

T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDA  
NESFATİN-1 DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROMLA  
İLİŞKİLİ PARAMETRELER**

**Biyolog ESRA ALP**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**



**İSTANBUL, 2014**

**T. C.  
İSTANBUL BİLİM ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU HASTALARINDA  
NESFATİN-1 DÜZEYLERİ VE METABOLİK SENDROMLA  
İLİŞKİLİ PARAMETRELER**

**Biyolog ESRA ALP**

**Tez Danışmanı  
Doç. Dr. UZAY GÖRMÜŞ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**İSTANBUL, 2014**

## BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar tüm aşamalarda etik dışı hiçbir davranışımın olmadığını, tezimdaki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması sonucu elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlar için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Adı ve Soyadı

ESRA ALP

İmza



# İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
1. ÖZET.....	1
2. SUMMARY.....	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ.....	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. SAĞLIKLI YUMURTALIKLARIN HİSTOLOJİK YAPISI VE FONKSİYONLARI.....	4
4.1.1. Yumurtalık.....	4
4.1.2. Yumurtalık Folikülleri.....	5
4.1.3. Foliküllerin Olgunlaşma Evreleri.....	6
4.1.3.1. Primordiyal Foliküller.....	6
4.1.3.2. Büyümekte Olan Foliküller.....	6
4.1.3.3. Olgun Foliküller.....	7
4.1.4. Ovulasyon.....	7
4.1.5. Foliküler Atrezi.....	8
4.1.6. Korpus Luteum.....	8
4.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PCOS).....	9
4.2.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri.....	9
4.2.2. PCOS Etiyolojisi.....	11
4.2.3. Patofizyoloji. ....	13
4.2.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı.....	17
4.2.5. PCOS'un Diğer Hastalıklarla İlişkisi.....	19
4.2.5.1. PCOS ve Obezite.....	19
4.2.5.2. PCOS, İnsülin Direnci ve Anormal Glikoz Metabolizması.....	20
4.2.5.3. Metabolik Sendrom.....	22

4.2.5.4. Üreme ve Gebelik Sorunları.....	23
4.2.5.5. Menapoz.....	24
4.2.5.6. Kanser Riski.....	25
4.2.5.7. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA).....	25
4.2.5.8. Psikiyatrik Sorunlar.....	25
4.2.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Süreci.....	25
4.2.7. Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi Amacıyla Kullanılan Parametreler.....	26
4.2.7.1. Hipotalamus ve Hipofiz Hormonları.....	26
4.2.7.2. Androjenler ve İlişkili Parametreler.....	26
4.2.7.3. İnsülin ve İlişkili Parametreler.....	28
4.2.7.3.1. İnsülin Direnci Homeostatis Model Değerlendirmesi (HOMA-IR).....	28
4.2.7.4. Lipid Ölçümleri.....	28
4.2.7.5. Bel/Kalça Oranı.....	29
4.3. NESFATİN-1.....	29
4.3.1. Nesfatin-1'in Ekspresyonu ve Yapısı.....	29
4.3.2. Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı.....	30
4.3.3. Nesfatin-1'Görevleri.....	31
4.3.3.1. Nesfatin-1 ve Glikoz Metabolizması.....	33
4.3.4. Nesfatin-1 ve Gonadal Fonksiyonlar.....	34
5. MATERYAL VE YÖNTEM.....	35
5.1. HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI.....	35
5.2. KULLANILAN MALZEME VE KİMYASALLAR.....	36
5.2.1. Kullanılan Cihazlar.....	37
5.3. NESFATİN-1 ÖLÇÜMÜ.....	37
5.3.1. Nesfatin-1 ELISA Kit İçeriği.....	37
5.3.2. Nesfatin-1 ELISA Metot Uygulaması.....	38

5.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER.....	39
6. BULGULAR.....	40
7. TARTIŞMA.....	76
8. SONUÇ.....	81
9. TEŞEKKÜR.....	82
10. KAYNAKLAR.....	83



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1.	Kadında üreme sistemi ve iç genital organları.....	4
Şekil 4.2.	Yumurtalık yapısı ve yumurtalıktaki foliküllerin olgunlaşma aşamaları.....	5
Şekil 4.3.	Polikistik yumurtalıklar.....	9
Şekil 4.4.	Sağlıklı durumda erken foliküler fazdaki hormonal etkileşimler.....	14
Şekil 4.5.	PCOS'taki hormonal değişiklikler.....	15
Şekil 4.6.	NUCB2 proteinin yapısı ve nesfatin-1'in oluşumu.....	29
Şekil 4.7.	Nesfatin-1'in moleküler yapısı; insan, sıçan ve farelerde nesfatin-1 aminoasit dizilimlerinin karşılaştırmaları.....	30
Şekil 6.1.	Kontrol ve hasta gruplarında nesfatin-1 düzeyleri.....	41

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 4.1.</b>	Polikistik over sendromu tanı kriterleri.....	10
<b>Tablo 4.2.</b>	PCOS ve Metabolik Sendromun genel özellikleri.....	23
<b>Tablo 6.1.</b>	Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri.....	40
<b>Tablo 6.2.</b>	Toplam çalışma grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri.....	42
<b>Tablo 6.3.</b>	Hasta grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri.....	43
<b>Tablo 6.4.</b>	Kontrol grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri.....	44
<b>Tablo 6.5.</b>	Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin $<25$ ve $\geq 25$ olması durumlarına göre değerleri.....	52
<b>Tablo 6.6.</b>	Kontrol ve hasta gruplarının $BMI < 25$ ve $BMI \geq 25$ olması durumlarına göre değerleri.....	54
<b>Tablo 6.7.</b>	$BMI < 25$ ve $BMI \geq 25$ olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri.....	55
<b>Tablo 6.8.</b>	Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan, $BMI < 20$ , $20 \leq BMI < 25$ , $25 \leq BMI < 30$ , $BMI \geq 30$ olması durumlarına göre değerleri.....	57
<b>Tablo 6.9.</b>	Kontrol ve hasta gruplarının $BMI < 20$ , $20 \leq BMI < 25$ , $25 \leq BMI < 30$ , $BMI \geq 30$ olması durumlarına göre değerleri.....	58
<b>Tablo 6.10.</b>	Hasta grubunun $BMI < 20$ , $20 \leq BMI < 25$ , $25 \leq BMI < 30$ , $BMI \geq 30$ olması durumlarına göre değerleri.....	59
<b>Tablo 6.11.</b>	Kruskal-wallis analizine göre çoklu gruplar arasında anlamlılık belirlenen parametrelerin tüm ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonuçları.....	60
<b>Tablo 6.12.</b>	Kruskal-wallis analizine göre çoklu gruplar arasında anlamlılık belirlenen parametreler için değerler.....	62
<b>Tablo 6.13.</b>	BMI değerinin $BMI < 20$ , $20 \leq BMI < 25$ , $25 \leq BMI < 30$ olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri.....	64



<b>Tablo 6.14.</b>	Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan Bel-kalça oranının $<0,80$ ve Bel-kalça $\geq 0,80$ olması durumlarına göre değerleri.....	66
<b>Tablo 6.15.</b>	Kontrol ve hasta gruplarını ayrı ayrı Bel-kalça oranının $<0,80$ ve $\geq 0,80$ olması durumlarına göre değerleri.....	68
<b>Tablo 6.16.</b>	Bel-kalça oranının $<0,80$ ve $\geq 0,80$ olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri.....	70
<b>Tablo 6.17.</b>	Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan HOMA-IR değerinin $<2,5$ ve $\geq 2,5$ olması durumlarına göre değerleri.....	72
<b>Tablo 6.18.</b>	Kontrol ve hasta gruplarının HOMA-IR değerinin $<2,5$ ve $\geq 2,5$ olması durumlarına göre değerleri.....	73
<b>Tablo 6.19.</b>	HOMA-IR değerinin $<2,5$ ve $\geq 2,5$ olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri.....	75

## SİMGE VE KISALTMALAR

<b>°C</b>	Santigrat derece
<b>µg</b>	Mikrogram
<b>µl</b>	Mikrolitre
<b>17-OH-P</b>	17-hidroksiprogesteron
<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropin hormon
<b>AES</b>	Androgen Excess Study (Androjen Yüksekliği Çalışması)
<b>AKŞ</b>	Açlık Kan şekeri
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)
<b>BMI</b>	Vücut kitle endeksi
<b>CCK</b>	Kolesistokinin
<b>cm</b>	Santimetre
<b>CRF</b>	Kortikotropin salgılatıcı faktör
<b>DHEA-S</b>	Dihidroepiandrostenedion sülfat
<b>dl</b>	Desilitre
<b>ESHRE</b>	European Society for Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyoloji Topluluğu)
<b>EW</b>	Edinger-Westphal çekirdeği
<b>FSH</b>	Folikül uyarıcı hormon
<b>FT</b>	Serbest testosteron
<b>g</b>	Gram
<b>GHRH</b>	Büyüme hormonu-salgılatıcı hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin-salgılatıcı hormon
<b>HDL</b>	Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostatik model değerlendirme
<b>HPA</b>	Hipotalamus-hipofiz adrenal
<b>IGF</b>	İnsulin benzeri büyüme faktörü
<b>IGFBP-1</b>	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
<b>IU</b>	Uluslararası ünite
<b>kDa</b>	Kilodalton
<b>L</b>	Litre

<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LH</b>	Lüteinize hormon
<b>MetS</b>	Metabolik Sendrom
<b>mg</b>	Miligram
<b>ml</b>	Mililitre
<b>ng</b>	Nanogram
<b>NICHD</b>	National Institute of Child Health and Human Development (Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü)
<b>NIH</b>	National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüsü)
<b>nm</b>	Nanometre
<b>nmol</b>	Nanomol
<b>NPY</b>	Nöropeptid Y
<b>NTS</b>	Soliter sistemi nükleusu
<b>OSA</b>	Obstrüktif Uyku Apnesi
<b>PCOS</b>	Polikistik Over Sendromu
<b>PE</b>	Preeklampsi
<b>pg</b>	Pikogram
<b>PIH</b>	Gebeliğe bağlı hipertansiyon
<b>PRL</b>	Prolaktin
<b>PVN</b>	Paraventrikuler nükleus
<b>SHBG</b>	Seks hormonu bağlayıcı globülin
<b>SON</b>	Supraoptik nükleus
<b>T2DM</b>	Tip 2 Diabetes Mellitus
<b>TG</b>	Trigliserit
<b>TSH</b>	Tiroit stimüle edici hormon
<b>TT</b>	Total testosteron
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>WHR</b>	Bel/ kalça oranı
<b><math>\alpha</math>-MSH</b>	$\alpha$ -melanosit-stimüle edici hormon

T.C Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 22.01.2013 tarih 2013/294 numaralı karar ile onaylanmıştır.

**Araştırma projesi No: B/1412013**

## 1. ÖZET

Hipotalamusta ve vücudun çeşitli bölgelerinde sentezlenerek gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayan yeni keşfedilmiş bir hormon olan nesfatin-1'in yumurtalık fonksiyonları üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir. Biz çalışmamızda üreme çağındaki kadınlarda sık görülen, obeziteye eğilim yaratan, aynı zamanda yumurtalık fonksiyonlarıyla ilgili bir sendrom olan polikistik over sendromunda (PCOS) bu yeni hormonun düzeylerinde izlenebilecek değişiklikleri metabolik parametrelerle beraber değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma grubumuza İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 18-45 yaş arasındaki PCOS teşhisi alan 55 hasta ve 35 sağlıklı kadın dahil edildi. Tüm çalışma grubu bireylerinden adet 3-4. gününde kan alınarak Lüteinize hormon (LH), Folikül stimüle edici hormon (FSH), serbest testosteron, Dihidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S), İnsulin, Açlık kan şekeri (AKŞ), Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), Düşük dansiteli lipoprotein (LDL), Trigliserid (TG), Seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) ölçümleri yapıldı; Homeostatik model değerlendirme-İnsülin direnci (HOMA-IR) değeri hesaplandı. Nesfatin-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle ölçüldü. Sonuçta; PCOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğu belirlense de bunun hasta grubunda BMI değerlerinin yüksek olmasından kaynaklanabileceği göz önünde bulundurularak tüm gruplar BMI'ye göre alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı; bunun sonucunda hastalık durumundaki nesfatin-1 düşmelerinin BMI'den bağımsız olduğu izlenimi edinilse de kesin sonuçlara varılabilmesi için bu alt grupların genişletilmesi gerektiği kanısına varıldı.

## **2. SUMMARY**

Nesfatin-1 is a hormone synthesized in the hypothalamus and several other specific organs regulating eating habits, appetite and is thought to be related to ovarian functions. In our study, we aimed to evaluate nesfatin-1 levels with the other metabolic parameters in the polycystic ovary syndrome, a condition that is known to be related to both ovarian functions and obesity. Study subjects were chosen from the women who applied to the Obstetrics and Gynecology Department of Istanbul Bilim University Avrupa Florence Nightingale Hospital. Thirty-five healthy control subjects and 55 PCOS patients were included. Blood samples were obtained in the 3rd-4th days of the menstrual cycle. Luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH), Free testosterone (FT), Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), Insulin, Fasting blood glucose (FBG), High density lipoprotein (HDL), Low density lipoprotein (LDL), Triglycerides (TG), Sex hormone binding globulin (SHBG) levels were measured; homeostatic model assessment - insulin resistance (HOMA- IR) value was calculated. Nesfatin-1 levels were measured by a competitive inhibition ELISA method. Due to our results, PCOS patients were having lower nesfatin-1 levels compared to the control group. This was thought to be related to the BMI difference between patient and control groups, so the groups were divided into subgroups according to their BMI intervals; after all, although the nesfatin-1 results were seemed to be independent of the BMI, we emphasize the necessity of the repetition of similar study with larger subgroups.

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıklardan biridir. PCOS, hiperandrojenizm, oligomenore ve polikistik over ile karakterize bir durumdur. PCOS'lu kadınlar hiperandrojenemi de dahil olmak üzere insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve merkezi yağlanma gibi kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için birden fazla risk faktörüne sahiptirler. PCOS'lu kadınlarda insülin direncine sıkça rastlandığı; obez ya da aşırı kilolu olanlarda bunun çok daha şiddetli olduğu gösterilmiştir. PCOS'lu kadınların, PCOS'lu olmayan benzer yaş gruplarındaki kadınlara göre metabolik sendrom geliştirme olasılığı dört kat daha fazladır. Metabolik sendrom, hipertansiyon, abdominal obezite, artmış açlık kan glukozu ile HDL-kolesterolde azalma ve trigliserit düzeylerinde artışla seyreden bir durumdur.

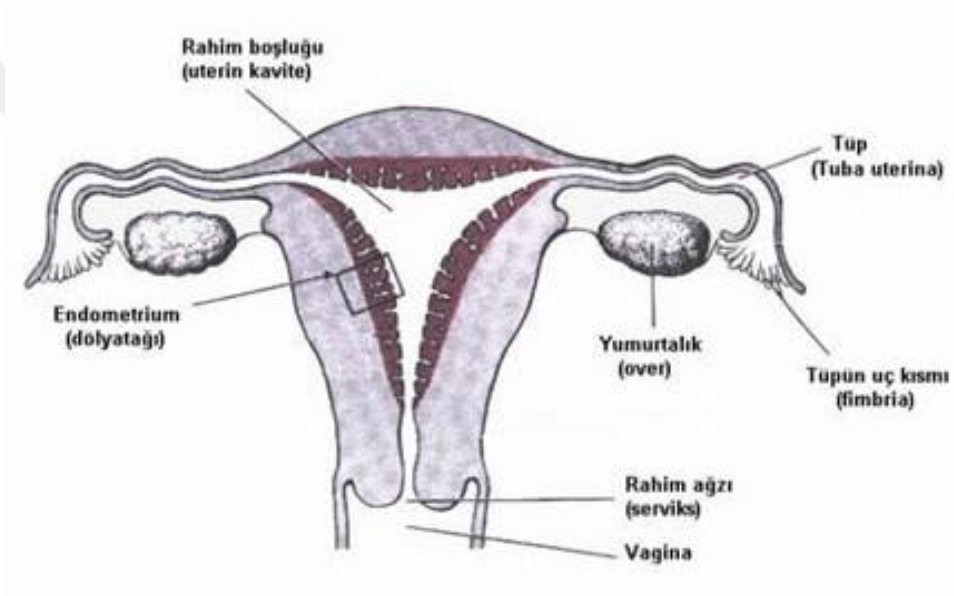
Obezitenin metabolik sendrom gelişimine katkıda bulunduğu bilinmekte, PCOS hastalarındaki hormon değişikliklerinin obezite-metabolik sendrom kısır döngüsünü başlatmada etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Son zamanlarda keşfedilen bir hormon olan Nesfatin-1'in enerji dengesi, glukoz metabolizması, obezite ve yumurtalıkla ilgili fonksiyonlar üzerinde görev yaptığı; anti-hiperglisemik etkileriyle glukoz ve insülin metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Tüm bu bulgulara rağmen, hem over fonksiyonları hem de insülin direnciyle ilişkili olabileceği ayrı ayrı gösterilmiş olan Nesfatin-1 hormonuyla ilgili PCOS hastalarında yapılmış belirleyici bir çalışma henüz yapılmamıştır. Biz, bu çalışmamızda PCOS hastalarında Nesfatin-1 düzeylerindeki olası değişiklikleri obezite ve metabolik sendromla ilişkili parametreleri de göz önünde bulundurarak irdelemeyi; böylece Nesfatin-1'in PCOS gelişimi ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. SAĞLIKLI YUMURTALIKLARIN HİSTOLOJİK YAPISI VE FONKSİYONLARI

#### 4.1.1. Yumurtalık (Over, ovaryum)

Yumurtalıkların her biri 1-1,5-3 cm boyutlarında ve badem şeklinde olup, normalde her kadında rahmin sağ ve sol taraflarına yerleşik olarak iki adet bulunurlar (Şekil 4.1).

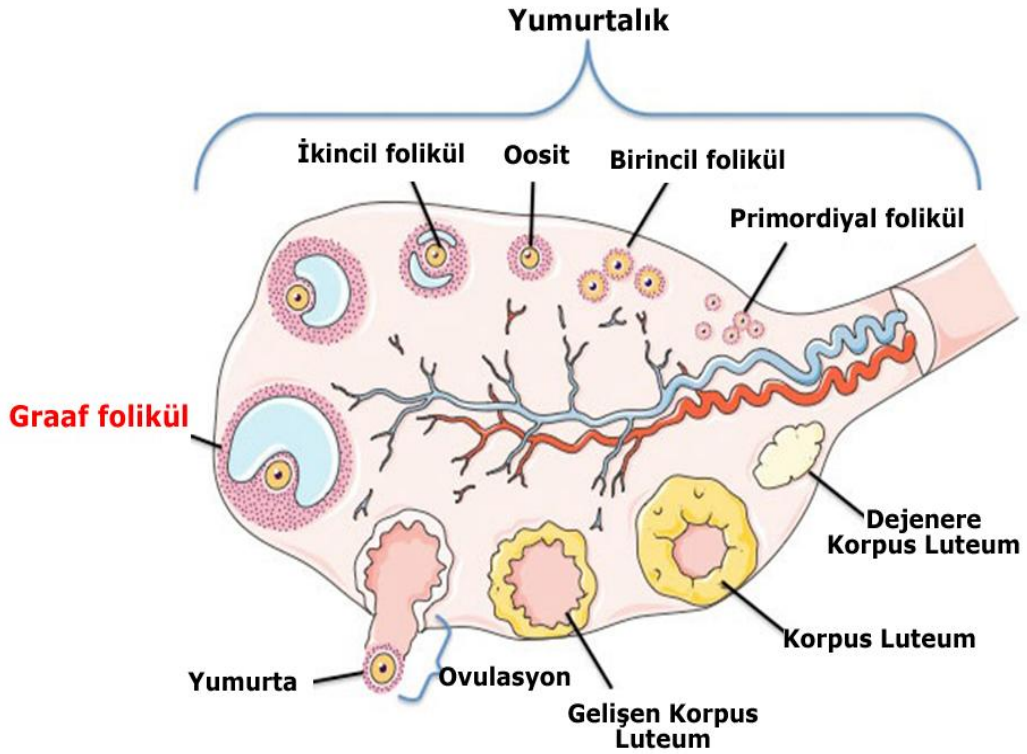


Şekil 4.1: Kadında üreme sistemi ve iç genital organları (Şekil için kaynak: [www.centrum.com.tr/kadin-kisirligi-32d.i22.kadinda-genital-sistem-ve-anatomisi](http://www.centrum.com.tr/kadin-kisirligi-32d.i22.kadinda-genital-sistem-ve-anatomisi))

Yumurtalık yüzeyi **germinal epitel** ismini alan tek katlı yassı ya da kübik epitelle örtülüdür. Her biri gevşek bağ dokusu içinde damardan zengin bir medüller bölge ile oositleri içeren foliküllerin bol miktarda olduğu bir korteks bölgesinden oluşur (Şekil 4.2). Korteks ile medulla bölgeleri arasında kesin bir sınır yoktur. Korteks bölgesinin stroması hormonal uyarılara diğer organlardaki fibroblastlardan farklı yanıt veren karakteristik iğsi şekilli fibroblastlardan oluşur (1).

#### 4.1.2. Yumurtalık Folikülleri

Yumurtalıkların temel birimi olan **foliküller**, korteks bölgesinde yumurta hücrelerinin (oositlerin), çevrelerinde yer alan hücrelerle beraber oluşturdukları yapıyı ifade eder; bu yapı, oositlerin gelişimi için çok önemlidir (2). Memelilerde üreme kapasitesi, fetal ömür boyunca belirlenen, daha sonradan yenilenemeyen folikül havuzunun büyüklüğü ile sınırlıdır (2). Normal bir erişkin genç kadının iki yumurtalığındaki toplam folikül sayısı tahminen 400.000 civarında olup, bu foliküllerin çoğu kadının doğurganlık süreci boyunca atreziye uğrayarak yok olmaktadır. Foliküllerdeki bu gerileme doğumdan önce anne karnındayken başlayıp, doğurganlık süreci boyunca devam etmektedir. Menapozdan sonra ise bu foliküllerin sadece küçük bir miktarı yaşamsallığını koruyabilmektedir (1). Ovulasyonun (yumurtanın döllenmek üzere dışarı atılması) gerçekleşebilmesi için, oositlerin olgunlaşması, dolayısıyla da foliküllerin gelişmesi gereklidir. Foliküler gelişimin birkaç safhası vardır (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Yumurtalık yapısı ve yumurtalığındaki foliküllerin olgunlaşma aşamaları

Şekil için kaynak: <http://www.reproedia.org/graafian-follicle>



### 4.1.3. Foliküllerin Olgunlaşma Evreleri

**Şekil 4.2'**de görüldüğü gibi foliküllerin içinde yer alan oositlerin hemen etrafında yer alan hücelere granüloza hücreleri denir. Gelişim aşamalarının başlarında foliküllerde, granüloza hücreleri ve hücre dışı matriks ile çevrili oosit oluşumu görülmektedir (1,2).

#### 4.1.3.1. Primordiyal Foliküller:

Her bir primordiyal folikül, tek sıra yassı folikül hücreleriyle çevrili bir primer oositten meydana gelir. Primordiyal foliküller, foliküller seçilene kadar hareketsiz kalarak folikül büyümesinin ilk aşamasını oluşturur ve primordiyal-primer folikül arası geçişi başlatmak için aktive edilirler (2).

Primordiyal foliküllerin en çok sayıda bulunduğu dönem anne karnındaki kız çocuğunun doğum öncesi dönemidir (1). Kadın üreme yaşamı boyunca, her ay primordiyal foliküller, folikül gelişiminin başlaması için aktive edilirler (2).

#### 4.1.3.2. Büyümekte Olan Foliküller:

Foliküler büyüme esas olarak primer oositin, foliküler hücrelerin ve folikülü çevreleyen stromanın gelişimiyle gerçekleşir. Oosit büyümesinin en hızlı olduğu dönem foliküler büyümenin birinci evresidir (1). Büyüme devam ederken, folikülün etrafını saran stroma farklılaşma göstererek **teka folikülü**'yi meydana getirir ve daha sonra bu tabaka **teka interna** ve **teka eksterna** olarak farklılığa uğrar (1). Büyüyüp farklılaşarak bir araya gelen bu teka hücreleri, östrojen ve androstenedion kaynağıdır (3). Teka interna hücreleri tamamen farklılaştığında çok sayıda düz endoplazmik retikulum, tübüler kristaya sahip mitokondriler ve çok sayıda lipid damlacıkları içererek, steroid üreten hücreler ile aynı altyapısal özellikleri kazanırlar. Bu dönüşümler sonucunda teka hücreleri androstenedion sentezlemeye, bu androstenedion da granüloza hücreleri tarafından östradiole dönüştürülmeye başlar (1,3). Endokrin fonksiyona sahip tüm organlar gibi teka interna da damardan zengindir. Teka eksterna esasen bağ dokusundan ibaret olup, içinden geçen küçük damarlar teka internanın sekretuar hücreleri etrafında zengin kapiller ağı yapar (1). Normal foliküler gelişim, hem oosit ve granüloza hücreleri hem de granüloza ve teka hücreleri arasında hücrelerarası iletişimi gerektirir (2). Erken dönem foliküllerinde FSH mRNA'larına rastlanmaktadır; *in vivo* ve *in vitro* koşullarda bu oluşumların FSH'a yanıt verebilmesi FSH'ın overlerde foliküler gelişim esnasında etkin rol aldığını düşündürmektedir (4).

Folikülün büyümesi esas olarak granüloza hücrelerinin büyüklük ve sayılarının artmasıyla gerçekleşir ve bu esnada hücreler arasında folikül sıvısı (likör folikülü) toplanır, bu sıvıyı içeren boşluklar birleşerek tek bir boşluk (antrum) oluşturur ve bu özelliklerden dolayı foliküle **antral (sekonder ya da veziküler) folikül** adı verilir (Şekil 4.2). Folikül sıvısı plazma sızıntılarını (transudasyon) ve folikül hücreleri tarafından salgılanan ürünleri ve aynı zamanda glikozaminoglikanları, bazı proteinleri (steroid-bağlayıcı proteinler de dahil) ve yüksek konsantrasyonda steroidleri (progesteron, androjenler ve östrojenler) içerir (1).

#### **4.1.3.3. Olgun Foliküller:**

Olgun (graaf) folikül yaklaşık 2.5 cm çapındadır ve yumurtalık yüzeyinden dışarı doğru şişkinlik yapan saydam bir vezikül şeklinde bulunabilir. Sıvı toplanmasının sonucu olarak, folikül boşluğunun genişliğinde artış olur ve oosit, granüloza hücreleri tarafından oluşturulan bir sap ile folikül duvarına tutunur (1).

#### **4.1.4 Ovulasyon**

Ovulasyon, olgun folikülün rüptüre olmasını ve bu folikül içindeki yumurtanın döllenmek üzere yumurtalıktan dışarı atılmasını ifade eder. Ortalama 28 gün kadar süren her menstrüel döngüde genellikle yumurtalıklardan sadece bir yumurta bu şekilde serbest bırakılır, ancak aynı anda iki veya daha fazlası da bırakılabilmektedir. Ovulasyon menstrual döngünün ortalarına doğru, yani 28 günlük bir döngünün 14'üncü günü gerçekleşir. Bu uyarımı başlatan ön hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormondur (LH). LH'nin kandaki artışından birkaç dakika sonra yumurtalığın kanlanması bir artış görülür ve plazma proteinleri kapiller ve postkapiller venüllerden sızarak ödeme neden olurlar. Granüloza hücreleri daha fazla hyalüronik asit üreterek, kollajen yıkımına yol açarlar, iskemi ve üstteki bazı hücrelerin ölmesi folikül dış duvarında bir zayıflamaya neden olur; antral sıvı basıncının artması ve muhtemelen düz kas hücrelerinin kasılması da, sonuçta folikül dış duvarının rüptürüne sebep olur ve ovulasyonu başlatır; etrafındaki hücrelerle birlikte yumurta ve bir miktar antral sıvı yumurtalığı terk eder ve yumurtanın tuba uterina'ya (fallopian tüp) girmesini sağlar. Kadınların 30-40 yıl kadar devam eden doğurganlık sürecinde ortalama 450 kadar yumurta hücresi bu şekilde dışarı atılır. Geri kalan foliküllerin tümü oositleri ile birlikte olgunlaşmadan atreziye uğrayarak atreziye uğrar (1). Tek bir folikülün ovulasyona girmesi ve diğer foliküllerin duraksaması durumu; foliküllerin farklı duyarlılıklara sahip olmalarıyla açıklanmaktadır (5).

#### 4.1.5. Foliküler Atrezi

Yumurtalık foliküllerinin çoğu ovulasyon sonrasında atreziye uğrar, folikül hücreleri ile oositler öler ve fagositik hücreler tarafından ortadan kaldırılırlar. Foliküler atrezi doğum öncesinden menapozun birkaç yıl sonrasına kadar bazı dönemlerde özellikle şiddetlenerek devam eder. Maternal hormonların etkisinin ortadan kalktığı doğumdan hemen sonraki dönemle, kalitatif ve kantitatif hormonal değişikliklerin görüldüğü puberte ve gebelik sırasında ise belirginliği artar; ayrıca atrezi, bir folikülün gelişmesinin herhangi bir safhasında da görülebilir (1).

Foliküler atrezi esnasında granüloza hücreleriyle oositler dejenerasyona uğrarlar fakat teka interna hücreleri çoğu zaman durumlarını korur ve aktif olarak steroid salgısı yapmaya devam ederler; bu aktif teka hücrelerine *interstisyel hücreler* denir, çocukluk döneminden menapozu kadar varlıklarını sürdürerek dolaşıma az miktarda da olsa androjen salgılamaya devam ederler (1).

#### 4.1.6. Korpus Luteum

Ovulasyondan sonra, yumurtalık içinde kalan atılan yumurtaya ait granüloza ve teka interna hücreleri *korpus luteum (sarı cisim)* denen geçici bir endokrin bez oluştururlar, yumurtalığın korteks bölgesinde yerleşik olan korpus luteum, progesteron ve östrojen hormonlarını salgılar. Progesteron yeni yumurtalık foliküllerinin gelişmesini engelleyerek yeni bir ovulasyona engel olur (1).

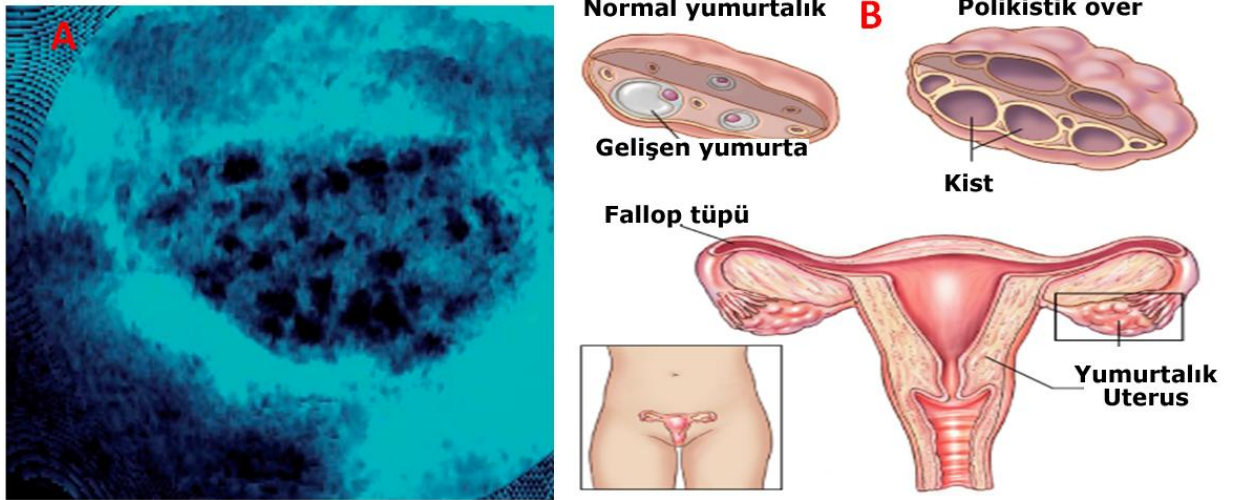
Ovulasyondan sonra granüloza hücreleri bölünmez, ancak büyüklüklerinde büyük bir artış olur. Korpus luteum parenkimasının yaklaşık % 80'ini meydana getiren bu hücrelere *granüloza lutein hücreleri* denir; bu hücreler steroid salgısı yapan hücrelere benzerler ve bu halleriyle ovulasyon öncesi foliküldeki yapılarından tamamen farklı bir görüntü sergilerler (1).

Korpus luteum, hipotalamus kontrolü altındaki hipofizin pars distalis bölgesi tarafından sentezlenen luteinizan hormonun (LH) sağladığı bir uyarı sonucunda oluşur. Korpus luteum tarafından üretilen progesteron, LH üretimi üzerinde baskılayıcı bir etkiye sahiptir. Bu durumda korpus luteum başka kaynaklardan gelen bir uyarı olmadığı sürece, örneğin gebelik gerçekleşmediğinde, yalnızca 10-14 gün yani menstrual döngünün sadece ikinci yarısı boyunca varlığını sürdürür (*menstrüasyon korpus luteumu*). Bu sürenin sonunda LH'nin düşmesi korpus luteumun dejenere olup ortadan kalkmasına neden olur (1).

## 4.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

### 4.2.1. Tanımı ve Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık rastlanan jinekolojik-hastalıktır (6). PCOS, hiperandrojenizm, çok sayıda kist içeren yumurtalıklar, oligomenore hatta amenore ile karakterizedir (6). Şekil 4.3'te polikistik yumurtalıkların ultrasonografik ve şematik görüntüleri örneklendirilmiştir. Ovulasyon kusurlarıyla beraber seyreden polikistik yumurtalıklar dışında bu sendromda genellikle biyokimyasal olarak hiperandrojenizm, yüksek LH düzeyleri, insülin direnci, dislipidemi de görülmektedir (2). Fakat çeşitli şekillerde karşımıza çıkan bu sendromda biyokimyasal veya klinik bulgular değişkenlik gösterebilmektedir.



**Şekil 4.3:** Polikistik yumurtalıklar, **a)**Çok sayıda kistik (siyah) oluşumun üç boyutlu ultrasonografik görünümü (7); **b)** normal görünümdeki yumurtalıkla polikistik yapıdaki yumurtalığın karşılaştırılması.(*Şekil için kaynak: <http://www.mdguidelines.com/polycystic-ovary-syndrome>*)

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite, ve polikistik görünümlü yumurtalıklara sahip hastaların bulguları yayınlandı (8). Fakat bu konudaki tıbbi kayıtlar Hipokrat'a kadar uzanmakta; o dönemlerde de kadınlarda oligomenore, infertilite, obezite, hirsutizm ve virilizasyon dahil olmak üzere çeşitli sorunların beraber izlenebildiğini kanıtlamaktadır (6).

Günümüzde üreme çağındaki kadınların %5-10'unun, infertil kadınların ise %15-20'sinin PCOS'tan etkilendiği tahmin edilmekte, belirtiler daha çok yetişkinlik ve ergenlik dönemlerinde görülmektedir (6,9). Bununla beraber, sendrom yaygın olmasına rağmen, birçok kadın yıllarca teşhis edilememektedir. PCOS'lu kadınların %50-75 kadarı sendrom tanımlanmadan önce birden çok klinisyeni ziyaret etmiştir, bunun önemli bir sebebi PCOS'un evrensel olarak kabul edilmiş sabit bir tanımının bulunmamasıdır (6). 1990 yılında, Ulusal Sağlık Enstitüsü'nde (National Institutes of Health, NIH) uzmanlardan oluşan bir panel toplanarak PCOS için önerilen tanı kriterleri, hiperandrogenizm (biyokimyasal hiperandrogenemi veya hirsutizmin klinik bulguları) ve oligomenore (veya amenore) olarak belirlenmiştir (10) (**Tablo 4.1**).

---

**1990 NIH tanı kriterleri:**

---

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm
- 2) Over disfonksiyonu

*\* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir*

---

**2003 Rotterdam (ESHRE/ASRM) tanı kriterleri:**

---

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm bulguları
- 2) Oligo ve/veya anovulasyon
- 3) Polikistik yumurtalıklar ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

*\* Tanı için yukarıdaki kriterlerden en az ikisinin sağlanması gereklidir*

---

**2006 AES tanı kriterleri:**

---

Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizmle beraber aşağıdakilerden en az birinin de bulunması gereklidir.

- 1) Oligo-anovulasyon veya polikistik yumurtalık morfolojisi
- 2) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm bulguları

---

**2009 Androgen Excess and PCOS Society tanı kriterleri:**

---

- 1) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrogenizm
- 2) Over disfonksiyonu (ovulasyon bozukluğu ve/veya polikistik yumurtalık morfolojisi)

*\* Tanı için yukarıdaki aynı anda bulunması gereklidir*

---

**Tablo- 4.1:** Polikistik over sendromu tanı kriterleri [Tablo alıntıdır, kaynak: Bremer A.,2010 (11)]

2003 yılında, Rotterdam PCOS Consensus Group ultrasonografi ile polikistik yumurtalık kanıtını dahil ederek NIH kriterlerinin genişletilmesi ve PCOS teşhisi için bu 3 kriterden 2'sinin yerine getirilmesi şartını belirlemiştir (12) (**Tablo- 4.1**).

The Androjen Excess Society (AES)'in 2006 yılında mevcut tanı kriterleri üzerinde yaptığı değerlendirmede ise, hiperandrojenemi bulguları ile birlikte yumurtalık disfonksiyon ve/veya ultrason ile belgelenmiş polikistik yumurtalıkların PCOS tanısı için gerekli olduğu sonucuna varılmıştır (6) (**Tablo- 4.1**). Ayrıca hastada aşırı androjen salgılanmasının diğer nedenlerinden biri mevcutsa (örneğin, hiperprolaktinemi) hasta PCOS tanılamasına dahil edilmemektedir (6,11).

NIH'e göre, özellikle oligomenore (veya amenore) ve hiperandrojenizm sorunu yaşayan üreme çağındaki kadınların insidansı %7-8,7 olarak bildirilmiştir (6). Rotterdam toplum tabanlı prevalans çalışmasında ise prevalans daha yüksektir; buna göre kadınların yaklaşık %18'inin temel PCOS tanı kriterlerini karşıladığı belirlenmiştir. Fakat bu çalışmanın prevalansın üst sınırı, yumurtalık kistlerine dair ultrason belgeleri olmadan kadınlar için kullanılan polikistik yumurtalık tahminlerine dayandırılmıştır (6). Dolayısıyla PCOS tanısı, hangi kriterlere bağlı kalındığına göre değişmektedir (6).

Şu anda PCOS için kullanılan geçerli kabul edilen tanı kriterleri hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal bulgu), oligo-ovulasyon (veya anovulasyon) ve/veya polikistik yumurtalık bulgularıdır. Bununla beraber, klinik özellikler geniş bir dağılım gösterdiğinden dolayı kadınların fenotipine bağlı olarak PCOS olasılığı da değişkenlik gösterebilmektedir (6). PCOS, ciddi metabolik, endokrin, kardiyovasküler, üreme sorunlarının ve psikolojik bozuklukların gelişimiyle de ilişkili bir sendromdur, dolayısıyla da PCOS'un erken tanısı, bu olumsuz sağlık sonuçlarının gelişme riskini azaltmak ve/veya önlemek için tedaviye başlayabilmek adına gereklidir.

#### **4.2.2. PCOS Etiyolojisi**

PCOS, ergenliğin başlangıcından itibaren belirgin klinik belirtilerle ortaya çıkabilen, genellikle aşırı androjen üretimi ile süregiden konjenital bir sendromdur (6). Kesin olarak bilinmemekle beraber ailesel yatkınlık ve kalıtsal eğilim de PCOS'un oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (6). PCOS'lu kadınların birinci dereceden kadın ve erkek akrabalarında hiperandrojenizme sık rastlanması ve PCOS belirtilerinin tek yumurta ikizleri arasında çift yumurta ikizlerine göre daha fazla görülmesi bozukluğun gelişiminde genetik faktörlerin

rolünü desteklemektedir (13). PCOS patogeneğinde gözlenen değişkenliklerin yaklaşık %70'i poligenetik sebeplere dayanmaktadır (14). Androjen aktivitesi, insülin direnci ile ilişkili genler, inflamatuvar sitokinleri kodlayan genler ve biyosentezde rol oynayan genler de dahil olmak üzere PCOS'un patogeneğinden sorumlu olabileceği düşünölen bazı genlerin varlığı bilinmektedir (6). Fazla ve düşük doğum kilosu, kilolu bir anneden doğmak, konjenital virilizasyon, erken pubarş (8 yaş öncesinde pubik kıllanma artışı), obezite, akantozis nigrikans (vücut kıvrımlarında koyu, kalın, kadifemsi cilt görünümü), akne, anovulasyon ve polikistik yumurtalıklar PCOS gelişimi riskini arttıran diğer faktörler arasında kabul edilmektedir (6).

PCOS'un klinik ve biyokimyasal verileri değişkenlik göstermesine rağmen, hiperandrojenemi en tutarlı biyokimyasal anormallik olması nedeniyle bu sendromun en önemli özelliklerinden kabul edilir (11). Çeşitli PCOS bulguları ve hiperandrojenizmin bazı belirtileri ergenlik öncesi dönemde de görölebilir fakat genel şikayetler, menstrüel disfonksiyon başlangıcı ile birlikte ortaya çıkmaktadır (11). Biyokimyasal olarak PCOS'lu kadınların çoğu yüksek plazma androjen seviyelerine sahipse de, hiperandrojenemi her zaman akne veya hirsutizm gibi belirtilerle ortaya çıkmamaktadır, örneğin bazı etnik gruplarda (örneğin asyalılar) hiperandrojenemiya ait herhangi bir deri bulgusuna rastlanmadığı gözlenmiştir (15).

Doğum öncesi androjene maruz kalma ve çevresel faktörler de, kadınların hiperandrojenizm ve PCOS'a karşı eğilimlerini etkileyebilir. Konjenital adrenal hiperplazi bunun en tipik örneğidir (6). Tüp bebek uygulanan annelerden doğan kızlarda ergenlikte dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ve lüteinize hormon (LH) düzeylerinin yüksek olmasının da PCOS gelişimine katkıda bulunabileceği düşünölmektedir (16). Dişi Rhesus maymunlarında, koyunlarda ve sıçanlarda gebelik süresince androjene maruz kalmanın fetüsü etkileyerek ilerideki yaşamda PCOS benzeri değişikliklere yol açtığı belirlenmiş; gebe olmayan dişi yetişkin maymunların çeşitli androjen formları ile maruziyetinde ise ilginç bir şekilde PCOS'un uyarılmadığı görölmüştür (2). Bu bilgilere göre, genelde postpubertal dönemde görölen PCOS bulguları genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği gibi hastanın antenatal dönemdeki durumlarından da etkilenebilmektedir (17).

### 4.2.3. Patofizyoloji

PCOS'un patofizyolojisi hala araştırılmaktadır. Bu konudaki birçok bulgu çoğunlukla *in vitro* ortamlarda polikistik yumurtalıklardan alınan antral foliküllerin karakteristik özellikleri incelenirken elde edilmiştir (5). Çapı 2-8 mm aralığında olan antral foliküllerle dolu yumurtalıklar, anovulasyonlu kadınlarda bulunan polikistik yumurtalıkların karakteristik morfolojik özelliğidir (18). PCOS'ta bazı foliküllerin FSH'a ve LH'a olan duyarlılıkları ve verdikleri cevapların artması sonucunda çoklu folikül gelişimi görülmektedir, dominant folikül seçimi sırasında 5-8 mm'lik olacak en büyük antral foliküller folikül gelişim basamakları esnasında duraksamıştır; yani çoklu folikül gelişimi antral folikül aşamasında durmuş gibi görünmektedir (5,17).

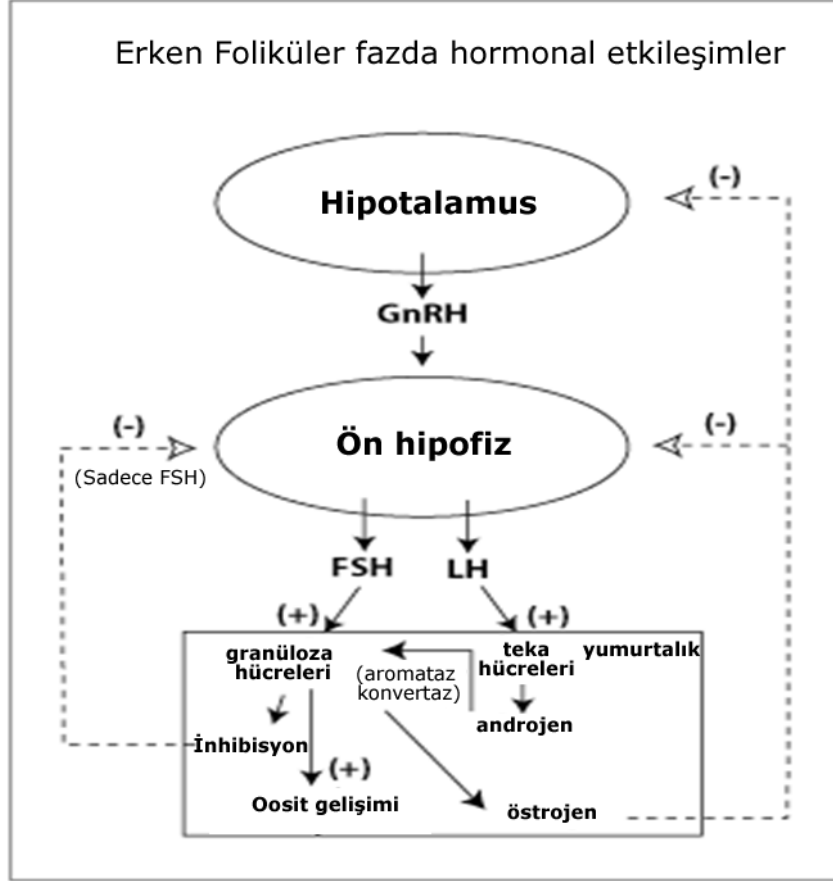
Bilindiği gibi normal koşullarda FSH, hipofizden salınarak foliküllerin uyarılmasını ve östrojen sentezini arttırmalarını sağlarken, yükselmekte olan östrojen de negatif geri besleme yoluyla FSH salınımını azaltmaya çalışmaktadır (bkz. **Şekil 4.4**), bu da FSH'ın düşmesine rağmen en hassas durumda kalmayı başaran foliküller dışında diğer foliküllerin gerilemesine sebep olmaktadır (5).

Folikül seçilmesini ve gelişimini başlatan, ilerlemesini devam ettiren faktörler hakkında ise çok az bilgi vardır; bu verilere göre, lokal (parakrin ve otokrin) faktörlerin önemli rol oynadığı ve gonadotropinlerin ise seçim aşamasında önemli bir rol almadığı bilinmektedir. Gonadotropinlere bağımlı söz konusu aşamalar sadece folikül yaşamının son aşamalarını kapsamaktadır; bu süreç insanlarda primordial folikül aşamasından geç pre-antral (ikincil) aşamaya kadar birkaç hafta sürebilmektedir (19).

Sağlıklı durumdaki insan ovulasyon döngüsünün ve unifoliküler gelişimin daha iyi bir şekilde anlaşılabilmesi için ise matematiksel modeller ortaya konmuştur, bunlardan en çok incelenen ve iyi bilinen model Lacker ve ark. tarafından geliştirilmiştir; bu, yumurtalıkla hipofiz arasında basit bir geri besleme (feedback) döngüsü prensibi üzerinde kurulmuş matematiksel bir modeldir (20, 21). Bilindiği gibi FSH, östradiolun hipofiz bezi üzerinde yarattığı geri besleme kontrolü altında bulunmaktadır (5). Bu modeli uygulayabilmek için foliküllerin iki özelliğini vurgulamak gerekir; birincisi folikülün gelişimin son fazına girerkenki olgunluk durumu, ikincisi ise bu folikülün gonadotropinlere karşı olan duyarlılığıdır. Lacker modelinde, foliküllerin olgunluk derecesi değişken olmakla beraber yalnızca folikül duyarlılığının her olgunlaşma evresinde sabit kaldığı düşünülmektedir, olgun foliküllerinse gonadotropine verdiği yanıt oldukça yüksektir. Böylece Lacker,



ovulasyon için foliküllerin seçilme yöntemiyle ilgili modelini geliştirmiştir (5). Modelin temeli yine yumurtalık ve hipofiz bezi arasındaki basit geri besleme sistemine dayanmaktadır (Şekil 4.4).



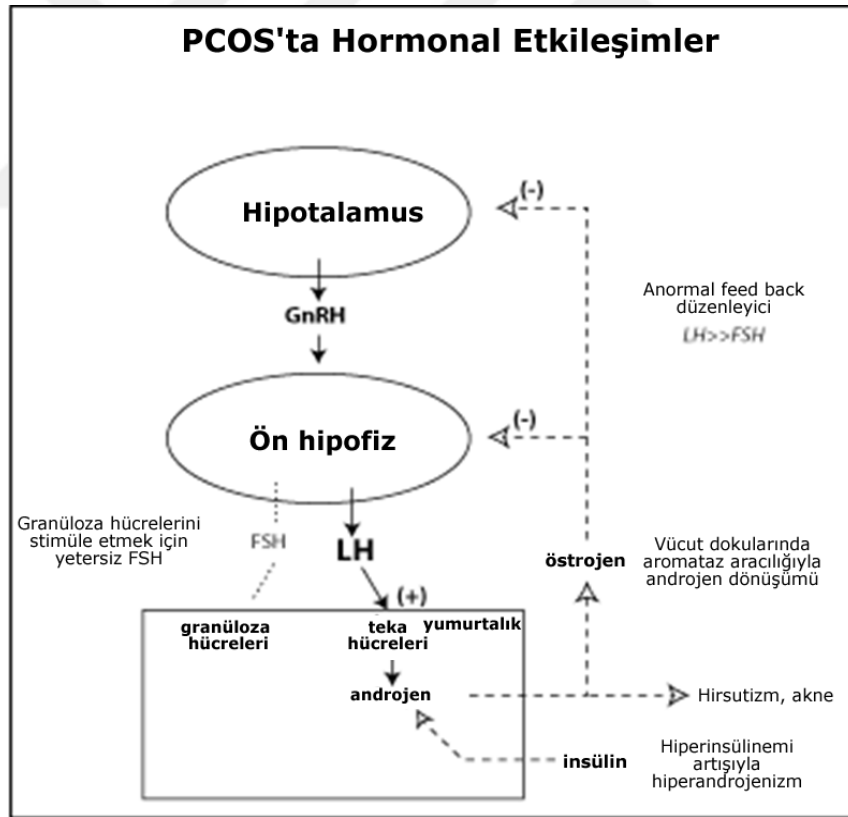
Şekil 4.4: Sağlıklı durumda erken foliküler fazdaki hormonal etkileşimler

Şekil için kaynak: <http://courses.washington.edu/conj/bess/reproductive/pcos.htm>

Döngünün başında birden fazla folikül aynı ileri maturasyon seviyesinde olursa, bu döngü anovulasyon ve duraksama ile sonuçlanmaktadır; birden fazla folikülün aynı anda olgunlaşmaya başlamasıyla salgıladıkları östradiol düzeylerinin çok yüksek olması, tüm foliküllerin olgunlaşma sürecinin engellenmesine neden olmaktadır. Bu durumda döngünün başında tüm foliküller düşük duyarlılıklılı ise normal ovulatuvar döngü ve ovulasyon görülmektedir, yalnız foliküllerin büyük kısmı yüksek duyarlılığa sahip olduğunda döngü duraklama ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca yumurtalığın içinde duyarlılığın yüksek ve düşük olduğu foliküllerden karışık olarak bulunduğu zaman zaman normal döngüler veya duraksamalar da görülebilmektedir (5). İnsanlardaki anovulatuvar döngülerde, bir folikülün

ovulasyona gitmesi yerine birkaç folikülün duraksama evresine girmesi sonucunda anovulatuvar döngülerin ortaya çıktığı belirlenmiştir; bu da, insandaki PCOS hastalığını açıklamaya yardımcı olmuştur (5).

PCOS ile ilgili elde edilen verilere göre folikül disfonksiyonunun primer nedeninin hipofiz düzeyinden çok foliküllerin gonadotropılara verdiği yanıtlarla ilişkili olduğu düşünülmüş ve duraksamaya giren foliküllerin, sağlıklı foliküllere benzemeyerek, gonadotropinden bağımsız olan pre-antral folikül aşamasında ortaya çıkan farklı özelliklere sahip oldukları saptanmıştır. Foliküllerin gonodotropinlere verdiği normal-dışı cevapların, FSH ve LH'a duyarlılık durumlarından kaynaklandığı; bazı foliküllerin erken gelişim evrelerinde gonodotropinlere karşı gösterdikleri aşırı duyarlılık nedeniyle olgunlaştığı, bu aşamada olgun foliküllerden östradiol üretilip kana salınarak FSH üretiminin baskılandığı, buna bağlı olarak da sağlıklı folikül geliştirme ihtimalinin azaldığı öne sürülmüştür (22) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: PCOS'taki hormonal değişiklikler

Şekil için kaynak: <http://courses.washington.edu/conj/bess/reproductive/pcos.htm>

PCOS'lu kadınlar üzerinde yapılan araştırmalar bu verileri desteklemektedir; bu hastalarda anovulatuvar östradiol düzeyleri normal erken foliküler fazdaki bireylere göre yüksekken FSH düzeyleri ise düşük bulunmuştur (23). Fakat anormal olan foliküle erken gelişim yatkınlığı kazandıran ve sonraki aşamalarda ortaya çıkan endokrin etkiler henüz tam olarak açıklanamamıştır. Duruma en çok uyan hipotez, granüloza tabakasındaki LH reseptörlerinin erken gelişmesi ile bu farklılığın ortaya çıktığı yönündedir (5).

PCOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen bir durum da gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salgılanma frekansında meydana gelen değişikliklerdir (24). GnRH'ın salgılanma frekansındaki artış LH düzeyi ve LH/FSH oranının yükselmesine neden olur (11). Buna göre, GnRH salgılanmasıyla LH seviyesinde meydana gelen artış, yumurtalıklardaki teka hücrelerinin androjen üretmek için uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır (6).

PCOS'un klinikte en sık görülen şekli anovulasyon ve androjen fazlalığının bir arada bulunmasıdır (5). Bir nonsteroid aromataz inhibitörü olan letrozol androjenin östrojene dönüşümünü engelleyerek kemirgen PCOS modeli oluşturulmasında kullanılabilir (25). Bunun yanında PCOS'lu kadınlarda rastlanan adrenal hiperaktivite de androjen üretimine ve dolaşıma salınmasına; dolayısıyla da, normal folikülogenez sürecinin sekteye uğrayarak, folikül gelişiminin durmasına ve anovulasyona katkıda bulunmaktadır (6,15). Ovulasyon fonksiyonu bozulmuş kişilerin yumurtalıklarından elde edilen teka hücrelerinde belirgin şekilde yükselmiş androjen üretimi saptanmıştır (26).

Kronik anovulasyon androjen ve östrojenin (androjenlerin adipoz dokuda östrona dönüşümü nedeniyle) yüksek seviyelerinin devamıyla sonuçlanırken, yüksek androjen seviyeleri aynı zamanda SHBG salgısını azaltır, SHBG'nin bu şekilde azalması da östradiol ve androjenin serbest formlarının dolaşımdaki seviyelerinin artmasına sebep olur; bu hormonal dengesizlikleri başlangıçta neyin tetiklediği ise tam olarak bilinmemektedir (6). Ancak bu süreç bir kez başladığında kısır bir döngü haline gelmektedir.

FSH eksikliğinin de p450<sub>arom</sub> (aromataz) enziminin aktivitesini düşürerek androjenlerin östrojenlere aromatazasyonun azalmasına neden olduğu; folikül gelişimini /olgunlaşmasını, luteal progesteron salınımını bozarak, süregen hiperandrojenizme ve yumurtalık sorunlarına yol açabildiği bilinmektedir (5).

PCOS'a eşlik eden metabolik bozuklukların en önemlisi insülin rezistansı ve kompensatuvar hiperinsülinemidir (27). Bu nedenle, PCOS patofizyolojisinde çok tartışılan başka bir görüş de insülin salgılanmasındaki bozuklukların yumurtalık disfonksiyonu ve hiperandrojenizm üzerine etkisidir (14,28). Bu konudaki hipotezler hormonal dengesizliklerin insülin direnciyle birleşerek androjen üretiminde artışa katkıda bulunduğu yönündedir (29). Sağlıklı granüloza hücrelerinin insülin içeren ortamlarda bulundurulması sonucunda LH'a verdikleri steroidogenik yanıtların arttığı da gösterilmiştir (30). Ayrıca, anovulatuvar PCOS'lu kadınlarda yapılan araştırmalar sonucunda, bu hastalarda granüloza-lutein hücrelerindeki glikoz alımının ve metabolizmasının engellenmiş durumda olduğu da belirlenmiştir (31). Bunun dışında, anovulatuvar kadınlar ile ovulatuvar döngüsü ve hiperandrojenizmi olan PCOS'lu kadınlar karşılaştırıldığında; ovulatuvar kadınlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansına rastlanmadığı halde anovulatuvar kadınlarda sıkça izlendiği tespit edilmiştir (5). Bu bulgulara bağlı olarak, PCOS'un patogenezinde insülin direncinin olası rolü için merkezi ve periferik mekanizmalar öne sürülmüştür; buna göre insülin, merkezi düzeyde LH salgılanmasının düzenlenmesinden sorumlu olabildiği gibi yumurtalıklarda androjen salınımını uyarmak için doğrudan da etki gösterebilmektedir (28, 32).

Hiperinsülinemi sonucunda oluşan LH hipersekresyonunun ve granüloza hücrelerinin LH'a verdiği yanıt sonucunda folikülün gelişiminde orta-antral dönemde duraksama olmasının anovulasyona katkıda bulunduğu düşünülmektedir (5,11). PCOS'ta görülen antral folikül disfonksiyonu ve anovulasyonun oluşmasında hiperinsülineminin katkısının olduğu düşünülse de hiperinsülinemi tek başına anovulasyonu açıklayabilecek bir faktör değildir(5).

PCOS hastalarında kas dokusu gibi normalde insüline duyarlı olan dokularda görülen insülin direncinin post-reseptör anomalilerinden kaynaklandığına dair bulgular elde edilmiştir; bu fenomenin yumurtalıklardaki insülin aktivitesi için de geçerli olabileceği düşünülmektedir (5).

#### **4.2.4. Polikistik Over Sendromu Tanısı**

Menstrüel düzensizlik (amenore ile menoraji) ve infertilite şikayetleri olan kadınların ön tanıları arasında mutlaka PCOS yer almaktadır. PCOS ihtimali olan kadınlardan kendi özgeçmiş ve soy geçmişi hakkında detaylı bilgilerin elde edilebilmesi ve bunların sorgulanması gerekir. Soy geçmiş hakkında elde edilen bilgiler, özellikle birinci dereceden

akrabalarda PCOS'a eşlik eden durumlar (tip 2 diabet, metabolik sendrom gibi) varsa, PCOS şüphesini kuvvetlendirebilir (6).

Fiziksel muayene, PCOS'un klinik özelliklerine odaklanarak yapılmalıdır. Ayrıca, unutulmaması gereken noktalardan biri PCOS'lu kadınların sadece %30'unun bu sendromla ilgili tüm klinik belirtileri aynı anda sergilemesidir (6). Fizik muayene sırasında vücut kitle indeksi hesabı, yağ dağılımını belirlemek üzere bel-kalça oranı gibi ölçümler de yapılmalıdır (33). Ayrıca, hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik eden bulgulara (örn: erkek tipi vücut kıllanması, akne, androjenik alopesi, akantozis nigrikans), hiperandrojenizme neden olan başka hastalıklara ait bulgulara da (Cushing sendromunun belirtisi ay yüz ve buffalo kamburu gibi) dikkat edilmeli; yumurtalık büyümesi ve diğer jinekolojik patolojileri saptamak üzere pelvik muayene de yapılmalıdır (6).

Hiperandrojenizmin, dolayısıyla da PCOS olasılığının, ilk göstergelerinden biri kızlarda erken pubarş görülmesidir (14). PCOS'lu ergenlerde yapılan bir araştırma, tanı konduğunda kızların %9-26'sının ergenlik öncesinde olduğunu göstermektedir (34). Ergenlik öncesi PCOS tanısı alan kızlarda pubarşın ve telarşın da yaşlarına göre daha erken başladığı belirlenmiştir (34,35). Dolaşımdaki androjen yükseldiği, pilosebasöz hücrelerdeki androjen üretiminde artış olduğu için hirsutizm ve akneye de sıkça rastlanmaktadır (36).

PCOS'lu kadınlarda adrenal androjenlerde ve gonadotropinlerde anormal değişiklikler, artmış androjen, prolaktin (PRL) ve insülin düzeyleri, düşük SHBG düzeyleri karakteristiktir(15).

PCOS'un tanısını kesinleştirmek ve komplikasyonları takip etmek için önerilen laboratuvar testleri plazma serbest (FT) veya total testosteronu (TT), seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG), tiroid stimüle edici hormon (TSH), prolaktin (PRL), 17-hidroksiprogesteron (17-OH-P), açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, total kolesterol, yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı testi ve açlık insülin düzeyi testi; ayrıca duruma göre transvajinal ya da pelvik ultrason görüntülemesidir (6,15). PCOS tanısı diğer hastalıkların varlığını ekarte ederek yapılır; çalışılacak parametreler PCOS şüphesi olan kadının öyküsüne ve klinik özelliklerine göre istenmelidir (6). Ultrason değerlendirmelerinde adölesanların %60'ında, erişkin kadınların ise %25'inde polikistik yumurtalık kanıtına rastlanmayabileceği de akılda tutulmalıdır (14).

Sendromla ilişkili dermatolojik durumlar ise raporlanan yaygınlık oranlarına göre; hirsutizm, akne, androjenik alopesi(saç dökülmesi) ve akantozis nigrikansın kadınlarda görülme oranı sırasıyla %73.9, %53.3, %34.8 ve %5.3 olarak belirlenmiştir (37). Kadınların yaklaşık %60'ında amenore, oligomenore, menoraji, infertilite gibi anovulatuvar semptomlar izlenebilmekte, %50-%60'ı ise obeziteyle karşımıza çıkabilmektedir (38,39).

#### **4.2.5. PCOS'un Diğer Hastalıklarla İlişkisi**

Bu sendrom önemli endokrin, metabolik, kardiyovasküler, psikiyatrik hastalıklar ve üreme bozukluklarıyla ilişkili olabilmektedir (6). PCOS'ta en sık karşılaşılan sorunlar obezite, glikoz intoleransı, insülin direnci, metabolik sendrom, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, üreme sorunları ve bunun dışındaki jinekolojik rahatsızlıklar, uyku apnesi ve psikolojik sorunlardır (6,25). Ayrıca, PCOS'lu kişiler ömür boyu tip II diyabet, endometriyal kanser ve kardiyovasküler hastalık riski taşımaktadırlar (40).

##### **4.2.5.1. PCOS ve Obezite**

Aşırı kilo ve obezite değerlendirmesi için vücut kitle indeksi (BMI) hesaplaması kullanılır (41). BMI, yetişkinlerde fazla kilolu ve obez bireyleri sınıflandırmak için yaygın olarak kullanılan bir parametredir, vücut ağırlığının (kilogram cinsinden) boy uzunluğunun (metre cinsinden) karesine bölünmesiyle ( $\text{kg/m}^2$ ) elde edilir (42). Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre;  $25 \leq \text{BMI} < 30$  olan bireyler fazla kilolu,  $\text{BMI} \geq 30$  obez olarak kabul edilmiştir (74).

Obezite, PCOS'lu kadınlarda en sık görülen klinik sorundur (9). Birbirinden farklı çalışmalarda, PCOS'lu kadınların, % 35-70 arasında değişmekle beraber, yaklaşık %50'sinin fazla kilolu veya obez olduğu belirlenmiştir; bunların çoğunda da yağ dağılımı abdominal birikime sahiptir (6,15,39,41,43). Obez kadınların yaklaşık %28'inde ise PCOS'a rastlanmaktadır (29).

PCOS'lu tüm kadınlar obez değil iken, obeziteye yatkınlık sebebinin enerji dengesindeki bir bozukluk olduğu düşünülmüştür (41). Genellikle, obez olan PCOS'lu kadınlarda yağ dokusunun merkezi dağılımlı olduğu görülürken, normal kilodaki PCOS'lu kadınlarda bile merkezi omentum ve visseral bölgede yağ birikimi gözlenmektedir (6,17).

PCOS'lu kadınlar genellikle obezite, metabolik sendrom, hiperinsülinemi, insülin direnci, dislipidemi, artmış kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 diyabet gibi metabolik

anormalliklerin riski altındadırlar (43,44,45). Bilimsel bulgular, PCOS'un klinik veya biyokimyasal özelliklerinin, metabolik diskfonksiyonların (dislipidemi, insülin direnci gibi) ve üreme bozukluklarının ortaya çıkmasında obez ve/veya fazla kilolu olmanın etkisini göstermektedir (29,46,47,48).

Obezitede serbest androjen fraksiyonunun yüzdesi normale göre daha yüksek olma eğilimindedir; bu nedenle abdominal obezite, göreceli 'fonksiyonel hiperandrojenizm' olarak da tanımlanabilmekte; PCOS'lu kadınlarda ise hiperandrojenizmi daha da kötüye götürebilmektedir; yani obezite de PCOS'ta hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm gelişimi ile ilişkili gibi görünmektedir (41,43). Artan östrojen üretim hızı, opioid sisteminin ve hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenin artan aktivitesi, azalmış seks hormonu bağlayıcı globulin sentezi, diyetle yüksek lipid alımı gibi sebepler obezitenin PCOS'lu kadınlarda hiperandrojenizme yol açmasına katkıda bulunabilmektedir (43). Bu nedenle PCOS'lu obez kadınlarda, regl olma sıklığı ve kendi benzerleri ile karşılaştırıldığında normal kilodaki PCOS'lu kadınlara göre ovulasyon indüksiyonuna cevap verme olasılığı daha azdır, infertiliteye daha sık rastlanır ve kilo kaybı ovulasyon indüksiyonu şansını artırmaktadır (41).

Obezite ve PCOS'un ayrı ayrı ve beraber, metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kalp-damar hastalığı, osteoartrit, uyku apnesi, meme kanseri, rahim kanseri gibi birçok durum ile ilişkili oldukları belirlenmiştir (41).

PCOS'un ortaya çıkmasını veya metabolizma ile ilgili bozuklukları önlemek için, kızların ergenlik döneminde artan kilo alımı/yağlanma durumuna müdahale edilmesi önerilmektedir. Özellikle beslenme, fiziksel aktivite ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri obezite ile baş etmenin temel taşı olarak kabul edilmektedir (49).

#### **4.2.5.2. PCOS, İnsülin Direnci ve Anormal Glikoz Metabolizması**

İnsülin direnci, bir hücrenin, doku veya organizmanın, normal bir tepki ortaya çıkarmak için gereken insülin miktarından daha büyük miktarda insüline ihtiyaç duyması olarak tanımlanmıştır (50). Hiperinsülinemi sürecinin başlamasıyla insülin direncinin üstesinden gelinerek glikoz düzeylerinin normal kalması sağlanabilmektedir, fakat  $\beta$ -hücrelerinde kompensatuvar yanıtlarda azalma meydana gelmesi bir süre sonra göreceli veya mutlak insülin yetersizliği gelişimine yol açmaktadır (15).

PCOS'lu kadınların %50-80'inde insülin direnci mevcutken, obez veya fazla kilolu olan PCOS'lularda ise bu durumun daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (48). Glikoz metabolizmasının, PCOS'lu kadınların genelinde 3 yıl içinde %25 olasılıkla düzensizleştiği belirlenmiştir (51). PCOS'ta insülin direnci göstergesi olan ikincil hiperinsülinemi yaygındır, hiperinsülinemi derecesinin PCOS'un şiddeti ile ilişkili olduğu da belirlenmiştir (52). Obezite durumunda rastlanan insülin direnci visseral adipoz doku kitlesindeki artış esnasında çeşitli metabolitlerin insülin metabolizmasını ve ona bağlı aktiviteleri etkileme yeteneği ile açıklanabilir (43,15). İnsülin direncinin oluşmasıyla ilgili moleküler düzeydeki en muhtemel mekanizmalar reseptör sonrası aşamalarla ilgili gibi görünmektedir (53,54).

İnsülinin LH ile birlikte yumurtalıktaki steroidogenezden sorumlu teka hücrelerini direkt olarak uyardığı, karaciğerde üretilen seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini azalttığı ve testosteron seviyelerini ise arttırdığı bilinmektedir; bu ko-gonadotropik etkiler PCOS'ta görülen hiperandrojenemiyi de açıklamaktadır (6,55). Ayrıca insülin, karaciğerde IGFBP-1 sentezini azaltıp IGF-1'in yumurtalıklardaki etkisini artırarak, yine ko-gonadotropik etkileriyle yumurtalıklardan androjen üretimini de arttırdığı da düşünülmektedir (55). İnsülin direnci *in vitro* koşullarda da hem adrenal bezlerde hem de yumurtalıklarda androjen üretimini arttırmaktadır (32,56); bu da folikülün gelişimini ve olgunlaşmasını inhibe ederek anovulasyon görülmesine neden olabilmektedir. Nitekim yapılan araştırmalar, obez PCOS'lu kadınlarda az bir kilo kaybının bile insülin direncinin azalmasıyla beraber kandaki androjen seviyelerinde düşmeye ve menstrüasyonun yeniden başlamasına neden olduğunu göstermiştir (33). PCOS hastalarının %50'sinde hiperandrojenizmin ortaya çıkmasında adrenal androjenlerin de önemli rol oynadığı ve hiperinsülineminin adrenal bezdeki steroidogenezi hızlandırdığı gösterilmiştir (55).

Hiperinsülineminin gonadotropin sekresyonunu artırma etkisi ise deneysel araştırmalarda gösterilmesine rağmen, klinik araştırmalarda bu etkiyi destekleyecek bir kanıt bulunamamıştır (57). PCOS kliniğinde görülen insülin direncini açıklayan mekanizmaların çoğu *in vitro* ortamlarda gerçekleşen araştırmalarla gösterilmişken, ne yazık ki *in vivo* çalışmalarda çelişkili sonuçlara varılmıştır; PCOS'taki insülin direnci ve hiperinsülineminin patogenezi beklenenden daha karmaşıktır, çünkü PCOS'lu kadınların tüm dokularında insülin direnci bulunmamakta, bu hastalarda insülin direncinin doku-seçici olduğu görülmektedir (11,17). Bu hastalarda, kas, yağ ve karaciğer gibi bazı dokularda insülin



direnci görülürken, böbrek üstü bezleri ve yumurtalıklar gibi diğer dokularda aynı duruma rastlanmadığı belirlenmiştir (27,58).

İnsülin direnci ile ilgili bu sorunlar sonucunda PCOS'lu kadınların en az %10'u diabetes mellitus geliştirirken, geri kalan hastaların %40'ının da ileri yıllarda 50 yaşına doğru diabetes mellitus geliştirme riski taşıdığı düşünülmektedir (59). PCOS'lu ergenlerde dahi yetişkinlerdeki duruma benzer bozulmuş glikoz toleransı ve tip 2 diabetes mellitus belgelenmiştir; hatta ergenlik dönemindeki obez fakat glikoz toleransı veya tip 2 diabetes mellitus bulgusu olmayan PCOS'lu kızların, sonraki yaşamlarında tip 2 diabetes mellitus geliştirme olasılığının 3 kat artmış olduğu da belirlenmiştir (60).

#### 4.2.5.3. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MetS), abdominal obezite, insülin direnci, kompensatuvar hiperinsülinemi, bozulmuş glikoz metabolizması, dislipidemi, inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve hipertansiyon gibi metabolik anormalliklerden oluşan, üreme dönemindeki her beş kadından yaklaşık birini etkileyen bir bozukluktur (58). Metabolik sendromun fiziksel ve biyokimyasal bulguları; yüksek kan basıncı ( $\geq 130/85$  mmHg), yüksek açlık kan şekeri ( $\geq 100$  mg/dL), azalmış HDL-kolesterol düzeyi ( $\leq 50$  mg/dL) ve yüksek trigliserid düzeyidir ( $\geq 150$  mg/dL) (5). MetS'un tip 2 diyabet, felç, subklinik ve klinik kalp-damar hastalıklarının artışı ile ilişkili olduğu da bilinmektedir (6,58). Bu sendrom insülin aktivitesi (insülin direnci) ve/veya insülin salgılanması (pankreas beta-hücresi disfonksiyon) kusurları ile ilişkili olarak ortaya çıkmakta, bu da diğer metabolik anormalliklere sebebiyet vermektedir (6,11).

PCOS'lu kadınlarda metabolik sendrom görülme olasılığı, PCOS'lu olmayan benzer yaş grubundaki kadınlara göre 4 kat daha fazladır (6,8). PCOS'lu kadınlarda MetS'in prevalansı değerlendirilen popülasyona bağlı olarak %1,6-43 arasında değişiklik göstermektedir (6,61,62). Bel çevresinin 88 cm'den büyük olmasının fiziksel muayenede MetS'in en iyi göstergelerinden biri olduğu düşünülmektedir (62). MetS'te de, PCOS'ta da bu tarz abdominal obezite ve insülin direnci sıkça görülmektedir (58). **Tablo 4.2'**de görüldüğü gibi, PCOS ve MetS'in birbirinden bağımsız olarak birçok ortak özelliği mevcuttur.

PCOS	Metabolik Sendrom
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ İnsülin Direnci</li> <li>▪ Abdominal obezite</li> <li>▪ Tip 2 diyabet riski</li> <li>▪ Dislipidemi</li> <li>▪ Hipertansiyon</li> <li>▪ Düzensiz mens</li> <li>▪ Hirsutizm/akne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ İnsülin Direnci</li> <li>▪ Abdominal obezite</li> <li>▪ Tip 2 diyabet riski</li> <li>▪ Dislipidemi</li> <li>▪ Hipertansiyon</li> </ul>

**Tablo-4.2:** PCOS ve Metabolik Sendromun genel özellikleri [*Tfayli and Arslanian'den uyarlanmıştır (63)*].

PCOS'lu ve metabolik sendromlu kadınlarda PCOS'lu fakat metabolik sendromu olmayan kadınlara göre daha yüksek serbest testosteron düzeyleri, daha düşük SHBG düzeyleri belirlenmiştir (61). PCOS'lu ergenlerin de yaklaşık %30'u metabolik sendrom gelişimi açısından risk altında bulunmakta ve bu durum istenmeyen sağlık sorunlarıyla bağlantılı görünmektedir (6).

PCOS'lu obez kadınlarda aterosjenik lipid profili izlenmektedir; en sık rastlanan anormallikler düşük HDL, yüksek LDL ve trigliserit düzeyleridir (64,65). Dislipidemi, PCOS'ta insülin direnci ve aşırı androjen gibi çevresel faktörler aracılığıyla da ortaya çıktığından multifaktöriyel özellik göstermektedir (58). Adet görmeyen ve hiperandrojenizm bulgusu olmayan 31 kadından oluşan bir kontrol grubu ile yapılan çalışmada; PCOS grubunda dislipidemi görülme sıklığının kontrol grubundan iki kat fazla olduğu görülmüştür, bu da kardiyovasküler komplikasyon geliştirme riskini arttırmaktadır (58).

#### 4.2.5.4. Üreme ve Gebelik Sorunları

PCOS, anovulasyonun ve kadınlardaki infertilitenin en yaygın nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (33). PCOS hastalarında görülen fertilité azalmasının sadece anovulasyona bağlı olmadığı; birlikte seyreden oosit ve/veya embriyo kalitesinde azalma, endometrial gelişim kusurları ve implantasyon anomalilerinin bununla ilgili olduğu düşünülmektedir (66). Kadınlarda PCOS, LH hipersekresyonu ve hiperandrojenizm sonucunda akne ve hirsutizm görülmesi dışında, disfonksiyonel foliküler matürasyon ve yetersiz ovulasyon sebebiyle fertilitéde azalma meydana gelmesiyle de karşımıza çıkmaktadır (67).

PCOS tanısı olan infertil kadınların başarılı bir şekilde gebe kalabilmeleri için çoğu zaman yardımcı üreme teknikleri gerekmektedir. Obez ve infertil olan PCOS'lu kadınlarda beslenme ve hayat tarzı değişikliklerinin ve kilo kaybedilmesinin, bu hastalarda gebe kalma olasılığının artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (6).

Yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılan çalışmaların birinde, PCOS'lu kadınlarda normal döngüye sahip olan kadınlara göre fertilizasyon ve normal embriyo geliştirme olasılığının daha düşük olduğu saptanmıştır (68). İlk veriler PCOS'ta bulunan yumurtalık foliküllerinin büyük kısmının atrezik olduğu düşündürmüştür; ancak, daha sonraki çalışmalar PCOS foliküllerinin steroidogenezis kapasitesini koruduğunu, canlı ve fonksiyonel olduğunu göstermiştir (69). Birçok veri, PCOS'lu kadınlardan elde edilen oositlerin gelişim potansiyelinin normal olduğunu göstermektedir; anovulasyon sorunu olan PCOS'lu kadınlarda ovulasyonu yeniden sağlamak için uygun tedavi yöntemleri uygulandığında gebelik sağlanabilmektedir (5).

Gebe PCOS'lu kadınlarda da, perinatal dönemde yüksek komplikasyon riski olduğu bilinmektedir (6). Bu kadınların düşük, gestasyonel diyabetes mellitus (DM), gebeliğe bağlı hipertansiyon (PIH), preeklampsi (PE) gibi riskler taşıdıkları görülmektedir (6,28). Ayrıca, PCOS'lu kadınlardan doğan bebeklerin yenidoğan döneminde bakım ünitelerine daha çok ihtiyaç duydukları da gösterilmiştir (70).

#### **4.2.5.5. Menapoz**

Perimenapoz ve postmenapoz dönemlerinde görülen PCOS'un derecesi ve kapsamı hakkındaki bilgiler sınırlıdır (6). Premenapozal ve postmenapozal PCOS'lu hastalar ile kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalara göre, yumurtalıktan anormal androjen sekresyonu ve bozulmuş glikoz toleransının PCOS'un her iki grubunda da aynı olduğu; PCOS'lu kadınların yaşın ilerlemesiyle beraber daha fazla sağlık sorununa maruz kaldıkları görülmüştür, PCOS'lu kadınlarda postmenapozal dönemde de süregiden sağlık sorunları saptanmıştır (71). Ayrıca PCOS'lu kadınlarda yumurtalıktan ve adrenal bezlerden salınan androjen seviyelerinde artışa, FSH seviyelerinde de düşmelere rastlanmıştır (72,73).

#### **4.2.5.6. Kanser Riski**

PCOS'lu kadınlarda anovulasyon ve yüksek östrojen maruziyeti nedeniyle endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski de artmıştır (74,75). Bir çalışmada endometriyal kanser riskinin PCOS'lu kadınlarda dört kat arttığı saptanmıştır (76).

#### **4.2.5.7. Obstrüktif Uyku Apnesi (OSA)**

Obstrüktif uyku apnesi (OSA), üst solunum yollarındaki obstrüksiyona bağlı olarak hipoksiyle ve uyku kalitesinin düşmesine neden olan kronik uyku rahatsızlığı ile karakterizedir (6). Premenapozal dönemdeki PCOS'lu kadınların OSA geliştirme riskinin de olmayanlara göre 30 kat arttığı, semptomatik (gündüz uyku hali gibi) OSA olma ihtimallerinin ise anlamlı bir şekilde yükseldiği belirlenmiştir (6).

#### **4.2.5.8. Psikiyatrik Sorunlar**

PCOS'un fiziksel etkilerinin yanı sıra ruhsal etkileri de mevcuttur. PCOS'lu kadınların depresyon için bir risk grubu oluşturdukları belirlenmiştir (6). Başka bir kohort çalışmasında ise PCOS'lu 72 kadın hastanın %58'inde en az bir psikolojik soruna rastlanmış, bu sorunların %78'inin ruhsal bozukluk, %26'sının majör depresyon ve %11'inin bipolar bozukluk şeklinde dağılım gösterdiği belirlenmiştir (77). Bu psikolojik sorunların nedeni tam bilinmemekle birlikte PCOS'a eşlik eden bazı klinik tablolarla (örn. Hirsutizm, akne, obezite, infertilite) bağlantılı olabileceği düşünülebilir (6).

#### **4.2.6. Polikistik Over Sendromunda Tedavi Süreci**

Hastanın durumuna göre farklı şekillerde tedavi uygulamaları yapmak gerekebilir; bu hastalarda tedavi takibi önemlidir, takipler klinik ziyaretlerle, telefon bağlantıları vasıtası ile gerçekleştirilebilmektedir. Ayrıca bu kadınlarda kilo vermenin desteklenmesi de fazla kilonun katkıda bulunabileceği insülin direnci ve buna bağlı androjenik semptomların engellenmesi açısından tercih edilmektedir (6). Özellikle metabolik sendrom bulguları olan kadınlar için kilo vermek daha çok önem kazanır; amaç lipid düzeylerini ve insülin direncini düşürmek, diğer kardiyovasküler olayların riskini azaltmaktır. Ayrıca az bir kilo kaybı dahi menstrüel döngünün yeniden başlamasına ve fertilitate sorununun ortadan kalkmasına katkıda bulunabilir (6). Kilo kaybettirme dışında PCOS'lu kadınlarda metformin gibi insülin duyarlılığını arttıran ve/veya statinler gibi lipit seviyelerini düşüren ajanlar da kullanılabilir (9,33).

PCOS'ta androjen yüksekliğine bağlı semptomları ve bulguları tedavi ederken; doğum kontrol hapları, antiandrojenik ilaçlar, topikal tedaviler veya kombinasyon tedavileri de kullanılabilir. Gebe kalma beklentisi olmayan kadınlarda düşük doz oral kontraseptif, daha düşük dozla androjen kullanmak LH sekresyonu üzerinde negatif geri besleme etkisi yaratarak hirsutizmi azaltabilir (6).

PCOS hastası olan kadınları ve kronik anovulasyon şikayeti olanları endometriyal hiperplazi açısından değerlendirmek gerekebilir (6). İnfertil olan PCOS hastaları ise gebe kalabilmek için üreme endokrinoloji uzmanlarına sevk edilmelidir; bu infertil hastalarda da kilo kaybı teşviğiyle beraber ovulasyonu stimüle eden tedaviler kullanılabilir (6).

#### **4.2.7. Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi Amacıyla Kullanılan Parametreler**

##### **4.2.7.1. Hipotalamus ve Hipofiz Hormonları**

Yumurtalık fonksiyonlarının hipotalamohipofizer eksen hormonlarınca kontrol edildiği bilinmektedir. Hipotalamus hormonlarından Gonadotropin Salgılatıcı Hormonun (GnRH) uyarımıyla ön hipofizden Folikül stimüle edici hormon (FSH) ve Lütinize edici hormon (LH)'ın sentezi ve salgılanması gerçekleştirilir (78) (**Şekil 4.4**). Bilindiği gibi normal koşullarda FSH, hipofizden salınarak foliküllerin uyarılmasını ve östrojen sentezini arttırmalarını sağlarken, yükselmekte olan östrojen de negatif geri-besleme yoluyla FSH salınımını azaltmaya çalışmaktadır (5). LH ve FSH aynı gonadotrop hücreler tarafından sentezlenmesine rağmen, konsantrasyonları menstrüel siklus boyunca birbirine uymayan değişiklikler göstermektedir (78) (**Şekil 4.4**). Östrojenin asiklik salınması LH salınımında pozitif, FSH salınımında negatif geri beslemeye yol açarak, dolaşımdaki LH/FSH oranının artışına neden olmaktadır (43). FSH erken foliküler fazda folikülün büyümesi ve yaşamını devam ettirmesinde önemli bir rol oynarken, LH ise geç foliküler fazda etkinliğini göstermektedir (2,43).

##### **4.2.7.2. Androjenler ve İlişkili Parametreler:**

Kadınlardaki androjen kaynaklarını 3 bölüme ayırabiliriz (5): 1- yumurtalıklar; 2- böbrek üstü bezleri, 3- ekstra-splanknik, salgı bezi yapısında olmayan periferik bölme ve alanlar (örn, deri).

Yumurtalıklar ve böbreküstü bezleri androjen salgılarının kaynağıyken, periferel bölümler oluşturulmuş androjenlerin dönüşümünden sorumludur. Dolaşımdaki testosteron düzeyinin % 75'inin yumurtalık kaynaklı olması, testosteron sentezinde yumurtalıkların daha çok etkin olduğunu düşündürmüştür (36). Yumurtalıklar tarafından üretilen başlıca androjen, teka-stroma hücrelerinden her gün 0,1 mg olarak salgılanan testosterondur (6). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, testosteronun normal preantral ve antral folikül sayısını artırdığı gösterilmiştir (79). Testosteron, kadınlarda biyolojik olarak aktif olan en önemli androjenlerden biridir (77). Dolaşımdaki testosteronun yaklaşık %85'i karaciğerde üretilen seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG)'e sıkıca bağlıdır ve bu kısım biyolojik olarak aktif değildir, kalanınsa %10-15'i albumine gevşek olarak bağlıdır, %2'den azı ise bağlanmamış (serbest testosteron) halde bulunmaktadır (6,43). Bu nedenle testosteron serumda serbest testosteron, total testosteron (inaktif form) ve SHBG'ye bağlı olmayan (aktif albumin bağlı testosteron) olmak üzere üç şekilde bulunabilmektedir; bunlardan serbest testosteron ve albumin-bağlı testosteron formları biyolojik olarak aktiftir (6). SHBG de seks steroidlerinin en önemli biyolojik belirleyicisi konumundadır (77). PCOS'lu kadınlarda azalmış bazal SHBG konsantrasyonu görülürken, özellikle abdominal fenotipli obez PCOS'lu kadınlarda SHBG konsantrasyonunda daha belirgin azalmalar tespit edilmiştir (80).

Biyoaktif testosteron, testosteronun bağlanmamış fraksiyonundan (serbest testosteron), total testosteron ise albumin-bağlı testosterondan oluşmaktadır (77). Testosteron ve/veya serbest testosteron yumurtalık kaynaklı hiperandrojenizmi belirlemek için kullanılabilir (36).

Ayrıca yumurtalıklar androstenedion ve dehidroepiandrosteron (DHEA) hormonlarını da üretmektedir (6). Genellikle, androstenedion ve testosteron over androjen salgısının; dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S) ise adrenal salgının en iyi belirteci konumundadır (15). Adrenal bezler, büyük miktarda salgıladıkları DHEA-S'in yanı sıra androstenedion ve DHEA da salgılamaktadırlar (6). Normal adrenal bezler tarafından üretilen testosteron ise yok denecek kadar azdır (81).

Androstenedion ve DHEA'nın androjenik aktivitesi neredeyse yoktur, ancak dokular tarafından biyolojik olarak aktif testostere dönüştürülebilirler; androstenedionun ancak yaklaşık %5'i, DHEA'nınsa daha az bir kısmı aktif hale dönüştürülmektedir (6). Bu nedenle, testosteronun anormal artışları genellikle yumurtalık kaynaklıdır (81). Kadınlardaki DHEA-

S artışının temel kaynağı ise bu hormonun %95'ini üreten adrenal bezlerdir (6). Bununla beraber yumurtalıklarda üretilen DHEA da periferel dokularda DHEA-S'e dönüştürülebilmektedir (81).

#### **4.2.7.3. İnsülin ve İlişkili Parametreler**

Omurgalılarıdaki insülin hormonunun tek kaynağı pankreatik beta hücreleridir; dokularda, adipositlerde ve iskelet ve kalp kasında glikoz alımını ve kullanımını uyararak, glikoz homeostazının düzenlenmesinde rol oynar (82). Kandaki insülin düzeyi 6,0-7,46 uU/mL değerleri arasında değişkendir (83). İnsülin direnci, ortamda bulunan insüline yeterince yanıt verilememesi durumudur (82). İnsülin direncinde dokuların insülin aktivitesine yanıt verme yeteneğinin azalması nedeniyle bu durumu telafi etmek için pankreas daha fazla insülin salgılar, bundan dolayı insülin direnci görülen kişilerde yüksek plazma insülin düzeyleri de izlenmektedir (84). Hiperinsülineminin yumurtalık folikül gelişiminin bozulmasına katkıda bulunuyor olabileceği düşünülmektedir (29).

##### **4.2.7.3.1. İnsülin Direnci Homeostatis Model Değerlendirmesi (HOMA-IR)**

İnsülin direncini belirlemek için uygulanan çeşitli yöntemler vardır; bunlardan biri olan insülin direnci homeostatis model değerlendirmesidir(HOMA-IR) (58). İnsülin direnci homeostatis model değerlendirme (HOMA-IR) endeksi formülü şöyledir (85):

$$\text{HOMA-IR} = \text{açlık plazma insülini } (\mu\text{U/mL}) \times \text{açlık serum glikozu } (\text{mg/dL}) / 405$$

#### **4.2.7.4. Lipid Ölçümleri**

Dislipidemi kandaki lipid düzeylerinin beklenen değerlerde olmaması durumudur, PCOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen bir metabolik anormalliktir (86). PCOS'ta genellikle yüksek trigliserid, total kolesterol, ve düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) düzeyleri ve düşük HDL-kolesterol (HDL-C) ile seyreden dislipidemi durumlarına rastlanır (44). Lipit metabolizması yüksek dinamik ve tokluk durumu gibi çok sayıda faktörlere bağlıdır (87). Bu faktörlerden biri olan obezite ile birlikte gelişim gösteren tipik dislipidemide; trigliseritte (TG) artış, HDL-kolesterol (HDL-C)'de azalma, LDL-kolesterolde (LDL-C) artış izlenir (87). Lipid anormallikleri PCOS'lu hastaların % 65-81'ini etkilerken; yüksek lipid düzeyi artan insülin direnci ile birlikte seyretmektedir (64). Yapılan birçok çalışmada, PCOS'lu kadınların yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeylerinin oluşturduğu lipid profiline sahip oldukları görülmüştür (63).

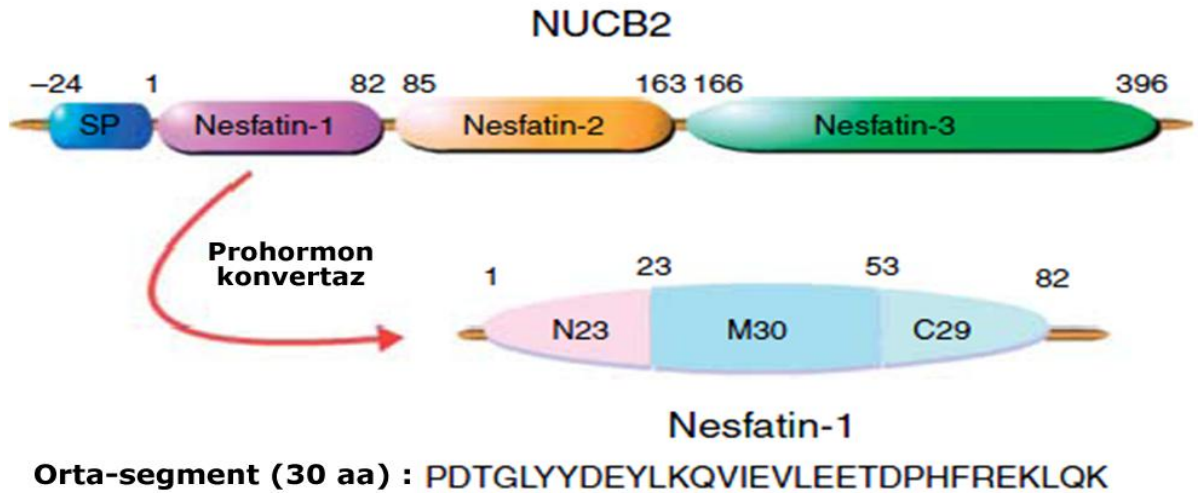
#### 4.2.7.5. Bel/Kalça Oranı:

Bel-kalça oranı (WHR) bir kişinin obez olup olmadığını belirlemenin başka bir yoludur, kilonun, vücudun hangi bölgesine alındığı da oldukça önemlidir; bel etrafına alınan kiloya “android tipte kilo alımı” denirken, daha çok kalça bölgesine kilo alınımına jineoid tipte kilo alımı” denmektedir; bel-kalça oranı, bel çevresi kalça çevresine bölünerek hesaplanır (88). Kadınlarda obezitenin jineoid tipine daha sık rastlanmaktadır, genellikle yağ dağılımının kalça ve uyluk üzerinde daha yaygın olarak görülmektedir (88). Android tipte kilo alımının insülin direnci ve metabolik sendromla daha fazla ilişkili olduğu düşünülmektedir (11,43,89). WHR değeri aşırı jinekoid dağılımda yaklaşık 0,5 iken, android kilo alımında 1,0’dır. WHR’ye göre, 0,76-0,80 arası bireyler normal kilolu, 0,81-0,86 arası hafif kilolu, 0,86 üzerinde ise aşırı obez olarak kabul edilir (88).

### 4.3. NESFATİN-1

#### 4.3.1. Nesfatin-1’in Ekspresyonu ve Yapısı

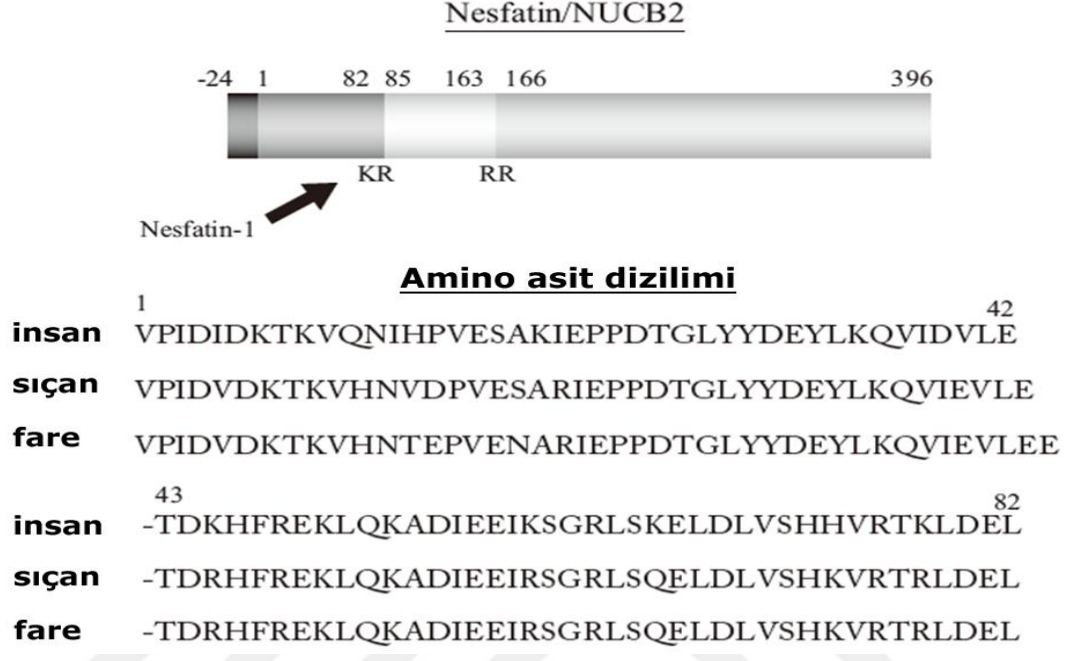
Nesfatin-1, ilk olarak 2006 yılında Oh-I ve ark. tarafından ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır, Bu yeni belirlenmiş hormon, nükleobindin-2 (NUCB2) öncül proteininden türemiş, 9,8 kDa molekül ağırlığına sahip 82 aminoasitlik bir peptit yapısındadır (90,91). NUCB2 prohormonu proteolitik işleme esnasında, konvertazlar tarafından birkaç parçaya bölünür; N-terminal parçası, nesfatin-1’i (1-82) oluştururken, C-terminal parçası ise nesfatin-2 (85-161) ve nesfatin-3’e (166-396) öncüllük eder (90) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6: NUCB2 proteinin yapısı ve nesfatin-1'in oluşumu (92)



Üçyüz doksan altı aminoasitten oluşan NUCB2 öncül proteininin dizilimi gelişmiş memeli türlerinde önemli ölçüde korunmuştur; **Şekil 4.7**'de bu öncül proteinden ayrılmış olan nesfatin-1'in kemirgenler ve insanlar arasındaki dizilim benzerlikleri gösterilmektedir (90,93). Nesfatin-1'in gıda alımı üzerinde inhibitör etki gösterdiği düşünülmektedir (93).



**Şekil 4.7:** Nesfatin-1'in moleküler yapısı; insan, sıçan ve farelerde nesfatin-1 aminoasit dizilimlerinin karşılaştırmaları (94).

#### 4.3.2. Nesfatin-1'in Sentezi ve Salınımı:

Kemirgenler üzerinde yapılan RNA ve protein düzeyindeki çeşitli çalışmalarla nesfatin-1'in beyindeki dağılımı belirlenerek, bunun leptinden-bağımsız mekanizmalar aracılığıyla çalışan yeni bir tokluk molekülü olduğu vurgulanmıştır (90). Ratlarda ve farelerde nesfatin-1'in, limbik, kortikal, pontin, insular korteks gibi stres ve otonomik yanıtlarda görev alan medüller nükleuslarda, santral amigdaloïd nükleusta, dorsomedial hipotalamik nükleusta, tuberal hipotalamik alanda, periventriküler nükleusta, Edinger-Westphal nükleusta, lokus coeruleusta, medüller raphe nükleuslarında, ventrolateral medullada, beyincikte, soliter sistem nükleusunda, sinir vagus dorsal motor nükleusta ve pregangliyonik sempatik ve parasempatik spinal kord nöronlarında da yerleşik olduğu; sadece hücre sitoplazmasında ve proksimal bölgelerinde rastlanırken, akson terminallerinde ise bulunmadığı belirlenmiştir (95,96).

Nesfatin-1'in merkezi sinir sistemi içindeki geniş dağılımı dışında kemirgenlerde ve bazı balıklarda pankreas, testis, yağ dokusu, hipofiz bezi, mide gibi çeşitli organlarda da bulunabildiği saptanmıştır (90).

Hipotalamus ve hipofizde nesfatin-1 varlığı, hipofizer hormon salgılanmasında nesfatin-1'in düzenleyici bir rol üstlenebileceğini düşündürmektedir (97). Buna göre, nesfatin-1'in limbik sistemde, hipotalamusta, pons ve medüller nükleusta geniş dağılım göstermesi; gıda alımı ile ilgili düzenleyici görevler üstlendiğini akla getirmektedir; beslenme davranışlarının yanı sıra visseral fonksiyonlar, uyku, duyu ve ağrı otonomik kontrollerinde ve nöroendokrin düzenlemede etkili olabileceği belirtilmiştir (93). Yapılan çalışmalarda, ratlardaki arkuat nöronlara nesfatin-1 uygulandığında immüno-reaktif nöronlarının çevresinde bulunan NPY-pozitif nöronların hiperpolarize olduğu gözlemlenmiştir, bu da nesfatin-1'in NPY sinyal yolağı gibi oroksijenik mekanizmaları baskıladığı yönünde yorumlanmaktadır (98,99).

#### **4.3.3. Nesfatin-1'in Görevleri**

Nesfatin-1'in biyolojik aktivitesi ilk olarak sıçanlarda belirlenmiş, karanlık faz gıda alımını düşürerek kilo alımını azalttığı saptanmıştır (90,93,97). Nesfatin-1'in beslenme üzerindeki etkilerini paraventriküler nükleus (PVN), supraoptik nükleus (SON), yan hipotalamik alan, arkuat nükleus ve hipotalamik nükleus aracılığıyla gerçekleştirdiği düşünülmektedir; kemirgenlerde ve balıklarda üçüncü beyin ventrikülü içine nesfatin-1 enjeksiyonundan sonra yağ birikiminde ve karanlık faz gıda alımında azalma görülerek vücut ağırlığında olabilecek artışları engellediği belirtilmiştir (90,91,100). Farelerde nesfatin-1'in anoreksijenik etkisini; karanlık fazda yapılan beyin ventrikül enjeksiyonunun ilk 4 saatinde yeme miktarını azaltarak doymayı kolaylaştırma yoluyla ve yeme aralıklarını arttırıp yeme sıklığını azaltarak gerçekleştirdiği; uzun süre nesfatin-1'in uygulanmasının da kilo kaybına sebep olduğu belirlenmiştir (91,101).

Ayrıca nesfatin-1 enjeksiyonunun sıçanlarda daha az su tüketimine neden olduğu da saptanmıştır, bu da nesfatin-1'in sıvı ve elektrolit dengesinde rol oynayabileceği düşüncesine yol açmıştır (84).

Bunun dışında, nesfatin-1'in, gıda alımıyla ilgili beyinde yer alan çoğu peptit gibi, gastrointestinal motor fonksiyonlar üzerine de etkin olduğu belirlenmiştir (101,102). Ratlarda gastrik boşalmayı geciktirdiği, farelerde ise gastro-duodenal hareketi baskıladığı

belirlenmiştir, bunun da doygunluk hissinin sağlanmasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (101). Böylece, gecikmiş mide boşalmasına neden olan mekanizmaların, merkezi nesfatin-1 tarafından uyarıldığına odaklanılmıştır (93).

Nesfatin-1'in gıda alımını azaltan bir düzenleyici olduğunu destekleyen bulgular şu şekilde özetlenebilir (36,90,94,95,99,103).

- Nesfatin-1'in mRNA/protein düzeyinde en bol bulunduğu bölgeler gıda alımı ve metabolizma düzenlenmesinde görev aldığı bilinen hipotalamik nukleus ve beyin sapı alanlarıdır.
- Kolesistokinin veya  $\alpha$ -MSH gibi gıda alımı baskılayıcı diğer maddelerin artışı NUCB2 mRNA ekspresyonunu arttırarak ve/veya hipotalamus ve beyin sapındaki nesfatin-1-immunopozitif nöronları aktive ederek etkinlik göstermektedir.
- Hipotalamik PVN ve SON'daki nesfatin-1'in mRNA ve protein düzeyindeki ekspresyonlarının kısa süreli veya kronik yetersiz beslenme sonrası enerji değişikliklerinden etkilendiği belirlenmiştir.

Nesfatin-1'in etkinlik gösterdiği reseptör ise henüz kesin olarak belirlenememiştir, bu nedenle aktivitesini hangi hücrel mekanizma ile gösterdiği de henüz tam olarak açıklanamamıştır (90). Beyinde nesfatin-1'in anoreksijenik aktivitesini leptinden-bağımsız yollar aracılığıyla; gıda alımını düzenleyen birçok hipotalamik, medüller ve nöral mekanizmalarla gerçekleştirdiği düşünülmektedir (91,101). Aday mekanizmalardan biri CRF-reseptör-2 (CRF<sub>2</sub>) sinyal sistemi aktivasyonudur (90). Hayvan deneylerinde CRF<sub>2</sub> antagonisti astressin<sub>2</sub>-B'nin lateral beyin ventrikülü içine enjeksiyonu gıda alımında azalmayı bloke ederken, aynı bölgeye enjekte edilen nesfatin-1 ise gıda alımını azaltmaktadır (101). Ayrıca, nesfatin-1 ve CRF santral olarak enjekte edildiğinde birbirini taklit eden korku, endişe, sempatik aktivasyon, hipertansiyon ve gastrik boşaltmada gecikme gibi benzer davranış yanıtlarının ortaya çıktığı da gösterilmiştir (96, 101, 104,105). Nesfatin-1'in, 3. ventrikülün içine enjeksiyonu sonucunda HPA aksının uyarıldığı, plazmadaki ACTH ve kortikosteron düzeylerinin arttığı ve bu etkinin muhtemelen PVN'deki CRF nöronlarının aktive edilmesiyle gerçekleştiği belirlenmiştir (106). Fakat nesfatin-1 reseptörü hakkında yeterince bilgi olmadığından, nesfatin-1'in hücre düzeyindeki anoreksijenik etkisinin mekanizmaları da henüz yeterince açıklanamamıştır.

Farelerde yapılan çalışmalarda dolaşımdaki nesfatin-1'in tıpkı gıda alımını etkileyen diğer barsak hormonları gibi kan-beyin bariyerini çift yönlü bir şekilde geçebildiği ve yağ dokusunun miktarında meydana gelen değişiklikler ile düzenlenebildiği gösterilmiştir (107,108,109). Benzer bir sürecin insanlarda da görüldüğüne, hem zayıf hem de obez bireylerde plazma nesfatin-1 ve beyin omurilik sıvısı nesfatin-1 seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğuna dair bulgular vardır (107).

Nesfatin-1 çalışmalarının çoğunda, nesfatin-1'in santral enjeksiyonunun iştah üzerindeki etkileri de araştırılmıştır (90). Stengel ve ark. tarafından yapılan çalışmada gastrik endokrin hücrelerde NUCB2 mRNA bulunmasına rağmen, nesfatin-1'in periferik kaynaklı olduğunu desteklemesine rağmen periferik verilerle ilgili bilgiler henüz sınırlı ve değişkendir (90,110). Sıçan gastrik mukozada nesfatin immünreaktivitesi tanımlanması, nesfatin'in gastrointestinal fonksiyonlar üzerinde etkin olduğunu desteklemektedir (110). Gastrik vagusun açlık durumunda mideden üretilen ghrelin'in ana yolağı olarak faaliyet gösterdiği, çoğunlukla nesfatin immünreaktivite hücrelerinde ghrelin ko-ekspresyonu şeklindedir (110,111).

Periferde, nesfatin-1, glikoz-bağımlı insulintropik aktivitesini pankreatik adacıklardaki  $\beta$ -hücreleri üzerinde göstermesine rağmen buradaki nesfatin-1'in hücre içi yerleşiminin insülin ile aynı olmadığı görülmüştür (90). Kemirgen ve insan endokrin pankreasında, nesfatin-1'in, insülin pozitif  $\beta$ -hücrelerinde bulunduğu fakat insülininden farklı birsubsellüler sitoplazmik yerleşimde olduğu belirlenmiştir (93). Nesfatin-1'in hipofiz, mide ve pankreastaki hücresel dağılımı; bu hormonun, gıda alımı, ghrelin ile uyumlu glisemik kontrol ve insülin düzenlenmesinde etkili olabileceğini düşündürmektedir (93).

#### **4.3.3.1. Nesfatin-1 ve Glikoz Metabolizması**

Nesfatin-1'in insan ve kemirgenlerin insülin içeren pankreas  $\beta$ -hücrelerinde bulunduğu belirlenmesi glikoz regülasyonunda rol oynadığını akla getirmektedir (90,100). Farelerde yapılan çalışmalarda nesfatin-1'in pankreas  $\beta$  hücrelerindeki L-tipi kanallardan Ca alımını sağlayarak glikoz bağımlı insülin salınımını artırdığı gösterilmiştir; bu bulgular; nesfatin-1'in sıçanlardan ve farelerden izole edilen adacık hücrelerinde glikoz-bağımlı insülin salınımını ve preproinsülinin mRNA ekspresyonunu uyardığını desteklemektedir (83). Nitekim, hiperglisemik ve normoglisemik farelerde yapılan çalışmalarda damar içi nesfatin-1 enjeksiyonu sonucunda kan glikoz düzeylerinde düşme

gözlendiği, yalnız santral yollarla enjeksiyonu sonucunda ise bu etkinin ortaya çıkmadığı görölmüştür; bu da nesfatin-1'in doğrudan glikoz-bağımlı insülinotropik etkisini akla getirmiştir (90).

#### **4.3.4. Nesfatin-1 ve Gonadal Fonksiyonlar**

Hipotalamik tokluk peptidlerinin; enerji dengesi, obezite, glikoz metabolizması ve gonadal fonksiyonlar üzerine etkin olması, bu peptitlerin aynı zamanda normal ve patolojik yumurtalıklarda da düzenleyici rolünün olduğunu düşündürmüştür (100).

Tüm omurgalılarda ön hipofiz hücre fonksiyonları hipotalamik nöroendokrin faktörlerin kontrolü altındadır. Hipofizin ön lobunda gonadotrop denilen özelleşmiş hücre gruplarından LH ve FSH hormonlarının sentezi yapılmaktadır. Kadınlarda LH, cinsiyet steroidlerinin üretiminde ve ovulasyonda mevsimsel gonadal büyümei düzenlemektedir (97). Balıklarda LH salgılanması doğrudan uyarıcılar ve gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) ve dopamin varyantlarının inhibitör aktivitesi tarafından düzenlenmektedir (97). Ayrıca, balıklarda nöropeptid Y, leptin ve ghrelin, kolesistokinin gibi metabolik hormonların LH salgısını değiştirdiğini gösterilmiştir; tüm bu bilgiler üreme ve metabolizma fizyolojisini düzenlenmesinde beyin ve hipofiz kaynaklı faktörlerin aktivitesi ve etkileşimi söz konusu olduğuna işaret etmektedir (97). Balıklarda yapılan bir çalışmada, nesfatin-1'in hipotalamo-hipofizer eksende bulunduğu; beyin, hipofiz ve yumurtalıkları düzenleyerek balık üreme fizyolojisini etkilediği düşüncesini desteklemiştir (97). Başka bir çalışmada ise nesfatin-1'in, dişi sıçanlarda normal puberte sürecini başlatmada önemli bir rol oynadığı, düşük nesfatin-1 düzeylerinin gecikmiş puberte ile ilgili olduğu tespit edilmiştir (112).

Elimizdeki bu veriler, nesfatin-1'in rolünün geniş çaplı ve önemli olduğunu, bunun da yeni araştırma alanları açtığını desteklemektedir (90). Reseptörün yapısı ve NUCB2'nin nesfatinle etkileşimi hakkında hala cevaplanmamış birçok soruya yanıt bulunması beklenmektedir (90).

## 5. MATERYAL VE YÖNTEM

### 5.1. HASTA ÖRNEKLERİNİN TOPLANMASI

Çalışma grupları, İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran kişiler arasından seçilerek oluşturulmuştur. Kontrol grubuna 18-45 yaş arasında, hiçbir ilaç kullanmayan, biyokimyasal göstergeleri normal sınırlar içinde olan sağlıklı 35 kadın ve hasta grubuna ise yine 18-45 yaş arasında olan, hiçbir ilaç kullanmayan 55 PCOS'lu kadın hasta dahil edilmiştir.

Çalışma prospektif hasta-kontrol çalışması olarak oluşturulmuştur. Çalışmaya katılan tüm hastalardan, Helsinki Bildirgesi (1975) ile belirlenmiş bilgilendirilmiş gönüllü onayı alınmıştır.

PCOS tanısı, 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Konsensus Seminer Grubu kriterlerine uygun olarak; oligomenore-amenore, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulgusu ve transabdominal, transvajinal veya transrektal ultrasonografide polikistik yumurtalıklar (yumurtalıkta çapı 2-9 mm olan 12 veya daha fazla folikül bulunması) bulgularından en az ikisinin varlığı durumunda gerçekleştirildi (12).

Klinik hiperandrojenizm, Ferriman-Gallwey skorununun  $>8$  olması şeklinde tanımlandı (113). Ferriman-Gallwey(F-G) metodu hiperandrojenizm değerlendirilmesi için standardize edilmiştir, 9 vücut bölgesinde terminal kıl bulgusuna dayanan klinik bir skorlama sistemidir. F-G skorunun 8'den büyük olması durumu hirsutizm tanısı olarak kabul edildi.

Kontrol grubu, herhangi bir adet düzensizliği ve hiperandojenizmin klinik veya biyokimyasal bulguları olmayan hastalardan oluşturuldu. Hasta ve kontrol gruplarına diabetes mellitus, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon, tiroid hastalıkları, kronik böbrek yetmezliği, malignite, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi ve gastrointestinal malabsorbif hastalıklar gibi sistemik hastalıkları olan kişiler dahil edilmedi. Hasta veya kontrol gruplarından hiç kimsenin, çalışmanın en az 3 ay öncesinden itibaren oral kontraseptif, glukokortikoid, lipid düşürücü ilaç, antidiyabetik, antiandrojenik, anti-hipertansif veya ovulasyon-indükleyici ajanlar da dahil olmak üzere herhangi bir ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Tüm hastalara fizik muayene ve uygun laboratuvar testleri yapıldı; ağırlık, boy, bel ve kalça çevreleri ölçüldü. Vücut kitle indeksi (BMI) vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı ( $\text{kg/m}^2$ ). Bel çevresi göbek deliği seviyesinde belin en küçük çevresi olarak cm cinsinden elde edildi. Kalça çevresi kalça seviyesinde kalçanın geniş çevresi olarak elde edildi. Bel-kalça oranı (WHR), kalça çevresinin bel çevresine bölünmesi ile elde edildi. Serum örnekleri tüm çalışma grubundan erken foliküler fazda menstrüel döngünün 3-4. günlerinde bir gece açlık sonrasında alındı. Açlık kan şekeri (AKŞ), insülin, yüksek -yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük -yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserit (TG), lüteinize hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH), dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S), serbest testosteron (F.Test), seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyleri ölçüldü.

Her hastadan biri EDTA'lı 3 tüpe 5'er mL (15 ml) kan alınarak rutin biyokimyasal parametrelerin tayinleri için Avrupa Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'na gönderildi; birer tüp ise 600xg'de 10 dk santrifüj edildikten sonra serum kısımları ayrılarak eppendorf tüplere aktarıldı ve deneysel çalışmalar yapılana kadar  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı.

## **5.2. KULLANILAN MALZEME VE KİMYASALLAR**

Balon joje (1000 ml)

Dereceli cam pipet (Exacta Cruz, sc-20028; 10 ml)

Distile su

Ependorf (TreffLab; 500 uL)

Kurutma kağıdı

Parafilm

Pipet ucu (Axygen; 200  $\mu\text{l}$ , 1000  $\mu\text{l}$ )

Puar (Isolab; 10 ml)

Nesfatin-1 ELISA Kit (Cloud-Clone Corp., USCN, USA; Lot:L130704130; Lot:L131008039).

### 5.2.1. Kullanılan Cihazlar

Buzdolabı (Vestel Derin dondurucu; Ft 145)

Çoklu pipet (Gilson; 200 µl, 1000 µl )

ELISA Plate Okuyucu (Medispec, ESR 200)

Etüv (Sanyo, MCO-18AIC)

Otomatik pipet (Thermo Scientific; 200 µl, 1000 µl)

Santrifüj (Elektro mag, M19)

Vorteks (Termolyne, 37600)

## 5.3. NESFATİN-1 ÖLÇÜMÜ

Çalışmamızda Nesfatin-1 ELISA Kit kullanıldı. Nesfatin-1 Kiti, *in vitro* koşullarda yarışmalı inhibisyon enzim immünassay yöntemine dayanarak insan serumunda nesfatin-1 konsantrasyonunun kantitatif ölçümünün yapılmasını sağlar.

Alınan kanlarda FSH, LH, İnsülin, serbest testosteron, DHEA-S, SHBG elektrokemilüminesans immunolojik test yöntemiyle Modularanalytics E170 Cobas ® (Roche, Almanya) cihazında ölçüldü; AKŞ, TRİG, HDL, LDL ölçümleri ise enzimatik kalorimetrik test yöntemi ile (Roche Diagnostics GmbH, Roche-Hitachi 717-902, Almanya) çalışıldı.

### 5.3.1. Nesfatin-1 Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit İçeriği

- Ön kaplamalı, kullanıma hazır 96-kuyucuklu plate(1 adet)
- Standart (2 adet)
- Reaktif A (1x 120 µl)
- Reaktif B (1x 120 µl)
- TMB Substrat (1x 9 µl)
- Yıkama Solüsyonu (1x 20 µl)
- Plate kapağı (96 kuyucuk için) (4 adet)
- Standart Sulandırıcı (1x 20 µl)
- Assay Sulandırıcı A (1x 12 µl)



- Assay Sulandırıcı B (1X 12 µl)
- Stop Solüsyonu (1X 6 µl)

### 5.3.2. Nesfatin-1 ELISA Metot Uygulaması

Standart, Reaktif A ve B, 96-kuyucuklu plate -20°C’de; kitin diğer bileşenler ise 4°C’de muhafaza edildi. Kullanımdan önce kitin tüm bileşenleri oda sıcaklığına alındı. Standart, Reaktif A ve Reaktif B dikkatlice sulandırılarak kristaller çözünene kadar yavaşça karıştırıldı. Standart, 1 ml ile standart çözeltisiyle sulandırıldı. Oda sıcaklığında 10 dk bekletilerek yavaşça sallandı. Bu stok solüsyonda standartın konsantrasyonu 50,000 pg/ml idi. 0,6 ml standart dilüsyon içeren 5 tüp dilüsyon serisi hazırlanarak ilk tüpe 300 µl ilave edildi ve her seferinde iyice karıştırılıp bir sonraki tüpe aktarılarak sıralı seyreltme yapıldı. Sırasıyla ependorflarda 16,666,7 pg/ml, 5,555,6 pg/ml, 1,851,9 pg/ml, 617,3 pg/ml, 0 pg/ml konsantrasyonlarındaki standart çözeltiler elde edildi.

6 ml Assay solüsyon A ve 6 ml Assay solüsyon B ile 6 ml deiyonize su ile tamamlanarak 12 ml’lik Assay dilüsyon A ve Assay dilüsyon B hazırlandı. Reaktif A ve B kullanım öncesi üniform görünüme kadar hafifçe karıştırıldı. 20 ml yıkama solüsyonuna 580 ml distile su ilave edilerek 600 ml’ye tamamlandı.

Sulandırılmış standart, kör ve örneklerin koyulacakları kuyucuklar belirlendi. Herbiri için ikişer kuyucuk ayırmak üzere 6 adet standart, 1 adet kör için kuyucuklar belirlendi. Önceden belirlenen bu kuyucuklara sulandırılmış standart, kör ve örneklerin her birinden 50 µl sırasıyla eklendi. Daha sonra Reaktif A’dan 50 µl her kuyucuğa ilave edildi. Plate koruyucu kapak ile kapatılarak 37°C’ de 1 saat inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki çözeltiler aspire edilerek çok kanallı pipet yardımıyla her kuyucuk 350 µl yıkama solüsyonu konarak 1-2 dk bekletildi ve boşaltıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Plate ters çevrilerek kurutma kağıdı ile tamamen kurutuldu.

Reaktif B çalışma solüsyonundan her kuyucuğa 100 µl ilave edildi. Plate koruyucu kapak ile kapatılarak 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.

İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki çözeltiler aspire edilerek çok kanallı pipet yardımıyla her kuyucuk 350 µl yıkama solüsyonu konarak 1-2 dk bekletildi ve boşaltıldı. Bu işlem 3 kez tekrarlandı. Plate ters çevrilerek kurutma kağıdı ile tamamen kurutuldu.

Her kuyucuğa 90 µl substrat solüsyonundan eklendi. Plate, koruyucu kapak ile kapatılarak 37°C’de 15-25 dakika inkübe edildi. Bu süreçte ışıktan korumaya dikkat edildi. Substrat solüsyonunun eklenmesiyle sıvının maviye döndüğü gözlemlendi. Ardından 50 µl stop solüsyonunun her kuyucuğa eklenmesiyle sıvı sarıya döndü. Plate’e hafifçe yan tarafından vurarak sıvı karıştırıldı. Sonra hemen 450 nm’de okutuldu.

#### **5.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER**

Veriler PASW 18 (SPSS/IBM, Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Örneklemi tanımlamak için frekans dağılımı, minimum, maksimum değerler, ortalama ve standart sapma (ss) gibi tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumlarda bağımsız iki grup ortalamalarının farkı “Student t testi”, ikiden fazla grup arası fark ise “varyans analizi” ile araştırıldı. Parametrik test varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda ise bu testlerin parametrik olmayan alternatifleri “Mann-Whitney U” ve “Kruskall-Wallis” testleri kullanıldı. Ayrıca sürekli değişkenler arasındaki ilişki durumu da Pearson ve Spearman korelasyon katsayıları kullanılarak analiz edildi. Kategorik veriler ise “ki-kare anlamlılık testi” ile incelendi.

Analizlerde farklılıkların belirlenmesi için %95 anlamlılık düzeyi (ya da  $\alpha=0,05$  hata payı) kullanılmıştır.

## 6. BULGULAR

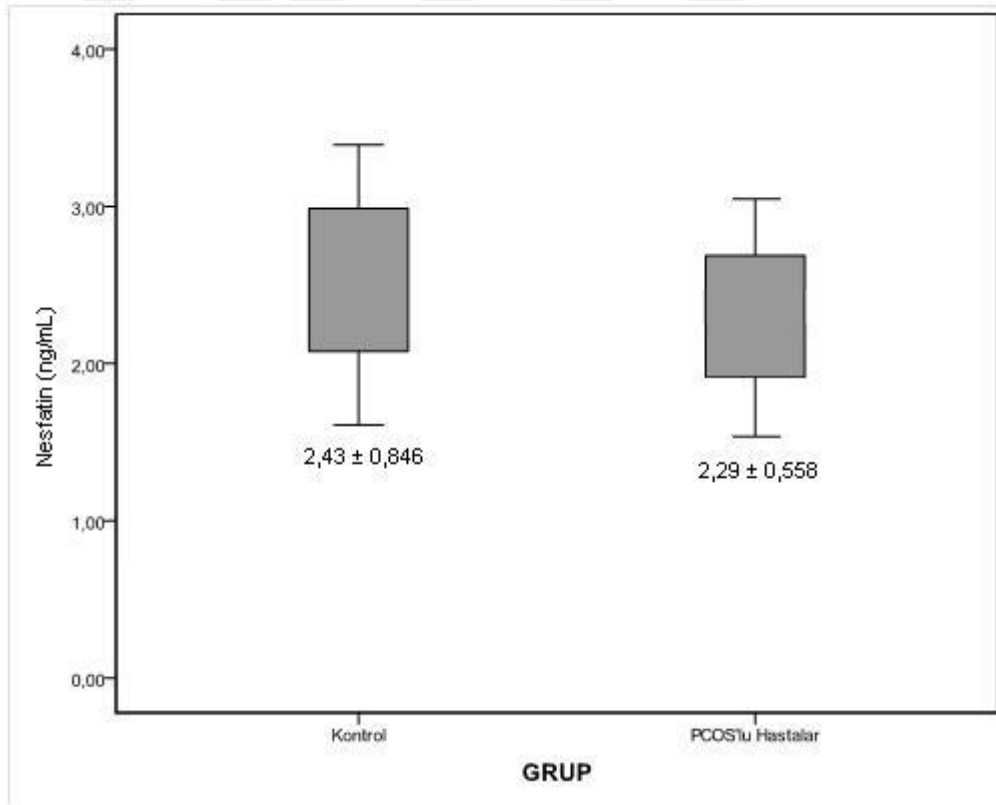
Çalışma grupları, İstanbul Bilim Üniversitesi Avrupa Florence Nightingale Hastanesi Araştırma ve Uygulama Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran kişiler arasından seçilerek; kontrol grubuna 18-45 yaş arasında olan, hiçbir ilaç kullanmayan, biyokimyasal göstergeleri normal sınırlar içinde olan sağlıklı 35 kadın ve hasta grubuna ise 18-45 yaş arasında olan, hiçbir ilaç kullanmayan 55 PCOS'lu kadın hasta dahil edilmiştir. Aşağıdaki tablo 6.1'de PCOS hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri belirtilmiştir.

Parametreler	Kontrol (n=35)	PCOS' lu hastalar (n=55)	p değeri
Yaş(yıl)	28,14 ± 6,766 (min:18; max:41)	25,95 ± 5,612 (min:18; max:38)	0,057
Kilo(kg)	60,55 ± 10,125 (min:42; max:85)	65,08 ± 13,056 (min:45; max:104)	0,117
Boy(m)	164,80 ± 6,619 (min:152; max:177)	164,38 ± 6,285 (min:150,0; max:178,0)	0,870
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	22,34 ± 3,222 (min:17,90; max:32,12)	24,03 ± 5,067 (min:17,14; max:38,14)	0,010*
Bel/Kalça	0,81 ± 0,071 (min:0,67; max:0,97)	0,8376 ± 0,066 (min:0,69 ; max:0,98)	0,399
AKŞ(mg/dl)	90,80 ± 6,225 (min:74; max:102)	92,56 ± 6,353 (min:81; max:113)	0,885
TRİG(mg/dl)	64,80 ± 24,805 (min:30; max:133)	82,13 ± 66,545 (min:30; max:505)	0,079
HDL(mg/dl)	58,54 ± 13,156 (min:36; max:92)	56,40 ± 16,141 (min:28; max:119)	0,424
LDL(mg/dl)	97,76 ± 24,811 (min:46; max:146)	102,71 ± 28,703 (min:52; max:195)	0,636
DHEA-S (ug/dL)	233,14 ± 136,577 (min:23,9; max:718,8)	264,21 ± 92,303 (min:79,3; max:513,5)	0,127
S.Testosteron(ng/dL)	0,44 ± 0,338 (min:0,02; max:1,38)	1,12 ± 3,534 (min:0,10; max:26,74)	0,215
İnsülin(uU/ml)	9,54 ± 6,23 (min:2,41; max:35,25)	10,27 ± 5,307 (min:3,53; max:22,37)	0,577
FSH(mIU/mL)	7,21 ± 2,795 (min:0,84; max:15,63)	6,29 ± 1,727 (min:2,21; max:11,20)	0,023*
LH(mIU/mL)	5,69 ± 2,418 (min:1,77; max:12,52)	8,42 ± 4,22 (min:2,39; max:19,74)	0,006*
HOMA-IR	2,18 ± 1,584 (min:0,53; max:8,87)	2,37 ± 1,307 (min:0,70; max:6,15)	0,697
SHBG(nmol/L)	61,59 ± 36,495 (min:27,43; max:191,30)	52,02 ± 33,925 (min:13,01; max:178,20)	0,852
Nesfatin(ng/ml)	2,43 ± 0,846 (min:0,25; max:3,51)	2,29 ± 0,558 (min:0,39; max:3,22)	0,033*

**Tablo 6.1:** Kontrol ve hasta gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal değerleri  
*Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05*

**Tablo 6.1'e göre, Kontrol ve Hasta gruplarının demografik özellikleri ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında, kontrol ve hasta grupları arasında ;**

- Yaş, kilo, boy, bel/kalça, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, S.Testosteron, İnsülin, HOMA-IR, SHBG parametreleri açısından istatistiksel anlamlı bir fark belirlenmemiştir ( $p < 0,05$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p = 0,010$ ).
- FSH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p = 0,023$ ).
- LH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p = 0,006$ ).
- Nesfatin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir ( $p = 0,033$ ) (Şekil 6.1).



**Şekil 6.1:** Kontrol ve hasta gruplarında nesfatin-1 düzeyleri

**Çalışma Gruplarımızda Parametrelerimizin Birbirleriyle İlişisini İncelemek Amacıyla Yaptığımız Spearman Korelasyon Analizi Sonuçları Aşağıda Tablolar Halinde Verilmiştir (Tablo 6.2) (Tablo 6.3) (Tablo 6.4).**

Parametreler	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bel/Kalça (a)	AKŞ (mg/dl)	LDL (mg/dl)	FSH (mIU/mL)	TRIG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	DHEA-S (ug/dL)	S-TEST (ng/dL)	İnsülin (uU/ml)	LH (mIU/mL)	HOMA-IR	SHBG (nmol/L)	Nesfatin (ug/ml)
Yaş(yıl)	r değeri	1,000	,067	,531	,758	,540	,002**	,010*	,051	,451	,010*	,017*	,136	,476	,151	,005**	,180
	p değeri																
Kilo(kg)	r değeri	1,000	,261*	,875**	,508**	,270*	,307**	-,007	,273**	-,376**	,068	,312**	,528**	-,113	,528**	-,403**	,055
	p değeri																
Boy(m)	r değeri	,033	1,000	,261*	,136	,043	,077	,003	,049	,048	,185	,019	-,074	-,059	-,070	,133	,104
	p değeri																
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	r değeri	,758	,013*	1,000	,498**	,239*	,281**	,010	,231*	-,378**	-,013	,300**	,548**	-,122	,544**	-,431**	-,030
	p değeri																
Bel/Kalça	r değeri	,540	,000**	,203	1,000	,024*	,007**	,926	,029*	,000**	,901	,004**	,000**	,254	,000**	,000**	,777
	p değeri																
AKŞ(mg/dl)	r değeri	,159	,508**	,043	,498**	1,000	,151	,259*	,352**	-,354**	-,140	,155	,422**	-,180	,412**	-,253*	,032
	p değeri																
LDL(mg/dl)	r değeri	,758	,013*	,689	,024*	,155	,074*	,480	,001**	,001**	,189	,146	,000**	,089	,000**	,016*	,764
	p değeri																
FSH(mIU/mL)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	-,064	-,036	-,281**	,013	,187	,453**	,053	,333**	-,174	,203
	p değeri																
TRIG(mg/dl)	r değeri	,261*	,875**	,043	,498**	,239*	,281**	,010	,231*	-,378**	-,013	,300**	,548**	-,122	,544**	-,431**	-,030
	p değeri																
HDL(mg/dl)	r değeri	,531	,000**	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
DHEA-S(ug/dL)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
S-TEST(ug/dL)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
İnsülin(uU/ml)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
LH(mIU/mL)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
HOMA-IR	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
SHBG(nmol/L)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																
Nesfatin(ug/ml)	r değeri	,067	,531	,203	,239*	,151	1,000	,068	,440**	-,227*	-,023	-,029	,100	-,006	,105	,067	-,131
	p değeri																

**Tablo 6.2:** Toplam çalışma grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri

*İstatiksel anlamlılık \* p<0,05, \*\*p<0,01*

Hasta Grubu İçinde Parametrelerimizin Birbirleriyle İlişisini İncelemek Amacıyla Yaptığımız Spearman Korelasyon Analizi Sonuçlarına Göre;

Parametreler	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bel/Kalça (kg/m <sup>2</sup> )	AKŞ (mg/dl)	LDL (mg/dl)	FSH (mIU/mL)	TRIG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	DHEA-S (ug/dL)	S.TEST (ng/dL)	İnşülin (uU/ml)	LH (mIU/mL)	HOMA-IR	SHBG (nmol/L)	Nesfatin (ng/ml)
Yaş	r değeri	1,000	0,63	0,21	0,91	-0,20	194	192	260	035	-224	-097	-174	023	-152	294*	218
(yıl)	p değeri		647	967	511	882	156	160	055	798	101	480	203	869	269	029*	110
Kilo	r değeri	063	1,000	126	900**	439**	335*	065	327*	-527**	005	268*	698**	-197	723**	-417**	156
(kg)	p değeri			358	000**	001**	012*	635	015*	000**	973	048*	000**	150	000**	002**	256
Boy	r değeri	006	126	1,000	-045	109	070	040	047	018	130	-148	-215	022	-192	241	132
(m)	p değeri				092	430	614	773	736	894	346	280	115	874	160	077	339
BMI	r değeri	021	900**	-230	1,000	501*	274*	040	283*	-498**	-068	272*	714*	-277*	729**	-476**	056
(kg/m <sup>2</sup> )	p değeri					000**	043*	774	036*	000**	622	044*	000**	040*	000**	000**	684
Bel/Kalça	r değeri	091	489**	-045	501*	1,000	212	229	582**	-462**	-137	200	506**	-155	510**	-319*	017
	p değeri						119	093	000**	000**	319	143	000**	259	000**	018*	904
AKŞ	r değeri	-020	439**	109	379**	212	1,000	-128	014	-324*	076	200	435**	-151	517**	-278*	199
(mg/dl)	p değeri							351	918	016*	581	143	001**	272	000**	040*	145
LDL	r değeri	194	335*	070	274*	-134	1,000	043	458**	-310*	-083	015	101	-066	097	031	-127
(mg/dl)	p değeri					005**	043*	005**	331		549	915	461	631	481	821	357
FSH	r değeri	192	065	040	040	229	-128	043	1,000	238	087	-136	-070	198	-072	003	324*
(mIU/mL)	p değeri					093	351	753		080	528	321	610	147	604	981	016
TRIG	r değeri	260	327*	047	283*	-014	458**	238	1,000	-401**	-300*	-012	221	-149	228	-112	-041
(mg/dl)	p değeri					036*	036*	080		002**	026*	930	105	279	094	417	767
HDL	r değeri	035	-527**	018	-498**	-324*	-310*	087	-401**	1,000	-100	-425**	-560**	211	-583**	487**	381**
(mg/dl)	p değeri					016*	021*	528	002**		467	001**	000**	123	000**	000**	004**
DHEA-S	r değeri	-224	005	130	-068	-137	076	-159	-300*	-100	1,000	323*	048	020	058	-184	190
(ug/dL)	p değeri					319	581	549	026*	467		016**	730	885	673	179	164
S.TEST	r değeri	-097	268*	-148	272*	200	200	015	-136	-425**	323*	1,000	412**	131	421**	-683**	-224
(ng/dL)	p değeri					143	143	915	321	001**	016*		002**	340	001**	000**	100
İnşülin	r değeri	-174	698**	-215	714**	506**	435**	101	-070	-560**	048	412**	1,000	-189	993**	-619**	-011
(uU/ml)	p değeri					000**	001**	461	610	000**	730	002**		166	000**	000**	936
LH	r değeri	023	-197	022	-277*	-155	-151	-066	198	211	020	131	-189	1,000	-197	080	015
(mIU/mL)	p değeri					259	272	631	147	123	885	340	166		149	561	916
HOMA-IR	r değeri	-152	723**	-192	729**	510**	517**	097	-072	228	-583**	058	421**	-197	1,000	-628**	019
	p değeri					000**	000**	481	604	094	673	001**	000**	149		000**	892
SHBG	r değeri	294*	-417**	241	-476**	-319*	-278*	031	003	-112	487**	-184	-683**	080	-628**	1,000	138
(nmol/L)	p değeri					018*	040*	821	981	417	000**	179	000**	561	000**		314
Nesfatin	r değeri	218	156	132	056	017	199	-127	324*	-041	381**	-190	-224	015	019	138	1,000
(ng/ml)	p değeri					904	904	357	016*	767	164	100	936	916	892	314	

Tablo 6.3: Hasta grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri.

İstatiksel anlamlılık \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$

**Kontrol Grubu İçinde Parametrelerimizin Birbirleriyle İlişisini İncelemek Amacıyla Yaptığımız Spearman Korelasyon Analizi Sonuçlarına Göre;**

Parametreler	Yaş (yıl)	Kilo (kg)	Boy (m)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Bel/Kalça	AKŞ (mg/dl)	LDL (mg/dl)	FSH (mIU/mL)	TRIG (mg/dl)	HDL (mg/dl)	DHEA-S (ng/dL)	S. TEST (ng/dL)	İnşülin (uU/ml)	LH (mIU/ml)	HOMA-IR	SHBG (nmol/L)	Nesfatın (ng/ml)	
Yaş	r değeri	,150	,109	,182	,321	-,132	,523**	,317	,185	,119	-,257	-,351*	-,082	-,190	-,090	,289	,015	
Yaş	p değeri	,391	,534	,297	,060	,449	,001**	,064	,288	,496	,136	,039*	,639	,276	,608	,092	,931	
Kilo	r değeri	,150	,1000	,549**	,816**	-,055	,241	-,055	,178	-,049	,006	,274	,162	-,082	,140	-,282	,000	
Kilo	p değeri	,391	,001**	,000**	,002**	,756	,163	,753	,305	,779	,973	,112	,353	,641	,424	,101	,998	
Boy	r değeri	,109	,549**	,1000	,085	,221	-,054	-,099	,044	,069	,256	,229	,157	-,145	,144	-,075	,089	
Boy	p değeri	,534	,001**		,626	,203	,775	,760	,803	,692	,138	,186	,368	,406	,409	,670	,611	
BMI	r değeri	,182	,816**	,085	,1000	,451**	-,054	,278	,020	,151	-,102	-,044	,258	,184	,153	-,317	-,101	
BMI	p değeri	,297	,000**	,626		,007**	,760	,105	,386	,561	,801	,134	,289	,957	,379	,063	,563	
Bel/Kalça	r değeri	,321	,504**	,221	,451**	,1000	,026	,059	-,008	,021	-,171	-,308	-,077	,291	-,412*	,260	-,072	,113
Bel/Kalça	p değeri	,060	,002**	,203	,007**		,881	,738	,964	,904	,327	,072	,660	,090	,014*	,131	,681	,517
AKŞ (mg/dl)	r değeri	-,132	-,055	,050	-,054	,026	,1000	,032	-,151	-,130	-,135	,053	,441**	,340*	,523**	,071	,334	
AKŞ (mg/dl)	p değeri	,449	,756	,775	,760	,881		,855	,386	,457	,270	,438	,763	,008**	,046*	,687	,050	
LDL (mg/dl)	r değeri	,523**	,241	-,054	,278	,059	,032	,1000	,110	,401*	-,050	-,034	-,170	,095	-,013	,102	-,128	
LDL (mg/dl)	p değeri	,001**	,163	,760	,105	,738	,855		,529	,017*	,775	,846	,328	,588	,941	,561	,249	
FSH (mIU/mL)	r değeri	,317	-,055	-,099	,020	-,008	-,151	,110	,1000	,254	,133	-,039	-,044	,037	,276	-,029	-,004	
FSH (mIU/mL)	p değeri	,064	,753	,572	,910	,964	,386	,529		,141	,445	,826	,804	,833	,109	,869	,981	
TRIG (mg/dl)	r değeri	,185	,178	,044	,151	,021	-,130	,401*	,254	,1000	-,283	-,015	,084	,312	,270	,298	-,037	
TRIG (mg/dl)	p değeri	,288	,305	,803	,386	,904	,457	,017*	,141		,099	,931	,631	,068	,116	,082	,832	
HDL (mg/dl)	r değeri	,119	-,049	,069	-,102	-,171	-,192	-,050	,133	-,283	,1000	,291	-,023	-,149	,043	-,163	,000	
HDL (mg/dl)	p değeri	,496	,779	,692	,561	,327	,270	,775	,445	,099		,090	,895	,393	,805	,350	,998	
DHEA-S (ng/dL)	r değeri	-,257	,006	-,256	-,044	-,308	-,135	-,034	,039	-,015	,291	,1000	,622**	-,020	-,136	-,031	-,273	
DHEA-S (ng/dL)	p değeri	,136	,973	,138	,801	,072	,438	,846	,826	,931	,090		,000**	,911	,436	,859	,113	
S. TEST (ng/dL)	r değeri	-,351*	,274	,229	,238	-,077	,053	-,170	-,044	-,084	-,023	,622**	,1000	,054	,318	,051	-,632**	
S. TEST (ng/dL)	p değeri	,039*	,112	,186	,134	,660	,763	,328	,804	,631	,895	,000**		,760	,062	,773	,000**	
İnşülin (uU/ml)	r değeri	-,082	,162	,157	,184	,291	,441**	,095	,037	,312	-,149	-,020	,054	,1000	,160	,989**	,008	
İnşülin (uU/ml)	p değeri	,639	,353	,368	,289	,090	,008**	,588	,833	,068	,393	,911	,760		,357	,000**	,964	
LH (mIU/mL)	r değeri	-,190	-,082	-,145	,009	-,412*	,340*	-,013	,276	,270	,043	,136	,318	,160	,1000	,218	-,134	
LH (mIU/mL)	p değeri	,276	,641	,406	,957	,014**	,046*	,941	,109	,116	,805	,436	,062	,357		,209	,443	
HOMA-IR	r değeri	-,090	,140	,144	,153	,260	,523**	,102	,029	,298	-,163	-,031	,051	,989**	,218	,1000	,015	
HOMA-IR	p değeri	,608	,424	,409	,379	,131	,001**	,561	,869	,082	,350	,859	,773	,000**		,932	,588	
SHBG (nmol/L)	r değeri	,289	-,282	-,075	-,317	-,072	,071	,200	-,004	-,037	,000	-,273	-,632**	,008	-,134	,015	,1000	
SHBG (nmol/L)	p değeri	,092	,101	,670	,063	,681	,687	,249	,981	,832	,998	,113	,000**	,964	,443	,932		
Nesfatın (ng/ml)	r değeri	,015	,000	,089	-,101	,113	,334	-,128	-,132	-,214	,199	-,420*	-,237	,079	,006	,095	,083	
Nesfatın (ng/ml)	p değeri	,931	,998	,611	,563	,517	,050	,464	,449	,216	,251	,012*	,171	,653	,971	,588	,635	

**Tablo 6.4:** Kontrol grubu içinde Spearman korelasyon analiz değerleri

*İstatiksel anlamlılık \* p<0,05; \*\*p<0,01*

**Tablo 6.2'ye göre, toplam çalışma grubumuzu Kontrol ve Hasta gruplarına ayırmadan parametrelerimizin birbirleriyle ilişkisini incelemek amacıyla yaptığımız spearman korelasyon analizi yapıldığında;**

- Yaş parametresiyle LDL ( $r=0,323$ ;  $p=0,002$ ), FSH ( $r=0,272$ ;  $p=0,010$ ), SHBG ( $r=0,291$ ;  $p=0,005$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Yaş parametresiyle DHEA-S ( $r=-0,271$ ;  $p=0,010$ ), S. Testosteron ( $r=-0,252$ ;  $p=0,017$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Kilo parametresinin boy ( $r=0,261$ ;  $p=0,013$ ), BMI ( $r=0,875$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=0,508$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,270$ ;  $p=0,010$ ), LDL ( $r=0,323$ ;  $p=0,002$ ), Trigliserit ( $r=0,273$ ;  $p=0,009$ ), S. Testosteron ( $r=0,312$ ;  $p=0,003$ ), İnsülin ( $r=528$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,528$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Kilo parametresiyle HDL ( $r=-0,376$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,403$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Boy parametresiyle kilo ( $r=0,261$ ;  $p=0,013$ ) parametresi ile arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- BMI parametresiyle Bel/kalça ( $r=0,498$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,239$ ;  $p=0,024$ ), LDL ( $r=0,281$ ;  $p=0,007$ ), Trigliserit ( $r=0,231$ ;  $p=0,029$ ), S. Testosteron ( $r=0,300$ ;  $p=0,004$ ), İnsülin ( $r=548$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=544$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- BMI parametresiyle HDL ( $r=-0,378$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,431$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Bel/kalça parametresiyle kilo ( $r=0,508$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,498$ ;  $p<0,001$ ), LDL ( $r=0,259$ ;  $p=0,014$ ), Trigliserit ( $r=0,352$ ;  $p=0,001$ ), İnsülin ( $r=0,422$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=412$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Bel/kalça parametresiyle HDL ( $r=-0,354$ ;  $p=0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,253$ ;  $p=0,016$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- AKŞ parametresiyle kilo ( $r=0,270$ ;  $p=0,010$ ), BMI ( $r=0,239$ ;  $p=0,024$ ), İnsülin ( $r=453$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=533$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.



- AKŞ parametresiyle HDL ( $r=-0,281$ ;  $p=0,007$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LDL parametresiyle yaş ( $r=0,323$ ;  $p=0,002$ ), kilo ( $r=0,307$ ;  $p=0,003$ ), BMI ( $r=0,281$ ;  $p=0,007$ ), Bel/kalça ( $r=0,259$ ;  $p=0,014$ ), Trigliserit ( $r=0,440$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LDL parametresiyle HDL ( $r=-0,227$ ;  $p=0,031$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- FSH parametresiyle yaş ( $r=0,272$ ;  $p=0,010$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Trigliserit parametresiyle kilo ( $r=0,273$ ;  $p=0,009$ ), BMI ( $r=0,231$ ;  $p=0,029$ ), Bel/kalça ( $r=0,352$ ;  $p=0,001$ ), LDL ( $r=0,440$ ;  $p<0,001$ ), İnsülin ( $r=275$ ;  $p=0,009$ ), HOMA-IR ( $r=278$ ;  $p=0,008$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Trigliserit parametresiyle HDL ( $r=-0,366$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HDL parametresiyle Nesfatin ( $r=0,293$ ;  $p=0,005$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HDL parametresiyle kilo ( $r=-0,376$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=-0,378$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=-0,354$ ;  $p=0,001$ ), AKŞ ( $r=-0,281$ ;  $p=0,007$ ), LDL ( $r=-0,227$ ;  $p=0,031$ ), Trigliserit ( $r=-0,366$ ;  $p<0,001$ ), S. Testosteron ( $r=-0,277$ ;  $p=0,008$ ), İnsülin ( $r=-436$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=-0,453$ ;  $p<0,001$ ), SHBG ( $r=0,345$ ;  $p=0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- DHEA-S parametresiyle S. Testosteron ( $r=0,512$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- DHEA-S parametresiyle yaş ( $r=-0,271$ ;  $p=0,010$ ), SHBG ( $r=-0,248$ ;  $p=0,018$ ), Nesfatin ( $r=-0,356$ ;  $p=0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- S. Testosteron parametresiyle kilo ( $r=0,312$ ;  $p=0,003$ ), BMI ( $r=0,300$ ;  $p=0,004$ ), DHEA-S ( $r=0,512$ ;  $p<0,001$ ), İnsülin ( $r=0,320$ ;  $p=0,002$ ), LH ( $r=0,305$ ;  $p=0,003$ ), HOMA-IR ( $r=0,316$ ;  $p=0,002$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

- S. Testosteron parametresiyle yaş ( $r=-0,252$ ;  $p=0,017$ ), HDL ( $r=-0,277$ ;  $p=0,008$ ), SHBG ( $r=-0,656$ ;  $p<0,001$ ), Nesfatin ( $r=-0,274$ ;  $p=0,009$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- İnsülin parametresiyle kilo ( $r=0,528$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,548$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=0,422$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,453$ ;  $p<0,001$ ), Trigliserit ( $r=0,275$ ;  $p=0,009$ ), S. Testosteron ( $r=0,320$ ;  $p=0,002$ ), HOMA-IR ( $r=0,993$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- İnsülin parametresiyle HDL ( $r=-0,436$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,447$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LH parametresiyle S. Testosteron ( $r=0,305$ ;  $p=0,003$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HOMA-IR parametresiyle kilo ( $r=0,528$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,544$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=0,412$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,533$ ;  $p<0,001$ ), Trigliserit ( $r=0,278$ ;  $p=0,008$ ), S. Testosteron ( $r=0,316$ ;  $p=0,002$ ), İnsülin ( $r=0,993$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HOMA-IR parametresiyle HDL ( $r=-0,453$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,442$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- SHBG parametresiyle yaş ( $r=0,291$ ;  $p=0,005$ ), HDL ( $r=0,345$ ;  $p=0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- SHBG parametresiyle kilo ( $r=-0,403$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=-0,431$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=-0,253$ ;  $p=0,016$ ), DHEA-S ( $r=-0,248$ ;  $p=0,018$ ), İnsülin ( $r=-0,447$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=-0,442$ ;  $p<0,001$ ), S. Testosteron ( $r=-0,656$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Nesfatin parametresiyle HDL ( $r=0,293$ ;  $p=0,005$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Nesfatin parametresiyle DHEA-S ( $r=-0,356$ ;  $p=0,001$ ), S. Testosteron ( $r=-0,274$ ;  $p=0,009$ ), SHBG ( $r=-0,307$ ;  $p=0,003$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 6.3'e göre, Hasta grubu içinde parametrelerimizin birbirleriyle ilişkisini incelemek amacıyla yaptığımız spearman korelasyon analizi yapıldığında;**

- Yaş parametresiyle SHBG ( $r=0,294$ ;  $p=0,029$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Kilo parametresiyle Bel/kalça ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,439$ ;  $p=0,001$ ), LDL ( $r=0,335$ ;  $p=0,012$ ), Trigliserit ( $r=0,327$ ;  $p=0,015$ ), S. Testosteron ( $r=0,268$ ;  $p=0,048$ ), İnsülin ( $r=0,698$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,723$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Kilo parametresiyle HDL ( $r=-0,527$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,417$ ;  $p=0,002$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- BMI parametresiyle Bel/kalça ( $r=0,501$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,379$ ;  $p=0,004$ ), LDL ( $r=0,274$ ;  $p=0,043$ ), Trigliserit ( $r=0,283$ ;  $p=0,036$ ), S. Testosteron ( $r=0,272$ ;  $p=0,044$ ), İnsülin ( $r=0,714$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,729$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- BMI parametresiyle HDL ( $r=-0,498$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,476$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Bel/kalça parametresiyle kilo ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,501$ ;  $p<0,001$ ), LDL ( $r=0,372$ ;  $p=0,005$ ), Trigliserit ( $r=0,582$ ;  $p<0,001$ ), İnsülin ( $r=0,506$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,510$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Bel/kalça parametresiyle HDL ( $r=-0,462$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,319$ ;  $p=0,018$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- AKŞ parametresiyle kilo ( $r=0,439$ ;  $p=0,001$ ), BMI ( $r=0,379$ ;  $p=0,004$ ), İnsülin ( $r=0,435$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=0,517$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- AKŞ parametresiyle HDL ( $r=-0,324$ ;  $p=0,016$ ) ve SHBG ( $r=-0,278$ ;  $p=0,040$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LDL parametresiyle kilo ( $r=0,335$ ;  $p=0,012$ ), BMI ( $r=0,274$ ;  $p=0,043$ ), Bel/kalça ( $r=0,372$ ;  $p=0,005$ ), Trigliserit ( $r=0,458$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LDL parametresiyle HDL ( $r=-0,310$ ;  $p=0,021$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

- FSH parametresiyle Nesfatin ( $r=0,324$ ;  $p=0,016$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Trigliserit parametresiyle kilo ( $r=0,327$ ;  $p=0,015$ ), BMI ( $r=0,283$ ;  $p=0,036$ ), Bel/kalça ( $r=0,582$ ;  $p<0,001$ ), LDL ( $r=0,458$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Trigliserit parametresiyle HDL ( $r=-0,401$ ;  $p=0,002$ ) ve DHEA-S ( $r=-0,300$ ;  $p=0,026$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HDL parametresiyle SHBG ( $r=0,487$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HDL parametresiyle kilo ( $r=-0,527$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=-0,498$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=-0,462$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=-0,324$ ;  $p=0,016$ ), LDL ( $r=-0,310$ ;  $p=0,021$ ), Trigliserit ( $r=-0,401$ ;  $p=0,002$ ), S. Testosteron ( $r=-0,425$ ;  $p=0,001$ ), İnsülin ( $r=-0,560$ ;  $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $r=-0,583$ ;  $p<0,001$ ), Nesfatin ( $r=0,381$ ;  $p=0,004$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- DHEA-S parametresiyle S. Testosteron ( $r=0,323$ ;  $p=0,016$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- DHEA-S parametresiyle Trigliserit ( $r=-0,300$ ;  $p=0,026$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- S. TEST. parametresiyle kilo ( $r=0,268$ ;  $p=0,048$ ), BMI ( $r=0,272$ ;  $p=0,044$ ), DHEA-S ( $r=0,323$ ;  $p=0,016$ ), İnsülin ( $r=0,412$ ;  $p=0,002$ ), HOMA-IR ( $r=0,421$ ;  $p=0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- S. TEST. parametresiyle HDL ( $r=-0,425$ ;  $p=0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,683$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- İnsülin parametresiyle kilo ( $r=0,698$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,714$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=0,506$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,435$ ;  $p=0,001$ ), S. Testosteron ( $r=0,412$ ;  $p=0,002$ ), HOMA-IR ( $r=0,993$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- İnsülin parametresiyle HDL ( $r=-0,560$ ;  $p<0,001$ ) ve SHBG ( $r=-0,619$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LH parametresiyle BMI ( $r=-0,277$ ;  $p=0,040$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HOMA-IR parametresiyle kilo ( $r=0,723$ ;  $p<0,001$ ), BMI ( $r=0,729$ ;  $p<0,001$ ), Bel/kalça ( $r=0,510$ ;  $p<0,001$ ), AKŞ ( $r=0,517$ ;  $p<0,001$ ), S. Testosteron ( $r=0,421$ ;

p=0,001), İnsülin (r=0,993; p<0,001) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

- HOMA-IR parametresiyle HDL (r=-0,583; p<0,001) ve SHBG (r=-0,628; p<0,001) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- SHBG parametresiyle yaş (r=0,294; p=0,029), AKŞ (r=0,278; p=0,040), HDL (r=0,487; p<0,001) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- SHBG parametresiyle kilo (r=-0,417; p=0,002), BMI (r=-0,476; p<0,001), Bel/kalça (r=-0,319; p=0,018), S. Testosteron (r=-0,683; p<0,001), İnsülin (r=-0,619; p<0,001), HOMA-IR (r=-0,628; p<0,001) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Nesfatin parametresiyle FSH (r=0,324; p=0,016) ve HDL (r=0,381; p=0,004) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

**Tablo 6.4'e göre, Kontrol grubu içinde parametrelerimizin birbirleriyle ilişkisini incelemek amacıyla yaptığımız spearman korelasyon analizi yapıldığında;**

- Yaş parametresiyle LDL (r=0,523; p=0,001) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Yaş parametresiyle S. Testosteron (r=-0,351; p=0,039) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Kilo parametresiyle Boy (r=0,549; p=0,001) ve Bel/kalça (r=0,504; p=0,002) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Boy parametresiyle kilo (r=0,549; p=0,001) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- BMI parametresiyle Bel/kalça (r=0,451; p=0,007) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Bel/kalça parametresiyle kilo (r=0,504; p=0,002) ve BMI (r=0,451; p=0,007) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- AKŞ parametresiyle LH (r=0,340; p=0,046) ve HOMA-IR (r=0,523; p=0,001) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LDL parametresiyle yaş (r=0,523; p=0,001) ve Trigliserit (r=0,401; p=0,017) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- FSH parametresi ile diğer parametreler arasında korelasyon belirlenmemiştir.

- Trigliserit parametresiyle LDL ( $r=0,401$ ;  $p=0,017$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HDL parametresi ile diğer parametreler arasında korelasyon belirlenememiştir.
- DHEA-S parametresiyle S. Testosteron ( $r=0,622$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- DHEA-S parametresiyle Nesfatin ( $r=-0,420$ ;  $p=0,012$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- S.Testosteron parametresiyle DHEA-S ( $r=0,622$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- S.Testosteron parametresiyle yaş ( $r=-0,351$ ;  $p=0,039$ ) ve SHBG ( $r=-0,632$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- İnsülin parametresinin AKŞ ( $r=0,441$ ;  $p=0,008$ ) ve HOMA-IR ( $r=0,989$ ;  $p<0,001$ ) parametreleri arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- LH parametresi ile Bel/kalça ( $r=-0,412$ ;  $p=0,014$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- HOMA-IR parametresi ile AKŞ ( $r=0,523$ ;  $p=0,001$ ) parametresi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- SHBG parametresi ile S. Testosteron ( $r=-0,632$ ;  $p<0,001$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.
- Nesfatin parametresiyle DHEA-S ( $r=-0,420$ ;  $p=0,012$ ) parametresi arasında negatif korelasyon olduğu belirlenmiştir.

**Toplam Çalışma Grubumuzu Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırmadan, BMI Değerinin <25 Ve ≥25 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	BMI < 25 (n:64)	BMI ≥ 25 (n:26)	p değeri
Yaş(yıl)	26,44±5,718 (min:18; max:41)	27,69±7,132 (min:18; max:40)	0,725
Bel/Kalça	0,81±0,063 (min:0,67; max:0,96)	0,87±0,059 (min:0,78; max:0,98)	0,000*
AKŞ(mg/dl)	91,01±6,038 (min:74; max:106)	94,00±6,639 (min:83; max:113)	0,042*
TRİG(mg/dl)	65,77±24,738 (min:30; max:133)	99,08±91,082 (min:30; max:505)	0,064
HDL(mg/dl)	60,23±14,422 (min:36; max:119)	49,85±14,076 (min:28; max:92)	0,001*
LDL(mg/dl)	94,95±21,458 (min:52; max:144)	115,15±34,284 (min:46; max:195)	0,009*
DHEA-S(ug/dL)	253,20±111,250 (min:79,4; max:718,8)	249,47±115,749 (min:23,9; max:513,5)	0,982
S. TEST(ng/dL)	0,51±0,303 (min:0,10; max:1,38)	1,72±5,119 (min:0,02; max:26,74)	0,011*
İnsülin(uU/ml)	8,31±4,779 (min:2,41; max:35,25)	14,14±5,622 (min:5,09; max:26,62)	0,000*
FSH(mIU/mL)	6,62±2,439 (min:0,84; max:15,63)	6,74±1,669 (min:3,55; max:11,20)	0,715
LH(mIU/mL)	7,85±4,149 (min:1,77; max:19,74)	6,15±2,655 (min:2,39; max:13,13)	0,102
HOMA-IR	1,89±1,193 (min:0,53; max:8,87)	3,31±1,439 (min:0,99; max:6,37)	0,000*
SHBG(nmol/L)	61,65±33,717 (min:20,52; max:191,30)	41,21±34,668 (min:13,01; max:174,60)	0,000*
Nesfatin(ng/ml)	2,35±0,683 (min:0,25; max:3,51)	2,33±0,698 (min:0,39; max:3,37)	0,933

**Tablo 6.5:** Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin <25 ve ≥25 olması durumlarına göre değerleri

*Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05*

**Tablo 6.5'e göre, Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan, BMI değerinin <25 ve ≥25 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, Trigliserit, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- Bel/kalça parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- AKŞ parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,042).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,001).

- LDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,009).
- S. Testosteron parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,011).
- İnsülin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- HOMA-IR parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).

**Tablo 6.6'ya göre, Kontrol grubunu BMI değerinin <25 ve ≥25 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, AKŞ, Trigliserit, HDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, FSH, LH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- Bel/kalça parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,023).
- LDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,028).

**Tablo 6.6'ya göre, Hasta grubunu BMI değerinin <25 ve ≥25 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, Trigliserit, LDL, DHEA-S, FSH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- Bel/kalça parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,001).
- AKŞ parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,014).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- S.Testosteron parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,013).



- İnsülin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- LH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,014).
- HOMA-IR parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p<0,001).

Parametreler	KONTROL			HASTA		
	BMI < 25 (n:27)	BMI ≥ 25 (n:8)	p değeri	BMI < 25 (n:37)	BMI ≥ 25 (n:18)	P değeri
Yaş (yıl)	27,15 ± 6,491 (min:18; max:41)	31,50±7,010 (min:21; max:40)	0,200	25,92±5,112 (min:18; max:38)	26,00±6,686 (min:18; max:37)	0,699
Bel/Kalça	0,81±0,066 (min:0,67; max:0,96)	0,86±0,064 (min:0,78; max:0,97)	0,023*	0,82±0,058 (min:0,69; max:0,94)	0,88±0,058 (min:0,79; max:0,98)	0,001*
AKŞ (mg/dl)	90,89±6,594 (min:74; max:102)	90,50±5,155 (min:83; max:97)	0,906	91,11±5,690 (min:81; max:106)	95,56±6,749 (min:84; max:113)	0,014*
TRIG (mg/dl)	63,74±23,293 (min:38; max:133)	68,38±30,891 (min:30; max:125)	0,798	67,24±25,958 (min:30; max:128)	112,72±105,670 (min:38; max:505)	0,053
HDL (mg/dl)	58,00±11,734 (min:36; max:89)	60,38±18,007 (min:39; max:92)	0,875	61,86±16,064 (min:41; max:119)	45,17±9,083 (min:28; max:61)	0,000*
LDL (mg/dl)	93,06±20,852 (min:55; max:144)	113,63±31,654 (min:46; max:146)	0,028*	96,32±22,071 (min:52; max:138)	115,83±36,254 (min:77; max:195)	0,082
DHEA-S (ug/dL)	242,13±143,665 (min:93,8; max:718,8)	202,81±112,151 (min:23,9; max:317,4)	0,829	261,28±81,199 (min:79,4; max:471,0)	270,22±114,208 (min:79,3; max:513,5)	0,654
S. TEST (ng/dL)	0,43±0,331 (min:0,11; max:1,38)	0,49±0,378 (min:0,02; max:1,13)	0,582	0,56±0,268 (min:0,10; max:1,18)	2,25±6,123 (min:0,23; max:26,74)	0,013*
İnsülin (uU/ml)	9,21±6,084 (min:2,41; max:35,25)	10,69±7,051 (min:5,09; max:26,62)	0,651	7,65±3,495 (min:3,53; max:21,09)	15,65±4,239 (min:8,28; max:22,37)	0,000*
FSH(mIU/mL)	7,16±3,091 (min:0,84; max:15,63)	7,36±1,565 (min:5,20; max:9,41)	0,569	6,22±1,767 (min:2,21; max:10,90)	6,45±1,679 (min:3,55; max:11,20)	0,865
LH (mIU/mL)	5,71±2,452 (min:1,77; max:12,52)	5,67±2,465 (min:2,90; max:10,30)	0,891	9,42±4,449 (min:3,87; max:19,74)	6,35±2,779 (min:2,39; max:13,13)	0,014*
HOMA-IR	2,12±1,558 (min:0,53; max:8,87)	2,42±1,753 (min:0,99; max:6,37)	0,738	1,74±0,818 (min:0,70; max:4,79)	3,71±1,113 (min:2,00; max:6,15)	0,000*
SHBG (nmol/L)	65,74±37,557 (min:27,43; max:191,30)	47,62±30,668 (min:28,95; max:121,10)	0,059	58,66±30,806 (min:20,52; max:178,20)	38,35±36,775 (min:13,01; max:174,60)	0,000*
Nesfatin (ng/ml)	2,41±0,875 (min:0,25; max:3,51)	2,48±0,795 (min:0,77; max:3,37)	0,768	2,32±0,509 (min:1,09; max:3,14)	2,25±0,663 (min:0,39; max:3,22)	0,914

**Tablo 6.6:** Kontrol ve hasta gruplarının BMI <25 ve BMI ≥25 olması durumlarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**BMI Değeri <25 Olan ve BMI Değeri ≥25 Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda;**

Parametreler	BMI < 25			BMI ≥ 25		
	Kontrol (n:27)	Hasta (n:37)	p değeri	Kontrol (n:8)	Hasta (n:18)	p değeri
Yaş (yıl)	27,15 ± 6,491 (min:18; max:41)	25,92±5,112 (min:18; max:38)	0,586	31,50±7,010 (min:21; max:40)	26,00±6,686 (min:18; max:37 )	0,070
Bel/Kalça	0,81±0,066 (min:0,67; max:0,96)	0,82±0,058 (min:0,69; max:0,94)	0,205	0,86±0,064 (min:0,78; max:0,97)	0,88±0,058 (min:0,79; max:0,98)	0,469
AKŞ (mg/dl)	90,89±6,594 (min:74; max:102)	91,11±5,690 (min:81; max:106)	0,897	90,50±5,155 (min:83; max:97)	95,56±6,749 (min: 84; max:113)	0,075
TRIG (mg/dl)	63,74±23,293 (min:38; max:133)	67,24±25,958 (min:30; max:128)	0,591	68,38±30,891 (min:30; max:125)	112,72±105,670 (min:38; max:505)	0,201
HDL (mg/dl)	58,00±11,734 (min:36; max:89)	61,86±16,064 (min:41; max:119)	0,450	60,38±18,007 (min:39; max:92)	45,17±9,083 (min:28; max:61)	0,035*
LDL (mg/dl)	93,06±20,852 (min:55; max:144)	96,32±22,071 (min:52; max:138)	0,615	113,63±31,654 (min:46; max:146)	115,83±36,254 (min:77; max:195)	0,578
DHEA-S (ug/dL)	242,13±143,665 (min:93,8; max:718,8)	261,28±81,199 (min:79,4; max:471,0)	0,051	202,81±112,151 (min:23,9; max:317,4)	270,22±114,208 (min:79,3; max:513,5)	0,374
S. TEST (ng/dL)	0,43±0,331 (min:0,11; max:1,38)	0,56±0,268 (min:0,10; max:1,18)	0,009*	0,49±0,378 (min:0,02; max:1,13)	2,25±6,123 (min:0,23; max:26,74)	0,075
İnsülin (uU/ml)	9,21±6,084 (min:2,41; max:35,25)	7,65±3,495 (min:3,53; max:21,09)	0,192	10,69±7,051 (min:5,09; max:26,62)	15,65±4,239 (min:8,28; max:22,37)	0,017*
FSH (mIU/mL)	7,16±3,091 (min:0,84; max: 15,63)	6,22±1,767 (min:2,21; max:10,90)	0,178	7,36±1,565 (min:5,20; max:9,41)	6,45±1,679 (min:3,55; max:11,20)	0,182
LH (mIU/mL)	5,71±2,452 (min:1,77; max: 12,52)	9,42±4,449 (min:3,87; max:19,74)	0,000*	5,67±2,465 (min:2,90; max:10,30)	6,35±2,779 (min:2,39; max: 13,13)	0,505
HOMA-IR	2,12±1,558 (min:0,53; max:8,87)	1,74±0,818 (min:0,70; max:4,79)	0,211	2,42±1,753 (min:0,99; max: 6,37)	3,71±1,113 (min:2,00; max:6,15)	0,015*
SHBG (nmol/L)	65,74±37,557 (min:27,43; max:191,30)	58,66±30,806 (min:20,52; max:178,20)	0,451	47,62±30,668 (min:28,95; max:121,10)	38,35±36,775 (min:13,01; max:174,60)	0,085
Nesfatin (ng/ml)	2,41±0,875 (min:0,25; max:3,51)	2,32±0,509 (min:1,09; max:3,14)	0,199	2,48±0,795 (min:0,77; max:3,37)	2,25±0,663 (min:0,39; max:3,22)	0,211

**Tablo 6.7:** BMI <25 ve BMI ≥25 olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \*  $p < 0,05$

**BMI Değeri <25 Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda (Tablo 6.7);**

- Yaş, Bel/kalça, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, İnsülin, FSH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- S. Testosteron ( $p=0,009$ ), LH ( $p<0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**BMI Değeri  $\geq 25$  Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda (Tablo 6.7);**

- Yaş, Bel/kalça, AKŞ, Trigliserit, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- HDL ( $p=0,035$ ), İnsülin ( $p=0,017$ ), HOMA-IR ( $p=0,015$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**Toplam Çalışma Grubumuzu Kontrol Ve Hasta Gruplarına Ayırmadan BMI Değerinin  $BMI<20$ ,  $20\leq BMI<25$ ,  $25\leq BMI<30$ ,  $BMI\geq 30$  Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda (Tablo 6.8);**

- Yaş, AKŞ, Trigliserit, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Bel/kalça ( $p<0,001$ ), HDL ( $p=0,005$ ), LDL ( $p=0,018$ ), İnsülin ( $p<0,001$ ), HOMA-IR ( $p<0,001$ ), SHBG ( $p=0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

TOPLAM					
Parametreler	BMI<20 (n:18)	20≤BMI<25 (n:46)	25≤BMI<30 (n:19)	BMI≥30 (n:7)	P değeri
Yaş (yıl)	25,06±5,173 (min:18; max:34)	26,98±5,882 (min:19; max:41)	27,38±7,328 (min:19; max:40)	28,00±7,118 (min:18; max:36)	0,672
Bel/Kalça	0,79±0,072 (min:0,69; max:0,93)	0,82±0,05 (min:0,67; max:0,96)	0,86±0,065 (min:0,78; max:0,98)	0,90±0,031 (min:0,87; max:0,95)	0,000*
AKŞ (mg/dl)	91,44±6,022 (min:81; max:102)	90,85±6,102 (min:74; max:106)	94,79±4,871 (min:85; max:104)	91,86±10,254 (min:83; max:113)	0,067
TRIG (mg/dl)	61,22±20,840 (min:38; max:121)	67,54±26,100 (min:30; max:133)	76,47±34,920 (min:30; max:146)	160,43±157,794 (min:38; max:505)	0,082
HDL (mg/dl)	57,39±11,257 (min:36; max:81)	61,35±15,453 (min:41; max:119)	51,32±15,875 (min:28; max:92)	45,86±6,644 (min:37; max:58)	0,005*
LDL (mg/dl)	92,67±19,002 (min:55; max:135)	93,84±22,479 (min:52; max:144)	104,47±22,272 (min:46; max:146)	144,14±45,473 (min:80; max:195)	0,018*
DHEA-S (ug/dL)	241,45±96,338 (min:93,8; max:471,0)	257,80±117,235 (min:79,4; max:718,8)	260,92±123,935 (min:23,9; max:513,5)	218,45±90,593 (min:79,3; max:337,0)	0,869
S. TEST (ng/dL)	0,45±28967 (min:0,11; max:1,09)	0,53±0,308 (min:0,10; max:1,38)	21,12±5,979 (min:0,02; max:26,74)	0,64±0,324 (min:0,23; max:1,04)	0,039
İnsülin (uU/ml)	6,75±2,591 (min:2,41; max:12,54)	8,92±5,303 (min:3,64; max:35,25)	13,71±5,775 (min:5,46; max:26,62)	15,28±5,434 (min:5,09; max:22,05)	0,000*
FSH (mIU/mL)	6,45±2,417 (min:2,87; max:13,95)	6,68±2,472 (min:0,84; max:15,63)	6,57±1,518 (min:3,55; max:9,41)	7,17±2,095 (min:5,20; max:11,20)	0,830
LH (mIU/mL)	7,28±3,833 (min:2,47; max:18,69)	8,07±4,286 (min:1,77; max:19,74)	6,02±2,725 (min:2,39; max:13,13)	6,47±2,634 (min:2,42; max:9,90)	0,326
HOMA-IR	1,55±0,664 (min:0,53; max:3,09)	2,03±1,325 (min:0,74; max:8,87)	3,22±1,422 (min:0,99; max:6,37)	3,55±1,575 (min:1,04; max:6,15)	0,000*
SHBG (nmol/L)	66,67±31,457 (min:33,10; max:147,40)	59,67±34,694 (min:20,52; max:191,30)	37,71±23,676 (min:13,01; max:121,10)	50,69±56,414 (min:13,92; max:174,60)	0,001*
Nesfatın (ng/ml)	2,52±0,547 (min:1,50; max:3,51)	2,29±0,725 (min:0,25; max:3,45)	2,28±0,729 (min:0,39; max:3,37)	2,42±0,648 (min:1,28; max:3,22)	0,754

**Tablo 6.8:** Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan, BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Kontrol Grubunu BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	KONTROL				p değeri
	BMI<20 (n:8)	20≤BMI<25 (n:19)	25≤BMI<30 (n:7)	BMI≥30 (n:1)	
Yaş (yıl)	26,00±5,632 (min:18; max:34)	27,63±6,906 (min:21; max:41)	31,14±7,493 (min:21; max:40)	34,00± (min:34; max:34)	0,538
Bel/Kalça	0,79±0,061 (min:0,71; max:0,91)	0,81±0,071 (min:0,67; max:0,96)	0,86±0,068 (min:78; max: 97)	0,87± (min:0,87; max:0,87)	0,131
AKŞ (mg/dl)	93,38±5,927 (min:87; max:102)	89,84±6,725 (min:74; max:102)	91,57±4,504 (min:85; max:97)	83,00± (min:83; max: 83)	0,346
TRİG (mg/dl)	53,75±17,052 (min:38; max:82)	67,95±24,650 (min:38; max:133)	69,57±33,166 (min:30; max:125)	60,00± (min:60; max:60)	0,423
HDL (mg/dl)	57,00±11,880 (min:36; max:74)	58,42±11,974 (min:43; max:89)	62,14±18,685 (min:39; max:92)	48,00± (min:48; max: 48)	0,773
LDL (mg/dl)	91,38±22,424 (min:55; max:126)	93,76±20,753 (min:56; max:144)	109,14±31,329 (min:46; max:146)	145,00± (min:145; max:145)	0,125
DHEA-S (ug/dL)	207,34±108,029 (min:93,8; max:403,0)	256,77±156,55 (min:104,7; max:718,8)	212,43±117,521 (min:23,9; max:317,4)	135,50± (min:135,5; max:135,5)	0,678
S. TEST (ng/dL)	0,25±0,134 (min:0,11; max:0,52)	0,49±0,365 (min:0,13; max:1,38)	0,52±0,405 (min:0,02; max:1,13)	0,3670± (min:0,37; max:0,37)	0,259
İnsülin (uU/ml)	7,34±3,183 (min:2,41; max:12,54)	9,98±6,878 (min:3,93; max:35,25)	11,49±7,212 (min:5,46; max:26,62)	5,09± (min:5,09; max:5,09)	0,276
FSH (mIU/mL)	6,55±3,472 (min:0,01; max:3,60)	7,43±2,977 (min:0,84; max:15,63)	7,66±1,405 (min:5,57; max:9,41)	5,20± (min:5,20; max:5,20)	0,295
LH (mIU/mL)	5,16±1,745 (min:2,87; max:13,95)	5,94±2,705 (min:1,77; max:12,52)	5,96±2,519 (min:2,90; max:10,30)	3,70± (min:3,70; max:3,70)	0,595
HOMA-IR	1,72±0,835 (min:2,47; max:8,27)	2,28±1,772 (min:0,78; max:8,87)	2,61±1,796 (min:0,99; max:6,37)	1,05± (min:1,04; max: 1,04)	0,368
SHBG (nmol/L)	76,71±37,559 (min:36,77; max:147,40)	61,12±37,587 (min:27,43; max:191,30)	50,28±32,108 (min:29,00; max:121,10)	28,95± (min:28,95; max:28,95)	0,100
Nesfatin (ng/ml)	2,89±0,417 (min:2,10; max:3,51)	2,21±0,943 (min:0,25; max:3,45)	2,46±0,855 (min:0,77; max:3,37)	2,64± (min:2,64; max:2,64)	0,194

**Tablo 6.9:** Kontrol grubunun BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre değerleri

*Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05*

**Tablo 6.9'a göre, Kontrol grubunu BMI değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, Bel/kalça, AKŞ, Triglicerit, HDL, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, FSH, LH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından dört grup içinde herhangi ikisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).

**Hasta Grubunu BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	HASTA				p değeri
	BMI<20 (n:10)	20≤BMI<25 (n:27)	25≤BMI<30 (n:12)	BMI≥30 (n:6)	
Yaş (yıl)	24,30±4,945 (min:18; max:33)	26,52±5,132 (min:19; max:38)	25,50±6,667 (min:19; max:37)	27,00±7,239 (min:18; max:36)	0,631
Bel/Kalça	0,79±0,084 (min:0,69; max:0,93)	0,8252±0,045 (min:0,71; max:0,94)	0,87±0,066 (min:0,79; max:0,98)	0,91±0,029 (min:0,87; max:0,95)	0,002*
AKŞ (mg/dl)	89,90±5,934 (min:81; max:98)	91,56±5,646 (min:83; max:106)	96,67±4,163 (min:90; max:104)	93,33±10,386 (min:84; max:113)	0,024*
TRİG (mg/dl)	67,20±22,469 (min:44; max:121)	67,26±27,535 (min:30; max:128)	80,50±36,706 (min:41; max:146)	177,17±165,908 (min:38; max:505)	0,111
HDL (mg/dl)	57,70±11,373 (min:44; max:81)	63,41±17,419 (min:41; max:119)	45,00±10,189 (min:28; max:61)	45,50±7,204 (min:37; max:58)	0,001*
LDL (mg/dl)	11,37±16,977 (min:76; max:135)	97,30±23,897 (min:52; max:138)	101,75±15,949 (min:77; max:125)	144,00±49,812 (min:80; max:195)	0,170
DHEA-S (ug/dL)	268,74±81,194 (min:191,3; max:471,0)	258,53±82,572 (min:79,4; max:375,3)	289,20±123,416 (min:168,0; max:513,5)	232,25±90,795 (min:79,3; max:337,0)	0,890
S. TEST (ng/dL)	0,63±0,279 (min:0,33; max:1,09)	0,55±0,266 (min:0,10; max:1,18)	3,05±7,473 (min:0,34; max:26,74)	0,68±0,329 (min:0,23; max:1,04)	0,057
İnsülin (uU/ml)	6,295±2,064 (min:3,53; max:9,87)	8,15±3,804 (min:3,64; max:21,09)	14,99±4,611 (min:8,28; max:22,37)	16,98±3,345 (min:12,49; max:22,05)	0,000*
FSH (mIU/mL)	6,35±1,284 (min:4,36; max:8,14)	6,16±1,935 (min:2,21; max:10,90)	5,94±1,217 (min:3,55; max:8,04)	7,49±2,088 (min:5,24; max:11,20)	0,489
LH (mIU/mL)	8,98±4,260 (min:4,26; max:18,69)	9,57±4,586 (min:3,87; max:19,74)	6,05±2,947 (min:2,39; max:13,13)	6,94±2,555 (min:2,42; max:9,90)	0,061
HOMA-IR	1,41±0,490 (min:0,70; max:2,12)	1,85±0,888 (min:0,74; max:4,79)	3,56±1,084 (min:2,00; max:5,11)	3,97±1,225 (min:2,65; max:6,15)	0,000*
SHBG (nmol/L)	58,65±24,720 (min:33,10; max:96,22)	58,66±33,205 (min:20,52; max:178,20)	30,37±13,989 (min:13,01; max:56,97)	54,33±60,899 (min:13,92; max:174,60)	0,003*
Nesfatin (ng/ml)	2,23±0,454 (min:1,50; max:2,69)	2,35±0,533 (min:1,09; max:3,14)	2,17±0,663 (min:0,39; max:2,87)	2,37±0,703 (min:1,28; max:3,22)	0,724

**Tablo 6.10:** Hasta grubunun BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Tablo 6.10'a göre, Hasta grubunu BMI değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, Trigliserit, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,005).

- Bel/kalça (p=0,002), AKŞ (p=0,024), HDL (p=0,001), İnsülin (p<0,001), HOMA-IR (p<0,001), SHBG (p=0,003) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**Toplam Çalışma Grubumuzu Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırmadan BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırarak Karşılaştırdığımızda İkili Gruplar Arasında Yapılan Karşılaştırmaların Sonuçları;**

Parametreler	BMI<20 (n:18)	20≤BMI<25 (n:46)	25≤BMI<30 (n:19)	BMI≥30 (n:7)	p değeri (KRUSKAL WALLIS'e göre) tüm gruplar arası	p değeri BMI<20 25≤BMI<30	p değeri BMI<20 BMI≥30	p değeri 20≤BMI<25 25≤BMI<30	p değeri 20≤BMI<25 BMI≥30
Bel/Kalça	0,79±0,072 (min:0,69;max:0,93)	0,82±0,05 (min:0,67;max:0,96)	0,86±0,065 (min:0,78;max:0,98)	0,90±0,031 (min:0,87; max:0,95)	0,000*	0,002*	0,002*	0,012*	0,000*
HDL (mg/dl)	57,39±11,257 (min:36; max:81)	61,35±15,453 (min:41; max:119)	51,32±15,875 (min:28; max:92)	45,86±6,644 (min:37; max:58)	0,005*		0,012*	0,013*	0,004*
LDL (mg/dl)	92,67±19,002 (min:55; max:135)	95,84±22,479 (min:52; max:144)	104,47±22,272 (min:46; max:146)	144,14±45,473 (min:80; max:195)	0,018*	0,048*	0,027*		0,011*
İnsülin (uU/ml)	6,75±2,591 (min:2,41;max:12,54)	8,92±3,303 (min:3,64;max:35,25)	13,71±5,775 (min:5,46;max:26,62)	15,28±5,434 (min:5,09;max:22,05)	0,000*	0,000*	0,003*	0,000*	0,006*
HOMA-IR	1,55±0,664 (min:0,53;max:3,09)	2,03±1,325 (min:0,74; max:8,87)	3,22±1,422 (min:0,99;max:6,37)	3,55±1,575 (min:1,04;max:6,15)	0,000*	0,000*	0,004*	0,000*	0,009*
SHBG (nmol/L)	66,67±31,457 (min:33,10;max:147,40)	59,67±34,694 (min:20,52;max:191,30)	37,71±23,676 (min:13,01;max:121,10)	50,69±56,414 (min:13,92;max:174,60)	0,001*	0,001*	0,025*	0,001*	0,038*

**Tablo 6.11:** Kruskal-Wallis analizine göre çoklu gruplar arasında anlamlılık belirlenen parametrelerin tüm ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonuçları

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

- Toplam çalışma grubumuzu Kontrol ve Hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırarak karşılaştırdığımızda Kruskal-Wallis analizine göre herhangi iki grup arasında yaş, AKŞ, Trigliserit, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05). Bu nedenle bu parametreler yukarıdaki tabloya dahil edilmemiştir.

**Tablo 6.11’de, Toplam çalışma grubumuzu Kontrol ve Hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin  $BMI < 20$ ,  $20 \leq BMI < 25$ ,  $25 \leq BMI < 30$ ,  $BMI \geq 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırarak karşılaştırdığımızda ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların sonuçlarına göre,**

- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan, BMI değerinin  $BMI < 20$  ve  $25 \leq BMI < 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça ( $p=0,002$ ), LDL ( $p=0,048$ ), İnsülin ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR ( $p < 0,001$ ), SHBG ( $p=0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan, BMI değerinin  $BMI < 20$  ve  $BMI \geq 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça ( $p=0,002$ ), HDL ( $p=0,012$ ), LDL ( $p=0,027$ ), İnsülin ( $p=0,003$ ), HOMA-IR ( $p=0,004$ ), SHBG ( $p=0,025$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin  $20 \leq BMI < 25$  ve  $25 \leq BMI < 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça ( $p=0,012$ ), HDL ( $p=0,013$ ), İnsülin ( $p < 0,001$ ), HOMA-IR ( $p < 0,001$ ), SHBG ( $p=0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin  $20 \leq BMI < 25$  ve  $BMI \geq 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça ( $p < 0,001$ ), HDL ( $p=0,004$ ), LDL ( $p=0,011$ ), İnsülin ( $p=0,006$ ), HOMA-IR ( $p=0,009$ ), SHBG ( $p=0,038$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin  $BMI < 20$  ve  $20 \leq BMI < 25$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda herhangi bir parametre açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.
- Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan BMI değerinin  $25 \leq BMI < 30$  ve  $BMI \geq 30$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda herhangi bir parametre açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.



**Hasta Grubunu BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırarak İki Gruplar Arasında Yapılan Karşılaştırmaların Sonuçlarına Göre;**

Parametreler	BMI<20 (n:10)	20≤BMI<25 (n:27)	25≤BMI<30 (n:12)	BMI≥30 (n:6)	p değeri (KRUSKAL WALLIS'e göre)	p değeri BMI<20 25≤BMI<30	p değeri BMI<20 20≤BMI<25	p değeri 20≤BMI<25 BMI≥30	p değeri 25≤BMI<30 BMI≥30
<b>Bel/Kalça</b>	0,79±0,084 (min:0,69; max:0,93)	0,8252±0,045 (min:0,71; max:0,94)	0,87±0,066 (min:0,79; max:0,98)	0,91±0,029 (min:0,87; max:0,95)	0,002*	0,029*	0,011*	0,001*	0,001*
<b>AKŞ (mg/dl)</b>	89,90±5,934 (min:81; max:98)	91,56±5,646 (min:83; max:106)	96,67±4,163 (min:90; max:104)	93,33±10,386 (min:84; max:113)	0,024*	0,013*	0,005*	0,005*	0,005*
<b>HDL (mg/dl)</b>	57,70±11,373 (min:44; max:81)	63,41±17,419 (min:41; max:119)	45,00±10,189 (min:28; max:61)	45,50±7,204 (min:37; max:58)	0,001*	0,013*	0,026*	0,001*	0,008*
<b>İnsülin (uU/ml)</b>	6,295±2,064 (min:3,53; max:9,87)	8,15±3,804 (min:3,64; max:21,09)	14,99±4,611 (min:8,28; max:22,37)	16,98±3,345 (min:12,49; max:22,05)	0,000*	0,000*	0,001*	0,000*	0,001*
<b>HOMA-IR</b>	1,41±0,490 (min:0,70; max:2,12)	1,85±0,888 (min:0,74; max:4,79)	3,56±1,084 (min:2,00; max:5,11)	3,97±1,225 (min:2,65; max:6,15)	0,000*	0,000*	0,001*	0,000*	0,001*
<b>SHBG (nmol/L)</b>	58,65±24,720 (min:33,10; max:96,22)	58,66±33,205 (min:20,52; max:178,20)	30,37±13,989 (min:13,01; max:56,97)	54,33±60,899 (min:13,92; max:174,60)	0,003*	0,002*	0,001*	0,000*	0,001*

**Tablo 6.12:** Kruskal-Wallis analizine göre çoklu gruplar arasında anlamlılık belirlenen parametreler için değerler

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Tablo 6.12’de, Hasta grubunu BMI değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırarak karşılaştırdığımızda ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların sonuçlarına göre,**

- Hasta grubunu BMI değerinin BMI<20 ve 25≤BMI<30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça (p=0,029), AKŞ (p=0,013), HDL (p=0,013), İnsülin (p<0,001), HOMA-IR (p<0,001), SHBG (p=0,002) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Hasta grubunu BMI değerinin BMI<20 ve BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça (p=0,011), HDL (p=0,026), İnsülin (p=0,001), HOMA-IR (p=0,001) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Hasta grubunu BMI değerinin 20≤BMI<25 ve 25≤BMI<30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda AKŞ (p=0,005), HDL (p=0,001), İnsülin (p<0,001), HOMA-IR (p<0,001), SHBG (p=0,001) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Hasta grubunu BMI değerinin 20≤BMI<25 ve BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda Bel/kalça (p=0,001), HDL (p=0,008), İnsülin (p=0,001), HOMA-IR (p=0,001) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.
- Hasta grubunu BMI değerinin 25≤BMI<30 ve BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda herhangi bir parametre açısından anlamlı bir farka rastlanmamıştır.

**Kontrol Grubunu BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırarak Karşılaştırdığımızda;**

- Kontrol Grubunu BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 olması durumlarına göre gruplara ayırarak karşılaştırdığımızda; ikili gruplar arasında yapılan karşılaştırmaların sonuçlarına göre, Kontrol grubu için, herhangi iki grup arasında anlamlı bir farka rastlanmamıştır. Bu nedenle bu konuda herhangi bir tablo hazırlanmamıştır.

**BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olan Grupların Herbirini Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda;**

Parametreler	BMI<20			20≤BMI<25			25≤BMI<30		
	Kontrol (n:8)	Hasta (n:10)	p Değeri	Kontrol (n:19)	Hasta (n:27)	p Değeri	Kontrol (n:7)	Hasta (n:12)	p Değeri
Yaş (yıl)	26,00±5,632 (min:18; max:34)	24,30±1,945 (min:18; max:33)	0,448	27,65±6,906 (min:21; max:41)	26,52±5,132 (min:19; max:38)	0,858	31,1±7,493 (min:21; max:40)	25,50±6,667 (min:19; max:37)	0,082
Bel/Kalça	0,79±0,061 (min:0,71; max:0,91)	0,79±0,084 (min:0,69; max:0,93)	0,929	0,81±0,071 (min:0,67; max:0,96)	0,82±0,045 (min:0,71; max:0,94)	0,218	0,86±0,068 (min:0,78; max:0,97)	0,87±0,066 (min:0,79; max:0,98)	0,832
AKŞ (mg/dl)	93,38±5,927 (min:87; max:102)	89,90±5,934 (min:81; max:98)	0,181	89,84±6,725 (min:74; max:102)	91,56±5,646 (min:83; max:106)	0,553	91,57±4,504 (min:85; max:97)	96,67±4,163 (min:90; max:104)	0,034*
TRIG (mg/dl)	53,75±17,052 (min:38; max:82)	67,20±2,469 (min:44; max:121)	0,155	67,95±24,630 (min:38; max:133)	67,26±27,355 (min:30; max:128)	0,780	69,57±33,166 (min:30; max:125)	80,50±36,706 (min:41; max:146)	0,554
HDL (mg/dl)	57,00±11,880 (min:36; max:74)	57,70±11,373 (min:44; max:81)	0,894	58,42±11,974 (min:33; max:89)	63,41±17,419 (min:41; max:119)	0,372	62,14±18,685 (min:39; max:92)	45,00±10,189 (min:28; max:61)	0,047*
LDL (mg/dl)	91,38±22,424 (min:55; max:126)	93,70±16,977 (min:6; max:135)	0,689	93,76±20,733 (min:56; max:144)	97,30±23,897 (min:52; max:138)	0,624	109,14±31,329 (min:46; max:146)	101,75±15,949 (min:77; max:125)	0,236
DHEA-S (ug/dL)	207,34±108,029 (min:93,8; max:403,0)	268,74±81,194 (min:191,3; max:471,0)	0,214	256,77±136,55 (min:104,7; max:718,8)	258,53±82,572 (min:94; max:375,3)	0,184	212,43±117,521 (min:23,9; max:317,4)	289,20±123,416 (min:168,0; max:513,5)	0,554
S. TEST (ng/dL)	0,25±0,134 (min:0,11; max:0,52)	0,63±0,279 (min:0,33; max:1,09)	0,003*	0,49±0,365 (min:0,13; max:1,38)	0,55±0,266 (min:0,10; max:1,18)	0,208	0,52±0,405 (min:0,02; max:1,13)	3,03±7,473 (min:0,34; max:26,74)	0,063
İnsülin (uU/ml)	7,34±3,183 (min:2,41; max:12,54)	6,295±2,064 (min:3,53; max:9,87)	0,477	9,98±6,878 (min:3,93; max:35,25)	8,15±3,804 (min:3,64; max:21,09)	0,265	11,49±7,212 (min:5,46; max:26,62)	14,99±4,611 (min:8,28; max:22,37)	0,091
FSH (mIU/mL)	6,55±3,472 (min:0,01; max:3,60)	6,55±1,284 (min:4,36; max:8,14)	0,657	7,43±2,977 (min:0,84; max:15,63)	6,16±1,935 (min:2,21; max:10,90)	0,062	7,66±1,405 (min:5,7; max:9,41)	5,94±1,217 (min:3,55; max:8,04)	0,018*
LH (mIU/mL)	5,16±1,745 (min:2,87; max:13,95)	8,98±4,260 (min:4,26; max:18,69)	0,016*	5,94±2,705 (min:1,77; max:12,52)	9,57±4,586 (min:3,87; max:19,74)	0,002*	5,96±2,519 (min:2,90; max:10,30)	6,03±2,947 (min:2,39; max:13,13)	1,000
HOMA-IR	1,72±0,835 (min:0,47; max:8,27)	1,41±0,490 (min:0,70; max:2,12)	0,450	2,28±1,772 (min:0,78; max:8,87)	1,85±0,888 (min:0,74; max:4,79)	0,343	2,61±1,796 (min:0,99; max:6,37)	3,56±1,084 (min:2,00; max:5,11)	0,063
SHBG (nmol/L)	76,71±37,539 (min:36,77; max:147,40)	58,65±24,720 (min:33,10; max:96,22)	0,248	61,12±37,587 (min:27,43; max:191,30)	58,66±33,205 (min:20,52; max:178,20)	0,850	50,28±32,108 (min:29,00; max:121,10)	30,37±13,989 (min:13,01; max:56,97)	0,032
Nesfatın (ng/ml)	2,89±0,417 (min:2,10; max:3,51)	2,23±0,454 (min:1,50; max:2,69)	0,008*	2,41±0,943 (min:0,25; max:3,45)	2,35±0,533 (min:1,09; max:3,14)	0,806	2,46±0,855 (min:0,77; max:3,37)	2,17±0,663 (min:0,39; max:2,87)	0,128

**Tablo 6.13:** BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30 olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**BMI Değerinin BMI<20, 20≤BMI<25, 25≤BMI<30, BMI≥30 Olan Grupların Herbirini Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda;**

**BMI Değeri <20 Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırdığımızda (Tablo 6.13);**

- Yaş, Bel/kalça, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, İnsülin, FSH, HOMA-IR, SHBG parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- BMI değerinin BMI<20 olması durumunda kontrol ve hasta grubuna göre ayırdığımızda S. Testosteron (p=0,003), LH (p=0,016), Nesfatin (p=0,008) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**BMI Değeri 20≤BMI<25 Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırdığımızda (Tablo 6.13);**

- Yaş, Bel/kalça, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, FSH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- LH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir (p=0,002).

**BMI Değeri 25≤BMI<30 Olan Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırdığımızda (Tablo 6.13);**

- Yaş, Bel/kalça, Trigliserit, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, LH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır (p>0,05).
- AKŞ (p=0,034), HDL (p=0,047), FSH (p=0,018) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**BMI Değeri BMI≥30 olan bireyleri Kontrol ve Hasta gruplarına ayırdığımızda gruplardaki sayı azlığından dolayı karşılaştırma yapılamamıştır, bu nedenle bu grup tabloya dahil edilmemiştir.**

**Toplam Çalışma Grubumuzu Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırmadan Bel/Kalça Oranının <0,80 ve ≥0,80 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	Bel-kalça <0,80 (n:27)	Bel-kalça ≥0,80 (n:63)	p değeri
Yaş(yıl)	25,30±5,143 (min:18; max:37)	27,44±6,458 (min:18; max:41)	0,187
Kilo (kg)	55,88±7,637 (min:42; max:72,5)	66,51±12,366 (min:48; max:104)	0,000*
Boy(m)	164,52±5,701 (min:152; max:178)	164,55±6,698 (min:150; max:178)	0,980
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	20,78±2,785 (min:17,14; max:29,00)	24,48±4,652 (min:17,51; max:38,14)	0,000*
AKŞ(mg/dl)	90,92±3,950 (min:83; max:99)	92,29±7,097 (min:74; max:113)	0,249
TRİG(mg/dl)	60,26±20,577 (min:38; max:121)	81,87±63,071 (min:30; max:505)	0,036*
HDL(mg/dl)	62,85±17,774 (min:36; max:119)	54,83±13,088 (min:28; max:93)	0,032*
LDL(mg/dl)	93,50±21,777 (min:55; max:146)	103,90±28,840 (min:46; max:195)	0,073
DHEA-S(ug/dL)	269,12±148,496 (min:79,4; max:718,8)	244,85±92,498 (min:23,9; max:513,5)	0,937
S. TEST(ng/dL)	0,46±0,291 (min:0,11; max:1,20)	1,03±3,312 (min:0,02; max:26,74)	0,063
İnsülin(uU/ml)	7,54±3,905 (min:2,41; max:22,37)	11,05±5,995 (min:3,53; max:3,25)	0,002*
FSH(mIU/mL)	6,49±2,25 (min:2,21; max:13,95)	6,72±2,242 (min:0,84; max:15,63)	0,644
LH(mIU/mL)	7,66±3,653 (min:4,17; max:18,69)	7,23±3,945 (min:1,77; max:19,74)	0,410
HOMA-IR	1,69±0,906 (min:0,53; max:5,08)	2,55±1,518 (min:0,70; max:8,87)	0,003*
SHBG(nmol/L)	65,38±29,685 (min:27,84; max:147,40)	51,61±36,565 (min:13,01; max:191,30)	0,005*
Nesfatin(ng/ml)	2,33±0,804 (min:0,25; max:3,51)	2,35±0,633 (min:0,39; max:3,42)	0,768

**Tablo 6.14:** Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan Bel-kalça oranının <0,80 ve Bel-kalça ≥0,80 olması durumlarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Tablo 6.14'e göre, Toplam çalışma grubumuzu Kontrol ve Hasta gruplarına ayırmadan Bel/Kalça oranının  $<0,80$  ve  $\geq 0,80$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, boy, AKŞ, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Kilo parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p<0,001$ ).
- Trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,036$ ).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,032$ ).
- İnsülin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir ( $p=0,002$ ).
- HOMA-IR parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ( $p=0,003$ ).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmiştir ( $p=0,005$ ).

**Kontrol ve Hasta Gruplarını Bel-Kalça Oranının <0,80 ve ≥0,80 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	KONTROL			HASTA		
	Bel-kalça <0,80 (n:16)	Bel-kalça ≥0,80 (n:19)	P değeri	Bel-kalça <0,80 (n:11)	Bel-kalça ≥0,80 (n:44)	p değeri
Yaş (yıl)	25,44±5,202 (min:21; max:37)	30,42±7,206 (min:18; max:41)	0,041*	25,09±5,300 (min:18; max:33)	26,16±5,726 (min:18; max:38)	0,613
Kilo (kg)	55,94±8,219 (min:42; max:70)	64,45±10,121 (min:48; max:85)	0,016*	55,82±7,094 (min:45; max:72,5)	67,39±13,226 (min:48; max:104)	0,005*
Boy (m)	163,68±5,263 (min:152; max:173)	165,7±7,593 (min:153; max:177)	0,173	165,73±6,342 (min:158; max:178)	164,05±6,298 (min:150; max:178)	0,486
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,05±2,564 (min:17,90; max:25,73)	23,43±3,381 (min:19,36; max:32,12)	0,033*	20,39±3,165 (min:17,14; max:29,00)	24,94±5,069 (min:17,51; max:38,14)	0,001*
-AKŞ (mg/dl)	91,62±3,575 (min:86; max:99)	90,11±7,838 (min:74; max:102)	0,435	89,91±4,415 (min:83; max:98)	93,23±6,626 (min:81; max:113)	0,114
TRIG (mg/dl)	61,94±18,838 (min:86; max:99)	67,21±29,207 (min:30; max:133)	0,804	57,82±23,613 (min:38; max:121)	88,20±72,405 (min:30; max:505)	0,024*
HDL (mg/dl)	59,94±15,203 (min:36; max:89)	57,37±11,451 (min:43; max:92)	0,540	67,09±21,007 (min:44; max:119)	53,73±13,712 (min:28; max:93)	0,028*
LDL (mg/dl)	97,03±26,171 (min:55; max:146)	98,37±24,313 (min:46; max:145)	0,643	88,36±12,516 (min:68; max:106)	106,30±30,535 (min:52; max:195)	0,052
DHEA-S (ug/dL)	270,91±176,344 (min:82,9; max:718,8)	201,34±83,375 (min:23,9; max:320,4)	0,389	266,51±103,317 (min:79,4; max:471,0)	263,64±90,637 (min:79,3; max:513,5)	0,992
S. TEST (ng/dL)	0,44±0,322 (min:0,11; max:1,20)	0,45±0,361 (min:0,02; max:1,38)	0,947	0,51±0,246 (min:0,19; max:1,09)	1,27±3,944 (min:0,10; max:26,74)	0,105
İnstülin (uU/ml)	7,669±2,935 (min:2,41; max:12,52)	11,12±7,786 (min:3,93; max:35,25)	0,150	7,34±5,162 (min:3,73; max:22,37)	11,01±5,142 (min:3,53; max:22,05)	0,012*
FSH (mIU/mL)	7,26±2,298 (min:4,30; max:13,95)	7,16±3,217 (min:0,84; max:15,63)	1,000	5,36±1,718 (min:2,21; max:8,14)	6,53±1,669 (min:2,78; max:11,20)	0,074
LH (mIU/mL)	6,83±2,185 (min:4,17; max:12,52)	4,75±2,234 (min:1,77; max:10,46)	0,001*	8,88±4,975 (min:4,26; max:18,69)	8,29±4,038 (min:2,39; max:19,74)	0,950
HOMA-IR	1,74±0,695 (min:0,53; max:2,90)	2,55±2,003 (min:0,78; max:8,87)	0,267	1,65±1,185 (min:0,79; max:5,08)	2,55±1,284 (min:0,70; max:6,15)	0,007*
SHBG (nmol/L)	63,96±33,978 (min:30,86; max:147,40)	59,59±39,299 (min:27,43; max:191,30)	0,529	67,45±23,485 (min:27,84; max:95,48)	48,15±35,225 (min:13,01; max:178,20)	0,012*
Nesfatın (ng/ml)	2,38±1,001 (min:0,25; max:3,51)	2,46±0,718 (min:0,77; max:3,42)	0,974	2,24±0,403 (min:1,50; max:2,70)	2,31±0,595 (min:0,39; max:3,22)	0,256

**Tablo 6.15:** Kontrol ve hasta gruplarını ayrı ayrı Bel-kalça oranının <0,80 ve ≥0,80 olması durumlarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Tablo 6.15'e göre, Kontrol grubunu Bel/Kalça değerinin  $<0,80$  ve  $\geq 0,80$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Boy, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, FSH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Yaş parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,041$ ).
- Kilo parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,016$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,033$ ).
- LH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,001$ ).

**Tablo 6.15'e göre, Hasta grubunu Bel/Kalça değerinin  $<0,80$  Ve  $\geq 0,80$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, boy, AKŞ, LDL, DHEAS, S. Testosteron, İnsülin, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Kilo parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,005$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,001$ ).
- Trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,024$ ).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,028$ ).
- İnsülin parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,012$ ).
- HOMA-IR parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,007$ ).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir ( $p=0,012$ ).



**Bel-Kalça Oranının <0,80 ve ≥0,80 Olduğu Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayrarak Karşılaştırdığımızda;**

Parametreler	Bel-kalça <0,80		Bel-kalça ≥0,80		p değeri
	Kontrol (n:16)	Hasta (n:11)	Kontrol (n:19)	Hasta (n:44)	
Yaş (yıl)	25,44±5,202 (min:21; max:37)	25,09±5,300 (min:18; max:33)	30,42±7,206 (min:18; max:41)	26,16±5,726 (min:18; max:38)	0,029*
Kilo (kg)	55,94±8,219 (min:42; max:70)	55,82±7,094 (min:45; max:72,5)	64,45±10,121 (min:48; max:85)	67,39±13,226 (min:48; max:104)	0,486
Boy (m)	163,68±5,263 (min:152; max:173)	165,73±6,342 (min:158; max:178)	165,74±7,593 (min:153; max:177)	164,05±6,298 (min:150; max:178)	0,471
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21,05±2,564 (min:17,90; max:25,73)	20,39±3,165 (min:17,14; max:29,00)	23,43±3,381 (min:19,36; max:32,12)	24,94±5,069 (min:17,51; max:38,14)	0,342
AKŞ (mg/dl)	91,62±3,575 (min:86; max:99)	89,91±4,415 (min:83; max:98)	90,11±7,838 (min:74; max:102)	93,23±6,626 (min:81; max:113)	0,146
TRIG (mg/dl)	61,94±18,838 (min:86; max:99)	57,82±23,613 (min:38; max:121)	67,21±29,207 (min:30; max:133)	88,20±72,405 (min:30; max:305)	0,142
HDL (mg/dl)	59,94±15,203 (min:36; max:89)	67,09±21,007 (min:44; max:119)	57,37±11,431 (min:43; max:92)	53,73±13,712 (min:28; max:93)	0,233
LDL (mg/dl)	97,03±26,171 (min:55; max:146)	88,36±12,516 (min:68; max:106)	98,37±24,313 (min:46; max:145)	106,30±30,535 (min:52; max:195)	0,564
DHEAS (ug/dL)	270,91±176,344 (min:82,9; max:718,8)	266,51±103,317 (min:79,4; max:471,0)	201,34±83,575 (min:23,9; max:320,4)	263,64±90,637 (min:79,3; max:513,5)	0,023*
S. TEST (ng/dL)	0,44±0,322 (min:0,11; max:1,20)	0,51±0,246 (min:0,19; max:1,09)	0,45±0,361 (min:0,02; max:1,38)	1,27±3,944 (min:0,10; max:26,74)	0,006*
İnsülin (uU/ml)	7,669±2,935 (min:2,41; max:12,52)	7,34±5,162 (min:3,73; max:22,37)	11,12±7,786 (min:3,93; max:35,25)	11,01±5,142 (min:3,53; max:22,05)	0,534
FSH (mIU/mL)	7,26±2,298 (min:4,30; max:13,95)	5,36±1,718 (min:2,21; max:8,14)	7,16±3,217 (min:0,84; max:15,63)	6,53±1,669 (min:2,78; max:11,20)	0,369
LH (mIU/mL)	6,83±2,185 (min:4,17; max:12,52)	8,88±4,973 (min:4,76; max:18,69)	4,75±2,234 (min:1,77; max:10,46)	8,29±4,058 (min:2,39; max:19,74)	0,000*
HOMA-IR	1,74±0,695 (min:0,53; max:2,90)	1,65±1,185 (min:0,79; max:5,08)	2,55±2,003 (min:0,78; max:8,87)	2,55±1,284 (min:0,70; max:6,15)	0,369
SHBG (nmol/L)	63,96±33,978 (min:30,86; max:147,40)	67,45±23,485 (min:27,84; max:95,48)	59,59±39,299 (min:27,43; max:191,30)	48,15±35,225 (min:13,01; max:178,20)	0,080
Nesfatın (ng/ml)	2,38±1,001 (min:0,25; max:3,51)	2,24±0,403 (min:1,50; max:2,70)	2,46±0,718 (min:0,77; max:3,42)	2,31±0,595 (min:0,39; max:3,22)	0,211

**Tablo 6.16:** Bel-kalça oranının <0,80 ve ≥0,80 olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri. Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

**Bel-Kalça Oranının  $<0,80$  ve  $\geq 0,80$  Olduğu Bireyleri Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırarak Karşılaştırdığımızda;**

**Bel/Kalça Değerinin  $<0,80$  olduğu bireylerde Kontrol ve Hasta grupları arasında (Tablo 6.16);**

- Yaş, kilo, boy, BMI, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, İnsülin, LH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- FSH parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,028$ ).

**Bel/Kalça Değerinin  $\geq 0,80$  olduğu bireylerde Kontrol ve Hasta grupları arasında (Tablo 6.16);**

- Yaş, boy, BMI, AKŞ, Trigliserit, HDL, LDL, İnsülin, FSH, HOMA-IR, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Yaş ( $p=0,029$ ), DHEA-S ( $p=0,023$ ), S. Testosteron ( $p=0,006$ ), LH ( $p<0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**Tablo 6.17'ye göre, Toplam çalışma grubumuzu Kontrol ve Hasta gruplarına ayırmadan HOMA-IR Değerinin  $<2,5$  Ve  $\geq 2,5$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, boy, LDL, DHEAS, FSH, LH, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p<0,05$ ).
- Kilo parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ).
- Bel/kalça parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ).
- Trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,003$ ).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ).
- S. Testosteron parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,039$ ).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,004$ ).

**Toplam Çalışma Grubumuzu Kontrol ve Hasta Gruplarına Ayırmadan HOMA-IR Değerinin <2,5 Ve ≥2,5 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	HOMA-IR <2,5	HOMA-IR ≥2,5	p değeri
Yaş(yıl)	26,93 ± 5,845 (min:18; max:41)	26,52 ± 6,833 (min:18; max:40)	0,545
Kilo(kg)	58,95 ± 9,154 (min:42; max:85)	72,52 ± 12,655 (min:46; max:104,0)	0,000**
Boy(m)	165,06 ± 6,818 (min:152; max:178)	163,45 ± 5,295 (min:150; max:173)	0,264
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21,66 ± 2,939 (min:17,14; max:32,12)	26,977 ± 5,094 (min:18,43; max:38,14)	0,000**
Bel/Kalça	0,82 ± 0,065 (min:67; max:97)	0,86 ± 0,064 (min:0,73; max:0,98)	0,001**
TRİG(mg/dl)	63,75 ± 24,239 (min:30; max:133)	99,86 ± 85,689 (min:30; max:505)	0,003**
HDL(mg/dl)	60,61 ± 14,535 (min:36; max:119)	50,14 ± 13,556 (min:28; max:89)	0,001**
LDL(mg/dl)	96,07 ± 22,311 (min:46; max:145)	110,69 ± 33,742 (min:62; max:195)	0,089
DHEA-S(ug/dL)	253,25 ± 117,575 (min:23,9; max:718,8)	249,76 ± 100,94 (min:79,3; max:513,5)	0,941
S. TEST(ng/dL)	0,52 ± 0,311 (min:0,02; max:1,27)	1,57 ± 4,855 (min:0,11; max:26,74)	0,039*
FSH(mIU/mL)	6,74 ± 2,163 (min:2,21; max:15,63)	6,46 ± 2,413 (min:0,84; max:13,95)	0,369
LH(mIU/mL)	7,48 ± 4,031 (min:1,77; max:19,74)	7,07 ± 3,469 (min:2,39; max:16,81)	0,782
SHBG(nmol/L)	61,33 ± 35,683 (min:20,52; max:191,30)	43,99 ± 31,107 (min:13,01; max:174,60)	0,004**
Nesfatin(ng/ml)	2,27 ± 0,685 (min:0,25; max:3,45)	2,48 ± 0,673 (min:0,39; max:3,51)	0,237

**Tablo 6.17:** Toplam çalışma grubumuzu kontrol ve hasta gruplarına ayırmadan HOMA-IR değerinin <2,5 ve ≥2,5 olması durumlarına göre değerleri

*Ortalama ± Standart sapma. İstatiksel anlamlılık \* p < 0,05, \*\* P<0,01*

**Kontrol ve Hasta Gruplarını HOMA-IR Değerinin <2,5 ve ≥2,5 Olması Durumlarına Göre Gruplara Ayırdığımızda;**

Parametreler	KONTROL			HASTA		
	HOMA-IR <2,5 (n:26)	HOMA-IR ≥2,5 (n:9)	p Değeri	HOMA-IR <2,5 (n:35)	HOMA-IR ≥2,5 (n:20)	p Değeri
Yaş (yıl)	28,50 ± 6,641 (min:21; max:41)	27,11 ± 7,424 (min:18; max:40)	0,636	25,77 ± 4,959 (min:18; max:38)	26,25 ± 6,735 (min:18; max:37)	0,888
Kilo (kg)	59,55 ± 10,35 (min:42; max:85)	63,45 ± 9,383 (min:46; max:79)	0,186	58,51 ± 8,278 (min:45; max:77)	76,61 ± 11,934 (min:60; max:104)	0,000**
Boy (m)	164,30 ± 7,798 (min:152; max:177)	166,23 ± 4,085 (min:158; max:173)	0,394	165,63 ± 6,491 (min:154; max:178)	162,21 ± 5,386 (min:150; max:173)	0,064
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,15 ± 3,306 (min:17,90; max:32,12)	22,93 ± 3,073 (min:18,43; max:28,33)	0,336	21,31 ± 2,628 (min:17,14; max:27,53)	28,81 ± 4,795 (min:20,66; max:38,14)	0,000**
Bel/Kalça	0,82 ± 0,073 (min:0,67; max:0,97)	0,83 ± 0,065 (min:0,73; max:0,91)	0,374	0,82 ± 0,061 (min:0,69; max:0,94)	0,87 ± 0,057 (min:0,79; max:0,98)	0,001**
TRIG (mg/dl)	60,85 ± 23,969 (min:30; max:133)	76,22 ± 24,939 (min:45; max:125)	0,082	65,91 ± 24,558 (min:38; max:128)	110,50 ± 100,871 (min:30; max:505)	0,023*
HDL (mg/dl)	58,81 ± 11,900 (min:36; max:92)	57,78 ± 17,094 (min:39; max:89)	0,558	61,94 ± 16,261 (min:41; max:119)	46,70 ± 10,369 (min:28; max:69)	0,000**
LDL (mg/dl)	95,48 ± 25,496 (min:46; max:145)	104,33 ± 22,787 (min:81; max:146)	0,385	96,51 ± 19,999 (min:52; max:137)	113,55 ± 37,834 (min:62; max:195)	0,156
DHEA-S (ug/dl)	243,75 ± 146,632 (min:23,9; max:718,8)	202,51 ± 103,279 (min:82,9; max:432,2)	0,439	260,31 ± 92,008 (min:79,4; max:488,0)	271,031 ± 94,8065 (min:79,3; max:513,5)	0,800
S. TEST (ng/dL)	0,42 ± 0,309 (min:0,02; max:1,20)	0,51 ± 0,423 (min:0,11; max:1,38)	0,792	0,58 ± 0,295 (min:0,10; max:1,27)	2,05 ± 5,821 (min:0,23; max:26,74)	0,052
FSH (mIU/mL)	7,41 ± 2,461 (min:2,87; max:15,63)	6,65 ± 3,715 (min:0,84; max:13,95)	0,439	6,24 ± 1,787 (min:2,21; max:10,90)	6,38 ± 1,656 (min:3,55; max:11,20)	0,903
LH (mIU/mL)	5,25 ± 2,15 (min:1,77; max:10,46)	7,02 ± 2,795 (min:3,77; max:12,52)	0,067	9,15 ± 4,306 (min:4,26; max:19,74)	7,11 ± 3,802 (min:2,39; max:16,81)	0,073
SHBG (nmol/L)	63,47 ± 41,205 (min:27,43; max:191,30)	56,15 ± 17,601 (min:29; max:77,84)	0,624	59,73 ± 31,502 (min:20,52; max:178,20)	38,53 ± 34,555 (min:13,01; max:174,60)	0,001**
Nesfatin (ng/ml)	2,25 ± 0,878 (min:0,25; max:3,45)	2,93 ± 0,509 (min:2,06; max:3,51)	0,052	2,29 ± 0,508 (min:1,09; max:3,04)	2,2888 ± 65203 (min:0,39; max:3,22)	0,841

**Tablo 6.18:** Kontrol ve hasta gruplarının HOMA-IR değerinin <2,5 ve ≥2,5 olması durumlarına göre değerleri

Ortalama ± Standart sapma. İstatiksel anlamlılık \*  $p < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$

**Tablo 6.18'e göre, Kontrol grubunu HOMA-IR değerinin  $<2,5$  ve  $\geq 2,5$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Yaş, kilo, boy, BMI, Bel/kalça, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, S. Testosteron, FSH, LH, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 6.18'e göre, Hasta grubunu HOMA-IR değerinin  $<2,5$  ve  $\geq 2,5$  olması durumlarına göre gruplara ayırdığımızda;**

- Kilo parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ).
- BMI parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ).
- Bel/kalça parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ).
- Trigliserit parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,023$ ).
- HDL parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0,001$ ).
- SHBG parametresi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p=0,001$ ).

**HOMA-IR Değerinin  $<2,5$  Olması Durumunda Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Ayırdığımızda (Tablo 6.19);**

- Yaş, kilo, boy, BMI, Bel/kalça, Trigliserit, HDL, LDL, DHEA-S, SHBG, Nesfatin parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- S. Testosteron ( $p=0,015$ ), FSH ( $p=0,047$ ), LH ( $p<0,001$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

**HOMA-IR Değerinin  $\geq 2,5$  Olması Durumunda Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Ayırdığımızda (Tablo 6.19);**

- Yaş, boy, Bel/kalça, Trigliserit, HDL, LDL, S. Testosteron, FSH, LH parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farka rastlanmamıştır ( $p>0,05$ ).
- Kilo ( $p=0,009$ ), BMI ( $p=0,002$ ), DHEA-S ( $p=0,027$ ), SHBG ( $p=0,005$ ), Nesfatin ( $p=0,014$ ) parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmiştir.

HOMA-IR Değerinin <2,5 Ve ≥2,5 Olması Durumlarında Kontrol ve Hasta Gruplarına Göre Ayırdığımızda;

Parametreler	HOMA-IR <2,5			HOMA-IR ≥2,5		
	Kontrol (n:26)	Hasta (n:35)	p Değeri	Kontrol (n:9)	Hasta (n:20)	p Değeri
Yaş (yıl)	28,50 ± 6,641 (min21; max41)	25,77 ± 4,959 (min18; max38)	0,130	27,11 ± 7,424 (min18; max40)	26,25 ± 6,735 (min18; max37)	0,671
Kilo (kg)	59,55 ± 10,35 (min42; max85)	58,51 ± 8,278 (min45; max77)	0,726	63,45 ± 9,383 (min46; max79)	76,61 ± 11,934 (min60; max104)	0,009*
Boy (m)	164,30 ± 7,798 (min152; max177)	165,63 ± 6,491 (min154; max178)	0,373	166,23 ± 4,085 (min158; max173)	162,21 ± 5,386 (min150; max173)	0,052
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,15 ± 3,306 (min17,90; max32,12)	21,31 ± 2,628 (min17,14; max27,53)	0,422	22,93 ± 3,073 (min18,43; max 28,33)	28,81 ± 4,795 (min20,66; max38,14)	0,002*
Bel/Kalça	0,82 ± 0,073 (min0,67; max0,97)	0,82 ± 0,061 (min0,69; max0,94)	0,544	0,83 ± 0,065 (min0,73; max0,91)	0,87 ± 0,057 (min79; max98)	0,076
TRİG (mg/dl)	60,85 ± 23,969 (min30; max133)	65,91 ± 24,558 (min38; max128)	0,317	76,22 ± 24,939 (min45; max125)	110,50 ± 100,871 (min30; max505)	0,437
HDL (mg/dl)	58,81 ± 11,900 (min36; max92)	61,94 ± 16,261 (min41; max119)	0,625	57,78 ± 17,094 (min39; max89)	46,70 ± 10,569 (min28; max69)	0,109
LDL (mg/dl)	95,48 ± 25,496 (min46; max145)	96,51 ± 19,999 (min52; max137)	0,971	104,33 ± 22,787 (min81; max146)	113,55 ± 37,834 (min62; max195)	0,706
DHEA-S (ug/dL)	243,75 ± 146,632 (min23,9; max718,8)	260,31 ± 92,008 (min79,4; max488,0)	0,180	202,51 ± 103,279 (min82,9; max432,2)	271,031 ± 94,8065 (min79,3; max513,5)	0,027*
S. TEST (ng/dL)	0,42 ± 0,309 (min0,02; max1,20)	0,58 ± 0,295 (min0,10; max1,27)	0,015*	0,51 ± 0,423 (min0,11; max1,38)	2,05 ± 5,821 (min0,23; max26,74)	0,073
FSH (mIU/mL)	7,41 ± 2,461 (min2,87; max15,63)	6,24 ± 1,787 (min2,21; max10,90)	0,047*	6,65 ± 3,715 (min0,84; max13,95)	6,38 ± 1,656 (min3,55; max11,20)	0,925
LH (mIU/mL)	5,25 ± 2,15 (min1,77; max10,46)	9,15 ± 4,306 (min4,26; max19,74)	0,000*	7,02 ± 2,795 (min3,77; max12,52)	7,11 ± 3,802 (min2,39; max16,81)	0,888
SHBG (nmol/L)	63,47 ± 41,205 (min27,43; max191,30)	59,73 ± 31,502 (min20,52; max178,20)	1,000	56,15 ± 17,601 (min29; max77,84)	38,53 ± 34,555 (min13,01; max174,60)	0,005*
Nesfatın (ng/ml)	2,25 ± 0,878 (min0,25; max3,45)	2,29 ± 0,508 (min1,09; max3,04)	0,484	2,93 ± 0,509 (min2,06; max3,51)	2,28 ± 0,653 (min0,39; max3,22)	0,014*

**Tablo 6.19:** HOMA-IR değerinin <2,5 ve ≥2,5 olması durumlarında kontrol ve hasta gruplarına göre değerleri

Tablo değerleri ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir. İstatiksel anlamlılık \* p<0,05

## 7. TARTIŞMA

Nesfatin-1, hipotalamusta ve vücudun çeşitli bölgelerinde sentezlenen ve gıda alımının düzenlenmesinde rol oynayan yeni keşfedilmiş bir hormondur (107). Birbirinden bağımsız çalışmalarda nesfatin-1 ile obezite veya nesfatin-1 ile yumurtalık fonksiyonları konularına ayrı ayrı değinilmiştir (100). Fakat her iki durumun birarada bulunabildiği, üreme çağındaki kadınlarda sık görülen bir sendrom olan polikistik over sendromunda (PCOS) bu yeni hormonun düzeylerinde izlenebilecek değişikliklerle ilgili yeterince çalışma bulunmamaktadır, üstelik bu sendromda daha önce nesfatin-1'le ilişkili olabileceği belirlenmiş olan obeziteye de sıkça rastlanmaktadır (100,114). Konu hakkında yeterli insan çalışması olmadığından, insanlarda nesfatin-1'in hipotalamo-pitüiter aks üzerindeki hormonları ile nasıl etkileştiği de henüz net değildir. Biz de buradan yola çıkarak hem obezite hem de yumurtalık fonksiyonlarında değişikliklerle beraber seyredabilen PCOS'ta, kilo alımı eğilimini de gözardı etmeden metabolik parametrelerle beraber nesfatin-1'deki düzey değişikliklerini saptamayı amaçladık. Bilindiği üzere nesfatin-1 gonadal fonksiyonlar dışında aynı zamanda enerji dengesi, glikoz metabolizması ve obezite ile ilişkili olduğu düşünülen anoreksijenik bir peptittir; intravenöz, subkutan, intraperitoneal, intraserebrovasküler ve intranasal yollarla nesfatin-1 kullanımının kısa ve uzun vadede gıda alımını inhibe ederek vücut ağırlığını azalttığı ortaya konmuştur, hatta bu özelliği nedeniyle periferik nesfatin-1 uygulamasının obezite tedavisinde yeni bir alternatif olarak görülebileceği dahi öngörülmektedir (90,91,100,101). Nesfatin-1'in bu anoreksijenik aktivitesinin vücut yağını azaltacağı ve insulün duyarlılığının artmasını sağlayacağı düşünülmektedir (93,94,115). Bu nedenle çalışmamızda kilo alımını, dağılımını ve önemli metabolik parametrelerin değişkenliklerini nesfatin-1 ile ilişkili olarak irdelemeyi de amaçladık.

PCOS'lu hasta grubumuzda kontrol grubumuza göre nesfatin-1'in daha düşük olduğunu belirledik; fakat bu düşüklük PCOS'a bağlı olabileceği gibi, PCOS'lu hastalarımızda kontrol grubuna göre BMI değerinin daha yüksek olmasından da kaynaklanabilir. Deniz ve arkadaşları da benzer gruplarla yaptıkları bir çalışmada kontrol ve hasta grupları arasında bizim bulgumuza benzer şekilde nesfatin-1'in PCOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır; söz konusu çalışmada gruplar arasında BMI açısından anlamlı bir fark olmamasına rağmen, hasta grubunda kontrollere göre belirgin derecede artmış bel-kalça oranı görülmektedir (100). Biz istatistiksel

analizlerimizde BMI parametresi ve nesfatin-1 arasında da herhangi bir korelasyona rastlamamamıza rağmen Deniz ve ark. hasta grubunda BMI ve nesfatin-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğunu belirlemişlerdir (100). Bu nedenle çalışmamızı BMI açısından daha ayrıntılı değerlendirmelere aldık; önce çalışma bireylerinin tamamını, sonra kontrol ve hasta gruplarını ayrı ayrı BMI<25 (zayıf ve normal bireyler) ve BMI≥25 (fazla kilolu ve obez bireyler) olarak gruplandırdığımızda bu gruplar arasında nesfatin-1 açısından anlamlı bir farka rastlanmadı, bu da bize toplam grupta ya da kontrol ve hasta gruplarının herhangi biri içinde fazla kilolu olmanın nesfatin-1 düzeylerini değiştirmediyi gösterdi. Daha ayrıntılı değerlendirmek için toplam çalışma grubumuzu zayıf (BMI<20), normal (20≤BMI<25), fazla kilolu (25≤BMI<30), obez (BMI≥30) olarak dört gruba böldüğümüzde de herhangi iki grup arasında nesfatin-1 açısından anlamlı bir farka rastlanmadı. Yine BMI değerlerine göre ayrılmış dört grubun herbirini kendi içinde değerlendirdiğimizde yalnızca BMI<20 olduğunda nesfatin-1 düzeylerinin kontrol bireylerinde hastalara göre daha yüksek olduğunu belirledik. Tüm bu bulgular hasta ve kontrol gruplarımız arasında nesfatin-1 açısından görülen farkın BMI'den bağımsız olduğunu düşündürmüştür, fakat BMI'nin alt grupları arasında yaptığımız karşılaştırmalarda gruplardaki birey sayıları azaldığından dolayı BMI açısından homojen olan daha büyük gruplarla çalışılmasının daha net sonuçlar vereceği kanısındayız. Deniz ve ark.'nın çalışmasında BMI açısından kontrol ve hasta grupları arasında fark olmamasına rağmen söz konusu gruplar arasında belirgin bir bel-kalça oranı farkı vardır ve aynı şekilde gruplardaki birey sayıları da yeterli değildir (100). Nesfatin-1'in hipofiz, mide ve pankreastaki hücrel dağılımı; bu hormonun, gıda alımı, ghrelin ile uyumlu glisemik kontrol ve insülin düzenlenmesinde etkili olabileceğini, dolayısıyla yağ birikimi ve beslenmeye bağlı obezite durumlarında önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (93,108). Bu nedenle PCOS'a bağlı nesfatin-1 düzey değişikliklerinin değerlendirilebilmesi için bu çalışmaların BMI ve bel-kalça gibi parametreler açısından kontrol ve hasta grupları arasında farklılık olmayan geniş gruplarla yapılarak vücut yağ miktarı ve dağılımından bağımsız olarak ele alınması gerekmektedir.

PCOS'ta, polikistik yumurtalıklardaki folikül gelişimi anomalileri, folikülogenezin çok erken aşamalarda durakması ile kendini gösterebilen süreçlerdir (5). Gonzalez ve ark., balıklarda yumurtalık folikül hücrelerinde nesfatin-1-benzeri immünreaktivite belirlemiştir (97). Her ne kadar bu konuda henüz yeterli insan çalışması olmasa da foliküllerde nesfatin-1 bulunması olasılığı, nesfatin-1'in teka ve granüloza hücreleri, steroidogenez ve gamet gelişiminin düzenlenmesinde etkinlik gösterebileceğini düşündürmektedir. Bugüne kadar



yapılan çalışmalarda balıklara periferik nesfatin-1 enjeksiyonunun hipofiz bezinde LH- $\beta$  ve FSH- $\beta$  hormonlarının mRNA ekspresyonunda azalma meydana getirdiği, bu etkinin bir saati aşkın bir süre devam ettiği gözlenmiştir; bu çalışma, nesfatin-1'in *in vivo* koşullarda gonotropin sentezi üzerine süregen olabilecek etkinliğini vurgulamaktadır (97). Nesfatin-1'in bu etkiyi tam olarak ne şekilde yaptığı henüz netlik kazanmamışsa da direkt etkisiyle veya GnRH ve/veya gonadotropinlerin salgılanmasına yaptığı etkilerle bunu sağlama olasılığı vardır. Biz çalışmamızda FSH düzeyinin PCOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre daha düşük, LH düzeyinin ise daha yüksek olduğu sonucunu elde ettik; hormon düzeylerindeki bu sonuçlar daha önce konuyla ilgili yapılmış çalışmaların sonuçlarıyla da uyumlu görünmektedir (8,23,116,117,118). Çalışmamızda PCOS'lu kadınlarda daha düşük FSH bulunması dışında hasta grubunda, FSH ve nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu da belirlenmiştir, benzer bir korelasyona toplam grup değerlendirmesinde ya da kontrol grubunda rastlanmamıştır; fakat PCOS'lu kadınlarda FSH ile nesfatin-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak korelasyon görülmesinin nedeni bu grupta her iki parametrenin birbirinden bağımsız düşüklüğünden de kaynaklanıyor olabilir. Buna göre, PCOS'ta nesfatin-1 konsantrasyonlarının düşüklüğü ile PCOS gelişimi arasında bir bağlantı bulunabilir, fakat aynı zamanda bu durumun tersi de geçerli olabilir, yani PCOS gelişimi nesfatin-1 düzeylerinin düşmesine sebep olarak kilo alımı gibi etkilerle karşımıza çıkıyor olabilir. Bu etkileşimin ve mekanizmasının aydınlatılabilmesi için daha ayrıntılı *in vivo* ve *in vitro* deneysel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Adamska ve ark. yaptıkları çalışmada PCOS'lu kadınlarda testosteron konsantrasyonunun kontrol grubuna göre yüksek olduğunu belirlese de, bizim çalışmamızda böyle bir sonuca ulaşamamıştır (117). Talaei ve ark ise yaptıkları çalışmada testosteron açısından anlamlı bir farka rastlamamıştır, bu sonuç bizim bulgularımızla uyuşsa da sözkonusu çalışmada DHEA-S parametresi açısından anlamlı fark belirlenmiş olmasına rağmen, biz, çalışmamızda anlamlı fark belirleyemedik (119). Hasta grubumuzu kontrol grubumuzla karşılaştırdığımızda DHEA-S açısından bir farka rastlanmadı, oysa kontrol grubumuzda bu parametreyle nesfatin-1 arasında negatif korelasyon belirlendi; hasta grubunda ise aynı duruma rastlanmadı, fakat hasta grubunda bel-kalça oranı yüksek olan kişilerde düşük olanlara göre DHEA-S oranı daha yüksekti. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında SHBG açısından anlamlı bir fark izlenmediği gibi herhangi bir grup içinde SHBG ile nesfatin-1 parametreleri arasında da korelasyon belirlenemedi; bu durum gruplarımız arasında vücut yağ dağılımı açısından herhangi bir fark olmamasından

kaynaklanabilir. Vücut yağ dağılımının serum SHBG konsantrasyonu üzerinde önemli bir etkisinin olduğu ve özellikle santral obezitenin SHBG düzeyini önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir (89). Nitekim bizim çalışmamızda da kontrol grubumuzda herhangi bir fark izlenmezken, hasta grubumuz içinde bel/kalça oranı  $\geq 0,80$  olan PCOS'lu hastalarda SHBG düzeyinin bu oranın  $< 0,80$  olduğu duruma göre daha düşük olduğu görülmüş, ayrıca bel-kalça oranı ve SHBG düzeyi arasında da negatif korelasyon belirlenmiştir; bu da daha önce yapılmış çalışmalarla uyumlu görünmektedir (80,89).

Nesfatin-1'in anti-hiperglisemik özelliğinin insülinin sinyal yolağı aracılığıyla ortaya çıkabileceği ve insüline-bağımlı etkinlik gösterebileceği daha önceden belirtilmesine rağmen kesin mekanizma hala bilinmemektedir (100). Biz de çalışmamızda birbiriyle bağlantılı olabileceği düşünülen bu ve diğer ilişkili parametreleri birarada değerlendirdik. Öncelikle metabolik sendroma doğru gidişin ilk belirleyici parametreleri olan açlık kan şekeri (AKŞ) ve insülin parametrelerini ve bunlarla bağlantılı HOMA-IR'yi (İnsülin Direnci Homeostaz Model Değerlendirmesi) ele aldığımızda, her üç parametrenin de bizim hasta ve kontrol gruplarımız arasında birbirinden farklı olmadığını saptadık. Oysa daha önce yapılmış bazı çalışmalarda PCOS'lu hastalarda AKŞ ve/veya insülin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olabildiği gösterilmiştir (100,116,118). Deniz ve ark. (100), AKŞ ve nesfatin-1 düzeyleri arasında negatif korelasyon belirlemiş olmasına rağmen, bizim çalışmamızda bu tür bir korelasyon izlenmemiştir; bu, bizim gruplarımızda metabolik sendrom tanımına girebilecek birey sayısının azlığından kaynaklanabilir, nitekim söz konusu çalışmada metabolik sendroma önemli bir yatkınlık yarattığı düşünülen bel-kalça oranı gruplar arasında farklı görünmekteyken bizim çalışmamızda iki grup arasında bel-kalça oranı farkı yoktur. Tan ve ark. (107) tarafından yapılan çalışmada plazma nesfatin-1 ve insülin düzeyleri arasında pozitif, Deniz ve arkadaşlarının çalışmasında (100) ise PCOS'lu kadınlarda nesfatin-1 ile insülin düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiş olmasına rağmen, bizim çalışmamızda herhangi bir grupta nesfatin-1 ve insülin arasında negatif ya da pozitif korelasyon belirlenmemiştir. Bu durum da gruplarımız arasında insülin düzeyleri açısından herhangi bir anlamlı farklılık görülmemesinden kaynaklanıyor olabilir.

İnsülin direnci (IR), bir hücre, organ veya organizmanın ortamda bulunmasına rağmen insüline yeterince yanıt verememesi durumudur (15). İnsülin direncinin PCOS'un etiolojisinde de önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (12,118). İnsülin düzeyinin artışıyla birlikte yumurtalık teka hücrelerinde steroidogenez ve aşırı androjen üretiminin

arttığı, bunun da foliküler atreziyi ve dominant folikül seçimini uyardığı düşünülmektedir (17,89). Bir çalışmada PCOS hastalarında HOMA-IR indeksinin sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğu saptanarak nesfatin-1 ile HOMA-IR arasında negatif bir korelasyon belirlenmiştir (100). Bizim çalışmamızda ise PCOS'lu kadınlarda HOMA-IR düzeyi kontrol ve hasta gruplarımızda birbirinden farklı değildi. Önceki bazı çalışmalarda plazma nesfatin-1 düzeyleriyle HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanırken (107,115), bizim çalışmamızda HOMA-IR ile nesfatin-1 arasında hiçbir grupta herhangi bir korelasyon belirlenmemiştir. Obezitenin, özellikle de santral obezitenin, insülin direnci gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (11,43,89), gruplarımız arasında bel-kalça oranı açısından ve HOMA-IR açısından fark olmaması bu tür bir korelasyon saptayamamızı açıklayabilir.

Metabolizma ile ilgili diğer parametreleri değerlendirdiğimizde de çoğunlukla literatürle uyumlu sonuçlar elde ettik. PCOS hastaları, yüksek trigliserid, total kolesterol ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeylerine sahip olma eğilimindedirler (15,116). Bizim çalışmamızda, beklendiği üzere, toplam çalışma grubu içinde, HDL ve BMI arasında negatif korelasyon olduğu görüldü. Hasta grubunda nesfatin-1 ile HDL arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenirken kontrol grubunda bu duruma rastlanmadı. Daha önce diyabetik hasta grubunda yapılmış bir çalışmada kandaki lipitlerle nesfatin-1 düzeyleri arasında herhangi bir ilişkiye rastlanmamıştır (115), fakat sağlıklı bireylerde ve PCOS hastalarında nesfatin-1'in kandaki lipid düzeyleriyle ilişkisi ile ilgili yeterli sayıda yayın bulunmamaktadır.

## 8. SONUÇ

- PCOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre Nesfatin-1 düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Vücut-kitle indeksi (BMI) değerleri de PCOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır, BMI değerlerine göre bölünmüş alt gruplarda yapılan karşılaştırmalar PCOS'taki nesfatin-1 düşmelerinin BMI'den bağımsız olduğunu düşündürse de çalışmanın demografik özellikler açısından çakışan daha geniş gruplarla yapılması gerekmektedir.
- PCOS'lu kadınlarda FSH ve nesfatin-1 düzeyleri arasında pozitif korelasyon belirlenmiştir; bunun, istatistiksel olarak her iki parametrenin birbirinden bağımsız düşüklüğüyle açıklanabileceği düşünülmüştür.
- Hasta grubunda bel-kalça oranı yüksek olan kişilerde düşük olanlara göre DHEA-S miktarı daha yüksek, SHBG miktarı ise daha düşüktür. Ayrıca bel-kalça oranı ve SHBG düzeyi arasında da negatif korelasyon belirlenmiştir. Bu bulgular santral obezite ile uyumludur.
- HOMA-IR ile nesfatin-1 arasında hiçbir grupta herhangi bir korelasyona da rastlanmamıştır. Gruplarımız arasında bel-kalça oranı açısından ve HOMA-IR açısından fark olmaması bu tür bir korelasyon saptayamamamızı açıklayabilir.

Sonuç olarak; yeni keşfedilmiş hormon olan nesfatin-1'in kilo alımı ve yumurtalık fonksiyonlarıyla ilgili aktivitelerinin açıklanabilmesi için bu konuda daha fazla kapsamlı *in vivo* ve *in vitro* çalışmaya ihtiyaç vardır. Nesfatin-1'in yakın bir gelecekte obezite tedavisinde kullanılabileceği düşünülmekle beraber bu önemli adımın atılabilmesi için diğer hormonlarla ilişkilerinin belirlenmesi de elzemdir. Obezite ve yumurtalık fonksiyon bozukluklarının sıkça birlikte gözleendiği bir rahatsızlık olan Polikistik Over Sendromunda nesfatin-1 düzeylerindeki değişikliklerin demografik koşulları benzer bireylerden oluşan daha büyük çalışma gruplarıyla değerlendirilmesi gerekmektedir. Çalışmamız bu bağlamda yapılan ilk klinik değerlendirme çalışmalarındandır.

## 9. TEŞEKKÜR

Eğitimim boyunca ve tezimin hazırlanmasında desteğini ve yardımını esirgemeyen, engin bilgi ve deneyimleriyle her zaman yanımda olan değerli hocam

**Doç. Dr. Uzay Görmüş'e,**

Bilim Üniversitesi Biyokimya Anabilimdalı Bölüm Başkanı

Sayın **Prof. Dr. Hakan Berkkan'a,**

Eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, değerli hocalarım **Prof. Dr. Hikmet Koçak'a** ve **Yard. Doç. Dr. Sevda Tanrıkulu Küçük'e,**

Tezimin hazırlık aşamasında yardımlarını esirgemeyen Bilim Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'ndan

Sayın **Yard. Doç. Dr. Nilgün Güdücü Kutay'a**

Ve

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyoistatistik Anabilimdalı'ndan

Sayın **Selen Bozkurt'a,**

Sevgi ve desteklerini hayatımın her aşamasında hissettiren aileme ve daima yanımda olup her konuda bana destek olan eşim

**Serkan Alp'e**

Sonsuz teşekkür ederim.

## 10. KAYNAKLAR

1. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Dişı Üreme Sistemi. Temel Histoloji. Ed:Y. Aytekin, S. Solakoğlu, B. Ahıskalı. İstanbul, Barış Kitabevi, 1998.
2. Sarraj MA, Drummond AE. Mammalian foetal ovarian development: consequences for health and disease. *Reproduction*. 2012, 143(2):151-63.
3. Edson MA, Nagaraja AK & Matzuk MM. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocrine Reviews*. 2009, 30 624–712.
4. Wright CS, Hovatta O, Margara R, Trew G, Winston RM, Franks S, Hardy K. Effects of follicle stimulating hormone and serum substitution on the *in vitro* growth and development of early human ovarian follicles. *Hum Reprod*. 1999, 14:1555–1562.
5. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2008, 14(4):367-78.
6. Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. *J Midwifery Womens Health*. 2012, 57:221–230.
7. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2007, 29;335(7621):663-6.
8. King J. Polycystic ovary syndrome. *J Midwifery Womens Health*. 2006, 51(6):415-22.
9. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health*. 2011, 3:25-35.
10. Zawadski JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic Ovary Syndrome. *Oxford: Blackwell Scientific Publications*. 1992, 1997:377-384.
11. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010, 8(5):375-94.
12. 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(1):41-7.
13. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk, CV, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome (PCOS) in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006, 91(6):2100-2104.
14. Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92:787-796.

15. De Leo V, la Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2003, 24(5):633-67.
16. Ceelen M, vanWeissenbruch MM, Vermeiden JP, van Leeuwen FE, Delemarre-van de Waal HA. Pubertal development in children and adolescents born after IVF and spontaneous conception. *Hum Reprod.* 2008, 12:2791-2798.
17. Fica S, Albu A, Constantin M, Dobri GA. Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *J Med Life.* 2008, 1(4):415-22.
18. Franks S, Mason H, Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2000, 163:49–52.
19. Hardy K, Wright CS, Franks S, Winston RM. *In vitro* maturation of oocytes. *Br Med Bull.* 2000, 56:588–602.
20. Lacker HM, Beers WH, Meuli LE, Akin E. A theory of follicle selection: I. Hypotheses and examples. *Biol Reprod.* 1987a, 37:570–580.
21. Lacker HM, Beers WH, Meuli LE, Akin E. A theory of follicle selection: II. Computer simulation of estradiol administration in the primate. *Biol Reprod.* 1987b, 37:581–588.
22. Chavez-Ross A, Franks S, Mason HD, Hardy K, Stark J. Modelling the control of ovulation and polycystic ovary syndrome. *J Math Biol.* 1997, 36: 95–118.
23. Gazi E, Gencer M, Hancı V, Temiz A, Altun B, Cakır Güngör AN, Oztürk U, Kırılmaz B. Relationship of QT dispersion with sex hormones and insulin in young women with polycystic ovary syndrome: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2013, Oct 25.
24. Blank SK, McCartney CR, Helm KD, Marshall JC. Neuroendocrine effects of androgens in adult polycystic ovary syndrome and female puberty. *Semin Reprod Med* 2007, 25: 352–359.
25. Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Rodent models for human polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod.* 2012, 10;86(5):149, 1-12.
26. 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(4):1158-65.
27. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997, 18(6):774-800.

28. Palomba S, Falbo A, Zullo F, Orio F Jr. Evidence-based and potential benefits of metformin in the polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Endocr Rev.* 2009, 30(1):1-50.
29. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010, 8:41-51.
30. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996, 81(1):302-9.
31. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, Margara R, Hardy K, Franks S. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005, 20:373–381.
32. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* 1984, 64:73S–80S.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009, 114(4):936-949.
34. Bronstein J, Tawdekar S, Liu Y, Pawelczak M, David R, Shah B. Age of onset of polycystic ovarian syndrome in girls may be earlier than previously thought. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2011, 24:15-20.
35. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997, 99(4):505-512.
36. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: the new millenium. *Mol Cell Endocrinol.* 2001, 26;184(1-2):87-93.
37. Ozdemir S, Ozdemir M, Gorkemli H, Kiyici A, Bodur S. Specific dermatologic features of the polycystic ovary syndrome and its association with biochemical markers of the metabolic syndrome and hyperandrogenism. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010, 89(2):199-204.
38. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005, 34:677-705.
39. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome. *Drugs.* 2006, 66:903-912.



40. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS & Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005, 90 66–71.
41. Wilkes S, Murdoch A. Obesity and female fertility: a primary care perspective. *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2009, 35(3):181-5.
42. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012, 7(12):e51446.
43. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002, 26(7):883-96.
44. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, Homburg R, Hickey T, Franks S, Tapanainen J, Balen A, Abbott DH, et al. Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011, 74:424–433.
45. Lobo RA, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000, 132:989–993.
46. Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm*. 2010, 2010:758656.
47. Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome. *Metab Clin Exp*. 1994, 43(6):706-713.
48. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv*. 2004, 28:882-892.
49. Strasser B. Physical activity in obesity and metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2013, 1281:141-59.
50. Mantzoros CS, Flier JS. Insulin resistance: the clinical spectrum. *Adv Endocrinol Metab*. 1995, 6:193–232.
51. PesantMH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2011, 95:210-215.
52. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980, 50:113–116.

53. Dunaif A. Hyperandrogenic anovulation (PCOS): a unique disorder of insulin action associated with an increased risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* 1995, 16;98(1A):33S-39S.
54. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling *in vivo* in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001, 281:392–399.
55. Lanzone A, Fulghesu AM, Guido M, Fortini A, Caruso A, Mancuso S. Differential androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation in polycystic ovarian syndrome: relationship with insulin secretion. *Fertil Steril.* 1992, 58:296–301.
56. Hernandez ER, Resnick CE, Holtzclaw WD, Payne DW, Adashi EY. Insulin as a regulator of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells: cellular mechanism(s) underlying physiological and pharmacological hormonal actions. *Endocrinology.* 1988, 122:2034–2043.
57. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989, 83:23–29.
58. Dantas WS, Gualano B, Rocha MP, Barcellos CR, dos Reis Vieira Yance V, Marcondes JA. Metabolic disturbance in PCOS: clinical and molecular effects on skeletal muscle tissue. *ScientificWorldJournal.* 2013, 5;2013:178364.
59. McGowan MP. Polycystic ovary syndrome: a common endocrine disorder and risk factor for vascular disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2011, 13(4):289-301.
60. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87(3):1017-1023.
61. 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(4):1929-35.
62. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007, 51(6):972-9.
63. Tfayli H, Arslanian S. Menstrual health and the metabolic syndrome in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.* 2008, 1135:85-94.

64. Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E. The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2012, 3(1):27-47.
65. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, Carmina E, Chang J, Yildiz BO, Laven JS, Boivin J, Petraglia F, Wijeyeratne CN, Norman RJ, Dunaif A, Franks S, Wild RA, Dumesic D, Barnhart K. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012, 97(1):28-38.e25.
66. Palomba S, Falbo A, Orio F, Zullo F. Insulin sensitizing agents and reproductive function in polycystic ovary syndrome patients. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008, 20:364-373.
67. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011, 7:219-231.
68. Barnes FL, Kausche A, Tiglias J, Wood C, Wilton L, Trounson A. Production of embryos from *in vitro*-matured primary human oocytes. *Fertil Steril.* 1996, 65:1151-1156.
69. Mason HD, Willis DS, Beard RW et al. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationships to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994, 79:1355-1360.
70. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2006, 12(6):673-83.
71. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen, et al. Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(6):1827-1834.
72. Markopoulos MC, Rizos D, Valsamakis G, et al. Hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome persists aftermenopause. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 93(3):623-632.
73. Schmidt J, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E. Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year followup study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls. *J Clin Endocrin Metab.* 2011, 96(7):1-8.

74. De Franca Neto AH, Rogatto S, Amorim MM, Tamanaha S, Aoki T, Aldrighi JM. Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2010, 26(10):701-711.
75. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009, 19(3):398-405.
76. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control*. 2010, 21:2303-2308.
77. Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV, de Ávila MA, Nardi AE. Prevalence of psychiatric disorders in patients with polycystic ovary syndrome. *Compr Psychiatry*. 2010, 51(6):599-602.
78. Blank SK, McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2006, 12(4):351-61.
79. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998, 101:2622-9.
80. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol*. 1993, 39: 1– 16.
81. Katz VL, Lentz G, Lobo RA, Gershenson D. *Comprehensive Gynecology*. 2007: 987.
82. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012, 33(6):981-1030.
83. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca<sup>2+</sup> influx through L-type channels in mouse islet  $\beta$ -cells. *Endocr J*. 2011, 58(4):305-13.
84. Yosten GL, Redlinger L, Samson WK. Evidence for a role of endogenous nesfatin-1 in the control of water drinking. *J Neuroendocrinol*. 2012, 24(7):1078-84.
85. Barth JH, Catalan J, Cherry CA, Day A. Psychological morbidity in women referred for treatment of hirsutism. *Journal of Psychosomatic Research*. 1993, 37(6):615–619.
86. Kim JJ, Choi YM. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci*. 2013, 56(3):137-142.

87. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013, 12;5(4):1218-40.
88. Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA. Obesity: an emerging disease. *Niger J Clin Pract*. 2011, 14(4):390-4.
89. Brewer CJ, Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction*. 2010, 140(3):347-64.
90. Stengel A, Taché Y. Minireview: nesfatin-1--an emerging new player in the brain-gut, endocrine, and metabolic axis. *Endocrinology*. 2011, Nov;152(11):4033-8.
91. Aydin S. Multi-functional peptide hormone NUCB2/ nesfatin-1. *Endocrine*. 2013, 44:312-325.
92. García-Galiano D, Navarro VM, Gaytan F, Tena-Sempere M. Expanding roles of NUCB2/nesfatin-1 in neuroendocrine regulation. *J Mol Endocrinol*. 2010, 45(5):281-90.
93. Stengel A, Taché Y. Nesfatin-1-role as possible new potent regulator of food intake. *Regul Pept*. 2010, 9;163(1-3):18-23.
94. Shimizu H, Oh-I S, Okada S, Mori M. Nesfatin-1: an overview and future clinical application. *Endocrj*. 2009, 56(4):537-43.
95. Goebel M, Stengel A, Wang L, Lambrecht NWG, Taché Y. Nesfatin-1 immunoreactivity in rat brain and spinal cord autonomic nuclei. *Neurosci Lett*. 2009, 452:241–6.
96. Goebel-Stengel M, Wang L, Stengel A, Tache' Y. Localization of nesfatin-1 neurons in the mouse brain and functional implication. *Brain Res*. 2011, 1396:20–34.
97. Gonzalez R, Shepperd E, Thiruppugazh V, Lohan S, Grey CL, Chang JP, Unniappan S. Nesfatin-1 regulates the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of fish. *Biol Reprod*. 2012, 11;87(4):84.
98. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res*. 2008, 1230:99–106.
99. Brailoiu GC, Dun SL, Brailoiu E, Inan S, Yang J, Chang JK, Dun NJ. Nesfatin-1: distribution and interaction with a G protein-coupled receptor in the rat brain. *Endocrinology*. 2007, 148:5088–94.
100. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, Catak Z, Aksoy A, Citil C, Gungor S. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2012, 42(3):694-9.

101. Stengel A, Goebel M, Wang L, Rivier J, Kobelt P, Moñnikes H, Lambrecht NW, Taché Y. Central nesfatin-1 reduces darkphase food intake and gastric emptying in rats: differential role of corticotropin-releasing factor2 receptor. *Endocrinology*. 2009, 150: 4911–4919.
102. Taché Y, Garrick T, Raybould H. Central nervous system action of peptides to influence gastrointestinal motor function. *Gastroenterology*. 1990, 98:517–528.
103. Kohno D, Nakata M, Maejima Y, Shimizu H, Sedbazar U, Yoshida N, Dezaki K, Onaka T, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 neurons in paraventricular and supraoptic nuclei of the rat hypothalamus coexpress oxytocin and vasopressin and are activated by refeeding. *Endocrinology*. 2008, 149:1295–1301.
104. Stengel A, Taché Y. Corticotropin-releasing factor signaling and visceral response to stress. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010, 235: 1168–1178.
105. Stengel A, Taché Y. Neuroendocrine control of the gut during stress: corticotropin-releasing factor signaling pathways in the spotlight. *Annu Rev Physiol*. 2009, 71:219–239.
106. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T, Dezaki K, Nakata M, Mori M, Yada T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Aging (Albany NY)*. 2010, 2:775–784.
107. Tan BK, Hallschmid M, Kern W, Lehnert H, Randeve HS. Decreased cerebrospinal fluid/plasma ratio of the novel satiety molecule, nesfatin-1/NUCB-2, in obese humans: evidence of nesfatin-1/NUCB-2 resistance and implications for obesity treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(4):E669-73.
108. Ramanjaneya M, Chen J, Brown JE, Tripathi G, Hallschmid M, Patel S, Kern W, Hillhouse EW, Lehnert H, Tan BK, Randeve HS. Identification of nesfatin-1 in human and murine adipose tissue: a novel depot-specific adipokine with increased levels in obesity. *Endocrinology*. 2010, 151(7):3169-80.
109. Price TO, Samson WK, Niehoff ML, Banks WA. Permeability of the blood-brain barrier to a novel satiety molecule nesfatin-1. *Peptides*. 2007, 28:2372–2381.
110. Stengel A, Goebel M, Yakubov I, Wang L, Witcher D, Coskun T, Taché Y, Sachs G, Lambrecht NW. Identification and characterization of nesfatin-1 immunoreactivity in

- endocrine cell types of the rat gastric oxyntic mucosa. *Endocrinology*. 2009, 150:232–8.
111. Date Y, Murakami N, Toshinai K, Matsukura S, Niiijima A, Matsuo H, Kangawa K, Nakazato M. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*. 2002, 123(4):1120-8.
  112. García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, Pineda R, Castellano JM, Romero M, Aguilar E, Gaytán F, Diéguez C, Pinilla L, Tena-Sempere M. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci*. 2010, 9;30(23):7783-92.
  113. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961, 21:1440-7.
  114. Vilmann LS, Thisted E, Baker JL, Holm JC. Development of obesity and polycystic ovary syndrome in adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2012, 78(5-6):269-78.
  115. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012, 120(2):91-5.
  116. Lecke SB, Morsch D, Spritzer PM. Circulating levels and subcutaneous adipose tissue gene expression of pigment epithelium-derived factor in polycystic ovary syndrome and normal women: a case control study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013, 14;11(1):77.
  117. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Nikolajuk A, Otziomek E, Górska M, Kowalska I, Strackowski M. Normal metabolic flexibility despite insulin resistance women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2013, 60(9):1107-13.
  118. Kucur C, Kucur SK, Gozukara I, Seven A, Yuksel KB, Keskin N, Oghan F. Extended high frequency audiometry in polycystic ovary syndrome. *ScientificWorldJournal*. 2013, 30;2013:482689.
  119. Talaei A, Adgi Z, Mohamadi Kelishadi M. Idiopathic hirsutism and insulin resistance. *Int J Endocrinol*. 2013, 2013:593197.