı Tanı [64]

TANI	DIŞLAMA YÖNTEMİ
Tiroid Hastalıkları	TSH
Hiperprolaktinemi	Prolaktin
Hipogonadotropik Hipogonadizm	FSH ve E2
Prematür Ovaryan Yetmezlik	FSH ve E2
GeçBaşlangıçlı	
KonjenitalAdrenalHiperplazi	17-OHProgesteron, Androstenodion
Adrenokortikal Tümör	DHEA-S
Androjen Salgılayan Tümör	Total Testesteron/ DHEA-S
Cushing Sendromu	Deksametazon Süpresyon Testi
İnsülin Rezistan Sendromları	Açlık İnsülini

## 2.10. Polikistik Over Sendromunda Tedavi

PKOS'da tedavi ; hiperandrojenizmin ve menstruasyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması gibi semptomlara göre planlanmaktadır. Hastalığın uzun dönem gelişebilecek risklerini önlemeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri gerekmektedir. PKOS gelişiminde etkisi olan insülin direnci için insülin duyarlılaştırıcı ajanların kullanılması da tedavi seçenekleri içerisinde bulunmaktadır [134].

### 2.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri

PKOS'lu kadınlarda öncelikle önerilen tedavi yaşam tarzı değişikliğidir. Bunlarda kilo kaybı etkili tedavi seçeneğidir [135]. Hastaların vücut ağırlıklarının %5'inin kaybedilmesi bile menstruasyonun düzelmesini ve ovulasyonun gerçekleşmesini sağlar [81, 82]. Kilo kaybı ile yağ dokusu azalır ve bundan dolayı periferdeki androjenin östrojene dönüşümü azalır [135]. Kilo verilmesiyle androjen azalır, SHBG artar ve insülin direnci de azalır. Bu kadınlarda düzenli egzersiz insülin direncinde azalmaya yol açtığından düzenli egzersiz de önerilmektedir [136].

### 2.10.2. Hiperandrojenemi İlişkili Semptomların Tedavisi

Hiperandrojenizmin tedavisinde temel hedef androjenlerin baskılanması ve sistemik etkilerinin azaltılmasıdır. Androjen baskılayan tedavide; kombine oral kontraseptifler (KOK) antiandrojenler, uzun etkili GnRH analogları ve glukokortikoidlerden bulunur. Tedavide ilk olarak kullanılacak ajanlar KOK'lar ve antiandrojenler (spironolakton) olmalıdır [37]. KOK'lar, vücuttaki yüksek androjenin oluşturduğu anormal fizyoloji ve semptomlar için etkili bir tedavi yöntemidir. Overde LH bağımlı androjen üretimini baskılar ve hepatik SHBG yapımını artırırlar [137, 138]. Hiperandrojenizmin şiddetli olduğu ve altı ay içinde kontraseptif tedaviye yanıtı olmayan hastalarda, anti-androjenik ilaçların tedaviye eklenmesi optimal yanıt alınmasına neden olur. Bu ilaçlar arasında androjen reseptör blokörleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid) ve 5 $\alpha$ -redüktaz inhibitörü olan finasterid bulunmaktadır. Spironolakton; progestinler ile yapı benzerliği olan aldosteron antagonistidir ve spironolaktonun androjen reseptör antagonist etkisi de bulunmaktadır. DHT ile androjen reseptörü için yarışır; ayrıca overyan ve adrenal androjen sentezini inhibe etmektedir [139]. Siproteron asetat; gonadotropin salgılanmasını inhibe eden iyi progestajenik aktiviteye sahip olup, androjen reseptör antagonisti olarak etki eden 17-alfa hidroskiprogesteron türevidir. Ayrıca bu ajan androjen sentezinde rol alan enzimleri de inhibe eder, KOK'lar içindeki progesteron komponentini oluşturur. Diğer bir antiandrojenik ilaç olan Flutamid, spironolaktondan daha etkilidir, fakat bu ilacın kullanımına bağlı hepatotoksisite oranının %32 olduğu bildirilmiş [140, 141].

### 2.10.3. Menstrüel Disfonksiyonun Düzeltilmesi ve Endometriumun Korunması

KOK'lar menstrüel anormalliklerde kullanılan en yaygın tedavidir. Bunlar, vücuttaki normal fizyolojiyi taklit ederek siklusları düzenler ve böylece endometrial kalınlık artışını

azaltmaktadırlar. Endometrial hiperplazi ve neoplazi riski de ortadan kalkmaktadır. KOK kullanımında kontrendike bir durum olanlara veya tedaviyi istemeyenlere alternatif olarak progestin ajanlar önerilebilir. Uzun zamandır anovulasyona sahip kadınlar için endometrial hiperplaziyi ekarte etmek önemlidir. Bunun için endometrial biyopsi kararı hastanın kronik olarak östrojene maruz kalma süresine göre karar verilmelidir. Ayrıca > 12 mm olan endometrium kalınlığı hiperplazi gelişim riskini arttırdığı gibi, kalınlığı normal olan bir endometrium da hiperplazi tanısını dışlayamaz [142, 143].

#### **2.10.4. İnsülin Duyarlılığını Arttıran İlaçlar**

İnsülin duyarlılığını artırıcı ajanlar PKOS tedavisinde yarar sağlamaktadır. Metformin, karaciğerde glukoz üretimini ve bağırsakta glukoz absorpsiyonunu azaltır; periferik dokulara insüline olan duyarlılığını artırır; lipolizi inhibe eder [144-146]. Ayrıca androjen düzeylerini de azaltır ve spontan ovulasyon oranlarını artırır [147]. Yaşam tarzı değişikliklerine uyum sağlayamayan, BGT ya da diyabeti olan ve menstrüel düzenliği olup OKS kullanamayan PKOS hastalarında bir diğer seçenek olan Metformin kullanılabilir. Tiazolidinedionların da metformine benzer bazı olgularda ovulasyon sağladığı gösterilmiştir [148], ancak hepatotoksik olmalarından dolayı güvenli değildir.

#### **2.10.5. İnfertilite tedavisi**

Gebelik isteği olan infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonu için seçilecek ilk ilaç klomifen sitrattır. Klomifen sitrat tedavisinde polikistik over sendromlu kadınların %70-80'inde ovulasyon oluşur fakat bunlardan %40 oranında gebelik oluşur; bunlardaki abortus oranları ise %13-25'tir [149, 150]. Klomifen sitrat rezistansı, maksimum doza (100-150 mg) rağmen ovulasyonun sağlanamamasıdır ve bu kadınlarda ikinci seçenek ilaç gonadotropinlerdir. Bunlarla yapılan indüksiyon sonrası ovulasyon oranları %50-80, gebelik oranları %20-30'dur [151, 152]. PKOS'lu hastalarda bir diğer seçenek de aromataz inhibitörlerinden sık kullanılan letrozoldür. Menstruasyonun 3. günü başlanır ve 5 gün boyunca günde 2,5-7,5 mg arası kullanılır. Aromataz inhibitörlerinin, klomifen sitrattan üstünlükleri anti östrojen etkilerinin olmamasıdır [153], bunların yanında Misso ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada aromataz inhibitörlerinin, klomifen sitrata göre ovulasyon oranlarını artırdığını ancak gebelik ve canlı doğum oranlarında bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir [154].



### 2.10.6. Cerrahi Tedavi

Yapılan çalışmalarda ovaryan wedge rezeksiyon ve laparoskopik ovaryan dirilling yapılan olgularda LH:FSH oranı, serum LH ve testosteron konsantrasyonları ve serbest androjen indeksinin anlamlı azaldığı gösterilmiştir [155].

## 2.11. VİSFATİN/ PBEF/ Nampt

### 2.11.1. Tanımı ve Önemi

Obezite ve obezite ile ilişkili hastalıkların önemi gittikçe artmaktadır. ABD’de 1988-1994 yılları arasında %22,5 olan obezite prevalansının 2003-2004 yılları arasında %32,2’ye yükseldiği, dünyada da benzer tablo olduğu belirtilmiştir [156]. Santral obezitesi olan kişiler, kardiyovasküler riski arttıran damarsal problemler, insülin rezistansı ve metabolik hastalıklar ile karşılaşmaktadır [157].

Adipoz doku abdominal organların çevresinde visceral yağ dokusu olarak bulunmakta, tip 2 dm, kardiyovasküler hastalıklar, akciğer, böbrek, karaciğer hastalıkları ve kanser gibi obezite ile ilişkili hastalıkların patogeneğinde, subkutan yağ dokusuna göre daha fazla yer almaktadır [156, 158].

Adipositokinlerin biraz kısmı adipositlerden, diğer bir kısmı ise lenfosit, makrofaj, endotel hücreleri, fibroblastlar gibi yağ dokusunun diğer komponentlerinden sentezlenir [157]. Adipositokinler otokrin, parakrin ve endokrin etkiler göstermektedir [159, 160]. Adipoz dokudaki değişiklikler adipositokinlerin düzenlenme mekanizmalarını bozarak, [160] adipoz doku inflamasyonu, insülin direnci, kronik sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyonuyla metabolik bozukluklara neden olmaktadır [161]. Bundan dolayı son yıllarda adipositokinler önemli bir araştırma konusudur. Visfatin obezite ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklardaki rolü tartışmalı adipositokinlerdendir. Bazı çalışmalarda obezite, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarda visfatin seviyelerinin arttığı, bazı çalışmalarda ise azaldığı belirtilmiştir [11].

### 2.11.2. Tarihçesi

Visfatinin; 1994 yılında B hücre öncüllerinin maturasyonu üzerine interlökin-7 ve kök hücre faktörünün etkilerini artırdığı tesbit edilmiş ve bundan dolayı pre-B-hücre koloni-artırıcı faktör (pre-B cell colony-enhancing factor: PBEF) olarak isimlendirilmiştir [162].

Visfatin, B hücre maturasyonunu uyarmasından ve nötrofil apoptozisini inhibe etmesinden dolayı sitokin olarak düşünülmüştür. Visfatinin; lökosit aktivasyonunu, adezyon molekülü üretilmesini ve proinflamatuvar sitokin adipoz dokuda üretildiğinden dolayı "Visfatin" denilmiştir[12].

### 2.11.3. Yapısı, Salgılanması

Visfatin, 491 aminoasitten oluşan 52 kDa ağırlığında bir polipeptittir ve geni 7. kromozomun uzun kolunda bulunmaktadır [163]. Endoplazmik retikulum (ER)- golgi ya da mikroveziküllerden bağımsız bir yolla salgılanmaktadır [163, 164]. ER-golgi bağımlı olan protein sekresyonunu inhibe eden brefeldin A ve monensin gibi maddeler varlığında visfatin sekresyonunda bir değişiklik olmadığı görülmüş ve bundan dolayı visfatinin farklı bir yolla sekrete edildiği düşünülmüştür [165].

Visfatinin iki formu bulunmaktadır. İntrasellüler formu; NAD-bağımlı enzimlerin aktivitesinde temel rol oynar, besin alınmasına cevap, maturasyon gibi metabolizma faaliyetlerinin düzenlenmesinde görev alır. Ekstrasellüler formu ise hem yağ dokusu hem de farklı hücre tiplerinden sentezlenir ve ekstrasellüler ortama salınır ve böylece endokrin/ parakrin etkiler gösterebilmektedir [161].

### 2.11.4. Sentezlenme Yeri

Fukuhara ve arkadaşları visfatinin viseral yağ dokusunda üretildiğini bildirmişlerdir. 101 erkek ve kadından oluşan çalışmalarında visfatin düzeylerinin; visseral yağ dokusu ile güçlü, subkutan yağ dokusu ile ise zayıf ilişki gösterdiğini bulmuşlardır. Ek olarak farelerde obezite gelişme aşamasında plazma visfatin düzeylerinin arttığını, bu artmanın viseral yağ dokusundaki visfatin mRNA ekspresyonunun artma ile paralel olduğunu, fakat subkutan yağ dokusunda ve karaciğerde mRNA ekspresyonunda farklılık olmadığını göstermişlerdir [12]. Visfatin için tek kaynak viseral yağ dokusu değildir, visfatin lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde de sentezlenmektedir [166]. Bir başka çalışmada ise plazma visfatin seviyesinin asıl kaynağının lökositler, özellikle de granüositler olduğu belirtilmiştir [167]. Ayrıca adipoz dokunun adipositler dışında makrofajlar, fibroblastlar gibi bir çok hücre tipini içerdiği [168] ve obezite ile ilişkili olarak visseral yağ dokusundaki makrofajların arttığı gösterilmiştir. Bunlar ışığında visfatinin asıl kaynağının adipositler değil, yağ dokusundaki makrofajlar olabileceği ileri sürülmüştür

[169]. Yağ dokusunda yapılan bir çalışmada, visfatin ile makrofaj spesifik CD68 ve TNF-a gen ekspresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu da gösterilmiştir [169].

### **2.11.5. Visfatin ile Beden Kitle İndeksi (BKİ)/ Obezite İlişkisi**

İnsan vücudunda viseral ve subkutan olarak adlandırılan 2 tip yağ dokusu bulunmaktadır. Viseral yağ dokusu obezite ile ilgili hastalıklarla güçlü ilişki göstermektedir [13]. Bundan dolayı patolojik durumlar açısından toplam yağ kitlesinden daha çok, vücut yağ dağılımı daha önemlidir [170]. Visfatinin temel olarak viseral yağ dokusunda sentezlendiğinden [12] BKİ ile ilişkisinin olup olmadığı düşünülmektedir.

Kilosu normal olan kişilerde visfatinin subkutan yağ dokusundaki gen ekspresyonu obez kişilerden fazla bulunmuştur [13]. Ayrıca viseral yağ dokusunda visfatin mRNA ekspresyonunun BKİ ile pozitif, subkutan yağ dokudakinin ise negatif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [14]. Diğer yandan başka bir çalışmada visfatin seviyeleri ile BKİ arasında bir ilişki bulunamamış ve bu durum subkutan ve viseral adipoz dokularda visfatin mRNA ekspresyon regülasyonunun farklı olabileceği ile açıklanmıştır [13].

BKİ ile ilişkili olarak kilo alımı ile visfatin seviyelerinin hem yükseldiğini, hem de düştüğünü bildiren insan ve hayvanlar üzerinde yapılmış deneyler bulunmaktadır [12, 171-173].

### **2.11.6 Visfatin ve İnsülin direnci/ PKOS İlişkisi**

Haider ve arkadaşları yağ hücresinde, glikozun visfatini arttırmak için PI3K/AKT yolunu kullandığını ve hiperglisemi ile visfatin seviyesinin arttığını, insülin ve somatostatinin glikozun visfatini artırıcı etkisini azalttığını saptamışlardır [174].

İnsülin direncinin olduğu durumlarda, visfatinin plazma düzeyi ile ilgili çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Pagona ve arkadaşları, obez insanlarda visfatin seviyesini düşük, Zahorska-Markewicz ve arkadaşları ise obez kadınlarda visfatin seviyesini yüksek bulmuşlardır [175, 176].

Tan ve arkadaşları, obez polikistik over sendromlu kadınlarda visfatin seviyesinin arttığını, Kowalska ve arkadaşları obez polikistik over sendromlu kadınlarda visfatin seviyesinin kontrol grubuyla benzer olduğunu, normal kilolu polikistik over sendromlu hastalarda ise serum visfatin düzeyinin kontrol grubundan yüksek bulunduğunu saptamışlardır [177, 178].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Etik Kurul İzni

Bu çalışmanın Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.06.2020 Tarih ve 64 Numarası ile onayı alınmıştır.

#### 3.2. Çalışmanın Özellikleri

Çalışma prospektif kohort olarak planlanmış olup, çalışmaya Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniklerine 01.07.2020 ve 31.12.2020 tarihleri arasında başvuran 30'u (%33,3) polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alıp beden kitle indeksi (BKİ) 25,0'dan küçük (Grup-I), 30'u (%33,3) yine PKOS tanısı alıp BKİ değeri 25,0 ve üzerinde olan (Grup-II) ve 30'u (%33,3) PKOS tanısı olmayan sağlıklı kontroller (Grup-III) olmak üzere toplam 90 hasta dahil edildi. İncelenen bu üç grup çalışma grupları olarak kabul edildi.

Çalışmadaki tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri yapıldı, anamnezleri alındı. Tüm hastalara pelvik ultrasonografi yapılarak uterus ve bilateral overleri değerlendirildi. Tüm hastaların boy, kilo ve bel çevresi (umblikus üzerinden) ölçümleri yapıldı. Beden kitle indeksleri(BKİ); kilogram cinsinden kilonun, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplardan 10-12 saat açlık sonrası, menstruasyonun 2.ya da 3. günü FSH, LH, E2, PRL, TSH, progesteron, 17-OHprogesteron, DHEA-S, total testosteron, açlık glikozu, insülin seviyeleri tesbiti için antekubital venöz kan örnekleri alındı. Bu kanların rutin analizi yapıldıktan sonra kanlar, visfatin düzeylerinin toplu analiz gününe kadar -20 °C 'da muhafaza edildi.

#### 3.3. Çalışmada Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu olarak; 18-45 yaş arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvurmuş ve PKOS tanısı konmuş hastalar alınmıştır.

- PKOS tanısını koymak için, 2003 Rotterdam-ESHRE/ASRM tanı kriterleri (kronik oligo/anovülasyon, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, morfolojik olarak multipl küçük kistik overler) esas alınmıştır. Üç kriterden en az ikisinin sağlanması halinde PKOS tanısı konulmuştur.

- Menstrüel düzensizlik tanımlaması için; } Post-menarş 1 yıl sonra herhangi bir siklusun 90 günden uzun sürmesi; } Post-menarş 3. yıldan perimenapoza kadar siklusun 21

günden kısa veya 35 günden uzun sürmesi veya yılda 8 menstrüel siklusten az olması kriterleri kullanılmıştır.  $\geq$  45 günden uzun menstrüel sikluslar oligomenore, ardışık 3 siklusta menstrüasyon olmaması ise amenore olarak kabul edilmiştir.

- Hirşutizmin şiddeti vücuttaki kıl dağılımını inceleyen modifiye Ferriman Gallwey(mFGS) sistemi ile değerlendirilmiş ve mFG skoru 6'ın üzerinde üzerinde olan kadınlarda klinik hirşutizm kabul edilmiştir.

- Total testesteronun 60 ng/dl üstü olması biyokimyasal hiperandrojenemi olarak kabul edilmiştir.

- Polikistik over morfolojisinin(PKOM) tanısı için ultrasonografik(USG) değerlendirme yapılmıştır. USG'de bir veya her iki overde 2- 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikülün bulunması ve/ veya artmış over hacmi (>10 ml) PKOM olarak kabul edilmiştir.

- HOMA-IR indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / “konstant sayı” olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl değer birimi olarak kullanılırsa sabit sayı 405; mmol/l alınması durumunda sabit sayı 22,5 olarak alınır. HOMA skorunun 2,5 üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubu olarak; 18-45 yaş arasında kadın hastalıkları ve doğum Polikliniklerine benign sebeplerle başvurmuş, menstrüel siklusları normal fizyolojide ve ovaryan morfolojileri normal olan, hiperandrojenemisi olmayan, herhangi bir medikal tedavi başlanmamış gönüllü sağlıklı kadınlar alınmıştır.

### 3.4. Çalışmada Hariç Tutma Kriterleri

1. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
2. 18 yaşından küçük ve 45 yaşından büyük hastalar
3. Gebelik
4. Cushing hastalığı
5. Diyabet
6. Konjenital adrenal hiperplazi
7. Son 3 ay içerisinde oks ya da oral antidiyabetik kullanmış olmak
8. Tiroid fonksiyon bozukluğu
9. Hiperprolaktinemi
10. Sigara kullanımı
11. Alkol kullanımı

### 3.5. Laboratuvar Verileri

Visfatin düzeyleri “SunRed Human Visfatin ELISA” kiti kullanılarak double-antibody sandwich enzime bağlı immunosorbent (ELISA) yöntemi ile serum örneklerinde çalışıldı.

#### **Reaktifler**

1. Antikor kaplı mikrotitrasyon stripleri (her biri 8 kuyucuklu 12 adet strip)
2. 30x yıkama solüsyonu
3. Standart (human visfatin)
4. Standart dilüe edici solüsyon
5. Streptavidin-HRP konjugat reaktifi
6. Biotinli Anti-human visfatin antikor solüsyonu
7. Kromojen solüsyonu A
8. Kromojen solüsyonu B
9. Stop çözeltisi

#### **Kit harici kullanılan ekipmanlar**

- Elisa reader ve inkübatör
- Otomatik pipet ve pipet uçları
- Distile su

#### **Visfatin Reaktiflerinin Hazırlanması**

Kit analiz öncesi 2-8 °C’de saklandığı için, tüm reaktifler ölçüm öncesi 22-24 °C’ye getirildi. 30 kat konsantre yıkama solüsyonu 580ml distile su ile sulandırıldı. Kit içeriğinde bulunan Visfatin standardından önce 120 µL alınıp, üzerine 120 µL Standard diluent eklenerek konsantrasyonu 160ng/ml olan Standard No.5 hazırlandı. Bu çözeltiden seri dilüsyon ile 80; 40; 20; 10 ng/mL’lik standartlar hazırlandı.

**Tablo 3.1 : Visfatin Standartlarının Hazırlanması**

160ng/ml	Standard No.5	120µl Original Standard + 120µl Standard diluent
80ng/ml	Standard No.4	120µl Standard No.5+ 120µl Standard diluent
40ng/ml	Standard No.3	120µl Standard No.4 + 120µl Standard diluent
20ng/ml	Standard No.2	120µl Standard No.3 + 120µl Standard diluent
10ng/ml	Standard No.1	120µl Standard No.2 + 120µl Standard diluent

Test kiti prosedüründe Blank well olarak adlandırılan kuyucuğa: hasta serum örneği, biotin işaretli visfatin antikoru ve Streptavidin-HRP eklenmedi, prosedürün devamındaki Chromogen solution A, Chromogen solution B ve stop solüsyon ise eklendi.

### **Visfatin Çalışma Basamakları**

1. Dondurularak saklanmış hasta serumları oda ısısına getirildi. Çözünmesi tamamlandıktan sonra santrifüj edildi.

2. İlk kuyucuk yukarıda anlatıldığı gibi blank well olarak hazırlandı.

3. Standart kuyucukların her birine önceden uygun konsantrasyonda hazırladığımız standart solüsyonlardan 50 uL eklendi, her birinin üzerine 50 uL Streptavidin-HRP çözeltisinden ilave edildi.

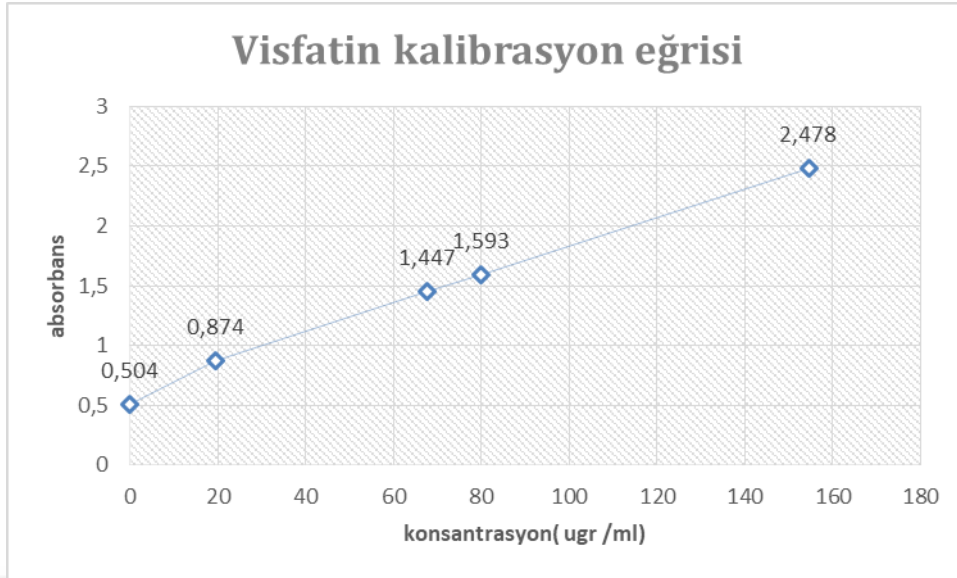
4. Test kuyucuklarına sırasıyla; 40µl hasta serumu, ardından 10µl İnsan Visfatin antikoru ve 50µl Streptavidin-HRP eklendi. Kapatma kağıdı ile plağın üzeri kapatılıp hafifçe çalkalanıp 37 C de 60 dakika inkübe edildi.

5. 30 kat dilue edilerek hazırlanmış yıkama solüsyonu ile inkübasyonu dolan kuyucuklar otomatik yıkama cihazı ile yıkandı.

6. Ardından tüm kuyucuklara 50µl chromogen solution A, 50µl chromogen solution B eklendi. Plak hafifçe çalkalanıp ışıktan uzak bir ortamda 37 °C de 10 dk inkübe edildi.

7. Her kuyucuğa 50µl stop solüsyonu eklendi. Stop solüsyonu eklendikten sonra 15 dakika içinde ELISA okuyucuda 450 nm dalga boyunda, boş kuyucuk 0 kabul edilerek tüm kuyucukların optik dansiteleri ölçüldü.

8. Çalışılan visfatin standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu. (Şekil 3.1) Örneklerin değerleri hesaplandı.



**ŞEKİL 3.1.** Visfatin Kalibrasyon Eğrisi

### 3.6. Verilerin İstatistiksel Analizi

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi, üç bağımsız grup arasındaki anlamlılıklarda ise Kruskal Wallis Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltilmeli Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasında Student’s T Testi, üç bağımsız grup arasında ise Tek Yönlü Varyant Analizi (ANOVA) istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Üç bağımsız grup arasında anlamlı fark saptandığında farkın kaynağına yönelik yapılan ikili karşılaştırmalarda Tamhane-T2 Testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısı 0-0,25 arası “zayıf düzeyde”, 0,26-0,50 arası “orta düzeyde”, 0,51-0,75 arası “güçlü düzeyde” ve 0,76-1,00 arası “çok güçlü düzeyde” ilişki olarak yorumlandı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.



## 4.BULGULAR

Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 4.1**'de sunulmuştur. Çalışma grupları arasında adet düzeni, klinik hiperandrojenizm bulgusu bulunma durumu, vücut ağırlığı, Beden Kitle indeksi(BKİ) değeri ve abdominal çevre değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu BKİ değerindeki anlamlı farkların birden fazla gruptan, abdominal çevredeki anlamlı farkın ise Grup-II'den kaynaklandığı görüldü. Grup-II'de yer alan hastaların abdominal çevre uzunluğu Grup-I ve Grup-III'ten anlamlı olarak yüksekti. Buna ek olarak tüm grupların vücut ağırlığı ve BKİ değerleri birbirinden farklıydı. Ayrıca Grup-III'te yer alan sağlıklı kontroller içinde adeti düzensiz olanların ve klinik hiperandrojenizm bulgusu olanların yüzdesi Grup-I ve Grup-II'den anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1.** Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	Grup-III (n=30)	p
<b>Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)</b>	23,3±4,5 (18-36)	25,6±5,5 (18-37)	25,9±5,6 (18-37)	>0,05 <sup>x</sup>
<b>Adet Düzeni, n (%)</b>				
Her ay görüyor	12 (40,0)	10 (33,3)	28 (93,3)	<0,001 <sup>y*</sup>
Her ay görmüyor	18 (60,0)	20 (66,7)	2 (6,7)	
<b>K. Hiperandrojenizm Bulgusu, n (%)</b>	24 (80,0)	27 (90,0)	5 (16,7)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>Boy (cm), ort±SD (min-maks)</b>	162,4±7,5 (150-175)	163,5±6,7 (154-182)	162,9±4,9 (157-173)	>0,05 <sup>x</sup>
<b>Kilo (kg), ort±SD (min-maks)</b>	55,4±7,7 (45-72) <sup>bc</sup>	80,3±15,2 (64-122) <sup>c</sup>	63,6±12,0 (47-105)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>BKİ (kg/m<sup>2</sup>), ort±SD (min-maks)</b>	20,9±2,2 (16,5-24,9) <sup>bc</sup>	29,9±4,4 (25,3-42,2) <sup>c</sup>	24,0±4,4 (18,3-36,3)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>Abdominal Çevre (cm), ort±SD (min-maks)</b>	72,8±7,3 (61-95)	92,1±14,7 (76-132) <sup>ac</sup>	79,0±11,6 (60-109)	<0,001 <sup>y*</sup>

n: Kadın sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; Grup-III: Sağlıklı kontrol; <sup>x</sup>Kruskal Wallis Testi; <sup>y</sup>Pearson Ki-Kare Testi, <sup>\*</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-I" ile anlamlı fark saptandı; <sup>\*</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-III" ile anlamlı fark saptandı; \* $p<0,05$

Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı **Tablo 4.2**'de sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında platelet ve ALT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu plateletteki anlamlı farkın Grup-III ile Grup-II arasında olduğu, ALT değerindeki anlamlı farkın ise Grup-I ile Grup-II arasında olduğu görüldü. Grup-III te yer alan hastaların platelet değeri Grup-II'den anlamlı olarak düşük iken Grup-I'de yer alan hastaların ALT değeri Grup-II'den anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.2).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında hemoglobin, hematokrit, BUN, kreatinin, AST, T3, T4 ve TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.2.** Çalışma grupları arasında bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	Grup-III (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,1±1,0 (11,2-15,2)	13,2±1,1 (10,1-15,1)	12,7±1,3 (10,2-14,6)	0,242 <sup>x</sup>
<b>Hematokrit (%)</b>	39,6±2,9 (34,6-47,1)	40,0±2,5 (34,1-45,7)	38,4±3,2 (32,9-44,1)	0,065 <sup>x</sup>
<b>Platelet (10<sup>9</sup>/L)</b>	275,2±65,5 (177-437)	298,9±52,4 (167-440)	266,7±54,2 (197-411) <sup>b</sup>	<b>0,018<sup>y*</sup></b>
<b>BUN (mg/dL)</b>	20,3±4,4 (13-31)	21,4±6,8 (7-41)	22,7±6,9 (13-41)	0,483 <sup>y</sup>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,68±0,12 (0,51-1,02)	0,66±0,11 (0,47-0,86)	0,67±1,00 (0,49-0,86)	0,675 <sup>x</sup>
<b>AST (U/L)</b>	16,3±5,5 (7-35)	21,1±11,6 (10-57)	17,5±5,3 (10-29)	0,280 <sup>y</sup>
<b>ALT (U/L)</b>	13,9±10,9 (4-55) <sup>b</sup>	23,8±19,8 (7-89)	16,4±9,2 (4-38)	<b>0,003<sup>y*</sup></b>
<b>T3 (ng/L)</b>	3,34±0,33 (2,49-4,00)	3,39±0,34 (2,65-3,93)	3,21±0,35 (2,50-4,20)	0,107 <sup>x</sup>
<b>T4 (ng/dL)</b>	1,41±0,60 (1,00-4,28)	1,27±0,18 (1,02-1,69)	1,23±0,22 (0,86-1,76)	0,376 <sup>y</sup>
<b>TSH (mU/L)</b>	2,23±1,39 (0,36-5,44)	2,01±0,86 (0,47-4,08)	2,11±1,26 (0,35-5,50)	0,966 <sup>y</sup>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; Grup-III: Sağlıklı kontrol; <sup>x</sup>ANOVA Testi; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi, <sup>b</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-II" ile anlamlı fark saptandı; \*p<0,05

Çalışma grupları arasında menstrüel siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı **Tablo 4.3**'te sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında Lüteinleştirici Hormon(LH), estrogen, progesteron, total testesteron, 17-OH progesteron ve Dihidroepiandrostenedion Sülfat(DHEA-S) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu LH, estrogen, total testesteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S değerlerindeki anlamlı farkın Grup-III'ten kaynaklandığı, progesterondaki anlamlı farkın ise Grup-III ile Grup-I arasında olduğu görüldü. Grup-III'te yer alan sağlıklı bireylerin LH, estrogen, total testesteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S değerleri Grup-I ve Grup-II'den anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca Grup-III'ün progesteron değeri Grup-I'den anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.3**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında Folikül Stimulan Hormon(FSH) ve prolaktin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 4.3**).

**Tablo 4.3.** Çalışma grupları arasında menstrüel siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	Grup-III (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>FSH (U/L)</b>	6,5±1,7 (5,4-7,6)	6,2±1,7 (3,3-10,2)	7,2±2,1 (2,6-11,2)	0,070 <sup>x</sup>
<b>LH (U/L)</b>	10,4±5,5 (1,9-25,4)	10,6±5,0 (3,2-24,0)	5,0±1,7 (1,1-8,1) <sup>ab</sup>	<b>&lt;0,001<sup>x*</sup></b>
<b>Estrojen (ng/L)</b>	56,6±24,6 (20,1-125,3)	63,5±35,0 (29-170)	42,3±14,9 (22,6-80,9) <sup>ab</sup>	<b>0,008<sup>y*</sup></b>
<b>Progesteron (ug/L)</b>	1,19±1,24 (0,21-7,24)	0,95±0,70 (0,21-3,81)	0,67±0,27 (0,26-1,50) <sup>a</sup>	<b>0,012<sup>y*</sup></b>
<b>Prolaktin (ug/L)</b>	16,7±9,9 (4,9-48,3)	14,4±6,9 (5,7-28,5)	12,1±5,9 (4,8-24,0)	0,179 <sup>y</sup>
<b>Total testesteron (ng/dl)</b>	39,5±12,9 (11,4-77,3)	45,4±13,6 (14,7-81,6)	28,6±8,4 (10,7-56,8) <sup>ab</sup>	<b>&lt;0,001<sup>y*</sup></b>
<b>17-OH Progesteron (ug/L)</b>	1,82±1,09 (0,3-5,6)	1,79±0,91 (0,5-4,8)	1,25±0,45 (0,3-2,5) <sup>ab</sup>	<b>0,008<sup>y*</sup></b>
<b>DHEA-S (ug/dL)</b>	301,9±101,9(102-552,5)	306,5±125,6(94,5-623,3)	240,5±101,6(37,6-452,5) <sup>ab</sup>	<b>0,040<sup>x*</sup></b>

n: Kadın sayısı; ort: ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; Grup-III: Sağlıklı kontrol; <sup>x</sup>ANOVA Testi; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi, <sup>a</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-I" ile anlamlı fark saptandı; <sup>b</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-II" ile anlamlı fark saptandı; \*p<0,05

Çalışma grupları arasında açlık kan şekeri, insülin ve Homeostasis Model Assesment-İnsulin Resistance(HOMA-IR) değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı **Tablo 4.4**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında açlık insülini, HOMA-IR değeri ve insülin direnci bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı(p<0,05). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu açlık insülini ve HOMA-IR değerlerindeki anlamlı farkın Grup-I ile Grup-II arasında olduğu görüldü. Grup-I'de yer alan PKOS tanılı kadınların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri Grup-II'den anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca Grup-I'de yer alan PKOS tanılı kadınlar içinde insülin direnci olanların yüzdesi Grup-II ve Grup-III'ten anlamlı olarak düşüktü (**Tablo 4.4**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında açlık kan şekeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,071) (**Tablo 4.4**).

**Tablo 4.4.** Çalışma grupları arasında açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	Grup-III (n=30)	p
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	88,0±7,1 (74-107)	93,0±10,6 (77-120)	92,6±10,0 (73-115)	0,071 <sup>y</sup>
<b>Açlık İnsülini (µIU/ml)</b>	9,1±10,3 (2,7-45,7) <sup>b</sup>	4,9±8,8 (5,6-38,5)	11,2±7,8 (2,8-34,3)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>HOMA-IR</b>	1,91±2,40 (0,44-11,33) <sup>b</sup>	3,36±2,22 (1,07-9,85)	2,52±2,04 (0,40-8,40)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>İnsülin Direnci</b>				
Var	4 (13,3)	16 (53,3)	9 (32,2)	<b>0,004<sup>z*</sup></b>
Yok	26 (86,7)	14 (46,7)	21 (70,0)	

n: Kadın sayısı; #Kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)", sürekli değişkenler ise "ortalama±standart sapma (minimum-maksimumu)" şeklinde sunulmuştur; AKŞ: Açlık kan şekeri; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; Grup-III: Sağlıklı kontrol; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi; <sup>z</sup>Pearson Ki-Kare Testi; <sup>b</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-II" ile anlamlı fark saptandı; \*p<0,05

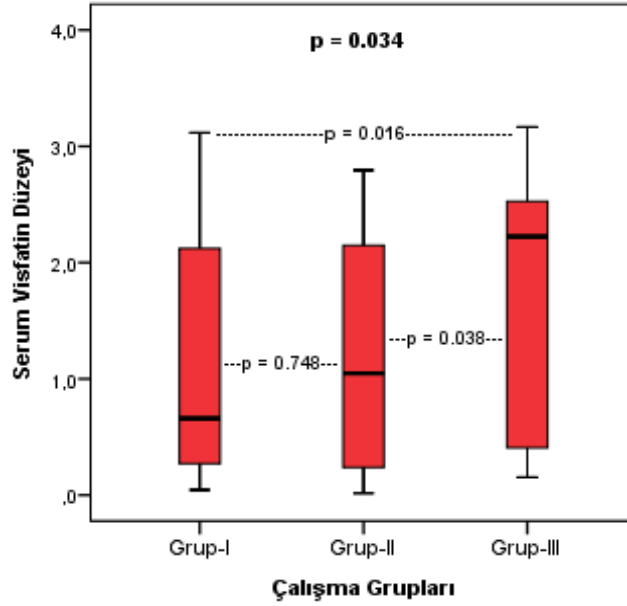
Çalışma grupları arasında serum visfatin düzeyinin dağılımı **Tablo 4.5**'te sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen çalışma grupları arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,034). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkın Grup-I ile Grup-III arasında olduğu görüldü. Grup-III'ün serum visfatin düzeyi Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.5; Şekil 4.1**).

**Tablo 4.5.** Çalışma grupları arasında serum visfatin değerinin dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	Grup-III (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>Serum Visfatin (ng/ml)</b>	1,10±0,95 (0,04-3,12)	1,21±0,96 (0,02-2,79)	1,71±1,07 (0,15-3,17) <sup>a</sup>	<b>0,034<sup>y*</sup></b>

n: Kadın sayısı; ort: ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; Grup-III: Sağlıklı kontrol; <sup>a</sup>ANOVA Testi; <sup>y</sup>Kruskal Wallis Testi; <sup>\*</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-I" ile anlamlı fark saptandı; <sup>\*</sup>Post-Hoc ikili karşılaştırmada "Grup-III" ile anlamlı fark saptandı; \*p<0,05



**Şekil 4.1.** Çalışma grupları arasında Serum Visfatin Düzeyinin dağılımı

#### **PKOS Hastalarının Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Yapılan Karşılaştırmalar**

Araştırma kapsamında incelenen PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 4.6**'da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen PKOS tanılı hastalardan Grup-I ve Grup-II'de yer alanlar arasında abdominal çevre uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p < 0,001$ ). Grup-II'de yer alan PKOS tanılı kadınların abdominal çevre uzunluğu Grup-I'den anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.6**).

Diğer taraftan Grup-I ve Grup-II arasında yaş, adet düzeni ve klinik hiperandrojenizm bulgusu bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı( $p > 0,05$ )(**Tablo 4.6**).

**Tablo 4.6.**PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
<b>Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)</b>	23,3±4,5 (18-36)	25,6±5,5 (18-37)	0,084 <sup>x</sup>
<b>Adet Düzeni, n (%)</b>			
Her ay görüyor	12 (40,0)	10 (33,3)	0,592 <sup>y</sup>
Her ay görmüyor	18 (60,0)	20 (66,7)	
<b>K. Hiperandrojenizm Bulgusu, n (%)</b>	24 (80,0)	27 (90,0)	0,472 <sup>z</sup>
<b>Abdominal Çevre (cm), ort±SD (min-maks)</b>	72,8±7,3 (61-95)	92,1±14,7 (76-132)	<0,001 <sup>x*</sup>

n: Kadın sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>y</sup>Pearson Ki-Kare Testi; <sup>z</sup>Fisher'in Kesin Testi; \*p<0,05

PKOS tanılı hastaların tedavi alma durumu ve USG'de PKOS görünümü bulunma durumunun dağılımı **Tablo 4.7'**de sunulmuştur.

İncelenen PKOS tanılı hastaların hiç birisi PKOS tedavisi almazken her iki grubun da %90'ında USG'de PKOS görünümü mevcuttu (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.7.** PKOS tanılı hastaların tedavi alma durumu ve USG'de PKOS görünümü bulunma durumunun dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)
	n (%)	n (%)
<b>PKOS Tedavisi Alma Durumu</b>	0	0
<b>USG'de PKOS Görünümü</b>	27 (90,0)	27 (90,0)

n: Kadın sayısı; %: Sütun yüzdesi; IQR: Çeyrekler arası aralık; USG: Ultrasonografi; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25

PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı **Tablo 4.8'**de sunulmuştur.

İncelenen PKOS tanılı kadınlardan fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında ALT değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Fazla kilolu olan (Grup-II) PKOS tanılı kadınların ALT değeri fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.8**).

Diğer taraftan fazla kilolu olan ve olmayan PKOS tanılı kadınlar arasında hemoglobin, hematokrit, platelet, Kan Üre Azotu(BUN), kreatinin, Aspartat Aminotransferaz(AST), Triiyodotironin(T3), Tiroksin(T4) ve Tiroid Stimulan Hormon(TSH) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 4.8**).

**Tablo 4.8.** PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,1±1,0 (11,2-15,2)	13,2±1,1 (10,1-15,1)	0,683 <sup>x</sup>
<b>Hematokrit (%)</b>	39,6±2,9 (34,6-47,1)	40,0±2,5 (34,1-45,7)	0,557 <sup>x</sup>
<b>Platelet (10<sup>9</sup>/L)</b>	275,2±65,5 (177-437)	298,9±52,4 (167-440)	0,051 <sup>y</sup>
<b>BUN (mg/dL)</b>	20,3±4,4 (13-31)	21,4±6,8 (7-41)	0,436 <sup>y</sup>
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,68±0,12 (0,51-1,02)	0,66±0,11 (0,47-0,86)	0,401 <sup>x</sup>
<b>AST (U/L)</b>	16,3±5,5 (7-35)	21,1±11,6 (10-57)	0,100 <sup>y</sup>
<b>ALT (U/L)</b>	13,9±10,9 (4-55) <sup>b</sup>	23,8±19,8 (7-89)	<b>0,001<sup>x*</sup></b>
<b>T3 (ng/L)</b>	3,34±0,33 (2,49-4,00)	3,39±0,34 (2,65-3,93)	0,566 <sup>x</sup>
<b>T4 (ng/dL)</b>	1,41±0,60 (1,00-4,28)	1,27±0,18 (1,02-1,69)	0,515 <sup>y</sup>
<b>TSH (mU/L)</b>	2,23±1,39 (0,36-5,44)	2,01±0,86 (0,47-4,08)	0,947 <sup>y</sup>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Student's t Testi; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre menstrüel siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı **Tablo 4.9**'da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen PKOS tanılı hastalardan fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında FSH, LH, estrojen, progesteron, prolaktin, total testosteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 4.9**).

**Tablo 4.9.** PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre menstrual siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>FSH (U/L)</b>	6,5±1,7 (5,4-7,6)	6,2±1,7 (3,3-10,2)	0,465 <sup>x</sup>
<b>LH (U/L)</b>	10,4±5,5 (1,9-25,4)	10,6±5,0 (3,2-24,0)	0,852 <sup>x</sup>
<b>Estrojen (ng/L)</b>	56,6±24,6 (20,1-125,3)	63,5±35,0 (29-170)	0,723 <sup>y</sup>
<b>Progesteron (ug/L)</b>	1,19±1,24 (0,21-7,24)	0,95±0,70 (0,21-3,81)	0,318 <sup>y</sup>
<b>Prolaktin (ug/L)</b>	16,7±9,9 (4,9-48,3)	14,4±6,9 (5,7-28,5)	0,554 <sup>y</sup>
<b>Total testosteron (ng/dl)</b>	39,5±12,9 (11,4-77,3)	45,4±13,6 (14,7-81,6)	0,058 <sup>y</sup>
<b>17-OH Progesteron (ug/L)</b>	1,82±1,09 (0,3-5,6)	1,79±0,91 (0,5-4,8)	0,818 <sup>y</sup>
<b>DHEA-S (ug/dL)</b>	301,9±101,9 (102-552,5)	306,5±125,6 (94,5-623,3)	0,876 <sup>x</sup>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Student's t Testi; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre açlık kan şekeri(AKŞ), insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı **Tablo 4.10**'da sunulmuştur.

İncelenen PKOS tanılı kadınlardan fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Fazla kilolu olan PKOS tanılı kadınların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca fazla kilolu olan PKOS tanılı kadınlar içinde insülin direnci bulunanların yüzdesi fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.10**).

Diğer taraftan fazla kilolu olan ve olmayan PKOS tanılı kadınlar arasında AKŞ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.10.** PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
AKŞ (mg/dL)	88,0±7,1 (74-107)	93,0±10,6 (77-120)	0,062 <sup>y</sup>
Açlık İnsülini (µIU/ml)	9,1±10,3 (2,7-45,7)	14,9±8,8 (5,6-38,5)	<0,001 <sup>y*</sup>
HOMA-IR	1,91±2,40 (0,44-11,33)	3,36±2,22 (1,07-9,85)	<0,001 <sup>y*</sup>
<b>İnsülin Direnci</b>			
Var	4 (13,3)	16 (53,3)	<b>0,001<sup>z*</sup></b>
Yok	26 (86,7)	14 (46,7)	

n: Kadın sayısı; #Kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)", sürekli değişkenler ise "ortalama±standart sapma (minimum-maksimumu)" şeklinde sunulmuştur; AKŞ: Açlık kan şekeri; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; ; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>z</sup>Pearson Ki-Kare Testi; \* $p<0,05$

PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı **Tablo 4.11**'de sunulmuştur.

İncelenen PKOS tanılı kadınlardan fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.748$ ) (**Tablo 4.11**).



**Tablo 4.11.** PKOS tanılı kadınların fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
Serum Visfatin (ng/ml)	1,10±0,95 (0,04-3,12)	1,21±0,96 (0,02-2,79)	0,748 <sup>y</sup>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Student's t Testi; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

### **Sağlıklı Kontrollerde Fazla Kilolu Olma Durumuna Göre Yapılan Karşılaştırmalar**

Araştırmaya dahil edilen toplam 30 sağlıklı kontrolün 10'u (%33,3) fazla kilolu iken 20'si (%66,7) değildi. Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı **Tablo 4.12**'de sunulmuştur.

Fazla kilolu olan ve olmayan sağlıklı kontroller arasında abdominal çevre uzunluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001). Fazla kilolu olan sağlıklı kadınların abdominal çevre uzunluğu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.12**).

Diğer taraftan sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumları arasında adet düzeni ve klinik hiperandrojenizm bulgusu bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05) (**Tablo 4.12**).

**Tablo 4.12.** Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı

	Grup-III		p
	BKİ<25 (n=20)	kg/m <sup>2</sup> BKİ≥25 (n=10)	
Yaş (yıl), ort±SD (min-maks)	28,8±7,5 (18-41)	32,5±5,6 (23-43)	0,214 <sup>x</sup>
Adet Düzeni, n (%)			
Her ay görüyor	18 (90,0)	10 (100)	0,540 <sup>z</sup>
Her ay görmüyor	2 (10,0)	0	
K. Hiperandrojenizm Bulgusu, n (%)	3 (15,0)	2 (20,0)	1,000 <sup>z</sup>
Abdominal Çevre(cm), ort±SD (min-maks)	73,9±7,0 (60-88)	89,3±12,3 (69-109)	<b>0,001**</b>

n: Kadın sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>y</sup>Pearson Ki-Kare Testi; <sup>z</sup>Fisher'in Kesin Testi; \*p<0,05

Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı **Tablo 4.13**'te sunulmuştur.

Fazla kilolu olan ve olmayan sağlıklı kadınlar arasında ALT ve TSH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0,05$ ). Fazla kilolu olan sağlıklı kadınların ALT ve TSH değerleri olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.13**).

Diğer taraftan fazla kilolu olan ve olmayan sağlıklı kontroller arasında hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, kreatinin, AST, T3 ve T4 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.13**).

**Tablo 4.13.** Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	Grup-III		p <sup>y</sup>
	BKİ<25 kg/m <sup>2</sup> (n=20)	BKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=10)	
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>Hemoglobin (g/dL)</b>	13,0±1,2 (10,7-14,6)	12,1±1,4 (10,2-14,2)	0,109
<b>Hematokrit (%)</b>	38,7±3,0 (33,1-44,1)	37,7±3,6 (32,9-43,5)	0,286
<b>Platelet (10<sup>9</sup>/L)</b>	256,8±47,3 (197-411)	286,3±64,1 (213-396)	0,267
<b>BUN (mg/dL)</b>	23,0±6,9 (14-41)	22,1±7,2 (13-38)	0,779
<b>Kreatinin (mg/dL)</b>	0,64±0,09 (0,49-0,77)	0,72±0,08 (0,61-0,86)	0,061
<b>AST (U/L)</b>	16,0±4,2 (10-26)	20,5±6,1 (11-29)	0,055
<b>ALT (U/L)</b>	13,4±6,7 (4-26)	22,2±11,1 (9-38)	<b>0,024*</b>
<b>T3 (ng/L)</b>	3,28±0,35 (2,62-4,20)	3,06±0,33 (2,50-3,63)	0,100
<b>T4 (ng/dL)</b>	1,26±0,19 (0,86-1,76)	1,16±0,26 (0,89-1,65)	0,100
<b>TSH (mU/L)</b>	1,75±1,06 (0,35-4,67)	2,84±1,38 (1,13-5,50)	<b>0,019*</b>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre menstrual siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı **Tablo 4.14**'te sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen sağlıklı kontrollerden fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında FSH, LH, estrojen, progesteron, prolaktin, total testosteron, 17-OH progesteron ve DHEA-SO<sub>4</sub> değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.14**).

**Tablo 4.14.** Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre menstrual siklusun 3.günü bazı hormonların dağılımı

	Grup-III		p <sup>y</sup>
	BKİ<25 kg/m <sup>2</sup> (n=20)	BKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=10)	
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
<b>FSH (U/L)</b>	7,6±1,9 (4,4-11,2)	6,5±2,5 (2,6-11,2)	0,248
<b>LH (U/L)</b>	5,1±1,6 (1,8-8,1)	4,6±1,9 (1,1-7,5)	0,502
<b>Estrojen (ng/L)</b>	44,9±16,6 (22,6-80,9)	37,2±9,6 (22,7-50,5)	0,307
<b>Progesteron (ug/L)</b>	0,71±0,30 (0,32-1,50)	0,58±0,20 (0,26-0,93)	0,350
<b>Prolaktin (ug/L)</b>	12,3±6,1 (4,9-24,0)	11,7±5,7 (4,8-19,0)	0,713
<b>Total testesteron (ng/dl)</b>	30,2±8,6 (20,3-56,8)	25,5±7,5 (10,7-36,7)	0,267
<b>17-OH Progesteron (ug/L)</b>	1,28±0,51 (0,3-2,5)	1,20±0,32 (10,7-36,7)	0,650
<b>DHEA-S (ug/dL)</b>	258,3±94,8 (130,5-452,5)	205,0±110,3 (37,6-354,1)	0,328

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı **Tablo 4.15**'te sunulmuştur.

İncelenenlerden fazla kilolu olan ve olmayan sağlıklı kadınlar arasında açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p<0,05). Fazla kilolu olan sağlıklı kadınların açlık insülin ve HOMA-IR değeri fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca fazla kilolu olan sağlıklı kadınlar içinde insülin direnci olanların yüzdesi fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.15**).

Diğer taraftan fazla kilolu olan ve olmayan sağlıklı kadınlar arasında AKŞ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,373) (**Tablo 4.15**).

**Tablo 4.15.** Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre açlık kan şekeri, insülin ve HOMA-IR değerleri ile insülin direnci durumunun dağılımı

	Grup-III		p
	BKİ<25 kg/m <sup>2</sup> (n=20)	BKİ≥25 kg/m <sup>2</sup> (n=10)	
<b>AKŞ (mg/dL)</b>	91,2±9,5 (73-108)	95,6±10,8 (82-115)	0,373 <sup>y</sup>
<b>Açlık İnsülini (µIU/ml)</b>	9,0±6,4 (3,6-34,3)	15,5±8,6 (2,8-28,6)	<b>0,044<sup>y*</sup></b>
<b>HOMA-IR</b>	1,95±1,62 (0,62-8,40)	3,67±2,39 (0,40-7,47)	<b>0,049<sup>y*</sup></b>
<b>İnsülin Direnci</b>			
Var	2 (10,09)	7 (70,0)	<b>0,002<sup>z*</sup></b>
Yok	18 (90,0)	3 (30,0)	

n: Kadın sayısı; #Kategorik değişkenler "sayı (sütun yüzdesi)", sürekli değişkenler ise "ortalama±standart sapma (minimum-maksimumu)" şeklinde sunulmuştur; Grup-I: PKOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PKOS ve BKİ≥25; ; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>z</sup>Fisher'in Kesin Testi; \*p<0,05

Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı **Tablo 4.16**'da sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen sağlıklı kontrollerden fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,713$ ) (**Tablo 4.16**).

**Tablo 4.16.** Sağlıklı kontrollerin fazla kilolu olma durumuna göre bazı laboratuvar bulgularının dağılımı

	Grup-I (n=30)	Grup-II (n=30)	p
	ort±SD (min-mask)	ort±SD (min-mask)	
Serum Visfatin (ng/ml)	1,77±1,10 (0,15-3,17)	1,57±1,06 (0,18-3,02)	0,713 <sup>y</sup>

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; Grup-I: PCOS ve BKİ<25 kg/m<sup>2</sup>; Grup-II: PCOS ve BKİ≥25; <sup>x</sup>Student's t Testi; <sup>y</sup>Mann-Whitney U Testi, \*p<0,05

### **PKOS Tanılı Hastalarla Sağlıklı Kontroller Arasında Yapılan Karşılaştırmalar**

PKOS tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum visfatin düzeyi ile bazı tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.17'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi ile yaş ( $r=0,35$ ), BUN ( $r=0,36$ ) ve kreatinin ( $r=0,31$ ) değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ( $p<0,05$ ) PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi ile BKİ, abdominal çevre, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, T3, T4, TSH, FSH, LH, estrogen, progesteron, prolaktin, total testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S, AKŞ, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.17**).

Sağlıklı kontrollerde ise; serum visfatin düzeyi ile yaş, BKİ, abdominal çevre, hemoglobin, hematokrit, platelet, BUN, kreatinin, AST, ALT, T3, T4, TSH, FSH, LH, estrogen, progesteron, prolaktin, total testosteron, 17-OH progesteron, DHEA-S, AKŞ, açlık insülini ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.17**).

**Tablo 4.17.** PKOS tanılı hastalarda ve sağlıklı kontrollerde serum visfatin düzeyi ile bazı tanımlayıcı özellikler ve laboratuvar değerleri arasındaki ilişki

	Serum Visfatin (ng/ml)			
	PKOS (n=60)		Sağlıklı Kontrol (n=30)	
	r	p	r	p
Yaş (yıl)	<b>0,353</b>	<b>0,006*</b>	0,277	0,139
BKİ (kg/m <sup>2</sup> )	0,133	0,313	-0,086	0,650
Abdominal Çevre (cm)	0,083	0,527	-0,123	0,516
Hemoglobin (g/dL)	-0,061	0,645	-0,040	0,834
Hematokrit (%)	-0,056	0,668	-0,013	0,945
Platelet (10 <sup>9</sup> /L)	-0,162	0,215	-0,317	0,088
BUN (mg/dL)	<b>0,357</b>	<b>0,005*</b>	-0,124	0,513
Kreatinin (mg/dL)	<b>0,309</b>	<b>0,016*</b>	0,028	0,883
AST (U/L)	0,012	0,930	0,057	0,765
ALT (U/L)	0,039	0,766	0,010	0,960
T3 (ng/L)	-0,112	0,393	0,056	0,770
T4 (ng/dL)	0,34	0,799	0,328	0,077
TSH (mU/L)	0,009	0,945	-0,251	0,181
FSH (U/L)	-0,075	0,568	0,207	0,272
LH (U/L)	-0,103	0,435	-0,080	0,673
Estrojen (ng/L)	-0,100	0,447	0,019	0,919
Progesteron (ug/L)	-0,246	0,058	-0,017	0,927
Prolaktin (ug/L)	-0,104	0,429	-0,042	0,825
Total testesteron (ng/dl)	0,070	0,593	-0,146	0,441
17-OH Progesteron (ug/L)	-0,245	0,060	-0,199	0,292
DHEA-S (ug/dL)	0,072	0,586	-0,058	0,762
AKŞ (mg/dL)	0,166	0,204	0,012	0,950
Açlık İnsülini (µIU/ml)	0,004	0,974	0,116	0,541
HOMA-IR	0,013	0,923	0,168	0,376

n: Birey sayısı; r: Spearman Korelasyon Katsayısı; \*p<0,05

Normal kilolu ve fazla kilolu PKOS ve sağlıklı kontroller arasında serum visfatin düzeyinin dağılımı **Tablo 4.18'**de sunulmuştur.

Normal kilolu PKOS tanılı kadınlarla normal kilolu sağlıklı kadınlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.021). Normal kilolu PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi normal kilolu sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.18).

Diğer taraftan fazla kilolu PKOS tanılı kadınlarla fazla kilolu sağlıklı kadınlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0,05$ ) (**Tablo 4.18**).

**Tablo 4.18.** Normal kilolu ve fazla kilolu PKOS ve sağlıklı kontroller arasında serum visfatin düzeyinin dağılımı

	n	Serum Visfatin	p <sup>a</sup>
		ort±SD (min-maks)	
<b>Normal Kilolu</b>			
PKOS	30	1,10±0,95 (0,04-3,12)	<b>0,021*</b>
Sağlıklı Kontrol	20	1,77±1,10 (0,15-3,17)	
<b>Fazla Kilolu</b>			
PKOS	30	1,21±0,96 (0,02-2,79)	0,286
Sağlıklı Kontrol	10	1,57±1,06 (0,18-3,02)	

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi,  $p<0,05$

PKOS ve sağlıklı kontrollerde insülin direncine göre serum visfatin düzeyinin dağılımı **Tablo 4.19'** da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilenlerden PKOS tanılı kadınlar içinde, insülin direnci olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,869$ ) (**Tablo 4.19**).

Aynı şekilde sağlıklı kadınlar içinde, , insülin direnci olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,859$ ) (**Tablo 4.19**).

**Tablo 4.19.** PKOS ve sağlıklı kontrollerde insülin direncine göre serum visfatin düzeyinin dağılımı

	n	Serum Visfatin	p <sup>a</sup>
		ort±SD (min-maks)	
<b>PKOS</b>			
İnsülin Direnci Var	20	1,16±0,93 (0,02-2,79)	0,869
İnsülin Direnci Yok	40	1,15±0,97 (0,04-3,12)	
<b>Sağlıklı Kontroller</b>			
İnsülin Direnci Var	9	1,85±0,90 (0,18-3,02)	0,859
İnsülin Direnci Yok	21	1,64±1,15 (0,15-3,17)	

n: Kadın sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi,  $p<0,05$

## 5. TARTIŞMA

Visfatin, fizyolojik rolü henüz tam olarak aydınlatılmayan bir sitokindir. Başlıca yağ dokusu hücrelerinde olmak üzere ayrıca lökositlerde, makrofajlarda üretilmektedir [12, 169, 179, 180]. Visfatinin temel olarak visceral yağ dokusunda sentezlendiğinden [12] BKİ ile ilişkisinin olup olmadığı akla gelmektedir. Farklı klinik durumlarda çelişkili çalışmalar mevcuttur [175-178]. Tan ve arkadaşları, obez polikistik over sendromlu kadınlarda visfatin seviyesinin arttığını, Kowalska ve arkadaşları obez polikistik over sendromlu kadınlarda visfatin seviyesinin kontrol grubuyla benzer olduğunu, normal kilolu polikistik over sendromlu kadınlarda ise serum visfatin seviyesinin kontrol grubundan yüksek bulunduğunu göstermişlerdir [177, 178]. Çalışmaya dahil ettiğimiz 3 grup arasında normal kilolu PKOSlu kadınların visfatin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun visfatin düzeylerine göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamıza göre normal kilolu PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi normal kilolu sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşük olup, diğer taraftan fazla kilolu PKOS tanılı kadınlarla fazla kilolu sağlıklı kadınlar arasında serum visfatin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bunlar bize visfatin düzeylerinin PKOS ile ilgili olarak düştüğünü göstermiştir.

Visfatin obezite ve obezite ile ilişkili metabolik hastalıklardaki rolü tartışılmalı adipositokinlerdendir. Bazı çalışmalarda obezitede visfatin seviyelerinin arttığı, bazı çalışmalarda ise azaldığı belirtilmiştir. Zahorska-Markewicz ve arkadaşları obez kadınlarda plazma visfatin düzeyini yüksek, Pagona ve arkadaşları ise obezlerde plazma visfatin düzeyini düşük bulmuşlardır [175, 176]. Haider ve arkadaşlarının visfatin seviyelerinin visceral yağ dokusu ile ilgili olduğunu savunmuşlardır [174]. BKİ ile plazma visfatin düzeyi arasında negatif korelasyon tespit eden çalışmalar da literatürde mevcuttur [181, 182]. BKİ ile visfatin düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı da birçok çalışmada belirtilmiştir [183, 184]. Bizim çalışmamızda incelenen sağlıklı kontrollerde ve PKOS'lu kadınlarda; fazla kilolu olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fukuhara ve arkadaşları, visfatin ekspresyonunun visceral yağ dokusunda subkutan yağ dokusundan daha fazla olduğunu; Berndt ve arkadaşları ise, bu dokularda visfatin ekspresyonu açısından fark olmadığını göstermişlerdir [12, 185]. Bir çalışmada ise, obez insanların gluteal subkutan yağ dokusunda visfatin ekspresyonunun düşük olduğu, visceral yağ dokusunda ise arttığı gösterilmiştir [175]. Normal, bozulmuş glukoz toleransı, diyabeti olanlarla yapılan bir çalışmada ise erkeklerde visfatin düzeyleri

ile BKİ ve bel-kalça oranı arasında anlamlı korelasyon bulunmasına rağmen kadın olgularda bir korelasyon bulunmamıştır[186]. Bizim çalışmamızdaki sonuçların farklılığı; visfatin için tek kaynağın viseral yağ dokusu olmadığı, visfatinin aynı zamanda lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit, iskelet kası ve pnömositlerde sentezlenmesine[166] ve bizim çalışmamızın, visfatinin kilo ile ilişkisini araştıran diğer çalışmalardan farklı olarak sadece kadın popülasyonunu içermesine bağlanabilir. Bir başka çalışmada ise plazma visfatin seviyesinin asıl kaynağının lökositler, özellikle de granülositler olduğu belirtilmiştir[167]. Bunlar ışığında visfatinin asıl kaynağının adipositler değil, yağ dokusundaki makrofajlar olabileceği ileri sürülmüştür [169]

İnsülin direnci, PKOS patofizyolojisinde önemli olan ve kadınların yarısında görülebilen önemli parametrelerdendir [7]. Obezite varlığında bu ilişki daha da kuvvetlenmektedir [187]. İncelenen PKOS tanılı kadınlardan fazla kilolu olanların açlık insülin ve HOMA-IR değerleri ve insülin direnci bulunma yüzdesi fazla kilolu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Bu da literatürle uyumludur [7, 53]. Obezite insülin direncinin en sık nedenidir. Obez bireylerde sağlıklı bireylere göre insülin sekresyonu üç kata kadar artış gösterir. Yüksek insülin düzeyleri hormonun etkisindeki azalmayı bir süre dengeleyebilir. Bundan dolayı glikoz konsantrasyonu normal bireylerle obez bireyler karşılaştırıldığında aynı aralıkta bulunabilir. Bundan dolayı obez bireylerde diyabet gelişimi insülin direnci gelişiminden daha uzun bir süre sonra gerçekleşebilir[188]. Biz de çalışmamızda fazla kilolu olan sağlıklı kadınların açlık insülin, HOMA-IR değeri ve insülin direnci olanların yüzdesi normal kilolularda anlamlı olarak yüksek olarak bulduk. Bu da literatürle[189] uyumlu olarak obezite ile insülin direnci arasında güçlü bir ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Visfatinin, insüline duyarlı hücrelerde, insülin reseptörüne bağlanarak insülin mimetik etki gösterdiği düşünülmektedir [12]. Visfatin plazma düzeyiyle insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanan çalışmalar mevcuttur [190, 191]. Visfatinin insülin direnci gelişiminde, insülinin etki göstermemesine karşı kompensatuvar bir mekanizmayla yükseldiği düşünülmektedir [192]. İnsan visfatin geni 7q22.3 lokalizasyonunda olup bu bölgen insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur [193]. Bazı çalışmalarda, PKOS'lu hastaların plazma visfatin düzeyinin insülin direnci ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [177, 178]. PKOS'da insülin direnci mekanizmaları ile ilgili çalışmalar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti olduğunu göstermektedir [194]. Zhang ve arkadaşları ise



serum visfatin düzeyleri ile BKİ, bel çevresi, açlık kan şekeri ve insülin düzeyi arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir [195]. Biz bu çalışmamızda, PKOS tanılı kadınlar içinde ve sağlıklı kadınlar içinde insülin direnci olan ve olmayanlar arasında serum visfatin düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptayamadık. Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan farklı sonuçlanmasının nedeni örneklem sayımızın yeterli olmayışı ve insülin duyarlılığını değerlendirmede altın standart yöntem olan hiperinsülinemik öglisemik klemp yöntemini kullanamayışımızdan kaynaklanıyor olabilir.

Araştırma kapsamında incelenen PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi ile BUN ve kreatin değerleri arasında pozitif yönde, orta düzeyde anlamlı ilişki saptadık. Literatürdeki çalışmalar bizim bulgularımızla uyumlu olup, renal fonksiyon kaybının artmasıyla visfatin seviyelerinin artmasını destekler niteliktedir [196]. Visfatin düzeyi ile BUN ve kreatin ilişkisi sağlıklı kontrollerde bulunamamıştır. Bu da sağlıklı kontrollerdeki örneklem sayımızın yeterli olmayışından kaynaklanabilir. Hua ve arkadaşları obez popülasyonda BKİ ve cinsiyetten bağımsız olarak serum visfatin düzeyinin yaş ile negatif korelasyona sahip olduğu göstermişlerdir [197]. Bizim çalışmamızda ise PKOS'lu kadınlarda yaş ile visfatin açısından orta düzeyde pozitif ilişki bulundu. Bu farklı sonuç, visfatinin pek çok değişkenden etkilenebilir bir sitokin olmasıyla açıklanabilir.

PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada; LH, FSH, prolaktin, testesteron, DHEA-S, 17-OH progesteron, glikoz, insülin ve visfatin seviyeleri ölçülerek, obezite hastaları ve normal kilolu kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Plazma visfatin seviyeleri ve LH seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu bulunmuştur [198]. Bizim çalışmamızda PKOS tanılı kadınların ve sağlıklı kontrollerin serum visfatin düzeyi ile BKİ, abdominal çevre, hemoglobin, hematokrit, platelet, AST, ALT, T3, T4, TSH, FSH, LH, estrogen, progesteron, prolaktin, total testesteron, 17-OH progesteron, DHEA-S arasında anlamlı bir ilişki saptamadık.

Çalışma grupları arasında sağlıklı bireylerin LH, estrogen, total testesteron, 17-OH progesteron ve DHEA-S değerleri PKOS'lu bireylerden anlamlı olarak düşüktü. Bu sonuç, PKOS patofizyolojisinde yer alan hipotalamus-hipofiz-over fonksiyon bozukluğu yönünden anlamlı olarak değerlendirildi ve literatürle uyumlu bulundu [36].

Çalışmamızda sağlıklı kontrolleri de kendi arasında karşılaştırmış olup, fazla kilolu olan sağlıklı kadınların TSH değerinin olmayanlardan anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalarda TSH normal kilolulara göre yüksek bulunmuş ve kilo

almaya devam edilirse TSH seviyelerinde artış görülmüştür[199, 200]. Türkiye’de yapılan bir çalışmada, karaciğer fonksiyon göstergelerinden serum ALT düzeyi ile BKİ arasında pozitif yönde güçlü anlamlı ilişki saptanırken, AST düzeyleri arasında önemli fark saptanamıştır[201].Bu çalışmayla uyumlu olarak bizim çalışmamızda da fazla kilolu olan sağlıklı kontrollerde ve PKOS’lu hastalarda abdominal çevre ve ALT anlamlı olarak yüksek bulunurken, AST düzeyleri arasında fark saptanmıştır. Bu sonuç obezitenin karaciğer fonksiyonlarını olumsuz etkilediğini göstermektedir.Kliniğimize başvuran kilolu PKOS’lu hastalarda ALT yüksekliğinin karaciğer yağlanmasına bağlı olabileceği düşünülmüş ancak hastalardan rutin bir karaciğer USG istenmediğinden bu yükselişin kaynağı net bilinmemektedir.3 grubun karşılaştırılmasında sağlıklı grupta yer alan hastaların platelet değeri kilolu PKOS’lu hastalardan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonucu yeteri kadar güvenilir bulmadık. Bunun nedeni PKOS’lu grupta bulunan fazla kilolu 30 hastamızın sağlıklı grupta bulunan 10 kilolu ve 20 normal kilolu hastayla karşılaştırılmasıdır. Plataletteki anlamlı farkın güvenilir olması için daha fazla sayıda hasta grupları içeren geniş seride çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda PKOS'lu hastaları BKİ'ne göre fazla kilolu olan ve fazla kilolu olmayan olarak iki gruba ayırarak ve sağlıklı kontrolleriyle de karşılaştırarak serum visfatin düzeylerini inceledik. Sağlıklı kontrollerin kiloya bakılmaksızın serum visfatin düzeyi normal kilolu PKOS'lu hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Normal kilolu PKOS tanılı kadınların serum visfatin düzeyi normal kilolu sağlıklı kadınlardan anlamlı olarak düşüktü. Bunlar bize visfatin düzeylerinin PKOS'lu hastalarda düştüğünü fakat kilo ile ilişkisi olmadığını göstermiştir. İnsülin direnciyle visfatin seviyelerinin anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Çalışmamızdaki sınırlayıcılarımız; pandemi dolayısıyla hastaneye başvuran az sayıda hasta gruplarımız ve kontrol grubumuzdan kilolu olan ve kilolu olmayanların sayısının yeterli olmayışıdır.

Sonuç olarak visfatinin; karbonhidrat ve lipid metabolizmasındaki rolü henüz tam olarak açıklanamamıştır ve serum visfatin düzeyinde obezite, karbonhidrat ve lipid metabolizması dışında çalışmamızda araştırılmayan başka faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmüştür. Visfatinin metabolizmasının aydınlatılması, glukoz ve lipid homeostazı ve bunlarla ilişkili hastalıkların tanı ve tedavisinde yeni bir yaklaşım sağlayacaktır. Bu çalışmanın sonuçları ileri çalışmalar için temel bilgi sağlama açısından önemli olabilir ve verilerimizin kanıt düzeyini artırmak amacıyla daha büyük popülasyonlu çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Bozdag, G., et al., *The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Human Reproduction, 2016. **31**(12): p. 2841-2855.
2. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(6): p. 2745-2749.
3. Goodarzi, M.O., et al., *Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis*. Nature reviews endocrinology, 2011. **7**(4): p. 219-231.
4. Rosenfield, R.L. and D.A. Ehrmann, *The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited*. Endocrine reviews, 2016. **37**(5): p. 467-520.
5. Tsilchorozidou, T., C. Overton, and G.S. Conway, *The pathophysiology of polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 2004. **60**(1): p. 1-17.
6. Carmina, E., et al., *Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome?* American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **167**(6): p. 1807-1812.
7. Dunaif, A. and C.B. Book, *Insulin resistance in the polycystic ovary syndrome*. Clinical research in diabetes and obesity, 1997: p. 249-274.
8. Legro, R.S., D. Finegood, and A. Dunaif, *A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(8): p. 2694-2698.
9. Welt, C., et al., *Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(12): p. 4842-4848.
10. Behboudi-Gandevani, S., et al., *Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies*. Gynecological Endocrinology, 2016. **32**(5): p. 343-353.
11. Prieto-Hontoria, P.L., et al., *Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Bioenergetics, 2011. **1807**(6): p. 664-678.
12. Fukuhara, A., et al., *Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin*. Science, 2005. **307**(5708): p. 426-430.

13. Stastny, J., J. Bienertova-Vasku, and A. Vasku, *Visfatin and its role in obesity development*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, 2012. **6**(2): p. 120-124.
14. Varma, V., et al., *Human visfatin expression: relationship to insulin sensitivity, intramyocellular lipids, and inflammation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(2): p. 666-672.
15. Stein, I.F., *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol, 1935. **29**: p. 181-191.
16. McARTHUR, J.W., F.M. Ingersoll, and J. Worcester, *The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1958. **18**(11): p. 1202-1215.
17. Homburg, R., *Polycystic ovary syndrome—from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy*. Human Reproduction, 1996. **11**(1): p. 29-39.
18. ESHRE, T.R. and A.-S.P.C.W. Group, *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2004. **81**(1): p. 19-25.
19. Rosenfield, R.L., *The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents*. Pediatrics, 2015. **136**(6): p. 1154-1165.
20. Azziz, R., 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**(11): p. 4237-4245.
21. Sahmay, S., et al., *Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms*. Journal of assisted reproduction and genetics, 2014. **31**(2): p. 213-220.
22. Yildiz, B.O., et al., *Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria*. Human reproduction, 2012. **27**(10): p. 3067-3073.
23. Leibel, N.I., et al., *Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(4): p. 1275-1283.
24. Lizneva, D., et al., *Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2016. **106**(1): p. 6-15.

25. Azziz, R., et al., *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report*. Fertility and sterility, 2009. **91**(2): p. 456-488.
26. Teede, H.J., et al., *Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome*. Human reproduction, 2018. **33**(9): p. 1602-1618.
27. Rotterdam, E.A.-S.P.C.W.G., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2004. **81**(1): p. 19-25.
28. Barber, T.M., et al., *Metabolic characteristics of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome*. Clinical endocrinology, 2007. **66**(4): p. 513-517.
29. Guastella, E., R.A. Longo, and E. Carmina, *Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes*. Fertility and sterility, 2010. **94**(6): p. 2197-2201.
30. Clark, N.M., et al., *Prevalence of polycystic ovary syndrome phenotypes using updated criteria for polycystic ovarian morphology: an assessment of over 100 consecutive women self-reporting features of polycystic ovary syndrome*. Reproductive Sciences, 2014. **21**(8): p. 1034-1043.
31. Ceyhan, D.D.M.Ö.P.D.S.T., *Bölüm 122 Kronik Anovülasyon ve Polikistik Over Sendromu in Kadın Hastalıkları ve Doğum . 2020*, D.D.İ.A.P.D.E. Karaşahin, Editor. 2020. p. 1769.
32. MARSHALL, J.C., et al. *Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles*. in *Proceedings of the 1990 Laurentian Hormone Conference*. 1991. Elsevier.
33. Haisenleder, D., *Regulation of gonadotropin gene expression*. The Physiology of Reproduction, 1994: p. 1793-1813.
34. Hayes, F.J., et al., *Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(7): p. 2343-2349.
35. WALDSTREICHER, J., et al., *Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1988. **66**(1): p. 165-172.

36. Taylor, A.E., et al., *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome*. The journal of clinical endocrinology & metabolism, 1997. **82**(7): p. 2248-2256.
37. Leon Speroff , R.C., NG Kase , *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary*, in *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2005. p. 465-491.
38. Rebar, R., et al., *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. The Journal of clinical investigation, 1976. **57**(5): p. 1320-1329.
39. Balen, A.H., *Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 1993. **8**(suppl\_2): p. 123-128.
40. Lockwood, G.M., et al., *Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(5): p. 1730-1735.
41. Laven, J.S., et al., *Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility*. Human reproduction, 2001. **16**(7): p. 1359-1364.
42. Morales, A., et al., *Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1996. **81**(8): p. 2854-2864.
43. Apter, D., et al., *Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1994. **79**(1): p. 119-125.
44. Balen, A.H., et al., *Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients*. Human reproduction, 1995. **10**(8): p. 2107-2111.
45. Rosenfield, R.L., *Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome*. Endocrinology and metabolism clinics of North America, 1999. **28**(2): p. 265-293.
46. NESTLER, J.E., et al., *A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome*. The Journal of clinical endocrinology & metabolism, 1991. **72**(1): p. 83-89.
47. McCartney, C.R., et al., *Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to intravenous infusions of recombinant human LH in women with polycystic ovary syndrome*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 2004. **286**(6): p. E902-E908.

48. Puurunen, J., et al., *Adrenal androgen production capacity remains high up to menopause in women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(6): p. 1973-1978.
49. Carlsson, I.B., et al., *Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro*. Human reproduction, 2006. **21**(9): p. 2223-2227.
50. Hughesdon, P., *Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called "hyperthecosis"*. Obstetrical & gynecological survey, 1982. **37**(2): p. 59-77.
51. JUDD, H.L., et al., *The effects of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1976. **43**(2): p. 347-355.
52. Achard, C. and J. Thiers, *Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe)*. Bull Acad Natl Med, 1921. **86**(29): p. 51-66.
53. BURGHEN, G.A., J.R. GIVENS, and A.E. KITABCHI, *Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1980. **50**(1): p. 113-116.
54. DeUgarte, C.M., A.A. Bartolucci, and R. Azziz, *Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment*. Fertility and sterility, 2005. **83**(5): p. 1454-1460.
55. Book, C.-B. and A. Dunaif, *Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1999. **84**(9): p. 3110-3116.
56. Dunaif, A., et al., *Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS)*. American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism, 2001. **281**(2): p. E392-E399.
57. Tok, E.C., et al., *The androgenic profile of women with non-insulin-dependent diabetes mellitus*. The Journal of reproductive medicine, 2004. **49**(9): p. 746-752.
58. Baillargeon, J.-P., *Insulin action in polycystic ovary syndrome: in vivo and in vitro*, in *The Polycystic Ovary Syndrome: Current Concepts on Pathogenesis and Clinical Care*. 2007, Springer. p. 43-68.
59. Nestler, J.E., et al., *Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1998. **83**(6): p. 2001-2005.



60. Nelson-Degrave, V.L., et al., *Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome*. *Molecular Endocrinology*, 2005. **19**(2): p. 379-390.
61. Willis, D., et al., *Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1996. **81**(1): p. 302-309.
62. Barbieri, R.L., A. Makris, and K.J. Ryan, *Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca*. *Obstetrics and gynecology*, 1984. **64**(3 Suppl): p. 73S-80S.
63. ADASHI, E.Y., A.J. HSUEH, and S.S. YEN, *Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells*. *Endocrinology*, 1981. **108**(4): p. 1441-1449.
64. Adrenal, T.a.G.H.Ç.G., *Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Kılavuzu*. . 2017, Adrenal, T. and G.H.Ç. Grubu: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. p. 27.
65. Korhonen, S., et al., *Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2001. **184**(3): p. 289-296.
66. Fulghesu, A., et al., *Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome*. *Journal of Adolescent Health*, 2010. **46**(5): p. 474-481.
67. Yildir, I.C., et al., *Insulin resistance and cardiovascular risk factors in women with PCOS who have normal glucose tolerance test*. *Gynecological endocrinology*, 2013. **29**(2): p. 148-151.
68. Bonora, E., et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. *Diabetes care*, 2000. **23**(1): p. 57-63.
69. Altuntas, Y., et al., *Comparison of various simple insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function indices in lean hyperandrogenemic and normoandrogenemic young hirsute women*. *Fertility and sterility*, 2003. **80**(1): p. 133-142.
70. Haffner, S.M., et al., *Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X)*. *Diabetes*, 1992. **41**(6): p. 715-722.
71. Keskin, M., et al., *Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing*

- insulin resistance among obese children and adolescents.* Pediatrics, 2005. **115**(4): p. e500-e503.
72. Alvarez-Blasco, F., et al., *Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women.* Archives of internal medicine, 2006. **166**(19): p. 2081-2086.
73. Carpentier, A.C., *Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes.* Diabetes & metabolism, 2008. **34**(2): p. 97-107.
74. Orio Jr, F., et al., *Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2004. **89**(9): p. 4588-4593.
75. Guzick, D.S., et al., *Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women.* Fertility and sterility, 1994. **61**(4): p. 598-604.
76. Clark, A., et al., *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment.* Human Reproduction (Oxford, England), 1998. **13**(6): p. 1502-1505.
77. Vink, J., et al., *Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(6): p. 2100-2104.
78. Legro, R.S. and J.F. Strauss III, *Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome.* Fertility and sterility, 2002. **78**(3): p. 569-576.
79. Kashar-Miller, M. and R. Azziz, *Heritability and the risk of developing androgen excess.* The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 1999. **69**(1-6): p. 261-268.
80. Franks, S., *Genetics and pathogenesis of polycystic ovary syndrome.* Current Management of Polycystic Ovary Syndrome, 2010: p. 13.
81. Pasquali, R., et al., *Obesity and reproductive disorders in women.* Human reproduction update, 2003. **9**(4): p. 359-372.
82. Patel, S.M. and J.E. Nestler, *Fertility in polycystic ovary syndrome.* Endocrinology and Metabolism Clinics, 2006. **35**(1): p. 137-155.
83. Ferriman, D. and J. Gallwey, *Clinical assessment of body hair growth in women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1961. **21**(11): p. 1440-1447.
84. Hatch, R., et al., *Hirsutism: implications, etiology, and management.* American journal of obstetrics and gynecology, 1981. **140**(7): p. 815-830.

85. Lizneva, D., et al., *Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis*. Fertility and sterility, 2016. **106**(6): p. 1510-1520. e2.
86. Yildiz, B.O., et al., *Visually scoring hirsutism*. Human reproduction update, 2010. **16**(1): p. 51-64.
87. Timpatanapong, P. and A. Rojanasakul, *Hormonal profiles and prevalence of polycystic ovary syndrome in women with acne*. The Journal of dermatology, 1997. **24**(4): p. 223-229.
88. Futterweit, W., et al., *The prevalence of hyperandrogenism in 109 consecutive female patients with diffuse alopecia*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1988. **19**(5): p. 831-836.
89. Lizneva, D., et al., *Androgen excess: investigations and management*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2016. **37**: p. 98-118.
90. ; Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Modified-Ferriman-Gallwey-Score-mFG-score-10\\_fig1\\_335003295](https://www.researchgate.net/figure/Modified-Ferriman-Gallwey-Score-mFG-score-10_fig1_335003295).
91. Van Uytvanghe, K., et al., *Validation of 5 routine assays for serum free testosterone with a candidate reference measurement procedure based on ultrafiltration and isotope dilution–gas chromatography–mass spectrometry*. Clinical biochemistry, 2005. **38**(3): p. 253-261.
92. Stanczyk, F.Z., *Diagnosis of hyperandrogenism: biochemical criteria*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **20**(2): p. 177-191.
93. Pache, T., et al., *Ovarian morphology in long-term androgen-treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome?* Histopathology, 1991. **19**(5): p. 445-452.
94. Norman, R.J., et al., *Polycystic ovary syndrome*. The Lancet, 2007. **370**(9588): p. 685-697.
95. Pan, J.-X., et al., *Successive and cyclic oral contraceptive pill pretreatment improves IVF/ICSI outcomes of PCOS patients and ameliorates hyperandrogenism and antral follicle excess*. Gynecological Endocrinology, 2015. **31**(4): p. 332-336.
96. Dewailly, D., et al., *Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society*. Human reproduction update, 2014. **20**(3): p. 334-352.
97. Ovalle, F. and R. Azziz, *Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus*. Fertility and sterility, 2002. **77**(6): p. 1095-1105.

98. Robinson, S., et al., *Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries*. *Clinical endocrinology*, 1996. **44**(3): p. 277-284.
99. Wallace, T. and D. Matthews, *The assessment of insulin resistance in man*. *Diabetic medicine*, 2002. **19**(7): p. 527-534.
100. Obstetricians, A.C., *ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: Number 41, December 2002*. *Obstetrics and gynecology*, 2002. **100**(6): p. 1389-1402.
101. Panidis, D., et al., *Association of acanthosis nigricans with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome*. *British Journal of Dermatology*, 1995. **132**(6): p. 936-941.
102. Hoffman, B., et al., *Williams gynaecology third edition*. USA McGraw-Hillcompanies, 2016: p. 540.
103. Hahn, S., et al., *Retinol-binding protein 4 levels are elevated in polycystic ovary syndrome women with obesity and impaired glucose metabolism*. *European journal of endocrinology*, 2007. **157**(2): p. 201-207.
104. Pasquali, R., et al., *Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome*. *Metabolism*, 1994. **43**(6): p. 706-713.
105. Holte, J., et al., *Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables*. *Clinical endocrinology*, 1994. **41**(4): p. 463-471.
106. Fakhoury, H., et al., *Age and BMI adjusted comparison of reproductive hormones in PCOS*. *Journal of family medicine and primary care*, 2012. **1**(2): p. 132.
107. Tamimi, W., et al., *Effect of body mass index on clinical manifestations in patients with polycystic ovary syndrome*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009. **107**(1): p. 54-57.
108. Andersen, P., et al., *Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome*. *Metabolism*, 1995. **44**(5): p. 611-616.
109. Rocha, M.P., et al., *Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: incidence, pattern and predictors*. *Gynecological Endocrinology*, 2011. **27**(10): p. 814-819.
110. Organization, W.H., *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. 2000.

111. Fauser, B.C., et al., *Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group*. Fertility and sterility, 2012. **97**(1): p. 28-38. e25.
112. Banaszewska, B., et al., *Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. **194**(5): p. 1266-1272.
113. Legro, R.S., et al., *Minimal response of circulating lipids in women with polycystic ovary syndrome to improvement in insulin sensitivity with troglitazone*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2003. **88**(11): p. 5137-5144.
114. Rosenzweig, J.L., et al., *Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(10): p. 3671-3689.
115. Wild, R.A., et al., *Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **95**(5): p. 2038-2049.
116. Crosignani, P.G., et al., *Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet*. Human reproduction, 2003. **18**(9): p. 1928-1932.
117. Hull, M., *Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies*. Gynecological Endocrinology, 1987. **1**(3): p. 235-245.
118. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Number 34, February 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists*. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics, 2002. **77**(2): p. 177-188.
119. ŞİŞMANOĞLU, A. and B. BAYSAL, *Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Tedavi Seçenekleri*. Türk Üreme Tıbbi ve Cerrahisi Dergisi, 2017. **1**(1): p. 23-28.
120. Fogel, R.B., et al., *Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(3): p. 1175-1180.
121. Nitsche, K. and D.A. Ehrmann, *Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome*. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2010. **24**(5): p. 717-730.

122. Dokras, A., et al., *Increased prevalence of anxiety symptoms in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*. Fertility and sterility, 2012. **97**(1): p. 225-230. e2.
123. Karjula, S., et al., *Psychological distress is more prevalent in fertile age and premenopausal women with PCOS symptoms: 15-year follow-up*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2017. **102**(6): p. 1861-1869.
124. Hardiman, P., O.S. Pillay, and W. Atiomo, *Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma*. The lancet, 2003. **361**(9371): p. 1810-1812.
125. Teede, H.J., et al., *Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy*. Fertility and sterility, 2010. **93**(1): p. 184-191.
126. Teede, H., A. Deeks, and L. Moran, *Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan*. BMC medicine, 2010. **8**(1): p. 1-10.
127. Legro, R.S., et al., *Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. **87**(5): p. 2128-2133.
128. Zawadzki, J., *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach*. Polycystic ovary syndrome, 1992: p. 39-50.
129. Talbott, E.O., J.V. Zborowski, and M.Y. Boudreaux. *Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease: review of the evidence*. in *International Congress Series*. 2004. Elsevier.
130. Wild, R.A., et al., *Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease*. Fertility and sterility, 1990. **54**(2): p. 255-259.
131. Shaw, L.J., et al., *Withdrawn: postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health—National heart, lung, and blood institute sponsored women's ischemia syndrome evaluation*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2008. **93**(4): p. 1276-1284.
132. Thomson, R.L., et al., *Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2010. **94**(5): p. 1812-1816.
133. Yoldemir T, A.K.P.o.s.Y.b.r.K.N., editör. Polikistik Over Sendromu. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. P.41-50 *Polikistik over sendromu: Yaşam boyu riskler*. Polikistik Over Sendromu. 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. , 2019: p. 41-50.

134. Yildiz, B.O., *Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome*. Expert opinion on investigational drugs, 2004. **13**(10): p. 1295-1305.
135. Gomel, V.ç.E.D., G. Yaralı). and G.i.J. nde., *gomel jinekolojisi*, in *Polikistik Over Sendromu*. 2007, Istanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2007. p. 293-304.
136. Norman, R.J., et al., *The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome*. Trends in Endocrinology & Metabolism, 2002. **13**(6): p. 251-257.
137. GIVENS, J.R., et al., *Dynamics of suppression and recovery of plasma FSH, LH, androstenedione and testosterone in polycystic ovarian disease using an oral contraceptive*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1974. **38**(5): p. 727-735.
138. Cullberg, G., et al., *Effects of a low-dose desogestrel-ethinylestradiol combination on hirsutism, androgens and sex hormone binding globulin in women with a polycystic ovary syndrome*. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica, 1985. **64**(3): p. 195-202.
139. Young, R.L., J.W. Goldzieher, and K. Elkind-Hirsch, *The endocrine effects of spironolactone used as an antiandrogen*. Fertility and sterility, 1987. **48**(2): p. 223-228.
140. Falsetti, L., et al., *Management of hirsutism*. American journal of clinical dermatology, 2000. **1**(2): p. 89-99.
141. Moghetti, P., et al., *Comparison of spironolactone, flutamide, and finasteride efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo-controlled trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2000. **85**(1): p. 89-94.
142. Cheung, A.P., *Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome*. Obstetrics & Gynecology, 2001. **98**(2): p. 325-331.
143. Paraskevaïdis, E., et al., *Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding*. Anticancer research, 2002. **22**(3): p. 1829-1832.
144. Mathur, R., et al., *Use of metformin in polycystic ovary syndrome*. American journal of obstetrics and gynecology, 2008. **199**(6): p. 596-609.
145. Bailey, C.J. and R.C. Turner, *Metformin*. New England Journal of Medicine, 1996. **334**(9): p. 574-579.
146. Morin-Papunen, L.C., et al., *Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effects in women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and Sterility, 1998. **69**(4): p. 691-696.

147. Neveu, N., et al., *Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome*. Fertility and sterility, 2007. **87**(1): p. 113-120.
148. Azziz, R., et al., *Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2001. **86**(4): p. 1626-1632.
149. Homburg, R., *Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2004. **18**(5): p. 773-788.
150. Cortínez, A., et al., *Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients*. Fertility and sterility, 2005. **83**(1): p. 110-115.
151. Homburg, R., T. Levy, and Z. Ben-Rafael, *A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome*. Fertility and Sterility, 1995. **63**(4): p. 729-733.
152. Sengoku, K., et al., *The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility*. Human Reproduction, 1999. **14**(2): p. 349-353.
153. Holzer, H., R. Casper, and T. Tulandi, *A new era in ovulation induction*. Fertility and sterility, 2006. **85**(2): p. 277-284.
154. Misso, M.L., et al., *Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis*. Human reproduction update, 2012. **18**(3): p. 301-312.
155. Amer, S., et al., *Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome after laparoscopic ovarian drilling: endocrine and ultrasonographic outcomes*. Human Reproduction, 2002. **17**(11): p. 2851-2857.
156. Ferris, W. and N. Crowther, *Once fat was fat and that was that: our changing perspectives on adipose tissue*. Cardiovascular journal of Africa, 2011. **22**(3): p. 147.
157. Anfossi, G., et al., *Adipocytokines in atherothrombosis: focus on platelets and vascular smooth muscle cells*. Mediators of inflammation, 2010. **2010**.
158. Majka, S.M., Y. Barak, and D.J. Klemm, *Concise review: adipocyte origins: weighing the possibilities*. Stem Cells, 2011. **29**(7): p. 1034-1040.
159. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. British journal of nutrition, 2004. **92**(3): p. 347-355.



160. Deng, Y. and P.E. Scherer, *Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome*. Annals of the New York Academy of Sciences, 2010. **1212**: p. E1.
161. Peiró, C., et al., *Visfatin/PBEF/Nampt: a new cardiovascular target?* Frontiers in pharmacology, 2010. **1**: p. 135.
162. Samal, B., et al., *Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor*. Molecular and cellular biology, 1994. **14**(2): p. 1431-1437.
163. Sommer, G., et al., *Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine*. Clinical Science, 2008. **115**(1): p. 13-23.
164. Wang, P., P.M. Vanhoutte, and C.-Y. Miao, *Visfatin and cardio-cerebro-vascular disease*. Journal of cardiovascular pharmacology, 2012. **59**(1): p. 1-9.
165. Schilling, E. and S. Hauschildt, *Extracellular ATP induces P2X7-dependent nicotinamide phosphoribosyltransferase release in LPS-activated human monocytes*. Innate immunity, 2012. **18**(5): p. 738-744.
166. Kukla, M., et al., *Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines—visfatin, chemerin and vaspin—in chronic hepatitis*. Molecular Medicine, 2011. **17**(11): p. 1397-1410.
167. Friebe, D., et al., *Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans*. Diabetologia, 2011. **54**(5): p. 1200-1211.
168. Trayhurn, P. and J.H. Beattie, *Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ*. Proceedings of the Nutrition Society, 2001. **60**(3): p. 329-339.
169. Curat, C., et al., *Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin*. Diabetologia, 2006. **49**(4): p. 744-747.
170. Sethi, J.K. and A. Vidal-Puig, *Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes?* Trends in molecular medicine, 2005. **11**(8): p. 344-347.
171. Stofkova, A., *Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity*. Endocr Regul, 2010. **44**(1): p. 25-36.
172. Klöting, N. and I. Klöting, *Visfatin: gene expression in isolated adipocytes and sequence analysis in obese WOKW rats compared with lean control rats*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **332**(4): p. 1070-1072.

173. Mercader, J., et al., *Retinol-binding protein 4 and nicotinamide phosphoribosyltransferase/visfatin in rat obesity models*. Hormone and metabolic research, 2008. **40**(07): p. 467-472.
174. Haider, D., et al., *The release of the adipocytokine visfatin is regulated by glucose and insulin*. Diabetologia, 2006. **49**(8): p. 1909-1914.
175. Pagano, C., et al., *Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(8): p. 3165-3170.
176. Zahorska-Markiewicz, B., et al., *Serum concentration of visfatin in obese women*. Metabolism, 2007. **56**(8): p. 1131-1134.
177. Tan, B.K., et al., *Increased visfatin messenger ribonucleic acid and protein levels in adipose tissue and adipocytes in women with polycystic ovary syndrome: parallel increase in plasma visfatin*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2006. **91**(12): p. 5022-5028.
178. Kowalska, I., et al., *Serum visfatin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome*. Human Reproduction, 2007. **22**(7): p. 1824-1829.
179. Hug, C. and H.F. Lodish, *Visfatin: a new adipokine*. Science, 2005. **307**(5708): p. 366-367.
180. Adeghate, E., *Visfatin: structure, function and relation to diabetes mellitus and other dysfunctions*. Current medicinal chemistry, 2008. **15**(18): p. 1851-1862.
181. Jian, W.X., et al., *The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population*. Diabetic Medicine, 2006. **23**(9): p. 967-973.
182. Chen, C.-C., et al., *The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women*. Metabolism, 2007. **56**(9): p. 1216-1220.
183. Krzyzanowska, K., et al., *Increase in visfatin after weight loss induced by gastroplastic surgery*. Obesity, 2006. **14**(11): p. 1886-1889.
184. Semik-Grabarczyk, E., et al., *Serum concentrations of visfatin, resistin, leptin, adiponectin and insulin-resistance*. International Journal of Obesity, 2008. **32**.
185. Berndt, J., et al., *Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans*. Diabetes, 2005. **54**(10): p. 2911-2916.
186. Ingelsson, E., et al., *Clinical correlates of circulating visfatin levels in a community-based sample*. Diabetes Care, 2007. **30**(5): p. 1278-1280.

187. Kiddy, D., et al., *Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases*. *Clinical endocrinology*, 1990. **32**(2): p. 213-220.
188. Solymoss, B.C., et al., *Incidence and clinical characteristics of the metabolic syndrome in patients with coronary artery disease*. *Coronary artery disease*, 2003. **14**(3): p. 207-212.
189. Ludvik, B., et al., *Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM*. *Diabetes*, 1995. **44**(9): p. 1121-1125.
190. Chen, M.-P., et al., *Elevated plasma level of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in patients with type 2 diabetes mellitus*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. **91**(1): p. 295-299.
191. Körner, A., et al., *Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007. **92**(12): p. 4783-4791.
192. Kovaciková, M., et al., *The diet-induced decrease in insulin resistance is not associated with changes in visfatin expression in adipose tissue in moderately obese women: PO0860*. *Obesity Reviews*, 2006. **7**.
193. Arya, R., et al., *Factors of insulin resistance syndrome-related phenotypes are linked to genetic locations on chromosomes 6 and 7 in nondiabetic Mexican-Americans*. *Diabetes*, 2002. **51**(3): p. 841-847.
194. Karasik, A., et al., *Increased protein kinase C activity is linked to reduced insulin receptor autophosphorylation in liver of starved rats*. *Journal of Biological Chemistry*, 1990. **265**(18): p. 10226-10231.
195. Zhang, Y.Y., et al., *A visfatin promoter polymorphism is associated with low-grade inflammation and type 2 diabetes*. *Obesity*, 2006. **14**(12): p. 2119-2126.
196. Nüsken, K.-D., et al., *Active visfatin is elevated in serum of maintenance haemodialysis patients and correlates inversely with circulating HDL cholesterol*. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2009. **24**(9): p. 2832-2838.
197. Jin, H., et al., *Serum visfatin concentrations in obese adolescents and its correlation with age and high-density lipoprotein cholesterol*. *Diabetes research and clinical practice*, 2008. **79**(3): p. 412-418.
198. Panidis, D., et al., *Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary syndrome*. *European journal of internal medicine*, 2008. **19**(6): p. 406-412.
199. Reinehr, T., *Obesity and thyroid function*. *Molecular and cellular endocrinology*, 2010. **316**(2): p. 165-171.

200. Douyon, L. and D.E. Schteingart, *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion*. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 2002. **31**(1): p. 173-189.
201. ERSÜ, D.Ö., et al., *Çocuk ve Adölesanlarda Obezite ve Beslenme Durumu ile Böbrek ve Karaciğer Fonksiyonları Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi*. *İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi*, 2016. **1**(2): p. 13-19.





**EKLER**

**EK 1:Tıpta Uzmanlık Tezi Kabul ve Onay**

**EK 2:ETİK KURUL ONAYI**

Evrak Tarih ve Sayısı: 16/06/2020-E.11456



T.C.  
AMASYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Yazı İşleri Müdürlüğü



Sayı : 15386878-044  
Konu : Etik Kurul Onayı

**Sayın Dr. Öğr. Üyesi Pervin KARLI**  
**Öğretim Üyesi**

İlgi : 29/05/2020 tarihli ve E.301 sayılı dilekçeniz.

Sorumluluğunuzda yürütülen "PKOS Hastalarında Serum Visfatin Seviyelerinin Obeziteyle İlişkisi" konulu araştırma çalışması, Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından incelenmiştir.

Söz konusu çalışmanın yürütülmesinin ve uygulanmasının etik olarak uygun olduğu kanaatine varılmış olup, Kurul Kararının bir örneği ilişikte gönderilmiştir.  
Bilgilerinizi rica ederim.

**e-imzalıdır**

Prof.Dr. Recep KÜRKCÜ  
Rektör a.  
Rektör Yardımcısı

Ek: Kurul Kararı (1 sayfa)

**EK 3: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU****POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARINDA SERUM VİSFATİN SEVİYESİNİN OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ****BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU****Proje Yürütücüsü: Doç. Dr. Pervin KARLI**

**Araştırmanın Amacı:** Bu çalışmada amacımız; 18-45 yaş arasındaki polikistik over sendromlu fazla kilolu olan ve olmayan hastalarda daha önce yeterince araştırılmamış bir belirteç olan serum visfatin seviyelerinin karşılaştırılmasıdır. Böylece Polikistik over sendromlu hastalarımızdaki serum visfatin seviyelerindeki değişikliklerden yola çıkarak insülin direncinde visfatinin, yedek bir belirteç olarak kullanılabilirliğini ortaya çıkararak, elde ettiğimiz bilgilerin ışığında bizden sonraki araştırmacıların tanı ve tedavi konusunda yeni fikirler oluşturmalarını amaçladık.

**Araştırmada İzlenecek Yöntem:** Çalışma tek merkezli olup, çalışmaya 60 polikistik over sendromlu hastanın ve 30 sağlıklı gönüllünün katılmasını planladık.

Çalışma amacıyla polikistik over sendromlu hastalardan rutinde istenen tetkiklerin dışında ekstra kan alınmayacaktır. Kan sonuçlarımız laboratuarda çalışıldıktan sonra kullanılan kanlardan çalışmamıza katkı sağlanacaktır.

Çalışmanın süresi 7 aydır.

Bu araştırmanın protokolü, Amasya Üniversitesi etik değerlendirme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki beyannamesinde ortaya konan etik prensiplere riayet edilecektir. Bu formun bir kopyası size saklamanız için verilecektir.

**Alternatif Tedaviler:**

**Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler:** Çalışma sizi herhangi bir risk altına sokmamaktadır. Araştırmadan dolayı göreceğiniz herhangi bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim araştırma ekibince yapılacaktır, bu konudaki tüm harcamalar da ekibimizce karşılanacaktır.



Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi proje yurütucüsü olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yurütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayınlar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim/araştırmacı tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırıcıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yurütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

**Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

**Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

**Gerekiyorsa Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

**Gerekiyorsa Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**

## ÖZGEÇMİŞ

### KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Esra Güner

### EĞİTİM DURUMU

Lisans Öğrenimi: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yüksek Lisans Öğrenimi: Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalı

Bildiği Yabancı Diller : İngilizce

### BİLİMSEL FAALİYETLERİ

a) Yayınlar (-SCI -Diğer):

b) Bildiriler (-Uluslararası –Ulusal) :

1. Evaluation of Colposcopic Examinations and Cervical Histopathology Results of Women With Abnormal PAP-smear and/or HPV Positivity: A Sample From Amasya Anormal PAP-smear ve/veya HPV Pozitifliği Olan Kadınların Kolposkopik Muayeneleri ve Servikal Histopatoloji Sonuçlarının Değerlendirilmesi: Amasya Örneği Banuhan ŞAHİN, Esra GÜNER, Osman Fadıl KARA

2.Clinical and pathological factors Affecting Prognoses of our Patients Applied Surgery for Endometrial Carsinoma Endometrial Kanser Cerrahisi Yapılan Olgularda Prognozu Etkileyen Klinik ve Patolojik Faktörler Banuhan ŞAHİN, Esra GÜNER, Osman Fadıl KARA

c): Etkinlikler ve tarihleri:

1. 11. TJOD Asistan Okulu(19-21 Ocak 2018/Anemon Otel Samsun)

2. TJOD Ankara Şubesi 5.Asistan Kursu(27 ocak 2018. Sbü Dr Abdurrahman Yurtaslan Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi,Ankara)

3. TJOD Maternal ve Perinatal Mortalite ve Morbiditenin Azaltılması Asistan Farkındalık Toplantısı(21-22 Temmuz 2018 Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları EAH,Ankara)

4. 14.Uludağ Jinekoloji ve Obstetrik Kış Kongresi Genital Estetik Kursu(7-10 mart 2019,Grand Yazıcı Otel,Uludağ)

5. Cised Cinsel Terapi Eğitimi Samsun(Kasım 2019 1.modül-Aralık 2019 2.modül-Ocak 2020 3.modül-Şubat 2020 4.modül-Mart 2020 5.modül)

d) Bilimsel Toplantılar ve Tarihleri:

1. Jinekolojik Endoskopi Sempozyum ve Çalıştayı-2. Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Akademisi(8-11 Mart Grand Yazıcı Otel/Uludağ)

2. Karadeniz Jinekoloji ve Obstetri Kongresi(12-15 Nisan 2018 Sheraton Otel Samsun)

3. 7.Uluslararası Ürojinekoloji Kongresi(23-24 Kasım 2019 Elit World Asia Hotel,İstanbul)

4. 14.Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi(7-10 Mart 2019, Grand Yazıcı Hotel, Uludağ)

5. 2.Karadeniz Jinekoloji ve Obstetri Kongresi(4-7 Nisan 2019, Samsun)

6. 15.Uludağ Jinekoloji ve Obstetri Kış Kongresi(1-4 Mart 2020, Grand Yazıcı Otel Uludağ)

## **İŞ DENEYİMİ**

1-Van Gürpınar Toplum Sağlığı Merkezi-TSM Sorumlu Hekimi-1yıl

2-Van Saray Aile Sağlığı Merkezi- Aile Hekimi-1yıl

3-Van Özel Lokman Hekim Hastanesi-Acil Servis Hekimi-1yıl

4-Samsun Atakum OSGB-İşyeri Hekimi-1 yıl

5.Amasya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalında Mart 2017'den beri görev yapmaktayım.