

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA  
NESFATİN'İN PLAZMA DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Rulin DENİZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH**

**ELAZIĞ  
2010**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi Standartları'na uygun bulunmuştur.

.....  
.....  
..... **Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

.....

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH

**Tez Danışmanı**

### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Bilgin GÜRATESH

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Hüsnü ÇELİK

\_\_\_\_\_

Doç. Dr. Refik AYTEN

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. Z. Sema ÖZKAN

\_\_\_\_\_

Yrd. Doç. Dr. S. Burçin KAVAK

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince deneyim ve fikirlerinden yararlandığım, mesleki bilgi ve becerimin gelişmesinde büyük emeği olan tez danışmanım Doç.Dr. Bilgin GÜRATES' e, eğitimime katkıları bulunan Anabilim Dalımız öğretim üyeleri Doç.Dr. Hüsni ÇELİK, Yrd. Doç. Dr. Mehmet ŞİMŞEK' e,

Tezimin laboratuvar çalışmaları aşamasındaki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Süleyman AYDIN' a;

Beş yıl boyunca çalışma ortamını paylaştığım başta Dr.Yakup BAYKUŞ olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve tüm klinik personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlüğün, çalışmanın, hoş görü ve paylaşmanın değerini öğreten babam, annem ve kardeşlerime;

Bilgi ve becerilerimi geliştirmemi sağlayan ama hiçbir zaman bunun farkında olmayan hastalarıma,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

## ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif dönemdeki kadınların %5-10'unda görülür ve sıklıkla hirsutizm, obezite, insülin rezistansı ve hiperandrojenemi ile karakterizedir.

Son zamanlarda keşfedilen bir hormon olan nesfatin enerji balansı, glukoz metabolizması, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki etmektedir.

Bu çalışma: PKOS'lu kadınlarda plazma nesfatin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre değişiklik gösterip göstermediğini; ve bu peptidle gonadotropinler, androjenler, insülin, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ilişki olup olmadığını tespit etmek amacıyla düzenlenmiştir.

Çalışmaya 30 PKOS'lu ve 30 sağlıklı kadın dahil edildi. Nesfatin, gonadotropinler, androjenler, 17-hidroksi-progesteron, seks hormonu bağlayıcı globülin, glukoz, insülin ve kan lipidlerinin serum düzeyleri ölçüldü.

Polikistik over sendromlu kadınların plazma nesfatin düzeyleri ( $0.88\pm 0.86$  ng/ml) kontrol grubundan ( $2.22\pm 1.14$  ng/ml) anlamlı düzeyde düşük bulundu ( $p<0.05$ ). PKOS'lu kadınların Ferriman-Gallwey skoru, bel-kalça oranı, prolaktin (PRL), glukoz, insülin ve serum luteinizan hormon (LH), total testosteron, androstenodion düzeyleri ve HOMAİR indeksi kontrol grubundan daha yüksek idi ( $p<0.05$ ). SHBG düzeyleri PKOS'lu kadınlarda anlamlı düzeyde düşük bulundu. ( $p<0.05$ ).

Ancak, ölçülen diğer parametreler; folikül stimüle edici hormon(FSH),östradiol(E2),yüksek dansiteli lipoprotein(HDL),düşük dansiteli lipoprotein(LDL) açısından kontrol grubu ve PKOS'lu kadınlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak, PKOS'lu kadınlardaki plazma nesfatin düzeyleri kontrol grubuna oranla düşük bulunmuş olup bu hormonun PKOS gelişimine katkıda bulunan faktörlerden biri olabileceği düşünülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, nesfatin.

## ABSTRACT

### EVALUATION OF PLASMA NESFATIN LEVELS IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is seen in 5-10% of the women at the reproductive age and is characterized by hirsutism, obesity, insulin resistance and hyperandrogenism.

Nesfatin, a recently discovered hormone, has an effect on energy balance, glucose metabolism, obesity, and possibly gonadal functions.

This present study was designed to exhibit whether plasma nesfatin levels differ in women with PCOS compared with healthy controls; and whether there is a relationship between this peptid and the basal levels of gonadotrophins, androgens, insulin, insulin resistance as well as lipid profiles.

30 women with PCOS and 30 healthy ones were enrolled in this study. Plasma nesfatin and serum gonadotrophins, androgens, 17-OH-progesterone, sex hormone binding globulin, glucose, insulin and blood lipids were measured.

Plasma nesfatin levels in women with PCOS( $0.88\pm 0.86$  ng/ml) were found to be significantly lower than the control group( $2.22\pm 1.14$  ng/ml) ( $p<0.05$ ).

Ferriman-Gallwey score, prolactin (PRL), glucose, insulin, serum luteinizing hormone (LH), total testosterone and androstenedione levels and HOMAIR index in women with PCOS were found to be significantly higher than the control group ( $p<0.05$ ). SHBG levels were found to be significantly lower in women with PCOS ( $p<0.05$ ).

However, there was no significant difference for other parameters when compared with control subjects.

As a result, plasma nesfatin levels in women with PCOS were found to be significantly lower than the control group and it is thought that this hormone may be one of the factors which contribute to the pathogenesis of PCOS.

**Key words:** Polycystic ovary syndrome, nesfatin

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>ix</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Polikistik Over Sendromu	1
1.1.1. Tarihçe	1
1.1.2. Prevalans	2
1.1.3. PKOS'un Tipleri	2
1.1.3.1. Klasik PKOS	2
1.1.3.2. Atipik PKOS	3
1.1.4. Fizyopatoloji	3
1.1.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon:	3
1.1.4.2. Abartılmış Adrenarş:	4
1.1.4.3. İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları	4
1.1.4.4. Steroidogenez Değişiklikleri	6
1.1.4.4.1. Hiperinsülinemi-Hiperandrojenemi	8
1.1.4.5. Obezite	8
1.1.4.6. Genetik Faktörler	9
1.1.4.7. İntraovarian Defektler	10
1.1.5. PKOS'da Klinik	10
1.1.6. PKOS'da Laboratuvar	11
1.1.7. PKOS'da Tanı	12
1.1.8. PKOS'da Ayırıcı Tanı	13
1.1.9. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar	14
1.1.9.1. Dislipidemi- Disfibrinojenemi- Koroner Arter Hastalığı	15
1.1.9.2. Hipertansiyon (HT)	15

1.1.9.3. Diyabetes Mellitus	15
1.1.9.4. Jinekolojik Maligniteler	15
1.1.10. PKOS'da Tedavi	16
1.1.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	17
1.1.10.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	17
1.1.10.3. İnfertilite Tedavisi	17
1.1.10.4. Hirsutizm Tedavisi	17
1.1.10.5. Disfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisi	18
1.2.Nesfatin	18
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>20</b>
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	20
2.2. Kan Örneklerinin Toplanması	22
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	22
2.4. İstatistiksel Değerlendirme:	22
<b>3. BULGULAR</b>	<b>23</b>
<b>4.TARTIŞMA</b>	<b>25</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>28</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>36</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> PKOS’da önerilen tetkikler	12
<b>Tablo 2.</b> Polikistik over sendromu tanı kriterleri	13
<b>Tablo 3.</b> PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik durumlar	14
<b>Tablo 4.</b> PKOS’da tedavi seçenekleri	18
<b>Tablo 5.</b> Çalışma ve Kontrol grubunun, demografik özellikleri	23
<b>Tablo 6.</b> Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri	23
<b>Tablo 7.</b> Çalışma ve Kontrol grubunun hormon profili	24
<b>Tablo 8.</b> Plazma Nesfatin düzeyleri ( ng/mL)	24
<b>Tablo 9.</b> Nesfatin ile İnsülin, VKİ ve HOMA-IR arasındaki ilişki	24

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AS</b>	: Androstenedion
<b>ASRM</b>	: American Society for Reproductive Medicine
<b>BKO</b>	: Bel Kalça Çevresi Oranı
<b>DHEA</b>	: Dehidroepiandrosteron
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>ESHRE</b>	: European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>FG</b>	: Ferriman-Gallwey
<b>FSH</b>	: Follikül Stimüle Edici Hormon
<b>GH</b>	: Büyüme Hormonu
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>IGF</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
<b>IGFBP</b>	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>LH</b>	: Lüteinizan Hormon
<b>NIH</b>	: National Institutes of Health
<b>17-OHP</b>	: 17-Hidroksi Progesteron
<b>PKO</b>	: Polikistik Over
<b>PKOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PRL</b>	: Prolaktin
<b>SHBG</b>	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
<b>sT</b>	: Serbest Testosteron
<b>VLDL</b>	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi

## 1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS); reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakterli kompleks, kronik seyirli, metabolik bir hastalıktır. PKOS, patofizyoloji ve endokrinolojisi halen tam olarak anlaşılammış olsa da, insülin rezistansı, santral sinir sistemi, hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve ekzaglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilmektedir. PKOS'un uzun dönemde infertilite, rekürren spontan abortus, hiperlipidemi, Tip II DM (diyabetes mellitus), hipertansiyon, koroner ateroskleroz, endometriyal hiperplazi ve kanser gelişimi açısından risk oluşturması ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, sendromun fizyopatolojisi ve tedavisinin jinekologlar ve endokrinologlar tarafından detaylı bir şekilde araştırılmasına neden olmuştur. Ancak sendromun multifaktöryel oluşu ve prezentasyonundaki heterojenite fizyopatolojisinin tam olarak anlaşılmasını zorlaştırmaktadır (1).

Nesfatin hipotalamus paraventriküler nükleusdan salgılanan anoreksijenik, antihiperglisemik etkileri bilinen 82 aminoasitli bir hormondur (2). Literatürdeki glukoz metabolizması, insülin rezistansı, obezite gelişim mekanizmalarıyla ilişkili olabileceği bilgileri doğrultusunda(2-5) nesfatin'in PKOS'daki obezite, insülin rezistansı ve dolayısıyla PKOS patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşüncesinden yola çıkarak literatürde ilk olma özelliğine sahip bir çalışma yapmayı planladık.

Çalışmamızda PKOS'lu hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun plazma nesfatin düzeyleri belirlenerek diğer biyokimyasal ve hormonal parametrelerle olası ilişkisini araştırmayı amaçladık.

### 1.1. Polikistik Over Sendromu

#### 1.1.1. Tarihçe

1844'de Chereau tarafından overlerde sklerokistik değişimler tanımlandıktan yıllar sonra; Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından 1935'de amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize semptom kompleksi olarak PKOS tanımlanmıştır. Araştırmacılar bu semptom kompleksine sahip over biyopsisi aldıkları 7 hastanın tamamında menstrüel siklusun normale döndüğünü, iki hastada ise gebelik elde ettiklerini belirtmişlerdir. Bu sonuçlara dayalı olarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu belirterek her overin 1/2-3/4'ü

kadarlık kısmına kama şeklinde rezeksiyon yaptıkları wedge rezeksiyon operasyonunu geliştirmişler ve uzun bir süre sendrom Stein-Leventhal sendromu olarak anılmıştır (1, 6).

1958'de Mc Arthur ve arkadaşları, tanımlanan bu hasta grubunda yüksek idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyleri olduğunu gözlemlemişler ve 1971'de radyoimmunoassay tekniğinin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme gelmiştir. 1976'da Kahn ve arkadaşları, 1980'de Burghen ve arkadaşları insülin direnci ve PKOS arasında ilişki kurarak PKOS patofizyolojisinde kilometre taşı oluşturmuşlardır. 1985'de Adams ve arkadaşları ultrasonografik olarak polikistik overlerin varlığının tanı kriteri olabileceğini açıklamışlardır (7).

PKOS ile ilgili çalışmaların yaygınlaşmasıyla bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilerek PKOS, metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir (8, 9).

### **1.1.2. Prevalans**

PKOS; anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindiği halde, bu grup hastalarda PKOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur.

PKOS prevalansı etnik karakter veya ırklara göre değişiklik gösterir. PKOS prevalansı Güneydoğu Amerikada % 6.6, (10) Yunanistanda %6.8 (11), İspanyada % 6.5 (12), Amerikadaki Meksikalı göçmen kadınlarda %13 (13), Britanyadaki Güney Asyalı göçmen kadınlarda %5,2 (14) olarak rapor edilmektedir.

Günümüzde PKOS sıklığı üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık olarak % 5-10, adölesan dönemdeki kızlarda ise % 3 olarak bildirilmektedir (15).

### **1.1.3. PKOS'un Tipleri**

#### **1.1.3.1. Klasik PKOS**

İlk defa Stein-Leventhal tarafından tanımlanan amenore, polikistik görünümlü overler, hirsutizm ve obeziteyi içeren klasik formdur (7). Sendromla ilgili çalışmalar ve hasta sayısı arttıkça hastaların sadece % 50'sinin sendromun tanımlanan bütün özelliklerini taşıdığı anlaşılmıştır. Klasik PKOS'lu kadınların yaklaşık %65'inde hirsutizm, %65'inde anovulatuvar semptomlar ve %50'sinde obezite mevcuttur (16).

Klasik PKOS'un laboratuvar bulguları arasında hiperandrojenemiye eşlik eden ultrasonografik olarak tespit edilmiş polikistik over (PKO) görünümü ve artmış

LH / FSH (follikül stimüle edici hormon) oranı vardır. Ancak, günümüzde bu artmış LH / FSH oranı tanı için gerekli görülen laboratuvar verileri olarak kabul edilmemektedir (16-18).

#### **1.1.3.2. Atipik PKOS**

Bu tanım ultrasonografik anormallikler olmaksızın, başka sebeplerle açıklanamayan kronik androjen artışı olan bireyler için kullanılmaktadır. Ergenlik çağında ve erişkin dönemde klinik ve laboratuvar verilerinde izlenen heterojenite nedeniyle hastaların yaklaşık yarısı bu gruba girmektedir (17).

#### **1.1.4. Fizyopatoloji**

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu sistemler;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon,
- 2- Abartılmış adrenarş,
- 3- İnsülin salınımı ve etki bozuklukları,
- 4- Steroidogenez değişiklikleri,
- 5- Obezite,
- 6- Genetik faktörler,
- 7- İntraoveryan faktörler,

#### **1.1.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon:**

Normal menstrual siklusta arkuat çekirdekten pulsatil salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) ön hipofizden pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır.

LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (19).

PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu, erken folliküler fazda belirgin olarak düşük tespit edilmektedir (20).

Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin

LH- $\beta$  gen ekspresyonunu FSH- $\beta$  gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasının patogeneizde rol oynadığı düşünümektedir (21,22).

#### **1.1.4.2. Abartılmış Adrenarş:**

Adrenarş; adrenal androjenlerin etkisiyle ortaya çıkan, pubik ve aksiller kıllanma ile karakterize bir dönemdir.

Abartılmış adrenarş teorisine göre; PKOS aday kızlar adrenarşı abartılı yaşar ve PKOS ancak peripubertal ekzajere adrenarş ve fizyolojik insülin rezistansı varlığında gelişir.

Pubertede gelişen fizyolojik insülin rezistansı sonucu; insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve GH sekresyonlarında artış, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sekresyonlarında düşüş meydana gelir. Artmış adrenal androjenler; periferde ekstraplandüler olarak östrojene dönüşür. Artmış östrojen de; pubertede hipofizin endojen GnRH'ya sensitivitesini arttırır. Böylece LH'ya bağımlı androjen yapımı artar. Bütün androjenik hormonlar, bunların prekürsörleri ve ayrıca 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) artmıştır. Bu tablo ise; olguların %50'sinde androjen yüksekliğinin sabit kalması ile sonuçlanır. Ayrıca androstenedionun (AS) östrona dönüşümü ile obez hastaların östrojen seviyeleri de yükselir (23).

#### **1.1.4.3. İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları**

İnsülin; pankreasın  $\beta$  (beta) hücrelerinden salgılanan ve vücuttaki tüm hücreler tarafından glukozun hücre içine alınmasını stimüle eden polipeptid yapıda bir hormondur. Bu hormonun hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. İnsülin, kas ve yağ dokusuna periferik glikozun alınmasını, protein sentezlenmesini, hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını indükler. İnsülin, glikojen depolanmasını uyarırken karaciğerde glikojen parçalanması ve glikoneogenezisi inhibe eder, aynı zamanda lipolizde de rol oynar (24, 25).

İnsülin rezistansı, belli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır. Hücreler insüline direnç gösterdiği zaman insülin direncinden bahsedilir ve bu durumda pankreas tarafından daha fazla insülin salgılanması sonucu hiperinsülinemi ortaya çıkar (1,23,24).

Gelişen hiperinsülinemi, insülin direncine daha az duyarlı olan diğer dokularda aşırı bir etkiye neden olabilir. Bu etkiler, ovarian teka hücreleri tarafından

androjen salgılanması, bazal deri hücrelerinde aşırı büyüme, artmış vasküler ve endotelial tepki ve anormal hepatik ve periferik lipid metabolizması gibi durumları ortaya çıkarabilir (24). PKOS'da insülin etkisine karşı direnç gelişimi, genellikle normal insülin bağlanması halinde, yağ dokuda antilipolizis ve glikoz transportunda bu hormonun azalmış aktivitesini ifade eder (7).

PKOS'da insülin etki bozukluklarının mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (26). Ayrıca PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (27).

İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması veya pankreasta duyarlılığın artması olarak sıralanabilir.

Öglisemik klemp tekniğinde ortama insülin eklenerek, hücrelerin glukoz alımı ölçülmekte ve glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glukoz düzeyi sağlanmaktadır. Daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu teknik kullanılarak yapılan araştırmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu hastalarda karaciğerde insülin ekstraksiyonunda azalmaya bağlı olarak insülin klirensinin de azaldığı belirlenmiştir (28).

PKOS'da insülin direnci mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti olduğunu göstermektedir. Normal koşullarda, insülin, reseptörün alfa alt birimine bağlandığında hücre içine iletilen sinyal, protein fosforilasyonunu başlatmaktadır. İnsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülin etkisinin azalmasına neden olmaktadır (25). Bu durum PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50'sinde görülür (7, 29).

Reseptör sonrası sinyal ileti defektlerinden bir diğeri ise, tümör nekroz faktör-alfadır. Obez PKOS'lu olgularda artan tümör nekroz faktör-alfa, insülin reseptörü beta alt biriminin sayısını azaltıp, serin fosforilasyonunu artırarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır (30).

PKOS'da insülin direnci gelişimi ile ilgili bir diğer faktör de inositol içeren fosfoglikanların azalmasıdır. İnositol ilavesi ile ovulasyonda düzelme ve androjen, lipid, insülin düzeylerinde düşme gözlenmiştir (31).

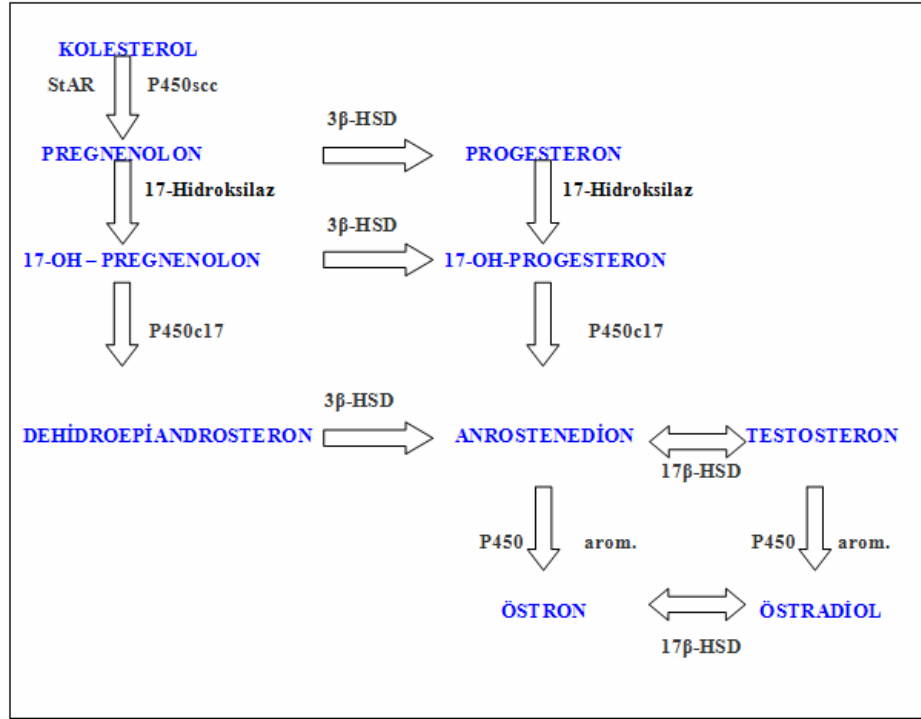
Hiperandrojenizm ile birlikte görülen periferik insülin direnci, insülin reseptör genindeki mutasyonlar sonucunda da gelişebilmektedir. Bu mutasyonlar hedef dokudaki insülin reseptörlerinde azalmaya neden olmaktadır.

Son olarak, tirozin yerine serin fosforilasyonu sonucu postreseptör etkinin inhibe olduğu ve GLUT-4'ün glukoz transportu yapamadığı belirtilmektedir (32).

#### **1.1.4.4. Steroidogenez Değişiklikleri**

Steroid biyosentez yolunun temeli, Kenneth J. Ryan ve arkadaşlarının yapmış olduğu öncül çalışmalara dayanmaktadır. Bu yollar steroid üreten tüm organlar için temel bir model oluşturur (**Şekil 1**). Steroidojenik enzimler ya dehidrogenazlardır yada oksidazların sitokrom p450 grubuna dahildir. Steroidogenezde işlev gören p450 enzimleri: p450<sub>sc</sub> kolesterol yan zincir bölünme enzimidir; p450<sub>c11</sub> 11-hidroksilaza, 18-hidroksilaza ve 19-metil oksidaza; p450<sub>c17</sub> 17-hidroksilaza ve 17-20 liyaza; p450<sub>c21</sub> 21-hidroksilaza aracılık ederken p450<sub>arom</sub> da androjenlerin östrojenlere aromatisasyonuna aracılık eder. İnsan overinde adrenal bezdeki 21 hidroksilaz ve 11 $\beta$ -hidroksilaz reaksiyonlarının olmaması nedeniyle glukokortikoidler ve mineralokortikoidler sentezlenemezken, seks steroidleri (östrojenler, androjenler ve progestinlerin) sentezlenebilmektedir.

Steroid biyosentezinde öncü madde olan kolesterolün büyük bir kısmı hücre içi depoların mobilizasyonundan sağlanır. Kolesterol dış mitokondriyel membrandan, aktif p450<sub>sc</sub>'nin bulunduğu iç mitokondriyel membrana transfer edilir. Kolesterolün dış mitokondriyel membrandan, iç mitokondriyel membrana transferi steroid sentezinde ilk hız kısıtlayan basamağı oluşturur (33). Bütün seks steroidlerinin biyosentezi Dehidroepiandrosteron (DHEA) üzerinden yürür, çünkü insan CYP17 (Sitokrom P450 17 $\alpha$ -hidroksilaz/17,20-liyaz) enzimi 17- $\alpha$  hidroksi progesteronu androstenodiona (AS) çeviremez (34, 35, 36). Bundan dolayı, CYP17 ve 3 $\beta$ HSD enzimleri bütün androjenlerin sentezi için gerekli anahtar enzimlerdir.



**Şekil 1.** Steroid hormon sentezi.

**p450scc:** Cholesterol side-chain cleavage; **StAR:** Steriodogenic acute regulatory; **3βHSD:** 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz; **P450 c17:** 17,20 liyaz; **17β-HSD:** 17 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ; **P450arom.:** Aromataz.

PKOS'da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde siklik adenozin monofosfat artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17-OHP saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonunu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (37).

PKOS'lu kadınların teka hücrelerinde yapılan çalışmalarla teka hücrelerinde androgenik 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz (17-βHSD) aktivitesinin disregülasyonu veya 17-βHSD aktivitesini hızlandıran aldo-keto redüktaz ekspresyonundaki değişiklikler yoluyla testosteron prekürsörlerinin, takibende testosteron üretiminin arttığı gösterilmiştir (38).

Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılması overden androjen üretimini etkilemektedir (39).

Ayrıca PKOS'lu birçok kadındaki hiperandrojenizmin adrenal androjen sentezinde aşırı artışa bağlı olarak gelişebileceği (40,41), bu durumun DHEAS seviyelerini ölçerek belirlenebileceği ve anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda prevalansının yaklaşık %50 olduğu uzun zamandır kabul edilen bir durumdur (42,43). Daha sonraki çalışmalarla bu kadınların GnRH agonistleri ile tedavisi sonrasında DHEAS seviyelerinin azaldığı gösterilmiş (44, 45). Bu tedavi ile sadece overian androjen sentezinin baskılanması gerekirken DHEAS düzeyinde azalması adrenal hiperandrojenizm patogeneğinde ovarian ve adrenal karşılıklı etkileşimlerin etkili olduğunun kanıtı kabul edilmiştir.

İlave olarak 21 hidroksilaz geni (CYP21) mutasyonlarının veya 17 hidroksilaz (CYP17) polimorfizminin PKOS'lu kadınlarda adrenal androjenizmin nedeni olabileceği görüşü yapılan çalışmalar sonucu destek bulmamıştır (46,47).

İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (48).

#### **1.1.4.4.1. Hiperinsülinemi-Hiperandrojenemi**

1921 yılında Fransız araştırmacılar Achard ve Thyers, karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar ve kadınlarda androjen yüksekliği arasındaki ilişkiyi ilk kez tanımlamışlardır (7).

Obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyon gösterdiği, ilk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmayı takip eden birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS'lu kadınlarda insülin direnci gösterilmiştir (26, 49).

Yükselmiş insülin düzeyleri ovarian LH uyarımlı androjen salgılanmasını doğrudan artırır. Dolaşımdaki artmış insülin düzeyi, SHBG düzeyini düşürerek serbest androjen düzeylerinde yükselmeye neden olur (24).

#### **1.1.4.5. Obezite**

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

duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir.

Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, DM ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Androjenlerdeki artış ise SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (50).

Vücutta android obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir (51). Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağda aşırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir. Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiye azaltmaktadır (1).

#### **1.1.4.6.Genetik Faktörler**

Polikistik over sendromlu hastalarda ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (52). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'li hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (53).

Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmış olarak bulunmuştur. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (54).

Yapılan çalışmalar sonucunda kabul gören, CYP11A geninin; hiperandrojenizm, VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) geninin ise;

anovuluar sikluslar ve hiperinsülinizm ile ilişkili oluşudur (55, 56, 57).

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ve bireysel farklılıklardan dolayı heterojen görünüm sergileyen ailesel kompleks bir hastalıktır. Genetik temeli ve kalıtım şekli henüz aydınlatılamamıştır. Bu nedenle, sendromun gelişiminde farklı metabolik yollarda aday olduğu düşünülen genlerdeki polimorfizmler çalışılarak genetik temeli araştırılmaktadır (58).

#### **1.1 4.7. İntraovarian Defektler**

Overde; enzimatik veya hormonal mekanizmalarda defekt olabileceği öne sürülmüştür. Histolojik incelemelerde overde; yüzey alanı, ortalama hacim ve atrezik follikül sayısının artmış olduğu görülür. Tunika albuginea kalınlığı %50, kortikal stroma kalınlığı 5 kat ve over hilus hücre sayısı 4 kat artmıştır. Bu değişikliklerin primer mi sekonder mi olduğu tartışılmıştır. Belli süre anovulasyon olan kadınlarda da bu görüntü oluşabilmektedir (oral kontraseptif kullanımı sonrası gibi). Bu bulgu sekonder oluşunu destekler. Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin granüloza hücrelerinde bazal ve FSH ile stimüle edilmiş aromataz aktivitesinin normal olması, fakat aromatazasyonun olmaması; bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bir bozukluk olabileceğini düşündürmektedir. Östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi; yani teka hücrelerinden sentezlenen testosteron ve androstenedionun, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol ve östronon dönüştürülememesi, oositlerde yeterli maturasyonun olmasını engeller (59).

Bir GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapılırsa artmış ovaryen 17-hidroksiprogesteron cevabı oluşur. Bu da PKOS'lu olgularda artmış sitokrom p450c17 enzimlik aktivitesine işaret eder (60). Bu komplekste 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimleri vardır ve bu enzim aktivitesindeki artışın ovaryen seks steroidi sentezindeki artışa neden olduğu düşünülmektedir.

İnsülin ayrıca; ovaryen IGF-1 bağlanmasını arttırırken IGFBP-1'in hepatik üretimini azaltır. IGF-1 ise; hem LH'in ovaryen androjen üretimini indirekt olarak etkiler, hem de kendisi bu üretimi direkt stimüle eder (61).

#### **1.1.5. PKOS'da Klinik**

PKOS'lu kadınlarda genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlik şikayetleri mevcuttur. Kronik anovulasyona bağlı: amenore, oligo-amenoreik periodları veya; progesteron ile karşılanamayan östrojen miktarının

artması sonucu endometriyumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına bağlı olarak düzensiz uterin kanamalar olabilir. Hastalara progesteron desteği verilirse menses sağlanabilir.

Androjen artışına bağlı; hirsutismus, akne, yağlı cilt görülebilir ve hastaların yarısında bu bulgulara rastlanır. Hirsutismus; androjene duyarlı bölgelerde terminal kılların erkek tipi kalın ve uzun kıllar haline dönüşmesidir. Bu bölgeler; alt çene, üst dudak, göğüs-göbek çevresi, uyluk iç yüzleridir. Skorlama için modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skorlama sistemi kullanılır. Sık olmasa da kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi, maskulinizasyon görülebilir (62).

Anovulatuvar infertilitenin %75'inden PKOS sorumludur (63). Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır (64).

Obezite %30 hastada mevcuttur. Kilo artışına artmış androjen düzeyleri neden olur ve tablo erkek tipi santral obezite şeklindedir. Bel/kalça oranı artmıştır ve beraberinde HT, DM, koroner ateroskleroz riskleri de artar (26, 65, 66).

Meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz cilt lezyonları ''akantozis nigrikans'' görülebilir (67). Hastaların %20'si ise asemptomatiktir.

#### **1.1.6. PKOS'da Laboratuvar**

PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi mevcuttur. LH; overin teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır, SHBG azalması androjenlerin serbest formlarını arttırır. Total ve serbest testosteron yüksekliği; ovaryen hiperandrojenemi bulgusudur. Androstenedion düzeyleri de genelde artar ve ovaryen orijinlidir. DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEAS adrenal kökenlidir ve bazı hastalarda yükselir, periferde testosteron ve dehidrotosterona dönüşür. Androjenler periferde östrojene dönüşür ki; bu östron formudur. Serum LH/FSH oranı hastaların yaklaşık %75'inde yüksek olarak tespit edilir. Hastaların yaklaşık %10'unda insülin rezistansı olsa da rutin olarak araştırılmaz ancak 75 gr'lık oral glukoz tolerans test (OGTT) ile tespiti mümkündür. Hastaların yaklaşık %20-30'unda östrojen artışına bağlı olarak gelişen hiperprolaktinemi mevcuttur (Tablo1) (68).

**Tablo 1.** PKOS’da önerilen tetkikler.

---

**Tarama Testleri**

---

\*TSH, PRL

\*total testosteron / serbest testosteron / 17-OH-progesteron

\*Açlık insülin/açlık glukoz/75 gr’lık OGTT

\*Lipid profili

\*USG ile overlerin ve endometrial kalınlığın değerlendirilmesi

---

**1.1.7. PKOS’da Tanı**

Yakınma ve bulguların heterojen oluşu, zaman içinde değişim göstermesi (69), herkes tarafından kabul edilen tam ve uniform bir tanımının olmaması (70) ve etnik kökenlere göre de farklı seyirler gösterebilmesi (71) PKOS tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır. Zaman zaman PKOS tanısını standardize etmek için tanı kriterleri geliştirilmiş olsada, bu kriterler konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır.

1990 National Institutes of Health (NIH) Konferansı, PKOS’u açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlamıştır, yani diğer tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna karşılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve PKOS tanısı için "European Society for Human Reproduction and Embryology" (ESHRE) ve "American Society for Reproductive Medicine" (ASRM) Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür. Bu kriterlere göre öncekine benzer şekilde diğer etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir (Tablo 2) (72).

Klinik çalışmalarda kronik oligo- amenore kriteri olarak menseslerin 45 günden fazla sürmesi veya yılda 8 veya daha az menses görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androgenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (73). Hirsutizm tanısı için Ferriman-Gallwey skoru 8 in üzerinde olmalıdır (71).

**Tablo 2.** Polikistik over sendromu tanı kriterleri.

---

**1990 NIH tanı kriterleri:**

---

1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
  2. Oligoovulasyon
  3. İlgili olabilecek diğer patolojilerin ( Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, non-klasik adrenal hiperplazi vb.) ekarte edilmesi
- 

**2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri\*:**

---

1. Oligo-anovülasyon
  2. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
  3. Polikistik over görünümünün varlığı ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
- 

\* Tanı için üç kriterden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

Ultrasonografide PKO görünümünün olması tanı koymak için yeterli değildir. PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) PKO olarak tanımlanır (72).

Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifoliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir.

Tanıda ayrıca hipotiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi ve non- klasik konjenital sürrenal hiperplazisi gibi diğer hiperandrojenizm ve anovulasyon nedenlerinin uzaklaştırılması gerekmektedir (72-76).

### **1.1.8. PKOS'da Ayırıcı Tanı**

PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar,

steroidler, fenitoin gibi).

Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, DHEAS'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değerlerin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OHP seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur.

Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilirse, çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (76).

PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik durumlar tablo 3'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik durumlar.

-Androjen salgılayan tümörler	-Ekzojen androjen alımı
-Cushing Sendromu	-Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
-Akromegali	-Primer hipotalamik amenore
-Primer ovaryen yetmezlik	-Hipertekozis
-Tiroid patolojileri	-Hiperprolaktinemi durumları

### **1.1.9. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar**

PKOS reproduktif dönemdeki kadınları etkileyen bir sendromdan ziyade, intrauterin yaşamdan ölüme kadar bireyde çeşitli organ sistemlerinde etkileri izlenen kompleks bir hastalık olarak ele alınmalıdır.

Prematür adrenarş ve inutero programlanmanın olup olmadığını söylemek için daha

kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Obezite, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, HT, hipertrigliseridemi ve koroner arter hastalığı ile arasındaki bağlantı 1960'larda ortaya konulmuştur. Bu durumun çeşitli yönleri metabolik sendrom, insülin rezistansı sendromu ve aterojenik lipoprotein fenotipi olarak adlandırılmıştır (77).

#### **1.1.9.1. Dislipidemi- Disfibrinojenemi- Koroner Arter Hastalığı**

PKOS'da hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. İnsülin rezistansında dislipidemiye katkıda bulunması sonucu tipik lipid bulgusu olan yüksek serum trigliserid seviyeleri ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)/HDL oranında artış gözlenir. Obez olmayan olgularda dahi HDL ve HDL-2'nin düştüğü saptanmıştır (65,66).

İnsülin rezistansına bağlı olarak plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesi artar (78). Obezite, DM, HT ve dislipidemi varlığının yarattığı kardiyovasküler hastalık risk artışı ötesinde, uygun referans popülasyon ile karşılaştırıldıklarında anlamlı farklar bulunmamıştır. Ancak karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları araştırıldığında, yaşlılarına göre daha erken ateroskleroz geliştirdikleri düşünülmektedir (64-66, 79).

#### **1.1.9.2. Hipertansiyon (HT)**

İnsülin rezistansı olup obez olmayan PKOS'lu kadınlarda, HT sıklığında artış vardır. Obezite; HT ve koroner ateroskleroz içinde bir risk faktörüdür (79,80).

#### **1.1.9.3. Diyabetes Mellitus**

Bazal insülin rezistansına obezite etkileri eklenince ciddi anlamda glukoz intoleransı ve Tip 2 DM riski taşırlar. Reprodüktif dönemlerinde glukoz intoleransı sıklığı; %30-35, Tip2 DM sıklığı; %7-10 olarak bulunmuştur (80,81).

#### **1.1.9.4. Jinekolojik Maligniteler**

Kronik anovulasyona ve karşılanmamış östrojene maruziyete bağlı endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri uzun zaman önce fark edilmiştir. Şimdilerde ise meme kanseri riskinin de arttığı yönünde şüpheler oluşmuştur.

Sendromun multifaktöryel oluşu ve heterojen prezentasyonu, hiperinsülinemi, growth faktörlerin kan düzeylerinin artışı, obezite, genetik yatkınlık gibi, kanser gelişiminde belirgin risk oluşturan mekanizmanın ortaya konulmasını zorlaştırmaktadır.

Endometrium kanseri (EK): EK gelişiminde; obezite, uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet, nulliparite, HT, Tip 2 DM ve infertilitenin rol oynadığı bilinmektedir ki; bu durumlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilidir.

PKOS ve endometrium adenokanseri ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. PKOS'da; endometriumdaki androjen reseptörleri ve reseptör koaktivatörleri aşırı ekspres, integrin ve glikodelin gibi implantasyonda rol oynayan endometriyal reseptivite biomarkerlarının seviyeleri düşüktür. Hiperinsülinemi; normal endometriyal stromal diferansiyasyonu yani desidualizasyonu inhibe etmektedir. Progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve endometrium karsinomu olarak karşımıza çıkmaktadır (82).

Meme Kanseri: Obezite, hiperandrojenizm ve infertilite gibi PKOS'un özellikleri arasında yer alan durumlar meme kanseri patogenezinde de yer alır. Ancak yapılan çalışmalarda PKOS'da belirgin bir risk artışı saptanmamıştır (83).

Over Kanseri: Daha önceleri infertil kadınlarda, over kanseri riski artışının, ovulasyon indüksiyonuna bağlı olduğu düşüncesi yerini, bu risk artışının nulliparite, erken menarş, geç menopoz durumlarından ileri geldiği görüşüne bırakmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunun riski arttırdığı görüşü henüz kanıtlanamamıştır. PKOS ve over kanseri arasında ilişki olup olmadığını araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve olanlar çelişkili sonuçlar içeren, çalışma dizaynlarında jeneralizasyon problemi olan çalışmalardır (62).

#### **1.1.10. PKOS'da Tedavi**

Tedavide hastanın infertil olup olmadığı ana yönlendirici faktördür.

Tedavinin Amaçları;

1. Dolaşımdaki androjenleri azaltmak
2. Reprodüktif fonksiyonu düzeltmek
3. Gebelik istemine yönelik tedavi
4. Endometriumun korunması
5. Yaşam tarzı modifikasyonu ve kilo kaybı
6. İnsülin rezistansı sonuçlarını önleme
7. Dislipidemi, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı tedavisi

### **1.1.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

Vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşme oranı ve insülin rezistansı azalırken SHBG düzeyleri artarak ovulasyonun spontan geri dönmesi sağlanabilir. Düzenli egzersiz de insülin rezistansında azalmaya yardımcı olur (84, 85).

### **1.1.10.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar**

Bu ilaçlar periferik insülin duyarlılığını arttırır, dolaşan insülin seviyesini azaltırlar. Bu gruptaki ajanlar; biguanidler ve tiazolidinedionlardır. Etkileri kişisel farklılıklar gösterir. İnsülin sekresyonunu arttırmazlar ve nadiren hipoglisemiye yol açarlar. Troglitazon grubu ise, hepatotoksitesi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Bu ilaçların PKOS tedavisinde kullanılması için FDA (food&drug administration) onayı yoktur.

Metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanır. Uzun dönem tedavide androjen seviyeleri de azalabilmektedir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında; %37 oranında spontan ovulasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ovulasyon eşiğini düşürdüğü düşünülmektedir ve klomifene alternatif, hatta adjuvan ajan olarak kullanılabilceği belirtilmiştir (86).

### **1.1.10.3. İnfertilite Tedavisi**

Gebelik istemi olan olgulara ovulasyon indüksiyonu yapılır ve indüksiyonda seçilecek ilk ajan klomifen sitrattır. %80 olguda ovulasyon, %40 olguda ise gebelik elde edilebilir. Klomifen direnci varsa gonadotropinlere geçilir. Bu tedavi ile de %90 ovulasyon, %15-20 gebelik elde edilir. Klomifene dirençli olgular için diğer tedavi yöntemleri; kortikosteroid kullanımı veya ovaryen drilling operasyonudur ve bu yöntemlerle hiperstimulasyon ve çoğul gebelik riski de azaltılmış olur. Bu olguların IVF sonuçları da iyidir (87, 88)

### **1.1.10.4. Hirsutizm Tedavisi**

PKOS'lu hiperandrojenik olguların puberte döneminde henüz cilt bulguları yerleşmeden oral kontraseptif kullanmaları etkili olabilir. Tek potansiyel problem trigliserid düzeyini yükseltmeleridir ki ciddi yükselme nadirdir.

Spironolakton ise; 5- $\alpha$ -redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe eden, diğer antiandrojenler gibi hirsutizm ve akne üzerine güçlü doz cevap etkisi oluşturabilen bir ajandır. Ayrıca bir miktar da glandüler üretimi azaltıcı ve

testosteronun klirensini arttırıcı etkisi vardır. Beraberinde oral kontraseptiflerin kullanımı ile siklus kontrolü de sağlanabilir.

Flutamid diğer bir antiandrojenik ajandır, spironolaktondan daha etkilidir, ancak %32'ye varan hepatotoksisite bildirilmiştir (89, 90).

#### **1.1.10.5. Disfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisi**

Karşılanmayan östrojen etkisi ile endometriyal hiperplazi ve uzun dönemde endometrium karsinomu riski nedeniyle en az 3 ayda bir endometriyal dökülme sağlanması gerekmektedir. Bunun için progesteron ya da oral kontraseptifler kullanılabilir. Ancak bu ajanların kullanımı sonrası tedavi kesildiğinde bir süre siklusların düzelmesi beklenmemelidir (1,33,69). Tablo 4'de PKOS'da önerilebilecek tedavi seçenekleri özetlenmektedir.

**Tablo 4.** PKOS'da tedavi seçenekleri.

<b>Hedef</b>	<b>Önerilen Tedavi</b>
Hiperandrojenizmin Baskılanması	<b>1,3,4</b>
Menstruel Siklusun Düzenlenmesi	<b>1,2,3,4,5,6,7</b>
Endometrial Hiperplazinin Önlenmesi	<b>1,4,6,7</b>
Ovulasyonun İndüklenmesi	<b>4,6,7</b>
Hiperinsülineminin Azaltılması	<b>4</b>
Kilo Kaybı	<b>8</b>

(1.Oral kontraseptifler ( ayda 21 gün), 2. Medroksiprogesteron asetat (ayda 10 gün- 10 mg/gün), 3. Spironolakton (50-200 mg/gün), 4. Metformin (500-850 mg/gün), 5. Kilo kaybı, 6. Klomifen Sitrata (50-150 mg7gün- 5 gün), 7. Gonadotropinler (değişik protokoller mevcuttur), 8. Diyet, egzersiz ve diğer yöntemler.)

#### **1.2.Nesfatin**

Nesfatin yeni tanımlanmış prokürsör molekülü NUCB2(nukleobindin2) olan 82 aminoasitli bir proteindir. Hipotalamik paraventriküler nükleusdan NUCB2 ekspresyonu açlık durumunda azalır ve bu durum endojen nesfatinin iştah kontrolünde fizyolojik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.82 aminoasitli NUCB2 peptid derivesi olup prohormon konvertaz ile Nesfatin 1'e dönüşür.

İntraserebroventriküler, intraperitoneal enjeksiyonla ve intranasal kullanımında doz-zaman bağımlı olarak gıda alınımını inhibe ettiği ve böylece vucut ağırlığının azalmasına neden olduğu tespit edilmiştir.(2).

Hıroyuki S ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada Nesfatin/NUCB2 molekülünün prohormon konvertaz enzimi aracılığı ile nesfatin-1'e çevrildiği ve bu molekülün iştah kontrolü ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. Nesfatin-1'in ratlarda intraperitoneal enjeksiyonunun doza bağımlı olarak gıda alımını baskıladığı ve yine subkutan verilmesiyle daha uzun süreli gıda alımını baskıladığı tespit edilmiştir. Bu tespitlere dayanarak periferik nesfatin kullanımının obezite tedavisinde yeni bir seçenek olabileceği sonucuna varılmıştır(3).

Yijing Su ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada Nesfatin-1'in intravenöz enjeksiyonunun hiperglisemik ratlarda kan glukoz seviyesini önemli ölçüde azalttığı, bu antihiperglisemik etkinin zaman, doz ve insülin bağımlı olduğu ayrıca periferik etkiliyle oluştuğu tespit edilmiştir. Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte insülin sinyal yoluyla etkileşim gösterdiği tahmin edilmektedir. (4).

Qing-Chun Li ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açlık plazma nesfatin-1 seviyeleri tip1,tip2 diabet ve kontrol gruplarında karşılaştırılmış; tip1 diabette kontrol grubuna göre yüksek, tip 2 diabette tip 1 ve kontrol grubuna göre düşük olarak bulunmuş, açlık plazma nesfatin seviyelerinin diabetik hiperfajinin patofizyolojisinde rol oynayabileceği, nesfatin1'in başta tip 2 DM olmak üzere metabolik hastalıkların tedavisindeki yararını değerlendirmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.(5).

Bu çalışma: PKOS'lu kadınlarda plazma nesfatin seviyelerinin sağlıklı kontrollere göre değişiklik gösterip göstermediğini ve bu peptidle gonadotropinler, androjenler, insülin, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ilişki olup olmadığını ortaya çıkarmak için yapılmıştır.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Haziran 2009- Mart 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 08.07.2009 tarih ve 2008–2009/32 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hasta dışı kaynaklardan sağlandı.

### 2.1. Hasta Seçimi ve Takibi

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, menstrual siklusları düzenli, tamamen sağlıklı 30 olgu ve PKOS tanısı konulan 30 olgu olmak üzere toplam 60 gönüllü katılımcı dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı:

Grup I: PKOS'lu olgular (n:30).

GrupII: Düzenli menstrual siklusu olan, sağlıklı kadınlar (n:30),

PKOS tanısı için 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri esas alınarak; oligo veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları veya PKO morfolojisi ile diğer sebeplerin dışlanması kriterlerinden en az 2 sine sahip olan hastalar PKOS kabul edildi. Ultrasonografik olarak overde, en az tek taraflı 2-9 mm boyutlarında folliküllerden  $\geq 12$  adet bulunması veya en az tek taraflı over hacminin ( $>10$  mm follikül olmadığı bir durumda ölçüm yapıldı)  $\geq 10\text{cm}^3$  olması durumu, PKO görünümü olarak tarif edildi. Over hacminin ölçümü  $0.5 \times$  over uzunluğu  $\times$  kalınlığı  $\times$  eni formülü ile hesaplandı. Transabdominal ultrasonografi varlığında ise en az 10 adet tek taraflı antral follikül olması şartı arandı.

18-35 yaşları arasında olgular çalışmaya dahil edildi.

İlk değerlendirmede tüm olgulardan; başvuru şikayeti, yaş (yıl), menarj yaşı, son adet tarihi (SAT), gravida (adet), parite (adet), abortus (adet), yaşayan çocuk sayısı, menstrüel siklus düzeni (gün olarak sikluslar arası süre/gün olarak menstrüel kanama süresi /ped olarak bir sikluskadaki toplam kanama miktarı), ilk ve son gebelik yaşı, geçmişte oral kontraseptif kullanımı ve süresi, infertilite hikayesi, sigara ve alkol tüketimi gibi noktaları kapsayan demografik bilgiler alındı.

Genel fizik ve jinekolojik muayeneyi takiben, olguların FG skoru (puan), boyu (cm), kilosu (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), kan basıncı ölçümleri yapılarak VKİ [VKİ: vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m<sup>2</sup>)], bel/kalça çevresi oranı (yüzde) hesaplanmıştır.

FG skorlamasında vücudun onbir bölgesindeki tüylenme tayin edildi: üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, göbük üstü, göbük altı, üst kol, alt kol, femur ve bacak. Her bölge için puan verildi. Örneğin 0 hiç terminal kıl büyümesi yok ve 4+ maksimal büyüme. Toplam puanın 8 veya daha üstü olması tüylenme olarak isimlendirildi.

Bel kalça çevresi oranı [BKO: bel çevresi (cm) / kalça çevresi (cm)] formülü kullanılarak hesaplandı. Bel çevresi olarak, arkus kostarum ile processus spina iliaca anterior süperior arasındaki en dar çap, kalça çevresi olarak da arkada gluteus maksimusların en çıkıntılı yerinden ve önde simfizis pubis üzerinden geçen en geniş çap kabul edilerek, oda giysileri içinde, aç karnına, ayakkabısız, ayakta ve normal bir ekspiryum yapıldıktan sonra elastik olmayan bir mezura ile belirlenmiştir.

Menstrual siklus gününün belirlenmesinde; anamneze dayalı menstrual siklus uzunluğu esas alındı. Menstruasyonun 3.-5. günleri arasında kan örnekleme ile eş zamanlı olarak transvajinal ve/veya transabdominal ultrasonografi'leri yapılarak uterus boyutları (mm), myometriyumun yapısı, endometrial kalınlık (mm), overlerin boyutları (mm) ve içerdikleri follikül sayıları (adet) ve içten - içe ölçülerek (mm)foliküllerin çapı belirlendi.

Yapılan incelemelerde over kisti, endometrioma, myom veya polip ile uyumlu ultrasonografik bulguları olan ya da septum uteri gibi kavitenin konjenital ya da Asherman Sendromu gibi edinsel bozukluğu olan olgular, malignite şüphesi, Turner sendromu, tıkcayıcı uyku apnesi, epilepsi, kronik böbrek yetmezliği, hipertansiyon, fonksiyonel dispepsi, DM yada Gestasyonel DM öyküsü, gastrik yada intestinal cerrahi öyküsü, hepatik veya hematolojik hastalığı olanlar, sigara veya alkol kullanımı öyküsü olanlar, son üç ay içinde herhangi bir nedenden dolayı medikal tedavi almış olanlar, Cushing Sendromu, 21 hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular çalışma dışında tutuldu.

## **2.2. Kan Örneklerinin Toplanması**

Olgulardan foliküler fazın 3–5. gününde, eş zamanlı olarak, sabah 09<sup>00</sup>-10<sup>00</sup> saatleri arasında 5 ml bir gecelik açlık venöz kanı olarak alındı. Peptidlerin, hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalanmasının önlemek ve örneklerdeki Nesfatin miktarlarının doğru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotininden 20-30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklerle 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi ve bu örnekler çalışılana kadar, – 20 °C’de saklandı.

## **2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler**

Elde edilen açlık venöz kan örneklerinde Nesfatin düzeyleri, ilave olarak venöz kanda, E<sub>2</sub>, FSH, LH, progesteron, prolaktin, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), serbest T4, total testosteron, androstenedion (AS), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), 17 alfa hidroksiprogesteron, açlık insülin ve glukozu, SHBG, kolesterol, trigliserid, HDL, LDL düzeyleri belirlendi.

Kan örneklerinde; Nesfatin Phoenix Pharmaceuticals, INC. marka dinamik aralığı 0.78-50ng/ml olan Human Nesfatin–1 ELISA kiti kullanılarak üretici firmanın kataloğunda belirtildiği şekilde çalışıldı.

FSH, LH, E<sub>2</sub>, A, DHEAS, Total testosteron, 17-OHP, SHBG, insülin seviyeleri Immulite 2006 (IEMA; Diagnostic Products Corporation, Los. Angeles, USA) analizöründe, lipidler Olympus AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) klinik kimya analizöründe üretici firmanın önerdiği kitler kullanılarak ölçüldü.

HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 450] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan örneklerinde belirlenen nesfatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı.

## **2.4. İstatistiksel Değerlendirme:**

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ± standart deviasyon olarak ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında T-Test kullanıldı. Çalışılan parametrelerin birbirleriyle ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Grup 1; 30 PKOS hastası idi. Grup 2;Düzenli menstrüel sıkluslara sahip sağlıklı 30 kadın. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında, grup1 ve grup2 arasında bel/kalça çevresi oranı ( $82,76\pm 4,86$  ve  $75,76\pm 2,38$ ) ve FG skorunun ( $9,30\pm 2,10$  ve  $5,16\pm 1,14$ ) grup 1’de anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı.(  $P<0.05$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Çalışma ve Kontrol grubunun, demografik özellikleri.

	<b>GrupI (n= 30)</b>	<b>GrupII (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>Yaş (yıl)</b>	23,56±4,80	23,16 ± 3,66	0,718
<b>VKİ (kg/boy<sup>2</sup>)</b>	25,53±1,16	24,13±0,50	<b>0,643</b>
<b>Bel/Kalça oranı</b>	82,76±4,86	75,76±2,38	<b>0,001</b>
<b>FG skoru</b>	9,30±2,10	5,16±1,14	<b>0,001</b>

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık \* $P<0.05$ ).

Tablo 6’da özetlendiği gibi, AKŞ, açlık insülin, HOMA-IR değeri, kolesterol değerlerinin grup 1 de anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi ( $p<0.05$ ).

**Tablo 6.** Çalışma ve Kontrol grubunun biyokimyasal özellikleri.

	<b>GrupI (n= 30)</b>	<b>GrupII (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
AKŞ(mg/dL)	94,26±14,53	74,90±10,72	0.001
Açlık İnsülini( $\mu$ U/mL)	20,77±9,28	8,0±2,33	0.001
HOMA-IR	4,40±2,53	1,29±0,39	0.001
HDL(mg/dL)	50,25±12,06	51,13±9,08	0.750
LDL(mg/dL)	119,90±27,53	116,66±15,66	0.579
TG(mg/dL)	116,96±72,59	125,96±49,00	0.311
Kolesterol(mg/dL)	169,80±34,10	144,63±18,73	0.001
VLDL (mg/dL)	23,8±14,33	28,5±4,76	0,097

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık  $P<0.05$ )

PKOS'lu kadınlarda LH, PRL, total testosteron, SHBG, progesteron, androstenedion ve DHEAS düzeyleri grup1'de istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken (P<0.05), FSH, E<sub>2</sub>, TSH düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 7).

**Tablo 7.** Çalışma ve Kontrol grubunun hormon profili

	<b>GrupI (n= 30)</b>	<b>GrupII (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>FSH(mIU/mL)</b>	5.26±2.94	5.43±2,73	0.822
<b>LH(mIU/mL)</b>	7,81±4,01	5,16±2,05	<b>0.002*</b>
<b>E<sub>2</sub>(pg/mL)</b>	59,47±30,98	48,23±9,43	0.066
<b>Progesteron(ng/mL)</b>	1.80±2,52	0,63±0,34	<b>0.018*</b>
<b>Prolaktin(ng/mL)</b>	14,90±10,57	9,16±3,75	<b>0.008*</b>
<b>T.Testesteron(ng/dL)</b>	40,50±15,43	22,23±6,63	<b>0.001*</b>
<b>AS(ng/mL)</b>	5,27±2,74	2,55±1,35	<b>0.001*</b>
<b>DHEAS(µg/dL)</b>	199,63±102,13	84,93±32,01	<b>0.001*</b>
<b>SHBG(nmol/L)</b>	13,39±5,57	44,83±15,50	<b>0.001*</b>

(Ortalama ± standart sapma. İstatistiksel anlamlılık \*P<0.05)

PKOS'lu kadınların plazma Nesfatin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulundu (p=0,001 ) (Tablo 8).

**Tablo 8.** Plazma Nesfatin düzeyleri ( ng/mL).

	<b>GrupI (n= 30)</b>	<b>GrupII (n=30)</b>	<b>P değeri</b>
<b>NESFATİN ng/mL</b>	0,88±0,86	2,22±1,14	<b>0,001*</b>

Gruplar arasında yapılan korelasyon testinde VKİ(P=0,001), insülin düzeyleri(P=0,002), HOMAİR indeksi(P=0,005) ile nesfatin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edildi(Tablo 9).

**Tablo 9.** Nesfatin ile İnsülin, VKİ ve HOMA-IR arasındaki ilişki

	<b>HOMA-IR</b>	<b>İNSÜLİN</b>	<b>VKİ</b>
<b>NESFATİN</b>	<b>p:0,005</b>	<b>p:0,002</b>	<b>p:0,0001</b>

Pearson correlation test

#### 4.TARTIŞMA

Reproduktif dönemdeki kadınların hastalığı olan PKOS'un, patofizyolojisi ve endokrinolojisi halen tam olarak anlaşılammıştır. Ancak insülin rezistansı ile hipotalamus, hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve ekstraglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak gelişen, sıklıkla kronik anovulasyon, insülin rezistansı ve hiperandrojenizm ile karakterize kompleks, kronik seyirli, metabolik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1,6-9).

Obesite hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur(16). Yine yaklaşık %10-30'unda insülin rezistansı mevcuttur. Polikistik over sendromu etyopatogenezinde hiperinsülinemi ve insülin direnci ve bunun sonucunda overyan teka hücre uyarımının artması ayrıca direk etkiyle karaciğerden SHBG sentezinin azalması sonucu oluşan hiperandrojeneminin varlığı önemini korumaktadır.(23-27)

PKOS'da insülin etki anormalliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte postreseptör defekt, beta hücre disfonksiyonu, karaciğerde insülin klirensinin azalması veya birkaç mekanizmanın birlikte rol oynayabileceği düşünülmektedir(23-29). PKOS'da insülin direnci mekanizmaları üzerine yapılan çalışmalar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti olduğunu göstermektedir. Normal koşullarda, insülin, reseptörün alfa alt birimine bağlandığında hücre içine iletilen sinyal, protein fosforilasyonunu başlatmaktadır. İnsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülin etkisinin azalmasına neden olmaktadır (25). Bu durum PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50'sinde görülür (7, 26). Son olarak, tirozin yerine serin fosforilasyonu sonucu postreseptör etkinin inhibe olduğu ve GLUT-4'ün glukoz transportu yapamadığı belirtilmektedir (29).

İnsülin ; IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü ) üzerinden etki ederek teka hücre stimulasyonuyla androjen sentezini artırır, yine direk etkiyle karaciğerden SHBG sentezini azaltarak hiperandrojenemiye neden olur ki bu PKOS gelişiminde rol oynayan önemli mekanizmalardan biridir.(38,39)

PKOS'lu hasta grubunda %30-35 oranında bozulmuş glukoz toleransı vardır.(80,81).Hastalığın patofizyolojisinde periferde insülin rezistansı olmasına rağmen overde insülin etkilerinin görülmesi, insülinin başka reseptörler üzerinden

etki yapabileceğini veya farklı organlarda farklı ikincil haberciler üzerinden etki edebileceğini düşündürmektedir.

Son zamanlarda enerji balansı, glukoz metabolizması, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki gösteren hipotalamik doygunluk peptidlerinin tespiti, overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır. Nesfatin bu peptidlerden biri olup literatürde glukoz metabolizması, antihiperglisemi ve antiobesite ve tip 2 DM gelişim mekanizmasındaki etkileri üzerine yapılmış çalışmalar mevcuttur. Shinsuke ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada intravenöz, subkutan, intraperitoneal nesfatin enjeksiyonu ile doz ve zaman bağımlı olarak gıda alınımının baskılandığı tespit edilmiştir(2). Nesfatinin antihiperglisemik etki mekanizması halen tam olarak bilinmemekte, insülin sinyal yolu aracılığı ile etki gösterdiği tahmin edilmektedir. Qing-Chun Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada açlık nesfatin düzeyleri Tip 2 DM' li hastalarda sağlıklı grup ve tip 1 DM' li hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bunun nedeninde tip 2 DM'li hastaların genel olarak obez olmaları ve bir diğer nedeninin insülin direnci olmasına bağlanmıştır(4,5). Bizim çalışmamızda da PKOS'lu hasta grubunda insülin rezistans indeksleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ve yine bu grupta açlık plazma nesfatin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olarak tespit edildi. PKOS'lu hastalarda Tip 2 diabetes mellitus gelişme oranı %7-10 olduğu bilgisi ışığında(82,83) çalışma sonuçlarımızın literatüre paralellik gösterdiğini söyleyebiliriz.

Android obezite, anovuluar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, DM ve androjen yapım hızında artış görülmektedir. Obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyon gösterdiği ilk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. PKOS 'lu hastaların %50'sinde obesite(16),%50 kadarında insülin rezistansı (7,29) olduğu bilinmektedir. Kilo verilmesi insülin rezistansını azaltan tedavi yöntemlerinden biri olarak kullanılmaktadır.(84,85).Gonzalez ve arkadaşlarının ratlarda yaptığı bir çalışmada pronesfatin ile insülin salgılayan  $\beta$  hücrelerinin aynı lokazisyonunda olduğu ve pronesfatinin insülin sekresyonu ve

glukoz metabolizması üzerinde potansiyel rol oynadığı tespit edilmiştir (91). Hıroyukı S. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ileride subkutan nesfatin replasmanının obezite tedavisinde kullanılabileceği bildirilmiştir.(3).PKOS hastalarının yaklaşık yarısının obez olduğu düşünülürse ileride uygulanması muhtemel nesfatin replasman tedavisi ile obesitenin önlenilebileceği, dolayısı ile insülin rezistansını azaltan yeni bir tedavi yöntemi olarak kullanılabileceği kanaatindeyiz.

Nesfatin sinyal sisteminin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin ikisinde over dokusunda var olabileceği, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabileceği düşünülebilir. PKOS'lu kadınlarda nesfatin düzeylerindeki düşme hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerinden PKOS gelişiminde rol oynayabilir. Literatürde bu hipotezleri destekleyecek herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Sonuç olarak; PKOS patofizyolojisinde obezite, hiperinsülinemi ve insülin direnci mekanizmasının önemli rolü olduğu göz önüne alınırsa, nesfatin plazma seviyelerinin düşüklüğünün hiperglisemiye ve dolayısıyla hiperinsülinemiye neden olarak sonuçta PKOS gelişiminde rol oynayabileceği sonucuna varılabilir. İleride muhtemel antiobesite ajanı olarak kullanılabileceği düşünülen, insülin rezistansı patofizyolojisinde rolü olduğu bilinen nesfatinin replasmanı yapılarak PKOS patofizyolojisinde önemli rol oynayan hiperinsülinemi-hiperandrojenemi döngüsünün kırılması ile yeni tedavi modaliteleri geliştirilebileceği kanısındayız.

## 5. KAYNAKLAR

1. Speroff L. Anovulation and Polycystic ovary. Speroff L Fritz M.A. (editors). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. . 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2005:465-491.
2. Oh I, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006; 443:709–712.
3. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocr J.* 2009;56:537-543.
4. Su Y, Zhang J, Tang Y, Bi F, Liu JN. The novel function of nesfatin-1: anti-hyperglycemia. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;391:1039-1042.
5. Li QC, Wang HY, Chen X, Guan HZ, Jiang ZY. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. *Regul Pept* 2010; 159: 72-77.
6. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998; 317: 329-332.
7. Koivunen RM, Morin-Papunen LC, Ruokonen A, Tapanainen JS, Martikainen HK. Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2001; 16: 46-51.
8. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition. 2001;256-257
9. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386-399.
10. Aziz R, Woods K.S, Reyna R, Key T.J, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749.
11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C.R, Bergiele A.T, Filandra F.A, Tsianateli T.C, Spina GG., et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006–4011.

12. Asuncion M, Calvo, R.M, San Millan J.L, Sancho J, Avila S. Escobar-Morreale, A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434–2438.
13. Goodarzi M.O, Ouinones M.J, Aziz R, Rotter JI, Hsueh W.A, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican–Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance, *Fertil Steril* 2005; 84: 766–769.
14. Rodin D.A, Bano G, Bland J.M, Taylor K, Nussey S.S. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women, *Clin Endocrinol* 1998; 49: 91–99.
15. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalance of polycystic ovary syndrome in girls aged 14-18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res* 2004;62: 278-282.
16. Hamburg R. Management of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reviews in Gynecological Practice* 2004; 4: 148-155.
17. Pang S. Hirsutism, polycystic ovary syndrome and menstrual disorders. *Pediatric Endocrinology*, Liftshitz F, (ed) 4th ed. New York, Marcel Dekker 2003; 277-309.
18. Baumann EE, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2002;12: 333-348.
19. Franks S. Polycystic ovary syndrome. a changing perspective. *Clinical Endocrinology*.1989; 31:87-120.
20. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57:1320-1329.
21. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
22. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-12284.
23. Ibanez , L, Potau, N, Carrascosa , A. Insulin rezistance , premature adrenarache , and a risk of the PCOS. *FEM* 1998, 9: 72-77
24. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105

25. Kusari J, Takata Y, Hatada E, Freidenberg G, Kolterman O, Olefsky JM. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *J Biol Chem* 1991; 15; 266: 5260-5267
26. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
27. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-656.
28. O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS. Defects in  $\beta$ -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1241
29. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295-308.
30. Dunaif A. Insulin action in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 341-359.
31. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in PCOS. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-1320.
32. Park KH, Kim JY, Ahn CW, Song YD, Lim SK, Lee HC. Polycystic ovarian syndrome (PCOS) and insulin resistance. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 74: 261-267.
33. Speroff, RH Class, NG Kase. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite.* Erk A, Günalp S. (Çeviren). 7. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri 2007; 25-96.
34. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 288–296.
35. Lin D, Harikrishna JA, Moore CC, Jones KL, Miller WL. Missense mutation serine106—proline causes 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *J Biol Chem* 1991; 266: 15992–15998.
36. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118: 4–16.
37. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.

38. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5925–5933.
39. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75-81.
40. Loughlin T, Cunningham S, Moore A, Culliton M, Smyth PP, McKenna TJ. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 142–147.
41. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(6): 644–649.
42. Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15:137–157.
43. Carmina E, Gonzalez F, Chang L, Lobo RA. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;85:971–976.
44. Matteri RK, Stanczyk FZ, Cassidenti DL, Paulson RJ, Lobo RA. The ovarian contribution to peripherally derived serum C19 conjugates. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:768–772.
45. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:535–545.
46. Kahsar-Miller M, Boots LR, Bartolucci A, Azziz R. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82: 973–975.
47. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21 mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril* 2005; 83: 371–375.
48. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71: 671-674.

49. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113-116.
50. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmal E, Schneider G, Ertel N, Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70: 473
51. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults, *New Engl.J Med*, 1990; 322:229.
52. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217-256.
53. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031-2036.
54. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
55. Waterworth DM, Bennet ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with PCOS. *Lancet* 1997; 349; 986-990
56. Givens JR. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin Nort Am*. 1988; 17:771-783
57. Carey AH, et all. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol*. 1993; 38:653-658
58. Haap M, Machicao F, Stefan N, Thamer C, Tschritter O, Schnuck F, et al. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 ;113:275-281.
59. Mason H.D, Willis D.S, Beard R. Estradiol production by granulosa cells of normal and poycystic ovaries. Relation ship to menstuel cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J. Clin Endocrinol and Metabol*. 1994; 79;1355-1360

60. Qin K, Rosenfeld LR. Role of cytochrome p450c17 in PCOS. *Mol and Cell Endocrinol* 1998;145:111-121
61. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, et al. The role of IGF-1 and IGFBP-1 in the pathogenesis of PCOS. *Hum Reprod* 1992; 7: 1379.
62. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979; 129: 291-300
63. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and Demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1:235
64. Anttila L, Karjala K, Penttila RA, Ruutianinen K, Ekblad U. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 92:13-16
65. Talbott E, Guzick D, Clerici A, et al. Coronary heart disease risk factors in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 821-826
66. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1992; 71: 599-604
67. Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hyperandrogenic with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and /or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-507
68. Robinson S, Rodin DA, Deacon A. Which hormone tests for diagnosis of PCOS ? . *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:232-238
69. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223- 36.
70. Azziz R: Diagnosis of polycystic ovarian syndrome. The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 781- 785.
71. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005: 353; 2578- 2588.
72. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-47.
73. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-1935.

74. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872.
75. Pannill M. Polycystic ovary syndrome. An overview. *Top Adv Pract Nurs J* 2002; 2: 1-9.
76. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003; 7:602-605.
77. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with PCOS at long term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51:581-586
78. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin endocrinol* 1989;31:87-120.
79. Talbott EO, Zborowski JV, Suttan K. Cardiovascular risk in women with PCOS. *Obstetric Gynecology* 2001; 28: 111-133
80. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Polende R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of NIDDM, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15: 785-789
81. Ehrmann D. Insulin secretory defects in PCOS: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent DM. *J. Clin Invest* 1995; 96:520-527
82. McGoldrick J.A. Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report. *P N G Med* 1981; 24: 195-197
83. Gammon MD Polycystic ovaries and the risk of breast cancer *Am J Epidemiol.* 1991; 134:818
84. Gizek DS, Wing R, Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil-Steril* 1994; 61: 598-604.
85. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13:251-257.
86. Shobokshi A, Shaarawy M. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy. *J Soci Gynecol Investig* 2003; 10:99-104

87. Hamilton –Fairly D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Hum Reprod* 1991;6: 1095-1099
88. Farguhar C, Vanderkerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD001122.
89. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical, and ultrasonographic profile in PCOS. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42
90. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Moqque M, Castello R. Comparison of Spirinolactone Flutamide and Finasterid efficacy in the treatment of hirsutism: a randomized, double blind, placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:89-94.
91. Gonzalez R, Tiwari A, Unniappan S. Pancreatic beta cells colocalize insulin and pronesfatin immunoreactivity in rodents. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;381:643-8.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1973 yılı Elazığ doğumluyum. İlköğretimimi Ankara Ayrancı İlkokulu'nda, orta öğretimimi Ankara Namık Kemal Ortaokulu'nda ve lise öğretimimi Ankara Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesinde tıp eğitimime başladım. 1999 yılında mezun oldum. 2 yıl süreyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi bölümünde çalıştıktan sonra 2005 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.