

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMU SUBGRUPLARINDA
SERUM PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1 (PAİ-1) VE
KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DAMLA DEMİRBAĞLAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. DİLEK ÜLKER ÇAKIR

Çanakkale 2023

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU SUBGRUPLARINDA
SERUM PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1 (PAİ-1) VE
KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DAMLA DEMİRBAĞLAR

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. DİLEK ÜLKER ÇAKIR

Çanakkale 2023

TEŞEKKÜR

Hem uzmanlık eğitimimde hem de tez sürecimde bilgi, destek ve deneyimlerini benimle paylaşan, mesleki güvenini her zaman derinden hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Dilek ÜLKER ÇAKIR'a tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerinden istifade etme fırsatına eriştiğim değerli hocam Doç. Dr. M. Hilal Şehitoğlu'na teşekkür ederim.

Tez sürecimdeki katkıları için Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Eren Pek'e müteşekkirim. Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım ve laboratuvar personellerine ayrıca teşekkür ederim.

Üzerimdeki emekleri için annem Gülsiye, babam Doğan ve kardeşim, meslektaşım, iş arkadaşım Şafak Torun'a; daima bana destek olan sevgili eşim Çağrı Can Demirbağlar'a sınırsız sevgilerimle teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi bütün asistanlığım boyunca yanımda olup

hayatıma neşe ve mutluluk katan

Hira ve Boncuk'a ithaf ediyorum...

Mayıs, 2023

Dr. Damla DEMİRBAĞLAR

ÖZET

Polikistik Over Sendromu subgruplarında serum Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) ve kopeptin seviyelerinin değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Polikistik Over Sendromu (PKOS), kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonları olan yaygın bir bozukluktur. PAI-1 ile kopeptinin PKOS semptom ve komplikasyonlarıyla ilişkisi tartışılmaktadır. Çalışmamızda PKOS hastalarıyla sağlıklı gönüllülerde serum PAI-1 ve kopeptin düzeylerini karşılaştırarak hastalığın alt fenotipleri, klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini ve 3 aylık takip sonrası değişimlerini gözlemlemeyi amaçladık.

Materyal-Metod: Çanakkale 18 Mart Üniversitesi hastanesine 26.09.2022-20.04.2023 tarihlerinde başvuran 18-40 yaşlarındaki kadınlardan PKOS tanılılar hasta grubu (n=51), PKOS ekarte edilmiş olanlar sağlıklı gönüllü grubu (n=20) olarak çalışmaya alındı. Katılımcıların demografik bilgileriyle PKOS tanı ve takibinde kullanılan parametreler işlendikten sonra alınan kanlarından PAI-1 ve kopeptin seviyeleri ölçüldü. PAI-1 ve kopeptinin işlenen parametrelerle ve hastalığın fenotipleriyle ilişkileri incelendi. Klinik branş hekimlerince uygulanan 6400-8000 IU/günlük vitamin D tedavisi sonrası 3. ay kontrol kanı alınarak (n=17) aynı parametreler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların PAI-1, kopeptin, LH, LH/FSH değerleri anlamlı yüksekken FSH değerleri anlamlı düşüktü. PAI-1-mFGS arasında zayıf, negatif korelasyon; kopeptin-DHEAS arasında çok zayıf, pozitif korelasyon saptandı. Her birim PAI-1'nin PKOS riskini %5,2 arttırdığı, OA (Oligoanovulasyon) +HA (Hiperandrojenemi) +PKOM (Polikistik Over Morfolojisi) fenotipinin en yüksek, OA+PKOM fenotipinin en düşük oranda olduğu, OA+PKOM fenotipinin testosteron, mFGS, akne düzeylerinin OA+HA+PKOM ve HA+PKOM fenotiplerinden anlamlı düşük olduğu, tedaviyle 25-OH D vitamini ve glukoz düzeylerinin anlamlı ölçüde yükselirken; PAI-1, kopeptin, mFGS değerlerinin anlamlı ölçüde düştüğü belirlendi.

Sonuç: PKOS'da PAI-1 ile kopeptin seviyelerinin subgruplardan bağımsız şekilde yüksek olduğu ve vitamin D replasmanı ile azaldığı ortaya konuldu.

Anahtar Kelimeler: PKOS; Vitamin D, PAI-1; Kopeptin; Kardiyovasküler riskler

ABSTRACT

Evaluation of serum Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and copeptin levels in polycystic ovarian syndrome subgroups

Introduction and Purpose: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common disorder with cardiovascular and metabolic complications. The relationship between PAI-1 and copeptin with PCOS symptoms and complications is discussed. In our study, we aimed to compare serum PAI-1 and copeptin levels in PCOS patients and healthy volunteers, and to observe the relationship between the sub-phenotypes of the disease, clinical and laboratory findings and changes after 3 months of follow-up.

Material-Method: Among the women aged 18-40 who applied to Çanakkale 18 Mart University Hospital between 26.09.2022-20.04.2023, those diagnosed with PCOS were included in the study as the patient group (n = 51), and those with PCOS ruled out were included in the study as the healthy volunteer group (n = 20). After the demographic information of the participants and the parameters used in PCOS diagnosis and follow-up were processed, PAI-1 and copeptin levels were measured from their blood samples. The relationships of PAI-1 and copeptin with processed parameters and disease phenotypes were examined. Following 6400-8000 IU/daily vitamin D treatment administered by clinical physicians, control blood was taken at the 3rd month (n=17) and the same parameters were evaluated.

Findings: While PAI-1, copeptin, LH, LH/FSH values of the patients were significantly higher, FSH values were significantly lower. Weak, negative correlation between PAI-1-mFGS; very weak, positive correlation between copeptin-DHEAS was found. It was determined that each unit of PAI-1 increased the risk of PCOS by 5.2%, the OA (oligoanovulation) +HA (hyperandrogenemia) +PCOM (polycystic over morphology) phenotype was the highest, the OA+PCOM phenotype was the lowest, testosterone, mFGS, acne levels of OA+PKOM phenotype were significantly lower than OA+HA+PKOM and HA+PKOM phenotypes and glucose levels increased significantly in addition to 25-OH D vitamin with replacement, while PAI-1, copeptin, mFGS values were significantly decreased.

Conclusion: It was revealed that the levels of PAI-1 and copeptin in PCOS were higher independently of the subgroups and decreased with vitamin D replacement.

Keywords: PCOS; Vitamin D; PAI-1; copeptin; cardiovascular risks



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	ix
ŞEKİLLER.....	xiii
TABLolar.....	xvi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.1.1. TANI.....	3
2.1.2. ETNİK KÖKEN VE FAMILİYAL GÖRÜŞ	5
2.1.3. HİRSUTİZM.....	6
2.1.4. MENSTRÜEL PATERN	7
2.1.5. OVERLERİN GÖRÜNÜMÜ	7
2.1.6. OBEZİTE	8
2.1.7. AKNE VE AKANTOZİS NİGRİKANS	10
2.1.8. PATOGENEZ	11
2.1.9. İNSÜLİN DİRENCİ	16
2.1.10. GENETİK	18
2.1.11. ABARTILMIŞ ADRENARŞ	19
2.1.12. STEROİDEGEZ DEĞİŞİKLİKLERİ	20

2.1.13. PKOS'DA LABORATUVAR BULGULARI.....	22
2.2. UZUN DÖNEM SONUÇLAR	24
2.2.1. GLİKOZ İNTOLERANSI VE TİP 2 DM	25
2.2.2. DİSLİPİDEMİ	26
2.2.3. KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	27
2.2.4. KANSER	28
2.2.5. KEMİK METABOLİZMASI.....	28
2.3. AYIRICI TANI	29
2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	30
2.5. TEDAVİ.....	31
2.5.1. HİPERANDROJENİZM TEDAVİSİ.....	31
2.5.2. MENSTRÜEL FONKSİYON BOZUKLUĞU VE İNFERTİLİTE TEDAVİSİ.....	31
2.5.3. İNSÜLİN DUYARLILIĞINI ARTIRICI AJANLAR	31
2.5.4. UZUN DÖNEM KOMPLİKASYONLARA YÖNELİK TEDAVİ.....	32
2.6. PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 (PAİ-1).....	33
2.7. KOPEPTİN	37
2.8. D VİTAMİNİ	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	49
3.1.2. ÇALIŞMAYA DAHİL ETME KRİTERLERİ	50
3.1.3. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ	50

3.2. ÖRNEKLEMİN SEÇİLMESİ.....	50
3.3. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE ANALİZ	
ÖRNEKLERİNİN HAZIRLANMASI.....	51
3.3.1. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ	52
3.3.2. HORMONAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ.....	54
3.3.3. HBA1C ÖLÇÜMÜ.....	55
3.3.4. PAİ-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN ÖLÇÜLMESİ.....	56
3.4. İNSÜLİN REZİSTANSININ BELİRLENMESİ	59
3.5. ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRME	60
3.6. KULLANILAN KİTLER	60
3.7. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	60
4.BULGULAR	61
5.TARTIŞMA.....	73
6. LİMİTASYONLAR	84
7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	85
8. KAYNAKLAR	88
9.EKLER	110
EK 1. GÖNÜLLÜ HASTA ONAM FORMU.....	110
EK 2. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ ONAM FORMU.....	113
EK 3. İLK BAŞVURU ANKETİ.....	116
EK 4. İKİNCİ BAŞVURU ANKETİ.....	117
EK 5. ETİK KURUL ONAYI.....	118

KISALTMALAR

AE	: Androgen Excess
AES	: Androgen Excess Society
AMH	: Anti-Mülleryan Hormon
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
AP	: Alkaline Phosphatase
APG	: Açlık Plazma Glikozu
AS	: Androstenedion
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AT-II	: Angiotensin-II
ATP	: Adenozin Trifosfat
AVP	: Arginin Vasopressin
BAG	: Bozulmuş açlık glikozu
BGT	: Bozulmuş Glikoz Toleransı
BKO	: Bel-Kalça Oranı
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP	: Sitokrom P enzimi
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	: Diabetes Mellitus
ECLIA	: Elektrokemilüminesans
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
E2	: Estradiol
FGS	: Ferriman-Gallwey Skorlaması
mFGS	: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon

GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GH	: Growth Hormon
GLP -1	: Glukagon benzeri peptid-1
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HA	: Hiperandrojenemi
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA	: Homeostatic Model Assessment
HOMA-IR	: Homeostatic Model Assessment – Insulin resistance
HPLC	: High Performance Liquid Chromotografy
HRP	: Horseradish Peroxidase
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
IU	: İnternasyonel Ünite
IR	: İnsülin direnci
IRS	: İnsülin Reseptör Substratları
KAH	: Konjenital Adrenal Hiperplazi
Kda	: Kilodalton
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinleştirici Hormon
mFGS	: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması
MI	: Myokard İnfarktüsü
MR-proADM	: Orta bölge pro-adrenomedullin
MR-proANP	: Orta bölge pro-atriyal natriüretik peptit
NIH	: National Institute of Health
NKAH	: Nonklasik Konjenitel Adrenal Hiperplazi
OA	: Oligo/Amenore
OKS	: Oral kontraseptif

OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
PAI	: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
PDGF	: Platelet-Derived Growth Faktör
PG	: Plazma Glikozu
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PTH	: Parathormon
RIA	: Radioimmunoassay
SDS	: Sodyum Dodesil Sülfat
Ser	: Serin
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TG	: Trigliserid
TMB	: Tetrametilbenzidin
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
tPA	: Doku tipi Plazminojen Aktivatörü
Tyr	: Tirozin
IU	: İnternasyonel Unite
USG	: Ultrasonografi
uPA	: Ürokinaz tipi Plazminojen Aktivatörü
uPAR	: Ürokinaz tipi Plazminojen Aktivatörü Reseptörü
VDR	: Vitamin D reseptörleri
VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
LDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
VNTR	: Variable Number of Tandem Repeats

VKi (BKİ)	: Vücut kitle indeksi
3βHSD	: 3-β hidroksisteroid dehidrogenaz
17-βHSD	: 17-β hidroksisteroid dehidrogenaz
17-OHP	: 17- hidroksiprogesteron
25-OH D3	: 25 Hidroksi vitamin D3



ŞEKİLLER

ŞEKİL 1. MODİFİYE FERRİMAN GALLWAY SKORLAMASI (MFGS).....	6
ŞEKİL 2. POLİKİSTİK MORFOLOJİDEKİ BİR OVERİN ULTRASON GÖRÜNTÜSÜ.....	8
ŞEKİL 3. OBEZİTE ÇEŞİTLERİ VE PKOS'DA GÖRÜLEN ANDROİD OBEZİTE	9
ŞEKİL 4. PKOS İLE OBEZİTE İLİŞKİSİ.....	9
ŞEKİL 5. AKANTOZİS NİGRİKANS	10
ŞEKİL 6. İNSÜLİN RESEPTÖRÜ VE SERİN FOSFORİLASYONU.....	11
ŞEKİL 7. PKOS PATOGENEZİ VE KISIR DÖNGÜ.....	12
ŞEKİL 8. PKOS ETYOPATOGENEZİNDE OLASI YOLAKLAR.....	13
ŞEKİL 9. PKOS'DA HİPOTALAMUS-HİPOFİZ-OVER AKSİNİN ETKİSİ.....	15
ŞEKİL 10. PKOS VE İNSÜLİN DİRENCİ.....	16
ŞEKİL 11. PKOS'DA İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERİNSÜLİNEMİNİN DİSLİPİDEMİ, HİPERANDROJENEMİ VE OBEZİTE ÜZERİNE ETKİLERİ.....	17
ŞEKİL 12. GENETİK VE ÇEVRESEL ETMENLER İLE PKOS İLİŞKİSİ.....	18
ŞEKİL 13. ADRENAL KORTEKS VE OVERYAL KAYNAKLI ANDROJENİK ETKİLEŞİMLER	19
ŞEKİL 14. STEROİDOGENEZ BASAMAKLARI	20
ŞEKİL 15. PKOS İLE İLİŞKİLİ UZUN DÖNEM RİSKLER	24
ŞEKİL 16. YÜKSEK RİSKLİ KİŞİLERDE PREDİYABET TANI KRİTERLERİ.....	25
ŞEKİL 17. PKOS'DA DİSLİPİDEMİ MEKANİZMASI.....	26

ŞEKİL 18. PKOS'DA KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLARIN OLUŞUM MEKANİZMASI.....	27
ŞEKİL 19. PKOS'DA AYRICI TANI	29
ŞEKİL 20. KLİNİK PREZENTASYON.....	30
ŞEKİL 21. PAİ-1'İN YAPISI.....	33
ŞEKİL 22. PAİ-1'İN FİBRİNOLİTİK SİSTEMLERDEKİ ROLÜ	34
ŞEKİL 23. PAİ-1 İLE İLİŞKİLİ DURUMLAR	35
ŞEKİL 24. KORONER ATEROSKLEROTİK PLAKTA PAİ-1	36
ŞEKİL 25. PAİ-1 VE METABOLİK SENDROM İLİŞKİSİ	36
ŞEKİL 26. HİPOTALAMUSUN MAGNOSELÜLER NÖRONLARINDA ARGİNİN VASOPRESSİN (AVP) VE KOPEPTİN SENTEZİ VE ARKA HİPOFİZDE DEPOLANMASI	37
ŞEKİL 27. AVP, NÖROFİZİN II VE KOPEPTİNİN AMİNO ASİTLERİNDEKİ KONUMU VE BOYUTU GÖSTEREN VAZOPRESİN ÖNCESİ ÖNCÜNÜN DİYAGRAMI.....	38
ŞEKİL 28. MİYOKARD İNFARKTÜSÜ PATOGENEZİYLE İLİŞKİLİ PARAMETRELER.....	39
ŞEKİL 29. AVP VE KOPEPTİNİN FONKSİYONLARI VE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR.....	40
ŞEKİL 30. D VİTAMİNİNİN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI.....	41
ŞEKİL 31. AKTİF D VİTAMİNİNİN YAPISI VE HEDEF ORGANLAR	42
ŞEKİL 32. D VİTAMİNİNİN ETKİ MEKANİZMASI.....	43
ŞEKİL 33. VİTAMİN D METABOLİZMASI.....	44
ŞEKİL 34. EKSOJEN YOLLA ALINAN D2 VE D3 VİTAMİNLERİNİN ETKİ YOLAĞI.....	45
ŞEKİL 35. PKOS'DA VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN ROLÜ.....	46
ŞEKİL 36. VİTAMİN D EKSİKLİĞİ İLE İLİŞKİLİ KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR.....	47
ŞEKİL 37. D VİTAMİNİNİN HİPERTANSİYON VE KALP YETMEZLİĞİ İLE İLİŞKİSİ.....	47

ŞEKİL 38. ÇALIŞMA ŞEMASI	51
ŞEKİL 39. SPEKTROFOTOMETRİK ÖLÇÜM	52
ŞEKİL 40. ELEKTROKEMİLÜMİNESANS YÖNTEMİ	54
ŞEKİL 41. KROMOTOGRAFINİN TEMEL ÇALIŞMA PRENSİBİ	55
ŞEKİL 42. HPLC ÖLÇÜM YÖNTEMİ	56
ŞEKİL 43. ELİSA ÇEŞİTLERİ	57
ŞEKİL 44. ELİSA STANDARTLARININ UYGULAMA ÖRNEĞİ	58
ŞEKİL 45. PAİ-1 SEVİYESİNİN SANDİVİÇ ELİSA YÖNTEMİYLE ÖLÇÜMÜ VE ÖLÇÜMÜN STANDART EĞRİSİ	59
ŞEKİL 46. KOPEPTİN SEVİYESİNİN KOMPETETİF ELİSA YÖNTEMİYLE ÖLÇÜMÜ VE ÖLÇÜMÜN STANDART EĞRİSİ	59
ŞEKİL 47. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ İLE HASTA GRUPLARININ FSH, LH VE LH/FSH DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	62
ŞEKİL 48. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ İLE HASTA GRUPLARININ PAİ-1 VE KOPEPTİN DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	63
ŞEKİL 49. HASTALARIN PKOS ALT GRUPLARIYLA TESTOSTERON DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	66
ŞEKİL 50. HASTALARIN PKOS ALT GRUPLARIYLA mFGS DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	66
ŞEKİL 51. KOPEPTİN İLE DHEAS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAÇILIM GRAFİĞİ İLE GÖSTERİMİ	70
ŞEKİL 52. PAİ-1 İLE mFGS ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAÇILIM GRAFİĞİ İLE GÖSTERİMİ	70
ŞEKİL 53. D VİTAMİNİ İLE GLUKOZ METABOLİZMASI VE İNSÜLİN DİRENCİ ARASINDAKİ İLİŞKİ	82

TABLULAR

TABLO 1. KONSENSUS TANI KRİTERLERLERİ.....	4
TABLO 2. LABORATUVAR TESTLERİ.....	23
TABLO 3. PKOS BELİRTİ VE BULGULARI.....	30
TABLO 4. PKOS'DA TEDAVİ SEÇENEKLERİ	32
TABLO 5. PKOS TANILI HASTALARIN ALT TİPLERE GÖRE DAĞILIMI.....	61
TABLO 6. SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ İLE HASTA GRUPLARI ARASINDA SONUÇLARIN KARŞILAŞTIRILMASI.....	62
TABLO 7. KATILIMCILARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ İLE PKOS ALT TİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	64
TABLO 8. KATILIMCILARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ İLE PKOS ALT TİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI-2.....	65
TABLO 9. KATILIMCILARIN LABORATUVAR DEĞERLERİ İLE PKOS ALT TİPLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI-3.....	67
TABLO 10. HASTALARIN PKOS ALT TİPLERİYLE YAŞLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	67
TABLO 11. HASTALARIN PKOS ALT TİPLERİYLE AKNE YOĞUNLUKLARININ KARŞILAŞTIRILMASI.....	68
TABLO 12. BAĞIMSIZ RİSK FAKTÖRLERİNİN PKOS TANISINI YORDAMASIYLA İLİŞKİLİ LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ.....	68
TABLO 13. PKOS TANILI HASTALARDA PAİ-1 VE KOPEPTİN İLE DİĞER LABORATUVAR DEĞERLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KORELASYON ANALİZİ.....	69
TABLO 14. HASTALARIN VİTAMİN D TEDAVİLERİNİN ÖNCESİ VE SONRASI LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	71
TABLO 15. HASTALARIN VİTAMİN D TEDAVİLERİNİN ÖNCESİ VE SONRASI LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI-2.....	72
TABLO 16. HASTALARIN VİTAMİN D TEDAVİLERİNİN ÖNCESİ VE SONRASI LABORATUVAR DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI-3.....	72

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) %6,4-6,8 prevalans ile reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık rastlanan endokrinolojik bozukluktur (1). PKOS hipotalamo-hipofizer sistem, adrenal doku, over ve ekstraglanduler dokular arası iletişimde bozukluğun meydana geldiği ve herhangi bir reproduktif dönemde kendini gösteren kronik, kompleks, metabolik bir sendromdur. Tipik olarak adrenerjik ve overyal androjen salgısının artması, hirsutizm, akne, alopesi gibi androjen artışına bağlı bulgular, overlerde polikistik görünümle karakterize menstrual bozuklukluklar ile seyreden, insülin direnci, tip 2 diabetes mellitus (DM), obezite, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları, hipertansiyon gibi uzun dönem komplikasyonlar ile de ilişkisi kanıtlanmış bir sendromdur (2). PKOS fizyopatolojisi henüz net olarak aydınlatılamamış olup bunun sebepleri arasında hastalığın klinik belirti ve bulgularının homojen olmayışı ve multifaktöriyel geçişli bir hastalık olması yer alır (3). Bu durum hastalığın tanı kriterleri hakkında da yıllar süren tartışmalara sebep olmuştur. 1990, 2003, 2006, 2009 senelerinde farklı öneriler otaya atılmıştır (Tablo:1) (4). Hastalığın tanı kriterleri hakkında tartışmalar yıllardır devam etmektedir. PKOS, belirti ve bulgularındaki heterojenite nedeniyle 2003'te Rotterdam'da yapılan ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) / ASRM (American Society for Reproductive Medicine) konsensusu ile aşağıdaki gibi dört alt gruba ayrılmıştır:

Tip A: Androjen fazlalığı + overyal fonksiyon bozukluğu

Tip B: Polikistik over morfolojisi + Androjen fazlalığı

Tip C: Polikistik over morfolojisi + overyal fonksiyon bozukluğu

Tip D: Polikistik over morfolojisi + overyal fonksiyon bozukluğu + Androjen fazlalığı

Hastalarda meydana gelen kardiyovasküler komplikasyonları öngörmede ideal biyokimyasal parametreler tanımlanamamıştır. PKOS hastaları reproduktif dönemde, nispeten genç kadınlar olduğundan tanı anında belirgin bir kardiyak olay yaşamaları beklenmez. Kardiyovasküler hastalık zemininin tespit ve takibi için kabul gören invaziv yöntemlerin bu yönden asemptomatik hastalarda rutin olarak kullanılması uygulanabilir olmadığı gibi ekonomik de değildir. Hastalarda gelişen insülin direnci, dislipidemi,

obezite, hiperandrojenemi üzerinden kardiyovasküler risk takibi yapılmaya çalışılsa da PKOS hastalarında bu bulgular açısından bir homojenitenin olmaması kafa karıştırıcıdır. Son derece mortal olan bu komplikasyonlar açısından prediktif olabilecek yeni parametrelere ve tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), esas görevi fibrinoliz inhibisyonu olan, ek olarak ovulasyon düzeni, follikül gelişim ve olgunlaşma süreçleri ve embriyo implantasyonunun değişik basamaklarında rolleri olduğu ortaya konulmuş bir moleküldür (5). PKOS'da kardiyovasküler risk artışı olup buna sebep olduğu düşünülen proinflamatuvar moleküller bulunmuştur. Bunlar başlıca C-Reaktif Protein (CRP), endotelin-1, fibrinojen, PAI-1 gibi moleküllerdir. PAI-1 düzeyinin PKOS'lu kadınlarda, sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğu gösterildiği halde, yüksekliğin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. PAI-1 seviyelerinin PKOS hastalarında yüksek olmasının, hastalardaki androjen artışına mı yoksa insülin direncine mi bağlı olduğu sorusu hala tartışılmaktadır. Bazı çalışmalar PKOS hastalarında artan insülin ile PAI-1 seviyesinin de artarak protrombotik bir zemin oluşturduğunu öne sürmektedir (6, 7).

Kopeptin ise ilk defa 1972 yılında Holwerda ile tanımlanan 39 aminoasitten meydana gelen lösinden zengin bir glukopeptittir. Kopeptin, arjinin vazopressin hormonunun öncülünün C terminal parçası olup proadrenomedüllinle benzer şekilde kalp yetmezliği vakalarında yararlanılmasına yönelik çalışmalar bulunan nonspesifik bir belirteçtir (8,9). Akut miyokard infarktüsü gibi kardiyak debinin düştüğü ve paralelinde endojen stresin arttığı durumlarda kopeptin seviyeleri hızla yükselmektedir. Bu hızlı yükseliş bilinen diğer kardiyak belirteçlerin henüz yükselmediği erken evrelerde olması nedeniyle kopeptini avantajlı bir konuma geçirmiştir (10, 11). Kopeptinin ileri kalp yetmezliği için mükemmel bir prediktif ve prognostik belirteç olabileceğini ifade eden çalışmalar mevcuttur (12, 13).

Biz çalışmamızda PKOS hastalarında arttığı bilinen insülin direnci, obezite, ateroskleroz, oksidatif stres ve düşük seviyeli kronik inflamasyonun serum PAI-1 ve kopeptin seviyeleri ile ilişkisini hastalığın diğer laboratuvar ve klinik bulgularıyla birlikte değerlendirmeyi ve ilgili klinik branş tarafından uygun görülen tedavi yaklaşımının (D vitamini) bu parametreler üzerindeki etkisini ortaya koymayı hedefledik. Bu sayede PKOS patogenezinin açıklanmasına, komplikasyonlarının öngörülmesine ve olası tedavi yaklaşımlarının ortaya konulmasına katkı sağlayabilmeyi amaçlamaktayız.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

1814 yılında ilk defa belirlenmiş olan Polikistik Over Sendromu, 1935'te Irving F. Stein ile Michael L. Leventhal tarafından ovulasyon bozukluğuyla ilişkili, büyük overler, amenore, hirsutizm gibi semptom ve bulguları içeren ve overyal kama rezeksiyon sonucu gerileyen bir sendrom olarak ortaya konulmuştur. Sonraki dönemde Radyoimmunoassay (RIA) ölçüm yöntemi sayesinde biyokimyasal olarak androjenizm varlığı saptanmıştır. Ayrıca ultrasonografik yöntemlerin kullanılmasıyla overlerin polikistik görünümü ortaya konulmuştur. Zamanla insülin direnciyle bağlantısı farkedilmiştir. Bu sayede PKOS reproduktif-metabolik-multisistemik bir sendrom olarak tanımlanmıştır (2,14,15,16).

2.1.1 Tanı

PKOS tanı kriterleri, 1990 senesinde National Institutes of Health (NIH) Konferansı ile başlayıp günümüze kadar uzanan süreçte 4 kez revize edilmiş ancak hala bir fikir birliğine ulaşamamıştır. Bu revizyon tarihleri sırasıyla 2003 (Rotterdam Consensus), 2006 (Androgen Excess Society; AES) ve 2009 (Androgen Excess and PCOS Society; AE-PCOS) dur. Her bir konsensusun belirlediği tanı kriterleri Tablo-1'deki gibidir.

NIH tanı kriterlerinde, aynı duruma neden olabilecek diğer patolojilerin dışlanmış olması kaydıyla, klinik ve/veya biyokimyasal olarak tanımlanan hiperandrojenizm ile menstruasyon bozukluğu (oligoovulasyon veya anovulasyon) (yılda 6 veya daha az sayıda adet görme) birlikteliğinin olması önerilmiştir. Bu kriterlerde ultrasonografik olarak overde polikistik görünüm yer almamaktadır. Daha sonra Rotterdam'da ESHRE ve ASRM ile yapılan konferansta ultrasonografik over görüntüsü de kriterlere ilave edilmiş, 3 kriterden herhangi ikisinin bulunmasının PKOS tanısında yeterli olduğu belirtilmiştir (1, 17, 18, 19). Ancak 2006 yılında AE-PCOS cemiyeti, hiperandrojenemiği mutlak kriter olarak tanımlamış, böylece Rotterdam kriterlerinin kısıtlanmasını önermiştir. Diğer kriterlerden dahil edilenlere göre hastalığın prevalansı değişmektedir.

Tablo 1. Konsensus Tanı Kriterleri

Tanımlama/yıl	Kriterler	Dışlaması Gereken Durumlar
NIH/1990	2 kriterin de varlığı 1. Biyokimyasal / klinik androjen yüksekliği 2. Ovulatuvar bozukluk	Kronik amenore ile biyokimyasal / klinik açıdan androjen yüksekliği nedeni olabilecek tüm etyolojilerin dışlanması
Rotterdam/2003	En az iki kriterin varlığı 1. Biyokimyasal / klinik androjen yüksekliği 2. Ovulatuvar bozukluk 3. Overlerde polikistik morfoloji	Kronik amenore ile biyokimyasal / klinik açıdan androjen yüksekliği nedeni olabilecek tüm etyolojilerin dışlanması
AE-PCOS/2006	Biyokimyasal / klinik androjen yükseklik bulgularına ilaveten aşağıdakilerden birinin varlığı gerekli: 1. Oligo/anovulasyon, 2. Overlerde polikistik morfoloji	Kronik amenore ile biyokimyasal / klinik açıdan androjen yüksekliği nedeni olabilecek tüm etyolojilerin dışlanması

Dışlanması gereken durumlar: androjen salgılayan tümörler, ilaçla indüklenmiş androjen fazlalığı, Cushing Sendromu, Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (NKAH), tiroid hastalıkları, hiperprolaktinemi, anovulasyonun diğer nedenleri.

Günümüzde tanıda yaygın olarak 1990'da NIH tarafından ortaya konulup 2003 yılında Rotterdam'da yeniden düzenlenen kriterler kullanılmaktadır. Bu yeniden düzenlenen Rotterdam kriterleri; diğer etyolojiler dışlandıktan sonra aşağıdaki üç kriterden ikisinin bulunmasıdır. Bunlar;

1-Oligo-anovulasyon,

2- Biyokimyasal / klinik hiperandrogenizm,

3-Overlerin ultrasonografik incelemesinde polikistik morfolojik görünümüdür.

Hastalığın klinik prezentasyonu sıklıkla peripubertal dönemde kendini gösteren menstrüasyon bozuklukları (oligo-amenore, disfonksiyonel uterin kanama, infertilite) ve hiperandrogenizm bulguları (ciltte yağlanma, akne, androjenik alopesi, hirsutizm) ile karakterizedir.

Klinik prezentasyona ek ultrasonda overlerin polikistik olarak görülmesi tanıyı sağlamlaştırırken, hiperandrogenizm öyküsü bulunmayan ovulatuar kadınların da overlerinde polikistik görünüm olabileceği gösterilmiştir. Adet sikluslarında düzensizlik olmayan kadınların %25'inde bu overyal görünüm tespit edilmiştir (20). Tanı kriterleri her hastada farklı kombinasyonlarla görüldüğünden PKOS prevalansının aslında %26'ya kadar çıkabildiği düşünülmektedir (21). Bu prevalans bir meta-analizde NIH 1990 tanı kriterlerine göre %6, Rotterdam ve AE-PCOS'a göre %10 olarak bulunmuştur (22).

2.1.2 Etnik Köken ve Familial Görüş

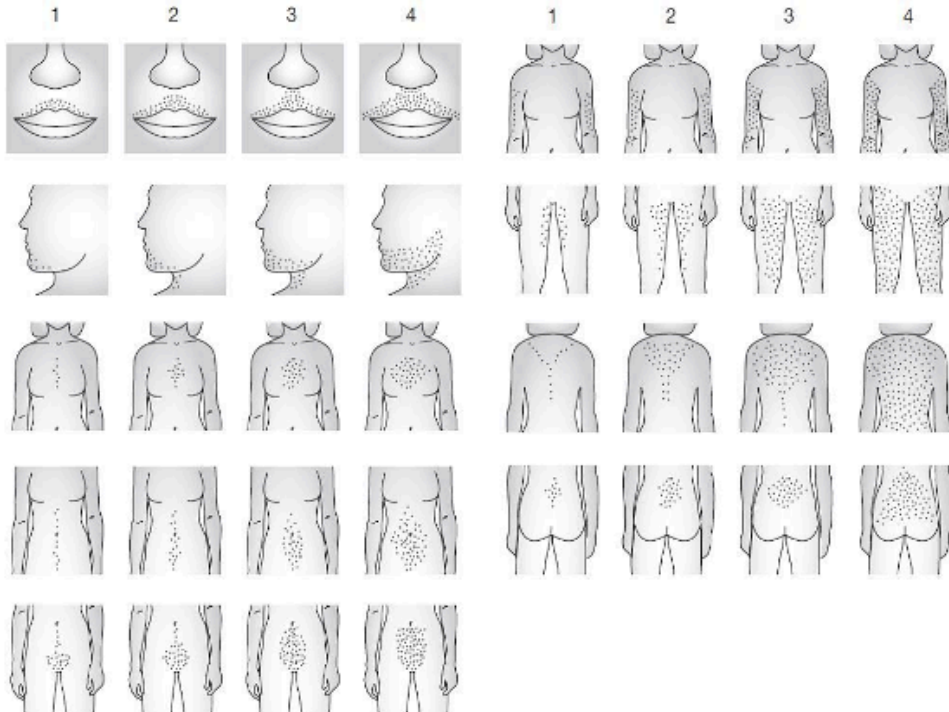
Meksiko-Amerikan ile Avustralya aborjinleri etnik gruplarında PKOS görülme sıklığı artmıştır. Anne veya kız kardeşinde PKOS öyküsü olan kadınların bu sendrom açısından daha yüksek riske sahip oldukları bilinmektedir (23). Ayrıca PKOS'lu kadınların baba ve erkek kardeşleri ile kıyaslandığında, diğer kadınların baba ve erkek kardeşlerinin serum DHEAS seviyeleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (24).

2.1.3 Hirsutizm:

Hirsutizm, hiperandrojenizmin en önemli klinik yansıması olarak bilinir ve kadınlarda erkeklerdeki gibi terminal kıllanma olması anlamına gelir (25).

Hirsutizm, genel popülasyonda %5-10 sıklıkla görülür. İdiyopatik veya bazı ilaçlara bağlı olabileceği gibi, yaklaşık % 90 oranında PKOS, %10 oranında konjenital adrenal hiperplazi (KAH), nadir olarak da overyal veya adrenal tümörler ile cushing sendromu kaynaklıdır. Herhangi bir hastalığa özgü derece ve dağılımı saptanmamıştır.

1961 yılında hastalarda hafiften ciddiye kadar değişen hirsutizmin derece ve dağılımının belirlenmesi amacı ile Ferriman-Gallway Skorlaması (FGS) geliştirilmiş ve 1971 yılında modifiye edilerek Modifiye Ferriman Gallway Skorlaması (mFGS) adını almıştır. Bu modifikasyon ile icelenen bölge sayısı 11'den 9'a düşürülmüştür. Bu sistemde üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, alt karın, üst karın, uyluk gibi androjen duyarlı 9 vücut bölgesine kıllanmanın şiddetiyle uyumlu olacak şekilde ayrı ayrı 1-4 arası puan verilerek tüm puanlar toplanır. Total skorun 8 ve üzeri puan olması hirsutizm olarak tanımlanır (26).



Şekil 1. Modifiye Ferriman Gallway Skorlaması (Azziz R. Et al. Androgen Excess Disorders In Women: Polycystic Ovary Syndrome and other disorders, 2006)

2.1.4 Menstruel Patern

Adet düzensizliği PKOS hastalarının en sık başvuru nedenidir. PKOS'lu kadınların yalnızca %5-10'unda adetler düzenlidir. Oligo-anovulasyon en yaygın görülen düzensizliktir. Oligomenore 35 günden uzun aralıklarla veya yılda 10'dan az sayıda adet görme anlamına gelir ve PKOS'ta peripubertal başlangıçlı olmalıdır.

Gebelik durumu ekarte edildiğinde, 3 aydan fazla menstruasyon olmaması anlamına gelen amenore ise PKOS hastalarında yaklaşık %20 sıklıkta görülmektedir (27).

Ovulasyonun olmadığı beklenmeyen kanamalara ise anovulatuvar kanama denir. PKOS'ta ciddi endometrial hiperplazi dışında kanama miktarı artmaz. Ancak hiperplazi ilerlemişse ortostatik hipotansiyon ve anemi gibi durumlar ortaya çıkabilir.

PKOS tanısı almış kadınların ilerleyen yaşlarında siklusları düzelebilir ancak sebebi henüz kanıtlanabilmiş değildir (28).

Düzenli menstrüel siklusları olan PKOS hastalarının kilo alımı sonrası döngülerinin düzensizleşebildiği bilinmektedir. PKOS'lu kadınlarda %5-10 oranlarında kilo kayıplarıyla bile menstruel sikluslar düzelerek gebelik ihtimali yükselir ancak bu durumun mekanizması tam kanıtlanamamıştır (29, 30).

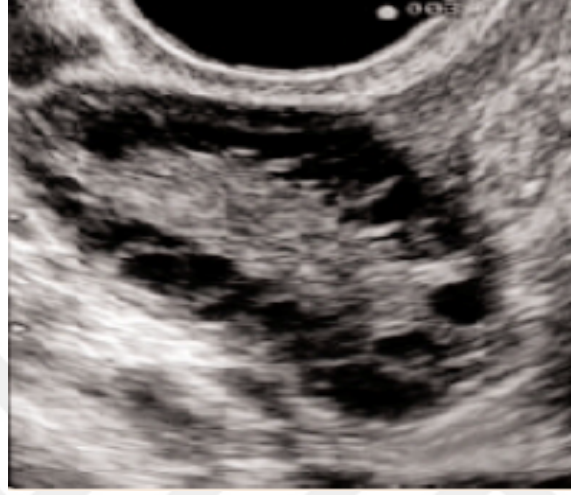
PKOS kronik anovulasyonun en yaygın nedenidir ve %40-60 oranında buna bağlı infertilite görülmekte, gebelik için ovulasyon indüksiyonuna ihtiyaç duyulabilmektedir (31).

2.1.5 Overlerin Görünümü

PKOS'lu hastaların overleri incelendiğinde küçük antral foliküllerin arttığı görülmektedir. Ayrıca teka hücre hipertrofisi ve kapsüler kalınlaşma göze çarpmaktadır. Folikül büyümesi dominant folikülün seçilme basamağında duraklar ancak steroidogenez hızla devam eder (32,33).

Revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre, 12 ya da daha çok sayıda 2-9 mm hacimli follikül içeren veya 10ml ve üstü hacmindeki overler polikistik olarak adlandırılmaktadır. Over hacmi üst sınırını 7,5 ml kabul eden yayınlar da mevcuttur (34). Ancak polikistik görünümde overlere sahip kadınların sadece %20'sinde bu

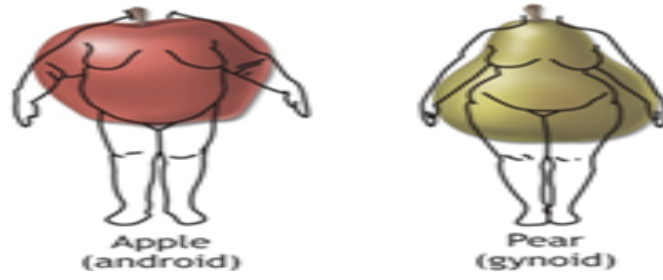
sendrom vardır. PKOS'lu kadınların ise %70-90'ında overyal polikistik görüntü ortaya çıkmaktadır (4). Adet düzensizliği olmayan kadınlarda da %25 oranında overyal polikistik görünüm mevcuttur (35). Ultrasonografik inceleme, dominant folikül izlendiğinde veya oral kontraseptif (OKS) tedavisi altında yapılmamalı, başka sıklusa bırakılmalıdır (36).



Şekil 2. Polikistik morfolojideki bir overin ultrason görüntüsü (Alexander CJ et al, Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women, Obstet Gynecol. 2009)

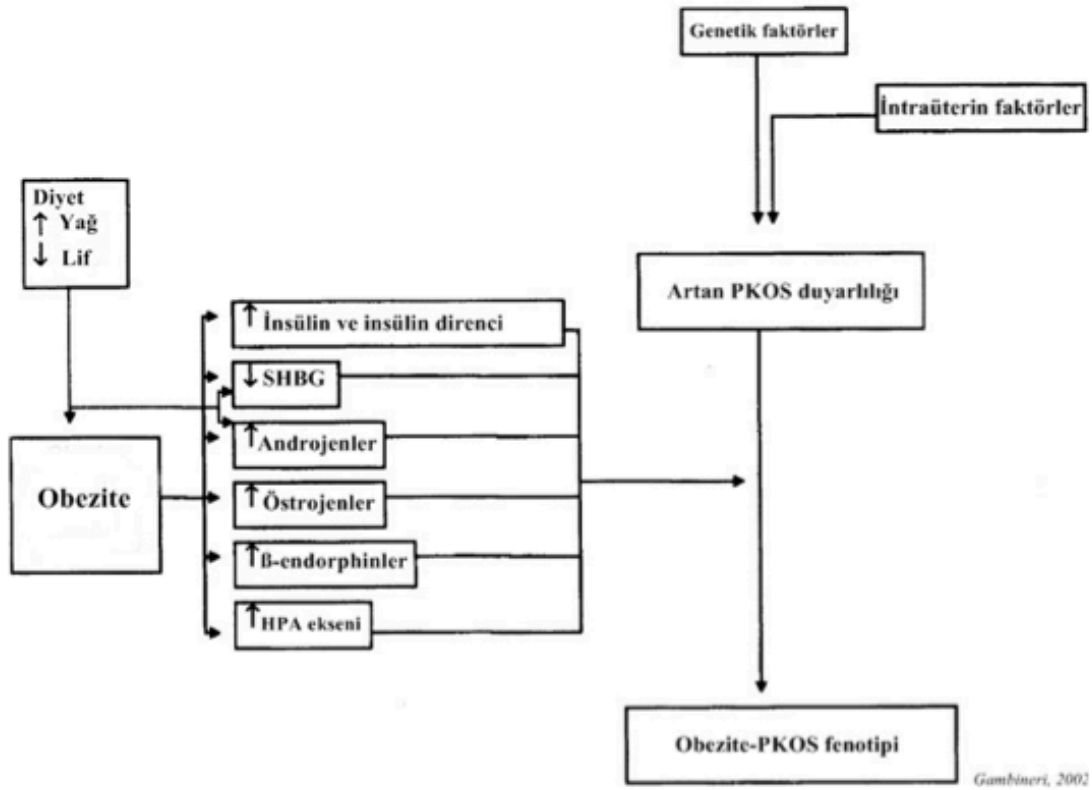
2.1.6 Obezite

Obezite, tanımsal olarak ideal kilonun %20 fazlasının olması ya da 30 kg/m^2 'nin üstündeki vücut kitle indeksi (VKİ) değerleridir. $25-29,9 \text{ kg/m}^2$ aralığında VKİ'ne sahip olanlar ise kilolu sınıftadır. PKOS, obezite ve tip 2 DM benzeri insülinle uyarılan glikoz alımında, özellikle glikojen sentezinde, glikoz oksidasyonunda ve insülinin lipid oksidasyonunu baskılama kabiliyetinde belirgin kusurlar ile karakterize edilir (37). PKOS tanısı alan hastalarının %24'ü kilolu %42'si obez olarak saptanmıştır (1). Ayrıca bu hastalarda omental, visseral ve abdominal yağlanma sonucu 'Android Obezite' denilen artmış (0.85 üstü) bel/kalça oranı (BKO) görülmektedir (38). Bu karakterde bir kilo dağılımı hiperlipidemide, hiperandrojenizm durumlarında ve DM'ta da ortaya çıkmaktadır (39). BKO 1'in altında olan 'Jinekoid obezite'den bu oran ile ayrılır.



Şekil 3. Obezite çeşitleri ve PKOS'da görülen android obezite

Obezitede yüksek miktarda periferal aromatzasyon olur. Bunun neticesinde androjenlerden östrojenlere dönüşümü artar. Ayrıca obezite ile hepatik seks hormon bağlayıcı globülin yapımı azaldığından, serum östradiol ve testosteronun serbest formlarının miktarı artar. Sonuç olarak overyal stromada androjen sekresyonunu stimüle eden insülin seviyelerinde yükseliş ortaya çıkar (40). Sendromun obezite yatkınlığıyla ilgili mekanizması tam olarak anlaşılamasa da PKOS hastalarının egzersiz ve diyet ile zayıflamakta güçlük yaşadıkları bilinmektedir. Bu duruma hastalarda beslenme sonrası termogenezin azalmasının etkisi olduğu düşünülmektedir (41).



Şekil 4. PKOS ile obezite ilişkisi (Gambineri A et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002)

2.1.7 Akne, Alopesi ve Akantozis Nigrikans

Akne, genellikle gençlerde ortaya çıkmakla birlikte hastaların hemen hemen %30'unda görülen bir durumdur (42). Bu hastalarda yüksek androjen sekresyonu sonucu pilosebaceöz ünite daha fazla uyarılır. Buna bağlı olarak ciltte yağlanma görülür. Bu durum bakteriyel kolonizasyona yol açar ve akne formasyonu gözlenir.

Akne ile alopesi hiperandrojenemi sebebiyle olsa da başka nedenleri de olabileceği için tek başlarına androjen yüksekliğinin klinik bulguları olarak kabul edilmezler.

Akantozis nigrikans ise androjen fazlalığı olan kadınların %5–50'sinde karşımıza çıkar. Sıklıkla deri kıvrımlarında (ense, diz, dirsek, parmak araları) ortaya çıkan koyu renkli ve simetrik plaklardır. Epidermiste görülen hiperkeratoz ile dermiste görülen fibroblast proliferasyonu sonucu oluşur ve rengi insülin düzeyi ile korelasyon gösterir (43).



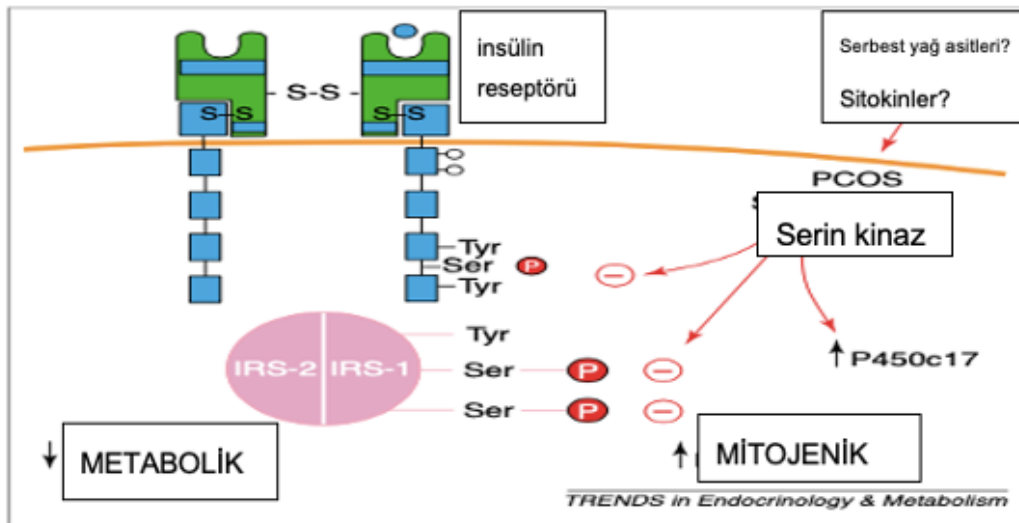
Şekil 5. Akantozis nigrikans

2.1.8 Patogenez

PKOS patogenezi henüz kesin olarak çözülmemiş de aralarındaki yakın ilişkilerin bilindiği aşağıdaki üç temel hipoteze dayandırılmaktadır.

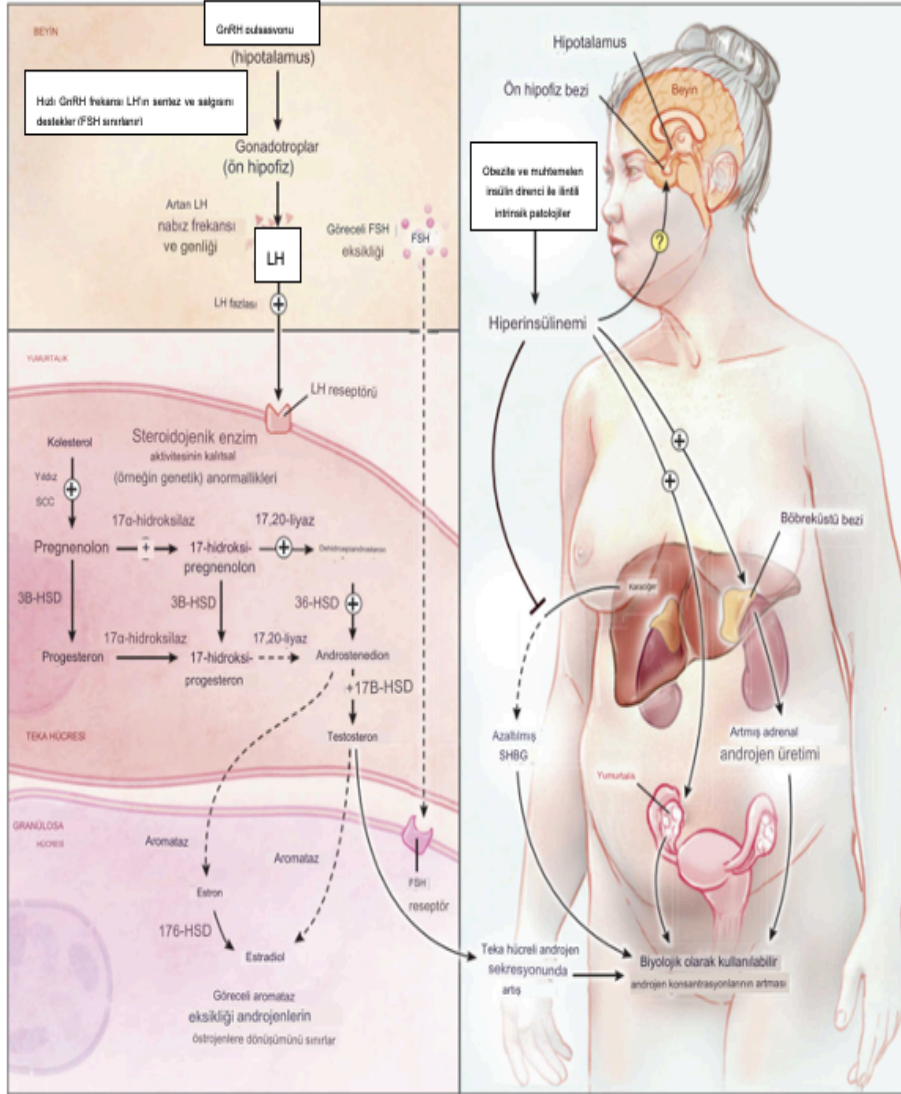
- 1- LH hipotezi, hipofizer duyarsızlık ile hipotalamik Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) sentezinde artma neticesinde meydana gelen LH artışı
- 2- Over hipotezi, overlerin farklı uyarılara eksajere androjen salgısı ile karşılık vermesi
- 3- İnsülin hipotezi, insülin direncinin follikül büyüme ve olgunlaşmasına olan negatif etkileridir (44,45).

PKOS'ta overlerde androjen üretiminden esas sorumlu olan teka hücrelerinin, androjen üretimindeki kilit enzimleri olan P450c17 enziminin (17-20 dezmolaz ile 17-alfa hidroksilaz) aktivitesi, enzimdeki serin fosforilasyonu sonucu artmıştır. Bu nedenle androjen yapımı artmış olarak saptanır (46). PKOS hastalarında insülinin reseptöre bağlanmasında herhangi bir defekt olmadığı, defektin bağlanma sonrası olduğu gösterilmiştir. Bu bozukluk, insülin reseptöründe tirozin fosforilasyonunda azalış, serin fosforilasyonunda ise artış şeklindedir (47). PKOS'daki insülin rezistansı ve hiperandrojenemi, serin fosforilasyonundaki bu artıştan kaynaklanıyor olabilir (48).



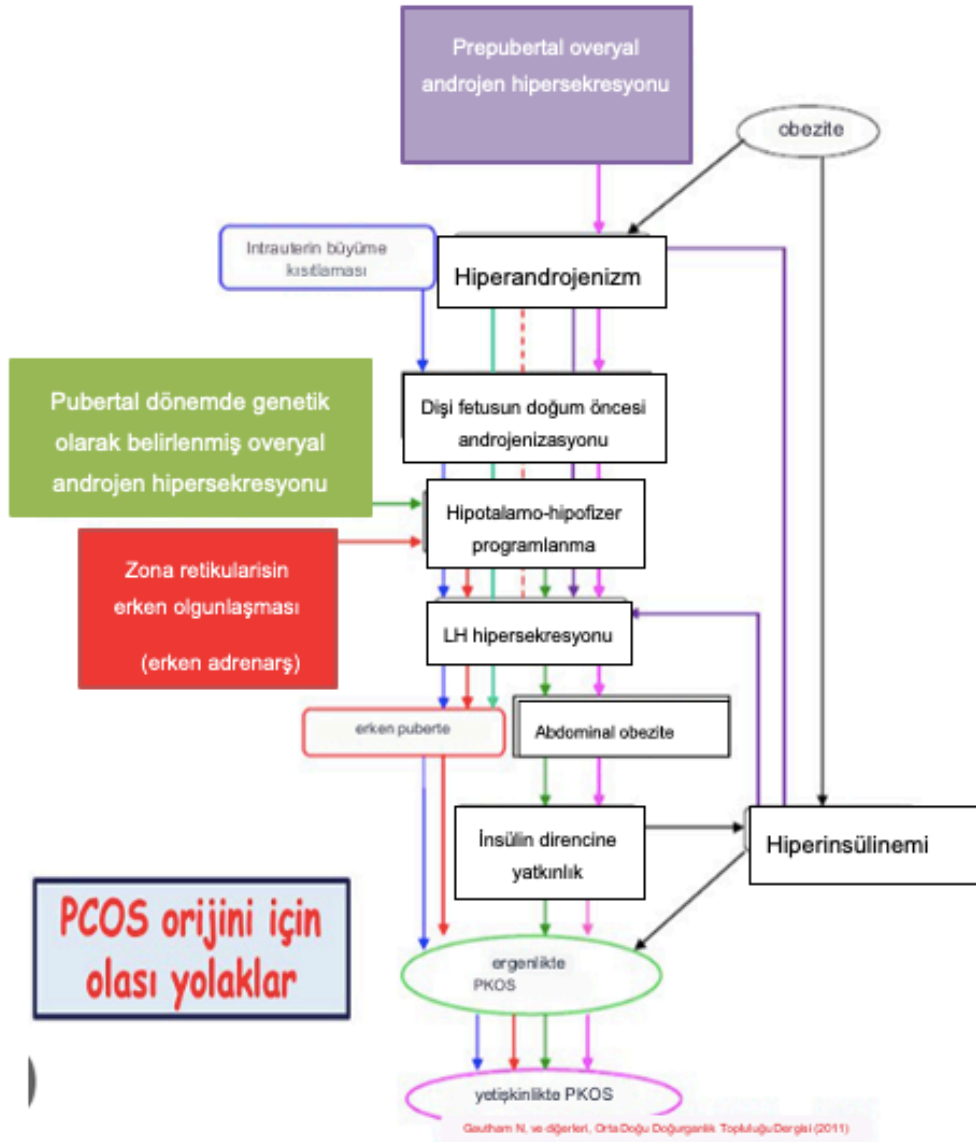
Şekil 6. İnsülin reseptörü ve serin fosforilasyonu. IRS: insülin reseptör substratları, Tyr: Tirozin, Ser: Serin. (Sam S., Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? Trends in Endocrinology & Metabolism 2003).

İnsülinin, teka hücreleri aracılığıyla steroid sentezini indüklediği bilinmektedir (49). PKOS hastalarında ise teka hücrelerinin insüline karşı olan yanıtlarının normalden fazla olduğu bulunmuştur ki bunun nedeni insülin like growth factor (IGF) reseptörleri değil, insülinin kendi reseptörleri olarak kabul edilmektedir (50). Ek olarak insülinin, perovulatar dönemde LH'nin follüküler etkisini artırması nedeniyle, insülin direnci ile meydana gelen hiperinsülinemi, LH üzerinden androjen sentezini arttırmış olur. Androjen miktarındaki artış foliküllerde olgunlaşmayı duraklatır. Bu durumda ovulasyon önlenerek folikül regrese olur. Tüm bunlar PKOS'da follüküllerin prematür aktivasyonunu ve erken ölümünü açıklamaktadır (51,52,53). LH ek olarak luteinize granülosa hücrelerinde FSH salgısını baskılayan östradiol sekresyonunu uyarır.



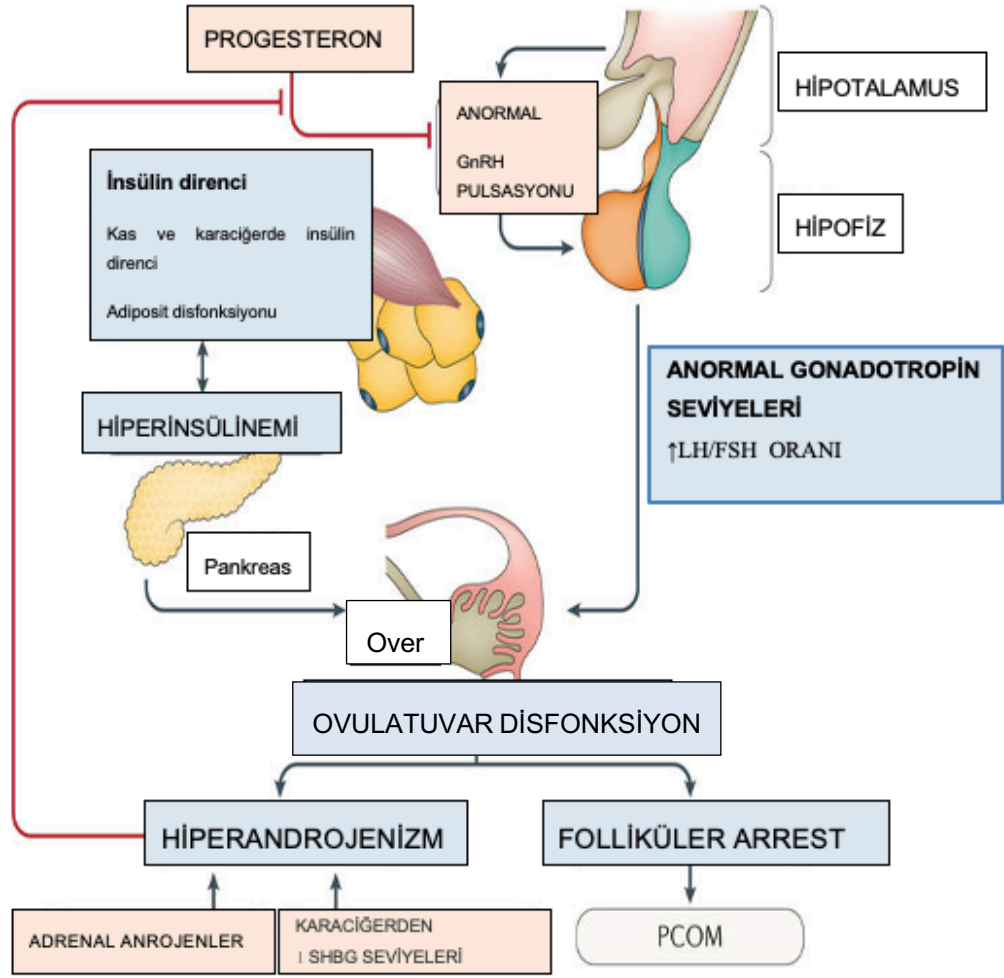
Şekil 7. PKOS patogenezi ve kısır döngü (Yalan Xu et al. Association of insülin resistance and elevated androgen levels with PCOS; A Review of Literature, 2022)

PKOS patogenezinde öne sürülen diğer birçok teoriden başlıcaları Prenatal veya postnatal androjen maruziyeti, insülin salgı ve işlev anormalliği sonucu meydana gelen insülin direnci, overde androjen sentezinin artışına neden olan enzim aktivite değişiklikleri, adrenal yüksek androjen salgısına sebep olan kortizol metabolizma değişiklikleri, abartılmış adrenarş, ovaryen faktörler, anormal gronüloza hücreleri, genetik geçiş ve bazı ilaçlardır (48).



Şekil 8. PKOS etyopatogenezinde olası yollar (Gautham N et al, Middle East Fertility Society Journal, 2011)

PKOS'da hipotalamus-hipofiz-over-adrenal aksında aksamalar ve gonadotropin dinamiğinde bozukluk ile LH sekresyonunun amplitüd ve frekansında artış olduğu bilinmektedir (54). PKOS'lu çoğu anovulatuvar kadında, LH pulsasyonunun sıklık ve amplitüdünde artış sonucu serum LH seviyesinde artma, serum FSH seviyesinde azalma gözlenir. FSH seviyeleri normal de olabilir ancak LH/FSH oranının arttığı gözlenir. Bu durum, hipotalamik GnRH sekresyonunu etkileyen dopamin veya opioid inhibisyonu azlığından, hiperandrojenemi ile steroid hormon geri bildirim bozukluğundan ya da anovulasyonla ilişkili progesteron yokluğundan köken alıyor olabilir (55). Progesteron (progestin tedavisi), LH salgısını luteal evredeki etkisine benzer şekilde düşürebilir. Opioidlere bağlı süreçler progesteronun bu etkisine yardımcı olduğundan progesteronun geri bildirim yetersizliği hastalarda opioid düşüklüğünü de akla getirmektedir. Hastalarda nispeten FSH düşüklüğü olmasını işaret eden bazı PKOS fenotipleri vardır; bunlardan biri FSH-b mutasyonları (yüksek LH salgısı, görece normal androjen seviyeleri) olan hastalar, bir diğeri ise aromataz eksikliği (androjen yüksekliği, östrojen düşüklüğü) olan hastalardır (56). PKOS hastalarında yüksek androstenedionun aromatazasyonu neticesinde serum östrojen seviyeleri yükselir, bu da FSH salgısında düşmeye ve daha fazla GnRH salgısına yol açar. FSH salgısındaki düşüklüğün diğeri nedeni de bir miktar yükselmiş olan inhibin B seviyesi gibi görülmektedir (55). GnRH salgı fazlalığı hem hipotalamus fonksiyonundaki endojen bozukluğun hem de hipotalamusa gelen sinyallerdeki bozulmanın neticesinde meydana gelebilir. Folikül olgunlaşmasını stimüle eden intraoveryal bazı maddelerin (örneğin Anti Müllerian Hormon (AMH)) artışı nedeniyle de folikül olgunlaşmasını olumsuz etkileyecek olan nispi FSH azlığı ve FSH'ın bölgedeki etkisinde azalma meydana gelir (57). Letrozol gibi aromataz inhibitörleri ve klomifen sitrat ile tedavi yalnızca FSH'ın sekresyonunu artırarak folikülün normal şekilde gelişmesine ve ovulasyona neden olur.



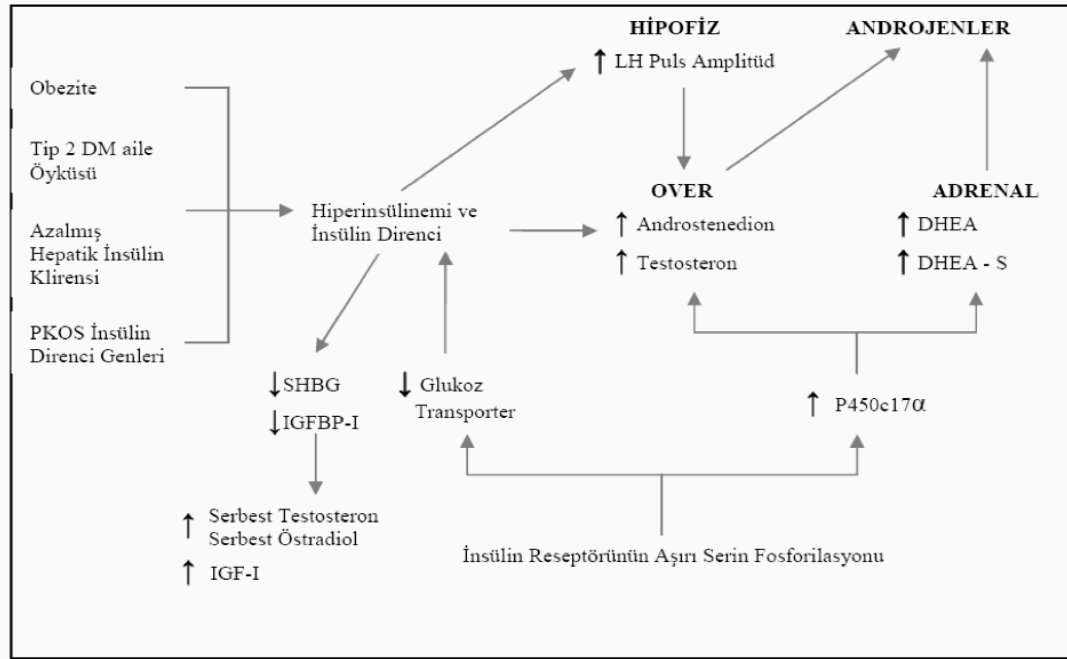
Nature Reviews | Disease Primers

Şekil 9. PKOS'da Hipotalamus-hipofiz-over aksının etkisi (Nature Reviews'den alınmıştır)

2.1.9 İnsülin Direnci

PKOS'ta %50–70 sıklıkta görülen insülin direnci ile hiperinsülinemi, DM ve lipid bozuklukları gibi olumsuz klinik tablolarla da bağlantılıdır. İnsülin düzenleyici ilaçlarla PKOS hastalarında insülin direncinin, hiperandrojeneminin hatta anovulasyonun düzelebildiği ortaya konulmuştur (58, 59).

İnsülin direnci ve hiperglisemi ile beraber hipertrigliseridemi, abdominal obezite, hipertansiyon görülmesi 'Metabolik sendrom' olarak adlandırılır (16). PKOS'ta insülin rezistansı oluşumundaki mekanizma halen tam olarak çözülebilmemiş değildir. Olgularda insülin reseptörlerinin miktarlarının ve insüline olan ilgilerinin normal olduğu düşünülmektedir (60). İnsülin sekresyonunu azaltan ajanlar ile hiperandrojenizm bir miktar düzeldiğinden, PKOS'taki temel hadisenin insülin rezistansı olabileceği üzerinde durulmaktadır.



Şekil 10. PKOS ve insülin rezistansı Tsilchorozidou T et al. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004)

Hiperinsülineminin hiperandrojenemi yapıcı etkisinde suçlanan birkaç mekanizma vardır:

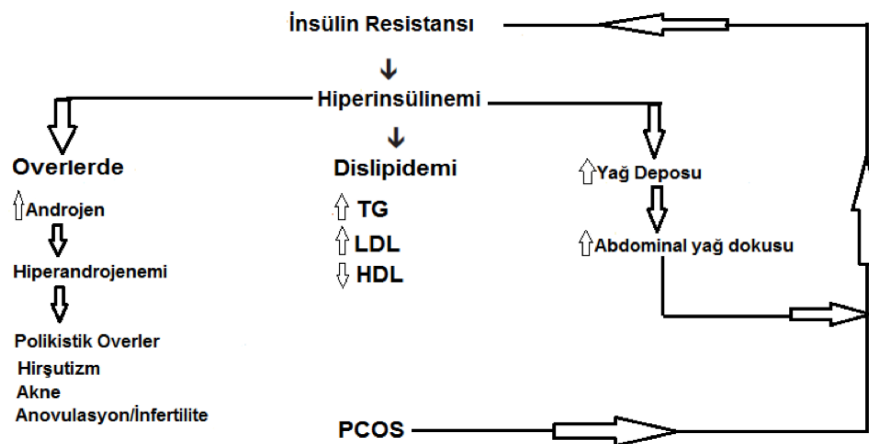
1- in vitro bazı çalışmalarda insülinin overlerde IGF-1 reseptörü ya da direkt olarak kendi reseptörleri üzerinden androjen salgısını uyardığı gösterilmiştir (61). İnsülinin bu etkiyi p450c17 enzim sistemini indükleyerek yaptığı kabul edilmektedir (62).

2-İnsülin, doğrudan LH etkisini artırmak suretiyle androjen üretimini artırabilir (63).

3-İnsülin karaciğerden SHBG sentezini azaltarak androjenlerin serbest formlarının düzeyini ve dolayısıyla etkilerini artırmış olur (64).

4-İnsülin IGF-1'in overlere bağlanmasını artırır, bu da LH'nın overler üzerindeki hiperandrojenik stimülasyonunu güçlendirir. Ayrıca karaciğerden insülin like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1)'in sentezini azaltarak IGF-1'in serbest düzeylerini de artırmış olur (65).

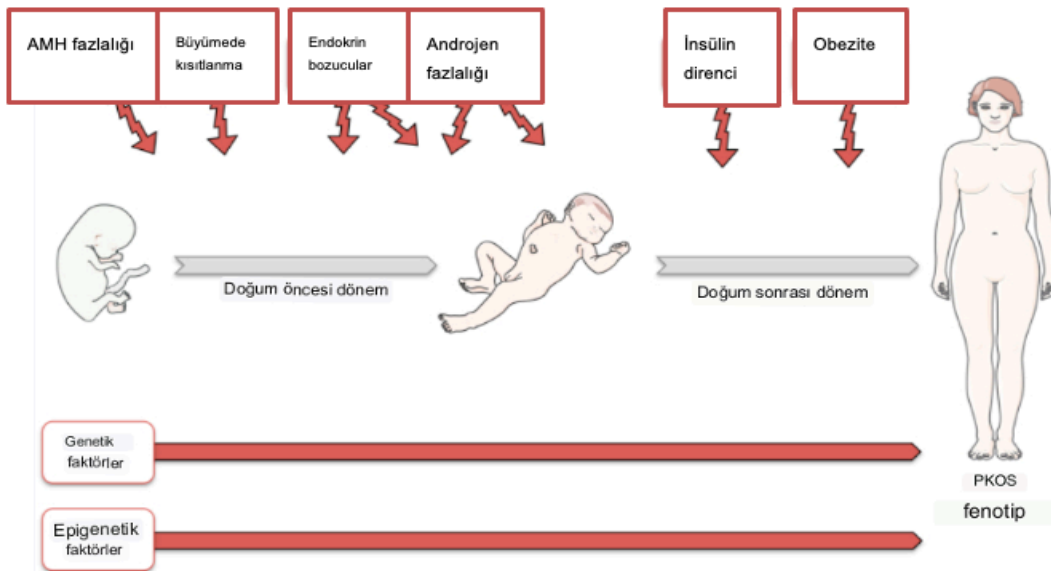
Foliküllerdeki androjenik durum buradaki olgunlaşmayı duraksatarak progesteron sentezine engel olur. Bu da progesteronun GnRH üzerindeki geri bildirimini yok edeceğinden hiperandrojenemik kısır döngüye sebep olur. Aynı şekilde kandaki yüksek androjen düzeyleri, estradiolün de GnRH inhibisyonunu bozarak da artmış LH salgısının devamına neden olur.



Şekil 11. PCOS'ta insülin direnci ve hiperinsülineminin hiperandrojenemi, dislipidemi ve obezite üzerine etkileri (Ostapowicz, 2009)

2.1.10 Genetik

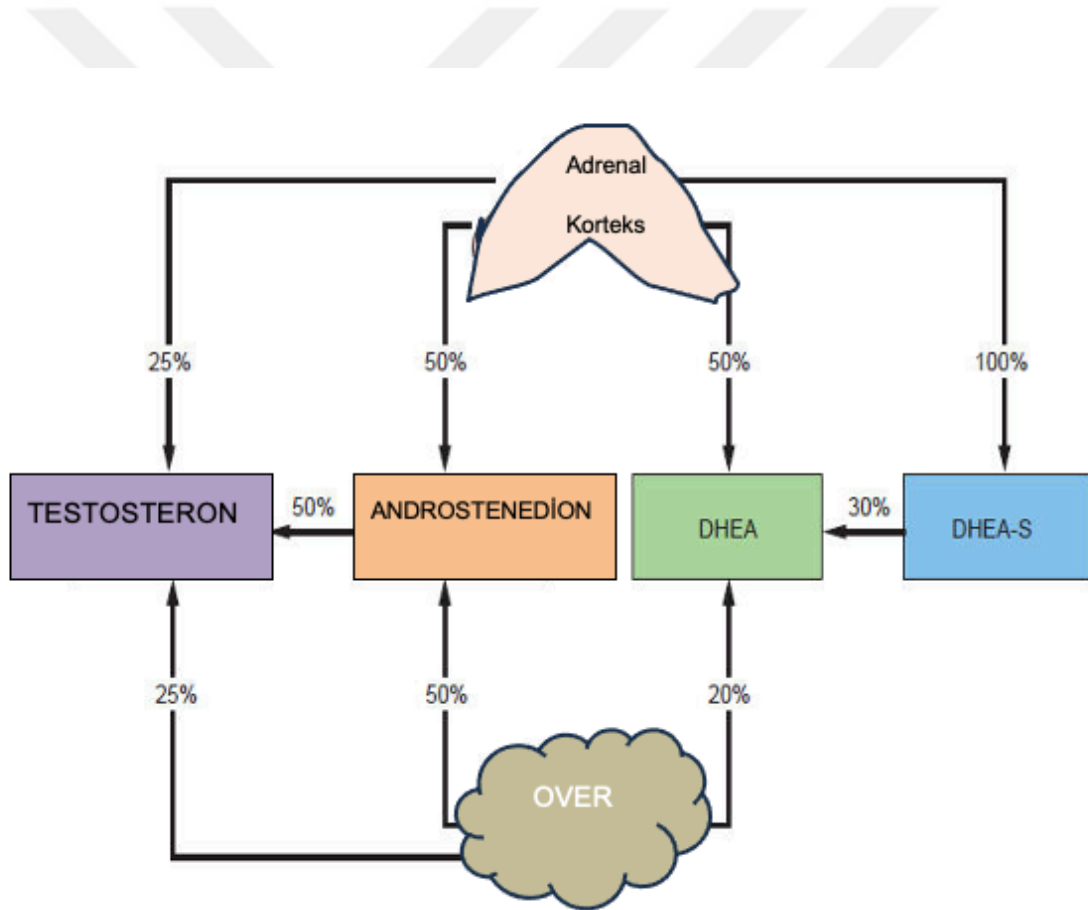
Hastaların ailelerinde PKOS sıklığı artmakta, anne ve kız kardeşlerinde sıklıkla hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon, baba ve erkek kardeşlerde yüksek serum androjen düzeyleri görülmekte, birinci derece akrabalarında ise artmış insülin rezistansı ve glukoz tolerans bozukluğu riski olduğu bilinmektedir (24,66). Sendromdaki bozukluğun poligenik olduğu saptanmıştır (67). Çok sayıda araştırma otozomal dominant geçişi ortaya koymuştur. Çalışmalarda 19p13.3 kromozomu vurgulanmaktadır. Vurgulanan bölgenin insülin reseptör genine uzak olmayışı dikkat çekmektedir. Hastaların yakın akrabalarında pankreatik β hücre yetersizliğinin genetik temelleri ortaya konulmuştur. VNTR geninin de anovulasyon ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (68). Stereoid yapımında yer alan CYP 11A, CYP 17 ve CYP 21 genlerinden CYP 11A genine ait varyantlarının hastalarda hiperandrojenizm ve hirsutizm ile ilişkisi olduğu saptanmıştır (69). CYP 21 geni ise PKOS ile ilişkisiz bulunmuştur. Ek olarak hastalarda teka hücrelerinin retinol dehidrogenaz 2, aldehit dehidrogenaz 6 ve GATA bağlayıcı protein 6 gen ifadelerinin normalden daha fazla olduğu saptanmıştır (70). SHBG gen mutasyonlarının da PKOS ile ilişkisi kanıtlanmıştır (71).



Şekil 12. Genetik ve çevresel etmenler ile PKOS ilişkisi (Miguel A Sanchez-Garrido, Manuel Tena-Sempere. Metabolic dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenetic role of androgen excess and potential therapeutic strategies, 2020)

2.1.11. Abartılmış Adrenarş:

Adrenarş; adrenal androjenlerin uyarısıyla pubik ve aksiler bölgede terminal kılların olmasıdır. PKOS adayı kızların adrenarşı eksajere olarak yaşadığına dair bir teori vardır, bu abartılmış adrenarş teorisine göre PKOS bu zeminde gelişen fizyolojik insülin direnci neticesinde GH (Growth hormon) ve IGF-1 seviyelerinde artma, SHBG ve IGFBP-1 seviyelerinde düşme ile oluşur. Artmış adrenal androjenler; periferik dokularda östrojene dönüşür. Artmış östrojen ise; pubertede hipofizin GnRH'na duyarlılığını artırır, bu sayede LH'ya bağımlı androjen yapımına neden olur. Tüm androjen yapılı hormonlar ve prekürsörleri ile 17- hidroksiprogesteron (17-OHP) düzeyleri artmıştır. Ayrıca obez hastalarda androstenedionun estrona çevrilmesi

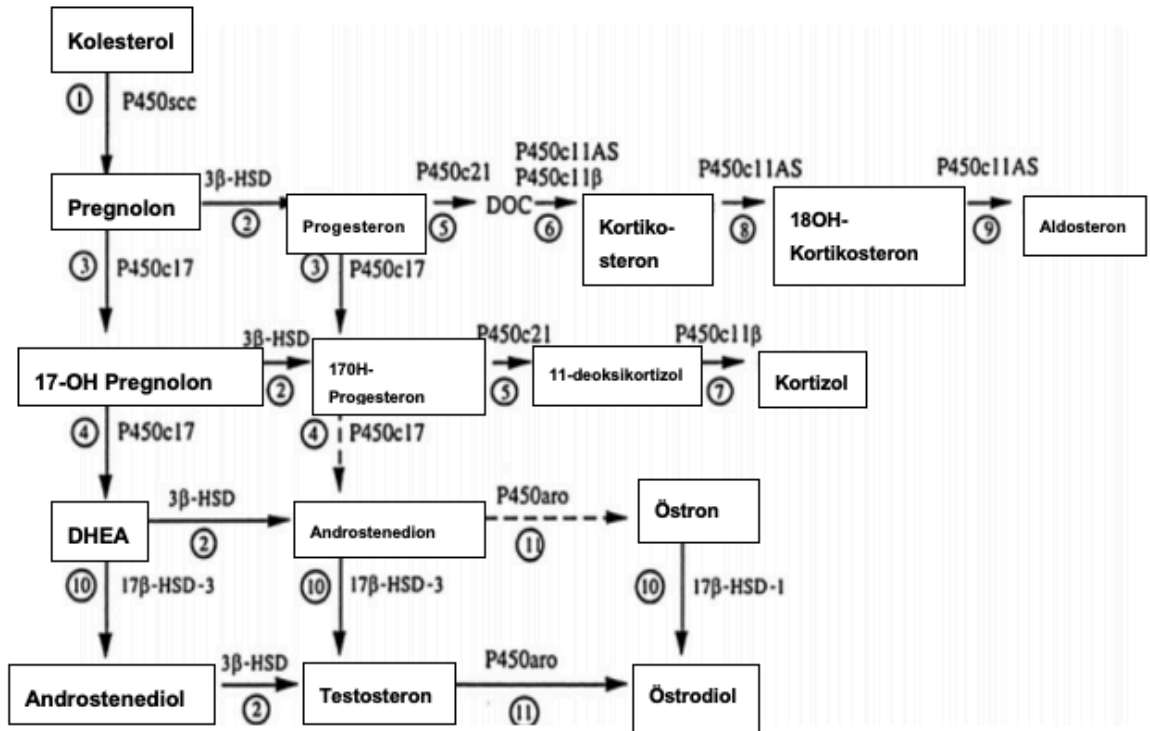


Şekil 13. Adrenal korteks ile overyal kaynaklı androjenik etkileşimler (Yesiladali M. at al. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders.2022)

2.1.12. Steroidogenez Değişiklikleri

Sitokrom p450 grubundaki dehidrogenazlar ve oksidazlar, steroidogenezde görev alır. İnsanların overyal dokularında, adrenal dokularda bulunan 11 β hidroksilaz ile 21 hidroksilaz hidroksilasyon reaksiyonları olmadığından glukokortikoidler ve mineralokortikoidler sentezlenemeyip yalnızca seks steroidleri (progesteron, androjen, östrojen) sentezlenebilmektedir.

Steroid biyosentezinde öncü madde olan kolesterolün mitokondrinin dış membranından, aktif p450scc (sitokrom p450 mikrozomal enzim indükleyici sistem)'in bulunduğu iç membrana salınması steroid sentezinde ilk hız kısıtlayıcı basamaktır (73). Tüm seks steroidlerinin biyosentezi Dehidroepiandrosteron (DHEA) üzerinden yürür, çünkü insan CYP17 (Sitokrom P450 17 α -OH / 17, 20-liyaz) enzimi 17- α hidroksi progesteronu androstenediona çeviremez (74). Bundan dolayı, CYP17 ve 3- β hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β HSD) enzimleri bütün androjenlerin sentezi için gerekli anahtar enzimlerdir.



Şekil 14. Steroidogenez basamakları (Yesiladali M. at al. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders.2022)

PKOS'da hem overlerin hem de adrenal bezlerin steroid sentezinde farklılıklar mevcuttur. GnRH agonistlerinin kullanılması ile PKOS'lu kadınların teka hücrelerinde, normal kadınlardan daha fazla androstenedion ve 17-OHP oluşmaktadır. Bu durumun LH etkisiyle ortaya çıktığı ve bu hücrelerde sitokrom P450c17 gen over ekspresyonu olduğu düşünülmektedir (52). Eksojen olarak alınan GnRH agonistine normalden daha çok ovarial 17-OHP yanıtı olması, PKOS'lu kadınlarda yüksek sitokrom p450c17 aktivitesine işaretir (75).

PKOS'da tekal hücrelerde androjen yapımında görev alan 17- β hidroksisteroid dehidrogenaz (17- β HSD) aktivitesindeki artış veya bu aktiviteyi hızlandıran değişimler sonucu testosteron sentezinin arttığı düşünülmektedir (76).

PKOS'da hiperandrojenizmin over kaynaklı olması dışında adrenal kaynaklı da olabileceği gösterilmiştir (77, 78). Adrenal hiperandrojenizm göstergesi olan DHEAS seviyelerinin PKOS'lu olgulardaki prevalansının %50 olduğu ve GnRH agonistleri ile tedavi sonrasında azaldığı gösterilmiştir (79, 80, 81). GnRH agonistleri ile baskılanması beklenen yalnızca ovarian androjen sentezi iken DHEAS sentezinin de baskılanması bu kişilerde over ve adrenal etkileşimlerin olduğunu akla getirmektedir.

2.1.13. PKOS'DA LABORATUVAR BULGULARI

Birçok PKOS hastasında ovulasyon olmadığından FSH, LH ve seks hormonları siklus boyunca sabit miktarlarda seyreder (82). Tipik özelliği artmış LH, azalmış ya da normal FSH düzeyi ile LH/FSH değerinin artmasıdır (42). LH düzeyinin arttığı bilirse de 1/3 olguda normal olup pituitar ekspresyon artışını daima yansıtmayabilir. Bu serum ölçümlerinin hiçbirisi PKOS'ta tanı kriteri olarak yer almazlar ancak tanıya yardımcı olması açısından değerlendirilmektedir. Ayrıca AES raporunda serumdaki androjen ölçümlerinin de tanıyı yalnızca desteklediği, mutlaka klinik bulguların olması gerektiği bildirilmektedir (4). PKOS'da androjen yüksekliği açısından incelenen androstenedion, testosteron, 17-OHP, DHEAS seviyeleri artmış olarak bulunur. Diğerleri direkt olarak overlerden salınırken, hastaların hemen hemen yarısında artmış olan DHEAS'in neredeyse tümü adrenal korteksten salınır. Ancak ACTH seviyeleri normal bulunduğundan DHEAS yüksekliğinin ACTH'ya verilen aşırı cevaptan veya sürrenalilerin ACTH dışı olası uyarımından ileri gelebileceği öne sürülmektedir. Sonuçta hastalardaki androjen yüksekliğine sürrenaliler de dahil olur fakat asıl kaynak overlerdir (42,82). Androjenler periferde östrojene dönüşür. Testosteronun serbest formu klinik durum ile daha paralel seyretse de tayininde kullanılan RIA ölçüm metodunun zorluğu ve dezavantajları nedeniyle rutinde total testosteron seviyesi daha çok kullanılır. Ancak SHBG düzeyi düşen hastalarda serbest testosteron seviyesinin de yüksek çıkacağı unutulmamalıdır (30).

Oligoovulasyon tarifleyen hastalarda, olası tüm sebepler özellikle de gebelik b-HCG ölçümü ile dışlanmalıdır. Prematür ovaryan yetmezliği dışlamak amacıyla FSH seviyesi ölçülmeli; TSH ölçümü ile hipotiroidinin, prolaktin ölçümü ile de hiperprolaktineminin ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Ancak sürekli östrojene maruz kalmak laktotrop hücreleri stimüle edeceğinden %20-40 olguda prolaktin artışı olabileceği unutulmamalıdır (83).

AMH, küçük foliküllerden salınan ve primordial folikül sayısını gösteren, bu nedenle yaşlılık ve menapozda azalan bir biyomarkerdir. PKOS hastalarında seviyesi arttığı için tanıya yardımcı ise de rutin anlamda kullanılmaz (21, 84).

Hastaların yaklaşık %10'unda insülin direnci olduğu bilinmektedir ancak rutin olarak araştırılmaz. İnsülin direncini gösteren farklı yöntemler arasında referans metod öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp yöntemi olsa da kullanışsızlığı nedeniyle sıklıkla homeostatic model assessment insulin resistance indeksi (HOMA-IR) ile insülin direnci tayin edilir (85). İnsülin rezistansı bu yöntemle Açlık İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) x Açlık Glukoz (mg/dl) / 405 formülünden hesaplanır. Farklı araştırmalarda insülin rezistansı için kabul edilen cut-off değerler 2,1-3,8 aralığında farklılık göstermektedir (86). Ayrıca riskli durumlarda glukoz tolerans bozukluklarının taranması amacıyla açlık glukoz ölçümüne ek 75 gr'lık OGTT (Oral Glikoz Tolerans Testi) ile tespiti önerilir.

PKOS'da taranması gereken testler Tablo-2'de belirtilmiştir.

Tablo 2. Laboratuvar testleri

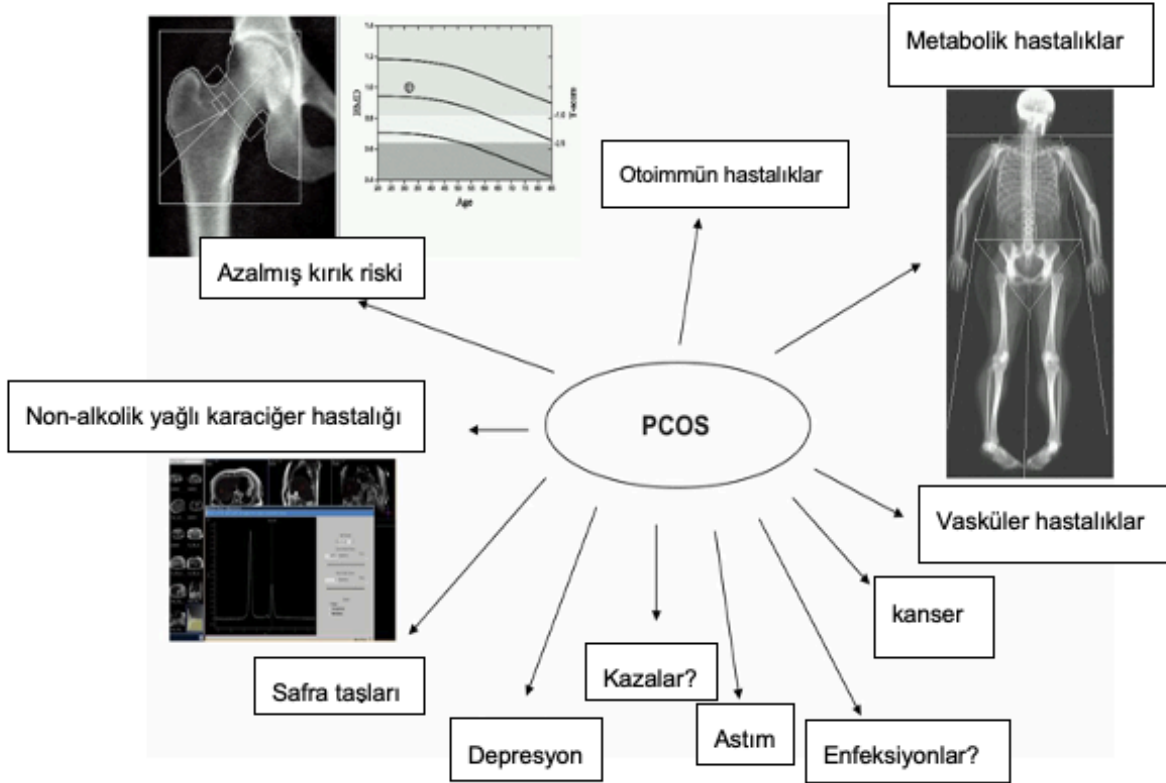
Gebelik	hCG
Hipotiroidi	*TSH
Hiperprolaktinemi	*Prolaktin (%3-7)
KAH	*17-HO progesteron
Over Tm	*Total testosteron (≥ 200 ng/dL)
Hipertekozis	*Total testosteron
Adrenal Tm	*DHEA-S (≥ 800 $\mu\text{g/dL}$)
Cushing	24 saatlik idrar serbest kortizol

*Tüm hastalarda bakılmalı

17-OHP, serbest veya total testosteron ve DHEAS hormonları diüurnal ritme sahip olduklarından ölçümlerin sabah olması gereklidir. DHEAS ve testosteron, adrenal ve over kökenli androjen sekrete eden kanserleri dışlamak için ölçülür. 200 ng/dl üzeri testosteron ve 8000 ng/ml'nin üstündeki DHEAS düzeyleri malignite lehine olup manyetik rezonans (MR) ve ultrasonografi (USG) gibi yöntemlerle tümörün yeri tespit edilmeye çalışılır. Ek olarak bilateral non-kistik ovaryan büyümede de yüksek androjen seviyeleri görülebilmektedir. 17-OHP ölçümü, 21-hidroksilaz eksikliği sonucu oluşan KAH ekartasyonu için kullanılır. Bazal 17-OHP üst sınırı 3ng/mL kabul edilir. Semptomlar birden olmak yerine yavaş yavaş ortaya çıkmışsa tanıda hipertekozis düşünülmelidir. Cushing sendromunun ayırıcı tanısı içinse 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyelerinin tayini önerilir (26).

2.2 UZUN DÖNEM SONUÇLAR

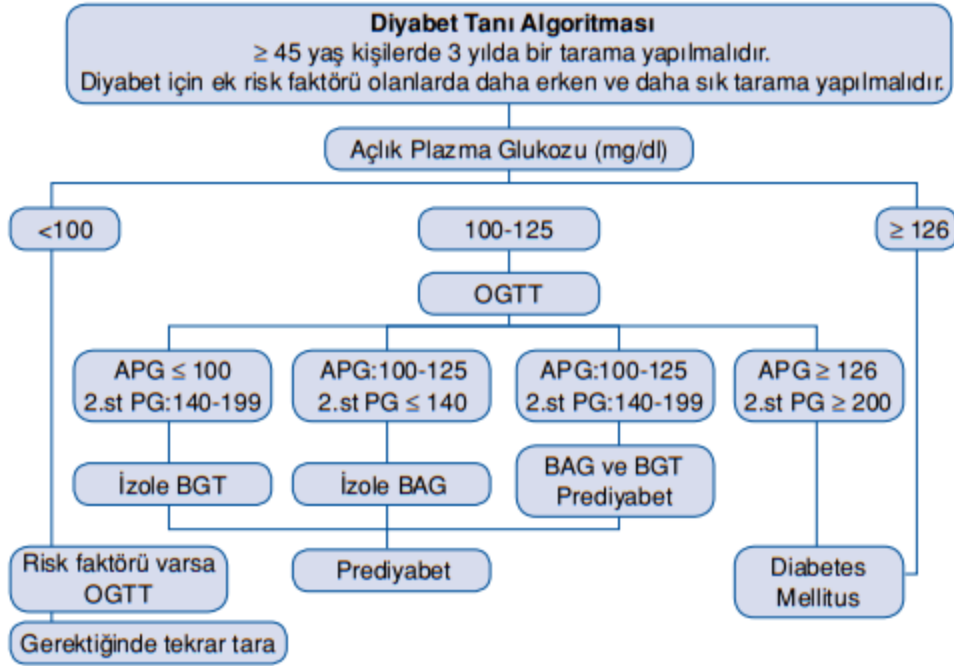
Araştırmalarda PKOS hastalarında oksidatif stresin normalden daha fazla olduğu, bu yüzden bazı kronik hastalıklara bu kadınların daha yatkın olduğu vurgulanmaktadır. PKOS tanısı alan hastalar hayatları boyunca glukoz tolerans bozuklukları, tip 2 DM, obezite ve dislipidemi riski altındadır ki bunlar koroner kalp hastalıklarına predispozyon yaratan faktörlerdir (87). PKOS preeklampsi, spontan abortus, erken doğum, gestasyonel hipertansiyon ve gestasyonel DM gibi gebelik komplikasyonları açısından da risk oluşturur (88-90). PKOS tanılı kadınların çocuklarının yenidoğan yoğun bakım birimine yatma oranı da diğer bebeklerden daha fazladır. Ek olarak PKOS hastalarında daha sık non-alkolik hepatosteatoz, uyku apnesi, aşırı yeme davranışı ve duygudurum bozuklukları olduğu bilinmektedir (91).



Şekil 15. PKOS ile ilişkili uzun dönem riskler (Dorte Glinborg, and Marianne Andersen. Eur J Endocrinol, 2017)

2.2.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS olgularında yüksek DM riski bulunmaktadır. İleri yaş, yüksek BKO ve VKİ, birinci derece yakınlarında DM bulunması gibi durumlar olgularda DM gelişme ihtimalini artırır. Literatüre göre PKOS tanılı kadınlarda tip 2 DM ve bozulmuş glukoz toleransı toplam %35-40 oranında görülmekte olup, henüz tanısı konulmamış DM görülme oranı %10 olarak bilinmektedir (92). Bu yüzden rutin olarak uygulanmasa da PKOS tanılı tüm kadınlarda OGTT ile glukoz toleransı bozuklukları taranmalıdır (24).

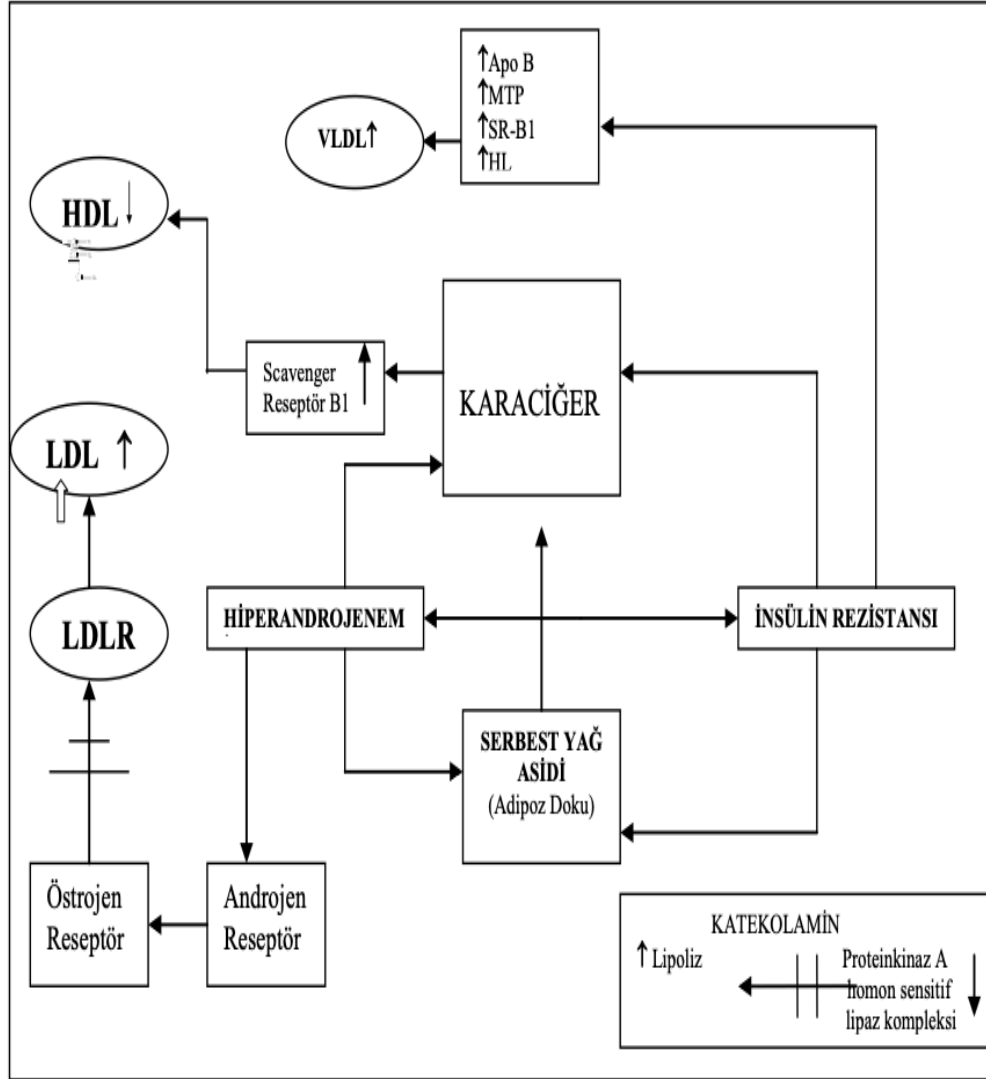


(APG, açlık plazma glikozu; BAG: bozulmuş açlık glikozu; BGT: bozulmuş glikoz toleransı; OGTT, oral glikoz tolerasyon testi; PG, plazma glikozu)

ŞEKİL 16. Yüksek riskli kişilerde prediyabet tanı kriterleri- Türkiye Diyabet Vakfından alınmıştır.

2.2.2 Dislipidemi

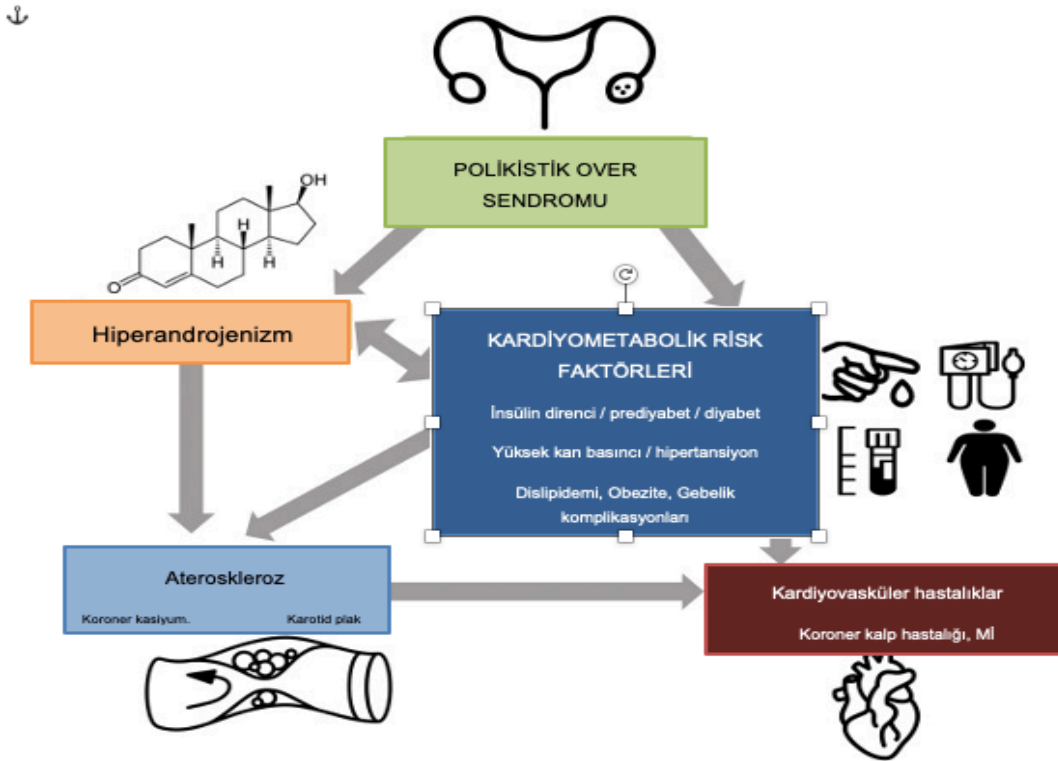
PKOS'da serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve trigliserid seviyelerinin artması, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeylerinin azalması ile aterojenik profil ortaya çıkar. Hastalardaki bu profil VKİ'ne bağlı değildir ve insülin direnci sonucu lipoliz artışı, hepatik lipaz ile lipoprotein lipaz salgılarının azalması neticesinde olduğu düşünülmektedir (93).



Şekil 17. PKOS'da dislipidemi mekanizması (Alexander CJ et al, Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women, Obstet Gynecol. 2009)

2.2.3 Kardiyovasküler Hastalık

PKOS hastalarında insülin direnci, tip 2 DM, glukoz tolerans bozuklukları, hiperandrojenizm, androjenik obezite ve dislipidemiden kaynaklandığına inanılan artmış hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık (KVH) riski bulunmaktadır (94). PKOS'lu kadınlarda daha çok sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonu ortaya çıkmakta olup hastaların internal ve eksternal karotis arter sertliğinde de artış saptanmıştır. Bir araştırmada kardiyovasküler riski ortaya koyan karotis arterin intima media kalınlıkları doppler aracılığıyla kıyaslanarak PKOS hastalarında sağlıklı popülasyona göre ciddi bir kalınlık artışı olduğu kanıtlanmıştır (95). PKOS hastalarında fazla olan oksidatif stresin lipid peroksidasyonu aracılığıyla dokularda hasar yaratarak KVH riskini artırabileceği belirtilmektedir. Metabolik sendromu oluşturan parametrelerin dışındaki hastalık bileşenleri de PKOS ile KVH arasında ilişkiye sebep olur. İlk ateroskleroz bulgularından endotelial hasarın PKOS tanılı olgularda daha fazla olduğu ve gelişiminde insülin direncinin etkin olduğu gösterilmiştir.



Şekil 18. PKOS'da kardiyovasküler hastalıkların oluşum mekanizması (Carolyn Guan et al. Polycystic ovary syndrome: a "risk-enhancing" factor for cardiovascular disease, Fertil Steril, 2022)

PKOS reprodüktif dönemdeki genç kadınları etkileyen bir hastalık olduğundan, her ne kadar kardiyovasküler açıdan ciddi bir risk altında olsalar da bu dönemdeki kadınların yaşları gereği belirgin bir kardiyak olay yaşamaları beklenmemektedir. Hastaların yıllarca bu açıdan izlenmesi birçok güçlük içerir. Bu uzun süreç boyunca asemptomatik PKOS hastalarının kardiyovasküler hastalık oluşumu yönünden moniterizasyonu ekonomik ve mümkün görülmemekle birlikte bu uzun süreçte başka risk faktörleri de gelişebilir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıklar açısından tek başına PKOS'a ait riskin büyüklüğü ve boyutu net olarak ortaya konulamamaktadır. KVH riski yönünden günümüzde sadece glukoz tolerans testleri, serum açlık-tokluk glukoz ve insülin seviyeleri, lipid parametreleri ile serum androjen, östrojen, gonodotropin ve SHBG seviyelerinin takipleriyle dolaylı yoldan değerlendirilmeye çalışılmaktadır. Ancak hastaların son derece mortal patolojiler olan kardiyovasküler hastalıklara ait risklerini erkenden predikte edebilecek güvenilir vekil biyobelirteçlerin bulunmasına ve belirlenen riski azaltacak yeni tedavilerin tayin edilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar ve östrojen-progesteron tedavisi bu amaçla araştırılmaktadır.

2.2.4 Kanser

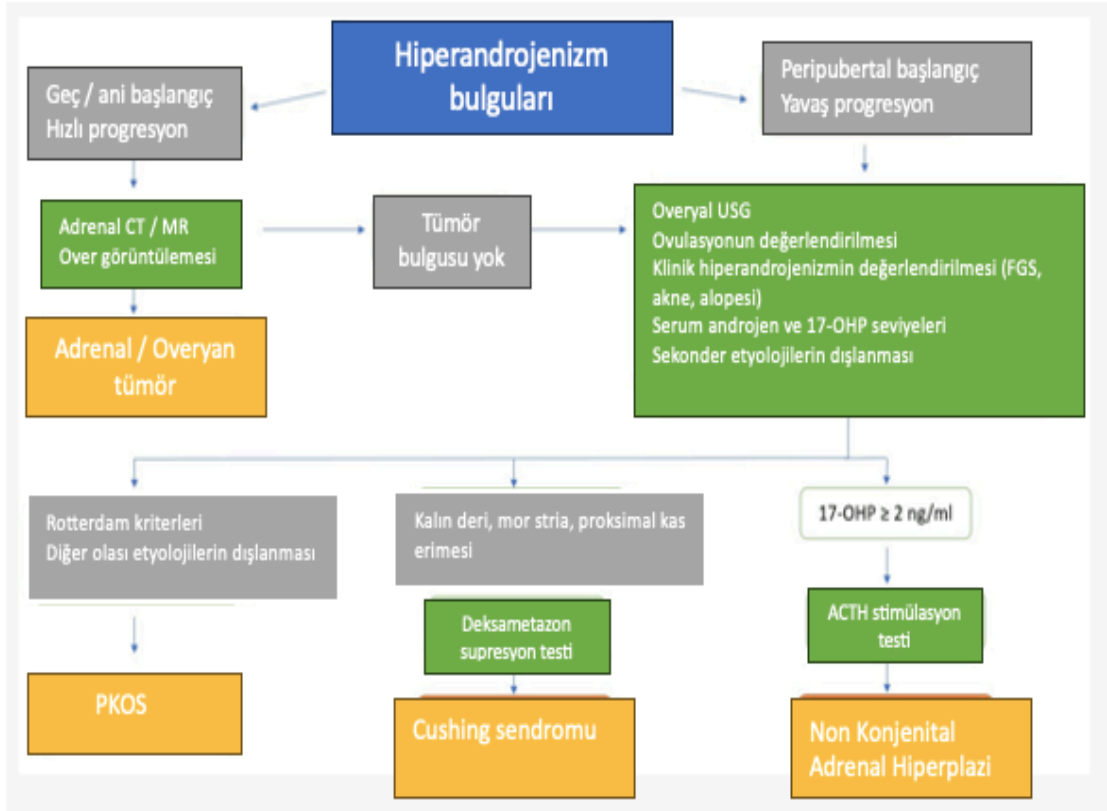
PKOS hastalarında infertilite ve karşılanmamış östrojenin etkileri sonucu endometriyum hiperplazisi meydana gelir ve bu durumda endometrial kanser riskinin arttığı düşünülür. Endometriyum stromasındaki insülin reseptörleri nedeniyle DM ve hiperinsülinemi PKOS hastalarında endometriyum kanseri için ikinci bir risk faktörü varsayılmaktadır. Meme kanserinde risk artışı hakkında ise farklı görüşler mevcuttur. Geçmiş çalışmalarda, oluşan androjenik çevre nedeniyle overyal tümörlerin PKOS'lu olgularda görülme olasılığının 2,5 kat arttığı belirtilmiş olsa da sonraki araştırmalarda overyal tümör riski yönünden anlamlı bir artış saptanmamıştır (96).

2.2.5 Kemik Metabolizması

Östrojen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligo/amenoreik PKOS'lu kadınlar osteopeniye meyilli olsalar da bu hastalarda genellikle serbest östrodiol seviyelerinde artış görülür. Bu durumun nedeni, SHBG seviyelerinde azalma olabilir. Ayrıca androjenlerin periferde östrona dönüşümü sonucu da periferik östrojen etkisi artar. Bu durum özellikle obezitesi ve insülin rezistansı olan PKOS olgularında görülür.

2.3 AYIRICI TANI

PKOS hastalığında kullanılan kesin bir tanısal analiz bulunamamıştır. Bu nedenle tanı konulurken ovulasyon bozuklukları ve androjen yüksekliği görülen Cushing Hastalığı, overyan hipertekozis, KAH gibi fonksiyonel hastalıklar ile adrenal bezler ve overin androjen üreten tümörleri gibi neoplastik hastalıkların ekartasyonu son derece önemlidir (97-100).



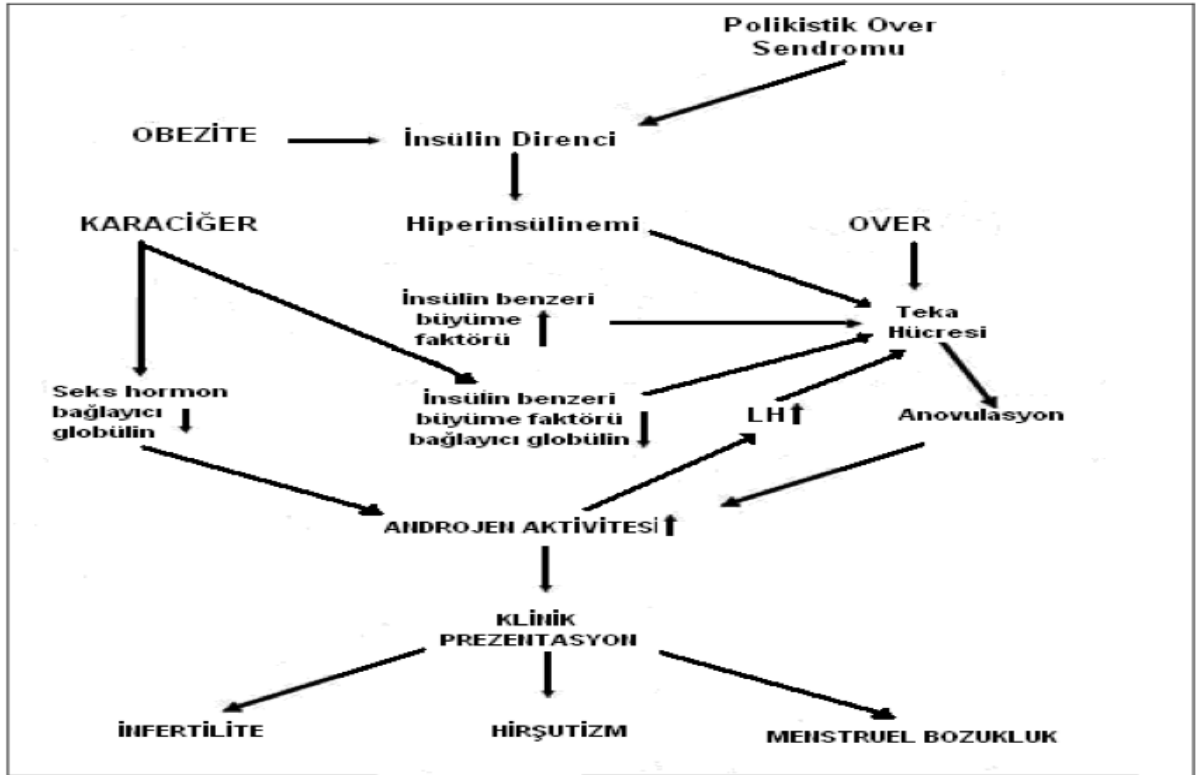
Şekil 19. PKOS'da ayırıcı tanı (Yesiladali M. at al. Differentiating Polycystic Ovary Syndrome from Adrenal Disorders. 2022)

2.4 KLİNİK DEĞERLENDİRME

PKOS'un kilit özelliği ovulasyon bozukluklarıdır. Hastaların yaklaşık yarısında anovulasyon, %30'unda anormal uterin kanamalar görülmektedir. Hastalarda hirsutizm oranı %70 olarak bilinse de çoğunlukla tanıya kadar kozmetik tedavi alındığından gözden kaçabilir. Obezite farklılık gösteren ve PKOS teşhisinde yeri olmayan bir bulgudur. Ancak VKİ artışı ile insülin direnci, androjen seviyeleri ve hirsutizm, akne, alopesi gibi hiperandrojeneminin klinik bulguları artmaktadır. PKOS belirti ve bulguları ve birbirleriyle olan ilişkileri tablo 3 ve şekil 20'de gösterilmiştir.

Tablo 3. PKOS Belirti ve Bulgularının Sıklığı (42)

PKOS BELİRTİ VE BULGULARI	SIKLIĞI
Oligoanovulasyon	%50-90
Hirsutismus	%60-90
Obezite	%40-60
İnfertilite	%55-75
Anormal uterin kanamalar	%30
Akne	%25
Normal menstrüel durum	%22



Şekil 20. Klinik prezentasyon (Ak Yıldırım H ve ark. Polikistik Over Sendromunda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar)

2.5 TEDAVİ

Tedavideki ana amaçlar semptomlara ve komplikasyonlara yönelik olup genel yaklaşım androjen seviyelerini düşürmek, menstrüel fonksiyonu ve fertilizasyonu sağlamaktır.

2.5.1 Hiperandrojenizm Tedavisi

Hirsutizm başta olmak üzere androjen yüksekliğinden kaynaklanan çeşitli semptomların ve buna bağlı gelişen komplikasyonların giderilmesi, insülin direncinin önlenmesi ve overlerde steroid yapımının azaltılması ile sağlanır. Bu amaçla insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar, OKS, uzun etkili GnRH analogları önerilmektedir. Fakat etkin bir sonuç için minimum 6 ay beklenmelidir. OKS grubu ajanların etki mekanizması hem overlerde steroid yapımını önlemek hem de SHBG seviyelerini artırmaktır. Ek olarak 5 α -redüktaz inhibitörü finasterid ve siproteron asetat, spironolakton gibi androjen reseptör blokerleri kullanılarak androjen etkilerinin periferik olarak önlenmesi sağlanır (101).

2.5.2 Menstrual Fonksiyon Bozukluğu ve İnfertilite Tedavisi

OKS'lerin androjen seviyelerini düşürmenin yanında menstrüasyonu düzenlemek ve dolayısıyla endometriyuma protektif bir etki göstermek gibi yaygın işlevleri vardır.

İnfertilite tedavisinde ise ovülasyonu indüklemek amacıyla öncelikli olarak klomifen sitrat, ikinci seçenek olarak ekzojen gonadotropinler tercih edilir. Klomifen sitratın ovulasyon başarısı %80, gebelik başarısı ise %40 olarak bilinmektedir (102). Ender bir hasta popülasyonunda laparoskopik drilling gibi overyan cerrahi yöntemleri olumlu sonuçlar verse de bölgede operasyon sonrası adezyon oluşumu nedeniyle sık tercih edilmez (103).

2.5.3 İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, follikül gelişim bozukluğu ve androjen artışına neden olduğundan, insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar PKOS tanısı almış hastaların tedavisinde araştırılmaktadır (104). Bu konuda en gündemde olan ajan biguanidler grubundan metformindir. Metformin, karaciğerin insüline karşı hassasiyetini arttırarak glukoneogenez inhibisyonu sağlar. Ek olarak kas ve yağ dokularına glukoz girişini insülin aracılı olarak arttırır. Metformin kullanan hastalarda androjen seviyelerinin

düştüğü görülmüştür. Ayrıca ovulasyon oranlarında hem klomifen sitrat indüksiyonu ile hem de spontan olarak artma kaydedilmiştir (104). Metforminin gonadotropinlerle kombinasyonu ise ovulasyon oranı açısından yalnız kullanımına göre anlamlı düzeyde farklılık sağlamamaktadır. Ayrıca literatüre göre metformin overlerdeki steroid sentezini insüline bağlı olmayan bir şekilde azaltabilmektedir (105, 106).

İnsülin duyarlılaştırıcı bir diğer grup olan tiazolidindionlardan troglitazon hepatik komplikasyonları nedeniyle terk edilmiş olup yerine pioglitazon ve rosiglitazon tercih edilmektedir (107).

2.5.4 Uzun Dönem Komplikasyonlara Yönelik Tedavi

PKOS tanı anında ve yıllık takibinde glukoz tolerasyon bozuklukları ve insülin direnci için tarama yapılması önerilmektedir. Bu sayede tip 2 DM'in meydana gelme süreci gecikebilir veya engellenebilir. Reprofüktif ve endokrin komplikasyonlar ile tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar gibi metabolik komplikasyonlar için yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, diyet) ve kilo kaybı dramatik sonuçlar yarattığından hastalara anlatılması büyük önem taşır (107,108).

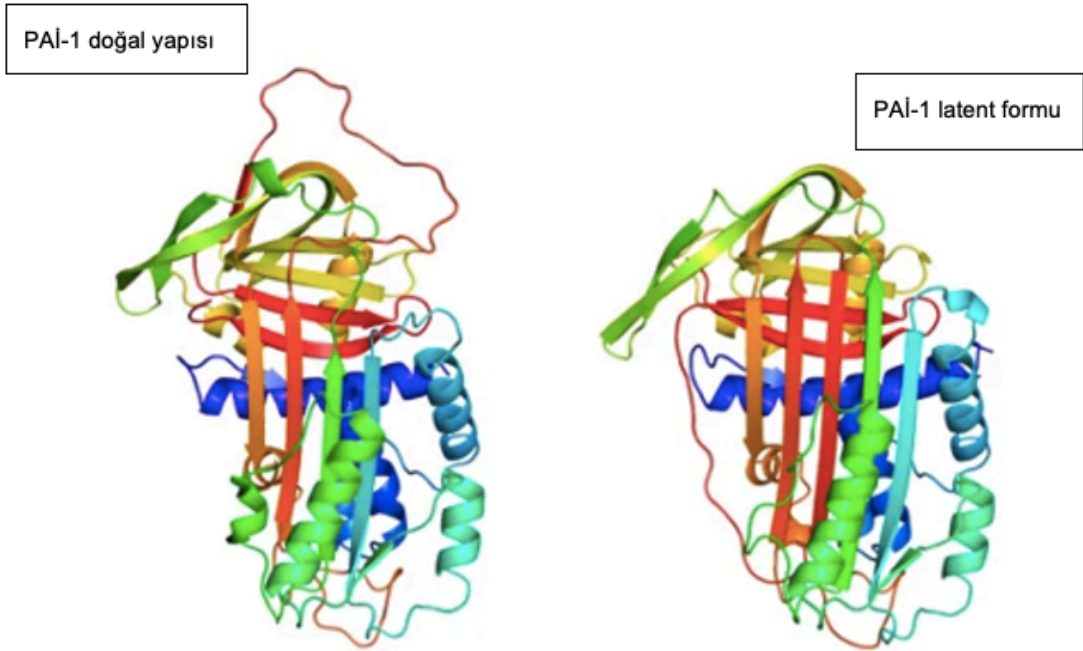
Tablo 4. PKOS'da tedavi seçenekleri

İlaç	Önerilen Kullanım	Hedef*
Oral kontraseptifler	Ayda 21 gün	1.2.3
Medroksiprogesteron asetat	Ayda 10 gün-10 mg/gün	2
Spironolakton	50-200 mg/gün	1,2
Metformin	3x500-850 mg/gün	1.2.3.4.5.6
Klomifen sitrat	50-150 mg/gün,5 gün	2.3.4
Gonadotropinler	Çeşitli protokoller mevcut	2.3.4

*1;Androjen seviyelerinin baskılanması, 2;menstrüel siklusun düzenlenmesi
3;endometrial hiperplazinin önlenmesi, 4;ovulasyonun indüklenmesi, 5;kilo kaybı,
6;hiperinsülineminin azaltılması

2.6 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1 (PAI-1)

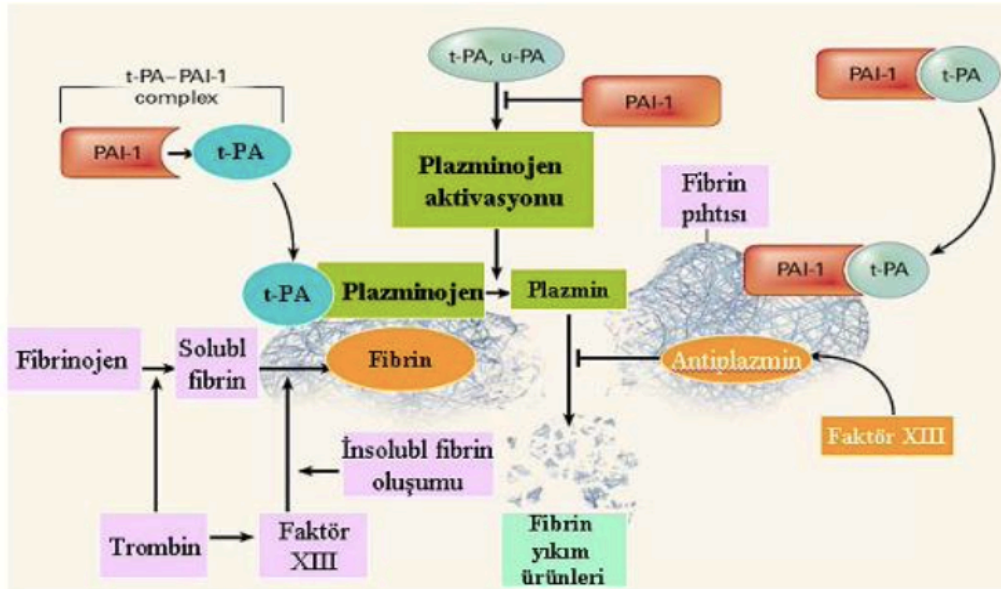
Esas işlevi fibrinolizi inhibe etmek olan serin protez inhibitörü (serpin) ailesinden PAI-1, ilk olarak 1983'te bulunmuştur. Etki mekanizması hedef proteazlara geri dönüşümsüz bir şekilde bağlanıp sodyum dodesil sülfat (SDS) kısmı ile kararlı kompleks oluşturarak ürokinaz tipi ve doku tipi plazminojen aktivatörlerini inhibe etmektedir. 45-kDa moleküler ağırlığa sahiptir. Plazma yarı ömrü 6-7 dakikadır. PAI'nin 3 alt tipinden biri olan PAI-1; büyük oranda aktif trombositlerden olmak üzere, plazma, makrofaj, monosit, endotel, hepatositler ve fibrosarkom hücreleri gibi birçok hücrede üretilerek başlıca yağ dokusu, vasküler doku ve karaciğerden salınsa da yalnızca trombositlerde depolanabilmektedir. Trombosit dışındaki diğer hücrelerde salındıktan hemen sonra aktivitesini kaybeder (109, 110).



Şekil 21. PAI-1 yapısı (Katherina A. et al. Discovery and characterisation of an antibody that selectively modulates the inhibitory activity of plasminogen activator inhibitor-1, 2019)

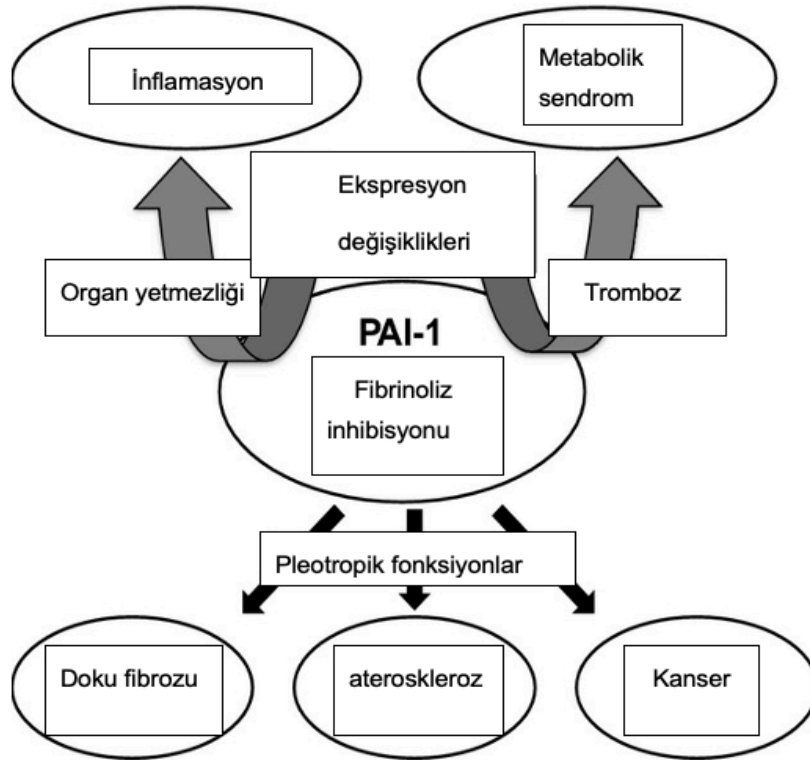
PAI-1'nin vücutta latent, aktif, bağlı ve proteaz-kompleks olmak üzere 4 formu bulunur. Aktif formu 37°C'de 1-2 saatlik bir yarı ömre sahip olup bunun üzerindeki sürelerde latent forma dönüşmektedir. PAI-1'in aktivitesini sürdürebilmesi için plazma ve periselüler matriksteki vitronektinle bağlanması gereklidir. Hücre kültüründe veya plazmada PAI-1- vitronektin konfigürasyonunun görülmesi aktiviteyi gösterir (109, 110, 111). PAI-1 dolaşımında vitronektinle reversibl bağlı bir kompleks halde dolaşırken ayrılıp uPA (ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü) ve tPA (doku tipi plazminojen aktivatörü) ile bağlanarak bunları inhibe eder. PAI-1'in uPA reseptörüne (uPAR) bağlanması büyüme faktörleri ve integrinler tarafından aktive edilir (120).

Vitronektin ve Somatomedin B de uPAR'a bağlanabilmektedir ancak PAI-1'e uPAR bağımlı afiniteleri daha yüksektir. Bu özellik sayesinde PAI-1, hücrelerin vitronektine bağlanmasını yarışmalı şekilde inhibe eder. Ayrıca hücre göçünün düzenlenmesiyle dokunun yeniden şekillenmesi üzerinde katkısı olduğu kabul edilmektedir (121, 122, 123). Nitrik oksit, prostoglandinler gibi endotelial trombosit inhibitörleri ile Protein C ve S, heparin kofaktör II, antitrombin III gibi fizyolojik antikoagülanlar PAI-1'in etkisine farklı noktalardan destek olurlar (112). Forskolin ve heparin bulunan durumlarda ise endotelial büyüme faktörü tarafından PAI-1 düzeylerinin azaltıldığı gösterilmiştir (115).

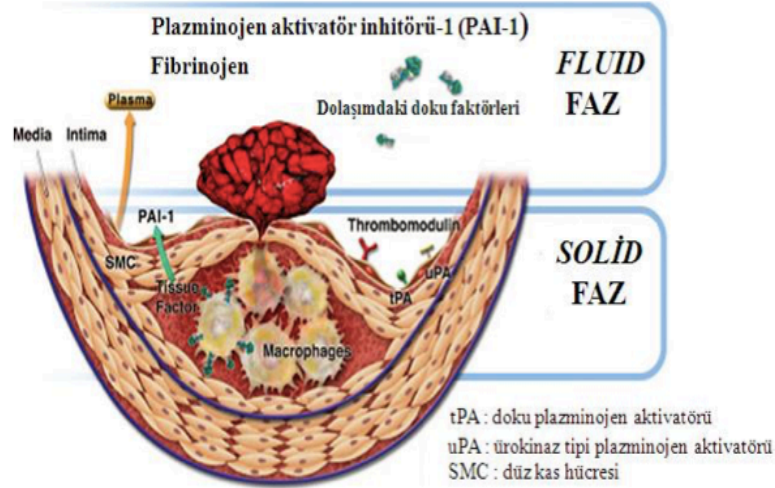


Şekil 22. PAI-1'in fibrinolitik sistemdeki rolü (Kohler H & Grant P. New England Journal of Medicine, Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease, 2000)

Plazma PAI-1 seviyesi sabah maksimum, akşam minimum olacak şekilde (tPA ile ters) diüurnal değişim paternine sahiptir. Plazma konsantrasyonu yaşı bağlı olarak 40 ng/ml'ye kadar çıkabilmekte olup aktivitesi 8-15.7 IU/ml düzeyindedir (112, 113). Konsantrasyonu obezite, koroner kalp hastalıkları, tromboembolik hastalıklar, myokard infarktüsü ve sepsiste artış; kanama bozukluklarının varlığında ise azalış pateni gösterir (114). PAI-1 sentezini düzenleyen birçok molekül ve hormon vardır. Bunlar transforming growth faktör- β (TGF- β), platelet-derived growth faktör (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), interlökin-1 (IL-1), trombin, endotoksin, inflamatuvar sitokinler, angiotensin-II (AT-II), lipoprotein-a, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), forbol esterleri, östrojen ve insülin olup insülin rezistansı ile PAI-1 düzeyi arasındaki pozitif yönde korelasyon dikkat çekicidir. İnflamatuvar belirteçler PAI-1 mRNA yapımını indükler, bu nedenle PAI-1 ile inflamasyon ve ateroskleroz arasında önemli bir ilişki mevcuttur (112,115). Genetik polimorfizm de plazma PAI-1 seviyesini belirlemektedir. Özellikle 4G/4G genotipine sahip bireylerin miyokard infarktüs riskinde %20 artış gösterilmiştir (116).

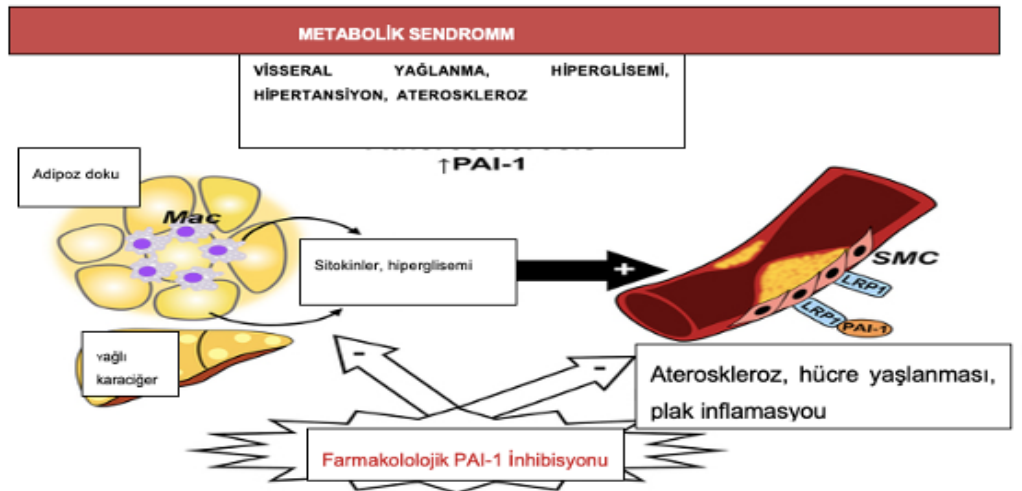


Şekil 23. PAI-1 ile ilişkili durumlar (Takayuki Iwaki et al. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology, 2012)



Şekil 24. Koroner aterosklerotik plaktaki PAI-1

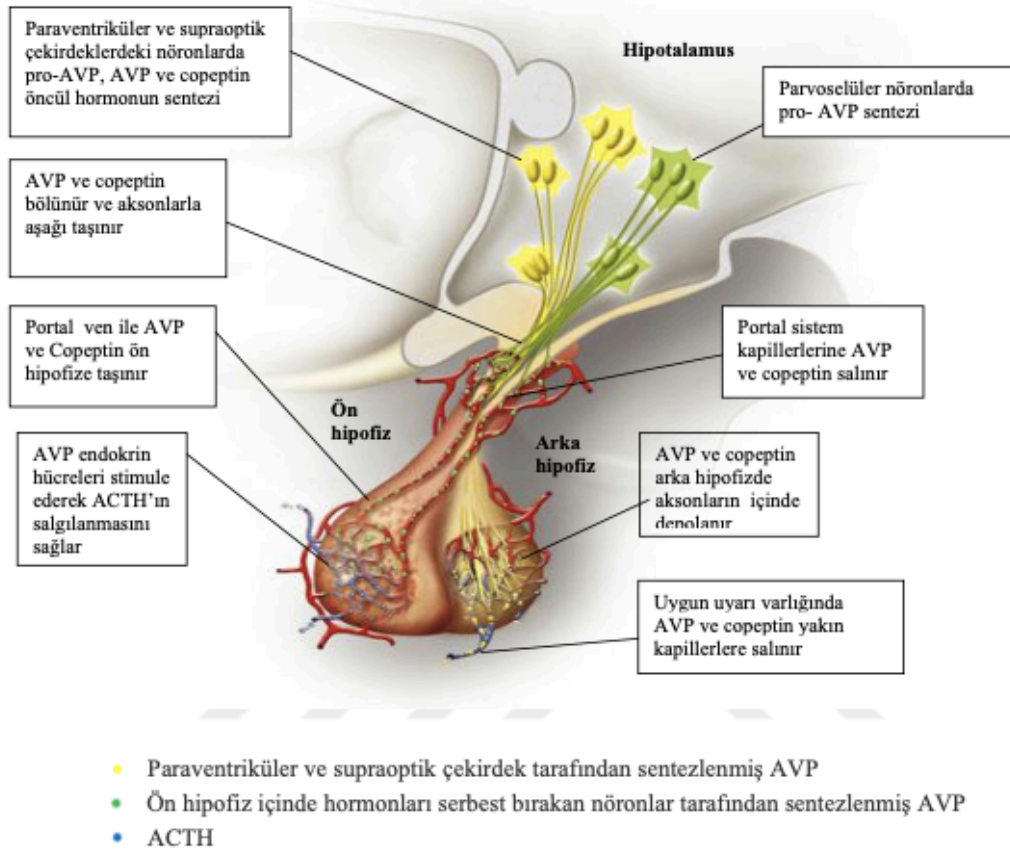
PKOS hastalarında makrovasküler hastalık ve tromboz riski ile artmış PAI-1 seviyelerini ve sonuçlarını araştıran çalışmalar yapılmaktadır (15). PKOS hastalarında düşük frekans elektroakupunktur uygulaması ile PAI-1 düzeylerinde düşme olduğu gösterilmiştir (117). Yine vücut ağırlığında %5-10 düzeyinde azalma olduğunda PAI-1 seviyesinin de düştüğünü gösteren çalışmalar olmasına rağmen, kilo kaybı ile PAI-1 seviyesi arasında ilişki olmadığını idda eden çelişkili çalışmalar da mevcut olduğundan, bu durumun mekanizması tam kanıtlanamamıştır (118,119).



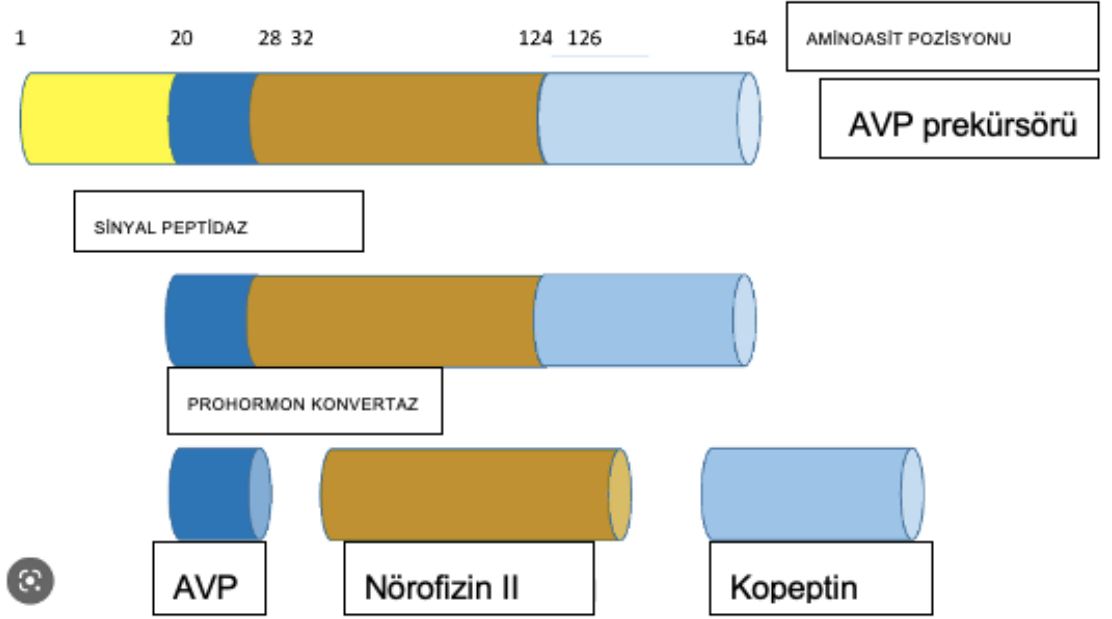
Şekil 25. PAI-1 ile metabolik sendrom ilişkisi (Hekmat B. et al. Drug targeting of Plasminogen Activator Inhibitör-1 inhibits metabolic dysfunction and atherosclerosis in a murine model of metabolic syndrome, 2020)

2.7 KOPEPTİN

Kopeptin 1972 yılında tanımlanmış olan, Arginin Vasopresin (AVP)'nin öncül hormonunun C- terminal fragmanını da içeren, lösinden zengin 39 aminoasitlik bir glukopeptittir. Hipotalamustan AVP'ye bağlı glukopeptid olarak sentezlenerek arka hipofizde depolanan kopeptinin AVP ile ilişkisi, insülinin C-peptid ile ilişkisine benzer (9). İlk defa 2006 yılında immün yöntemle ölçümü yapılabilmüş olan kopeptin, vücuttaki AVP seviyelerini yansıtır ve onun aksine günlerce kanda stabil olarak kalabilmesi nedeniyle AVP ölçümünden daha avantajlı ve kullanışlı bir konuma geçmiştir (125). Ölçümü için çok az miktarda (50 µL) plazma veya serum yeterli olup oda sıcaklığında 7 gün, 4-8 °C'de 14 gün stabildir. Ölçüm yönteminin duyarlılığının yüksekliği, herhangi bir preanalitik işleme ihtiyaç olmaması ve sonuç alma süresinin kısa olması (3 saat) diğer önemli avantajlarındandır (126).



Şekil 26. Hipotalamusun magnoselüler nöronlarında AVP ve kopeptin sentezi ve arka hipofizde depolanması (Congest Heart Fail'den alınmıştır).

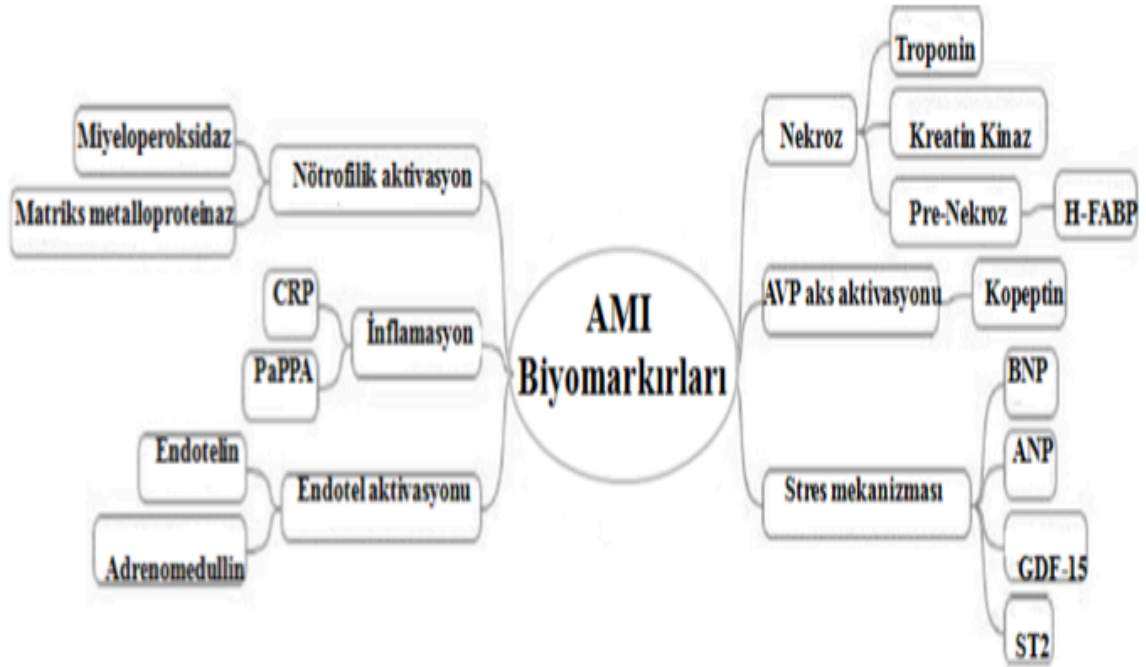


Şekil 27. AVP, nörofizin II ve kopeptinin amino asitlerindeki konumu ve boyutu gösteren vazopresin öncesi öncünün diyagramı (Marianna Martino and Giorgio Arnald. Copeptin and Stress, Endocrines, 2021)

Kopeptin seviyesi, yaş ile değişmekle ve kadınlarda daha düşük olmakla birlikte normal değerleri 1–13,8 pmol/L aralığındadır. Düzeyi AVP ile paralel olarak egzersiz ve uzun açlık süreleri ile artarken, hidrasyonla azalmaktadır (125, 127, 128). Kopeptin aynı zamanda kortizolden daha kararlı ve güvenilir bir stres hormonu olarak da gösterilmektedir (129, 130). Kopeptinin böbrek fonksiyonlarını renal kan akımı, cinsiyet, yaş, glomerüler filtrasyon hızı, albuminüri, hidronefroz, diüretik kullanımı gibi faktörlerden etkilenmeksizin göstermekte başarılı olduğu düşünülmektedir (131-134).

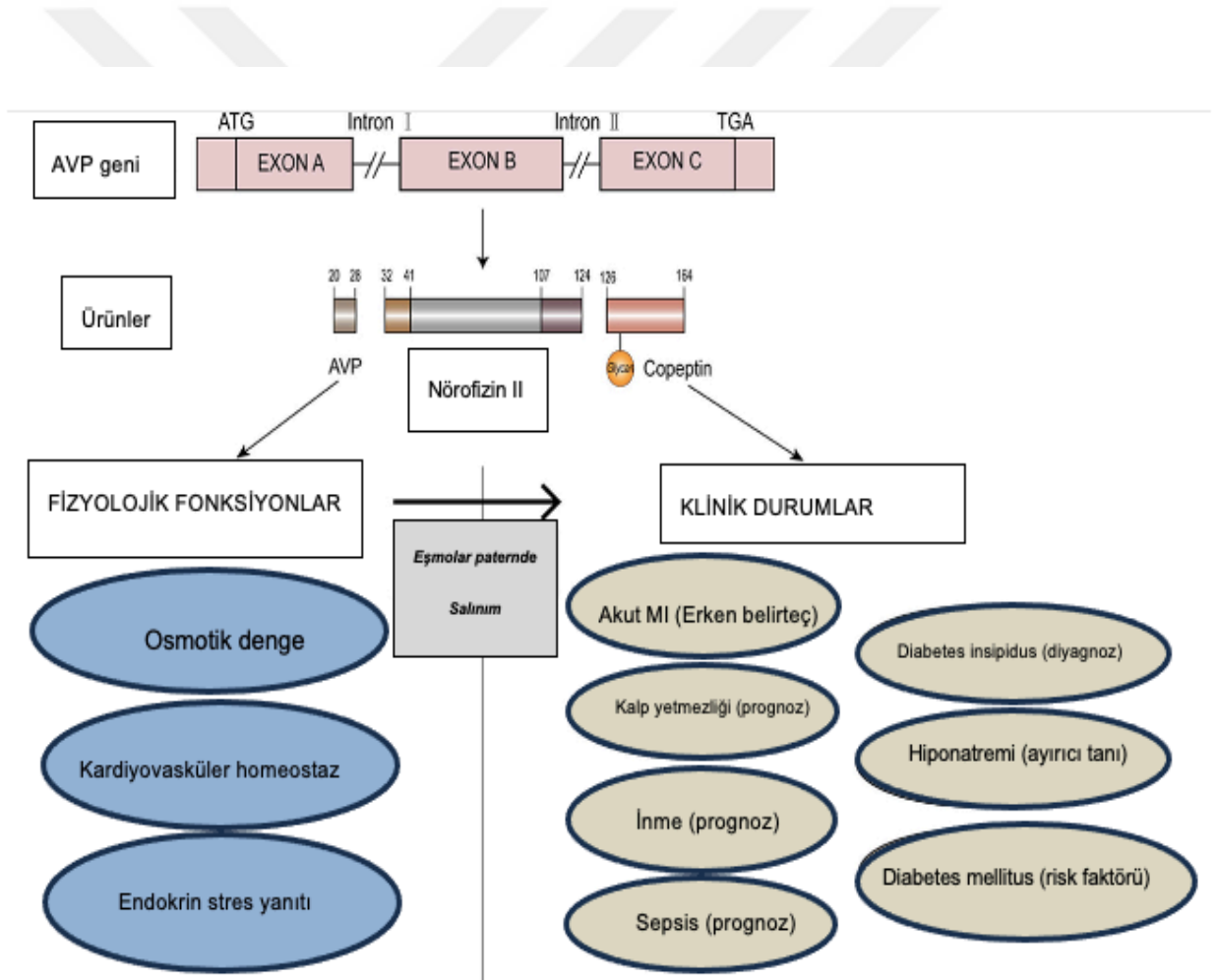
Çoğu PKOS hastasında lipid profili bozulmuş, sıklıkla LDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri artmış ve apolipoprotein A1, HDL düzeyleri azalmıştır. HDL 2a azlığı bir araştırmaya göre PKOS'da tipik lipid değişimidir (124). PKOS hastalarında ilerleyen yaşlarda yüksek ateroskleroz, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık insidansı ve yaklaşık 7 kat fazla myokard infarktüsü (MI) riski mevcuttur (135,136,138,139).

Kopeptin akut miyokard infarktüsünde kardiyak debideki azalma ve endojen stres nedeniyle erken safada arttığından, erken ve hızlı tespiti önemli bir avantajdır (10, 11). Ancak non iskemik göğüs ağrılarında anlamlılık göstermez. Ayrıca, kopeptinin AMI'de ölüm oranlarıyla ilişkili olduğu ve erken taburculuk için öngörücü olabileceği ileri sürülmüştür (137). AMI sonrası kalp yetmezliği olan hastalarda da prognostik değeri vardır (140). Tüm bu araştırmalara rağmen kopeptinin ideal kullanımı tam olarak ortaya konulamamış olup ileri incelemelere ihtiyaç vardır.



Şekil 28. Miyokard infarktüsü patogeneziyle ilişkili parametreler (Daniel Chan, Leong L Ng, Biomarkers in Acute Myocardial Infarction, BMC Medicine, 2010)

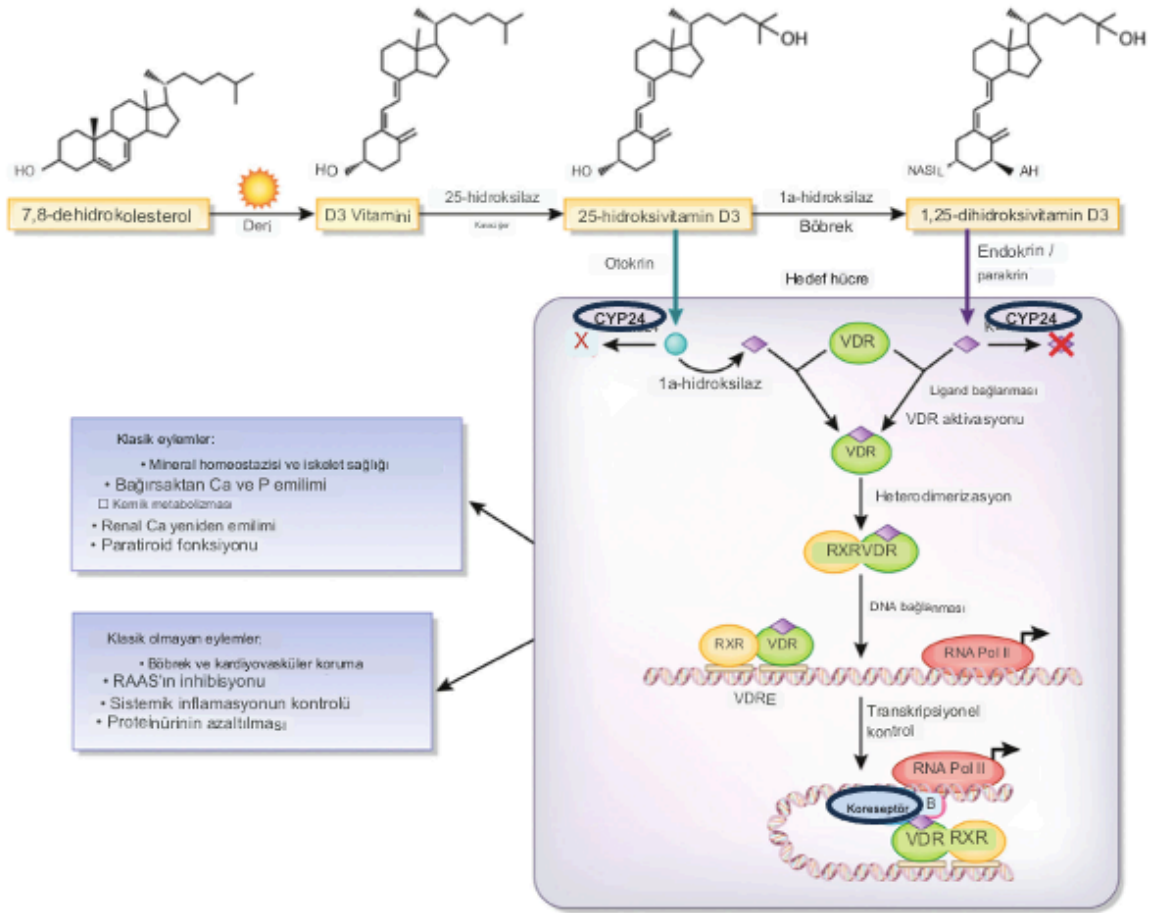
%50 oranında ancak tanı konulabilen kronik kalp yetmezliğinde AVP koroner arterler ile periferik damarlarda kontraksiyon oluşturarak damar direncini değiştirir, kardiyak afterload ile miyokardiyal oksijen gereksinim ve sunumunu artırır. Ayrıca AVP seviyesi, kalp yetmezliğinde hem kardiyak debi düşüklüğüne bağlı aort ve karotisteki baroreseptörlerin uyarılması ile, hem de oluşan hiponatremi neticesinde osmolalite azalışına ve yükselen anjiyotensin II'ye yanıt olarak artmaktadır. Vücutta AVP düzeyini daha güvenilir şekilde yansıtan kopeptinin de kardiyak anlamda prediktif değeri üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. İleri kalp yetmezliğinde kopeptinin mortaliteyi predikte etmede oldukça başarılı olduğu gösterilmiştir (12, 13).



Şekil 29. AVP ve kopeptinin fonksiyonları ve ilişkili hastalıklar (Danni Mu et al. Copeptin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Cardiovascular Diseases, 2022)

2.8 D VİTAMİNİ

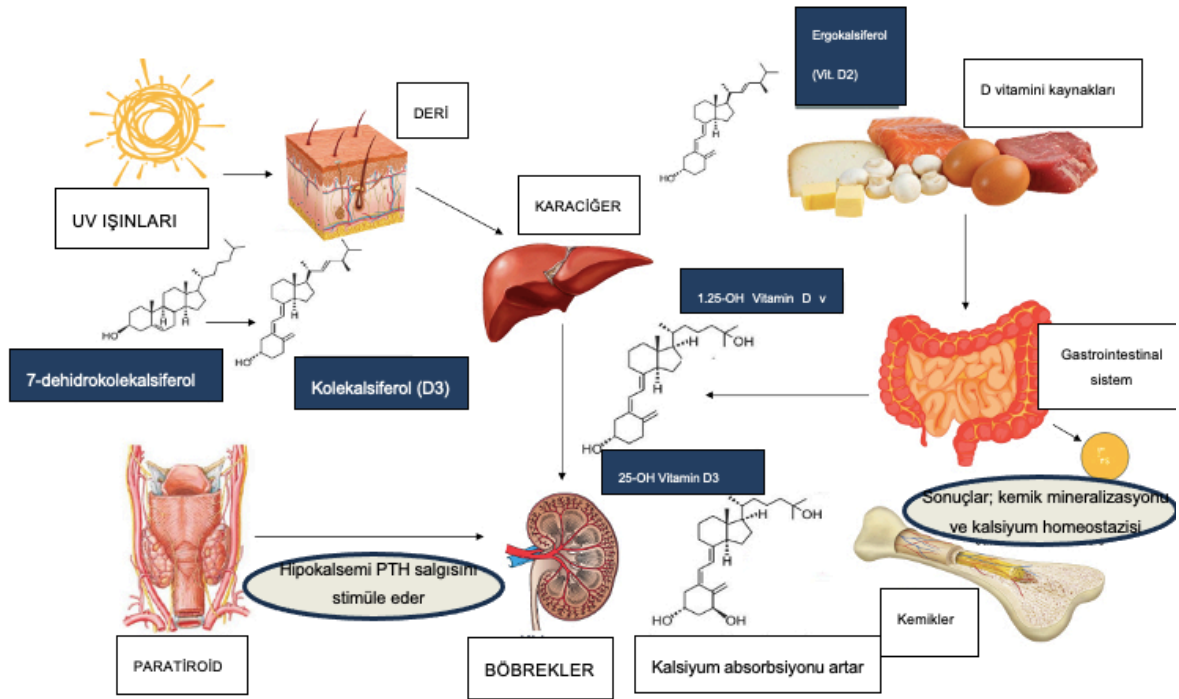
D vitamini, kalsiyum, magnezyum ve fosfat homeostazını düzenleyen ve yağda çözünen bir sekosteroid hormondur. Vücutta; ultraviyole ve güneş ışınlarının uyarısıyla deride sentezlenen, kolekalsiferol de denilen vitamin D3 formu ile güneşe maruz kalan çeşitli besinler aracılığıyla alınan, ergokalsiferol olarak da adlandırılan vitamin D2 formları bulunur.



Şekil 30. D vitaminin yapısı ve etki mekanizması (Kaur G, Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease, 2018)

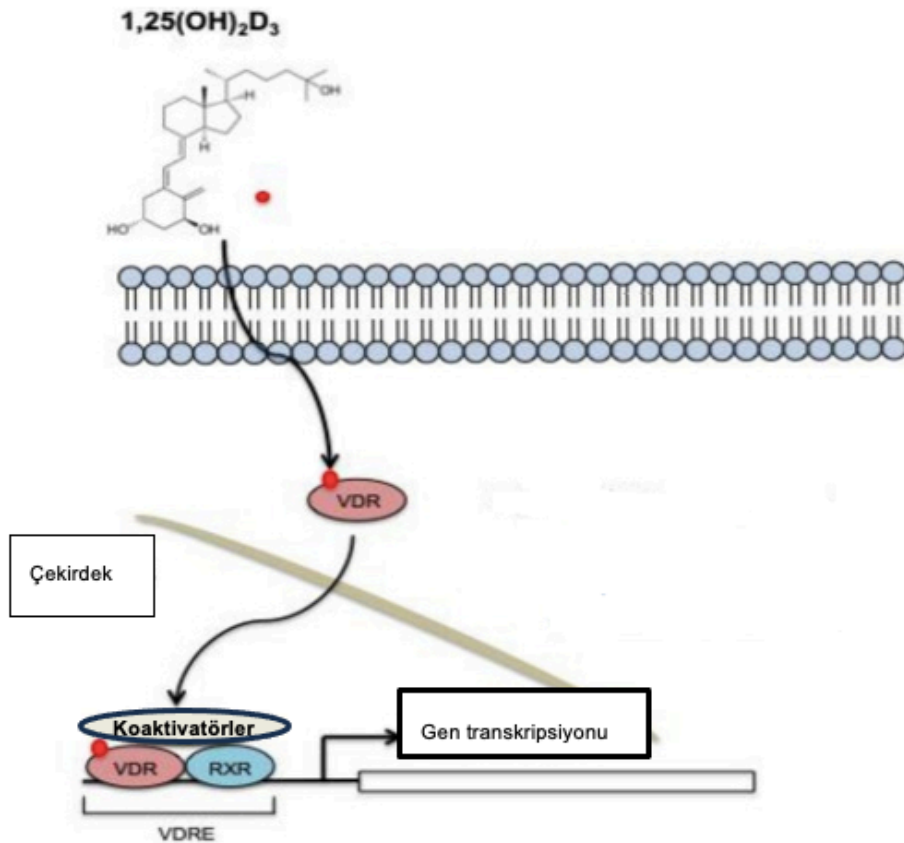
Vitamin D, besinler arasından en çok balık yağında ve hayvansal gıdalarda bulunur. Ayrıca çeşitli tahıllar, makarna, süt, meyve suyu gibi gıdalardan da alınır. D eksikliği yetersiz ve kötü beslenme ile kolayca gelişebilmektedir. Sağlıklı bir yaşam için 400-800 IU/ gün vitamin D alımı gereklidir. Ağır düzeyde eksikliği gastrointestinal sistem patolojilerinde görülür ve bu hastalar osteomalazi açısından risk altındadırlar (142).

D vitamini ilk olarak karaciğerde 25-OH D3'e, arkasından da böbreklerde aktif hali olan, kalsitol olarak bilinen ve barsaktan kalsiyum emilimini artıran 1,25(OH)2D3'e hidrosilasyon reaksiyonları sonucunda dönüştürülür. 1,25(OH)2D3'ün esas hedefi barsak, böbrek ve kemiklerden dolaşıma kalsiyum geçişini sağlamaktır. 1,25(OH)2D3, hem doğrudan hem kalsiyum ile dolaylı yoldan PTH sentezini de artırır (141).



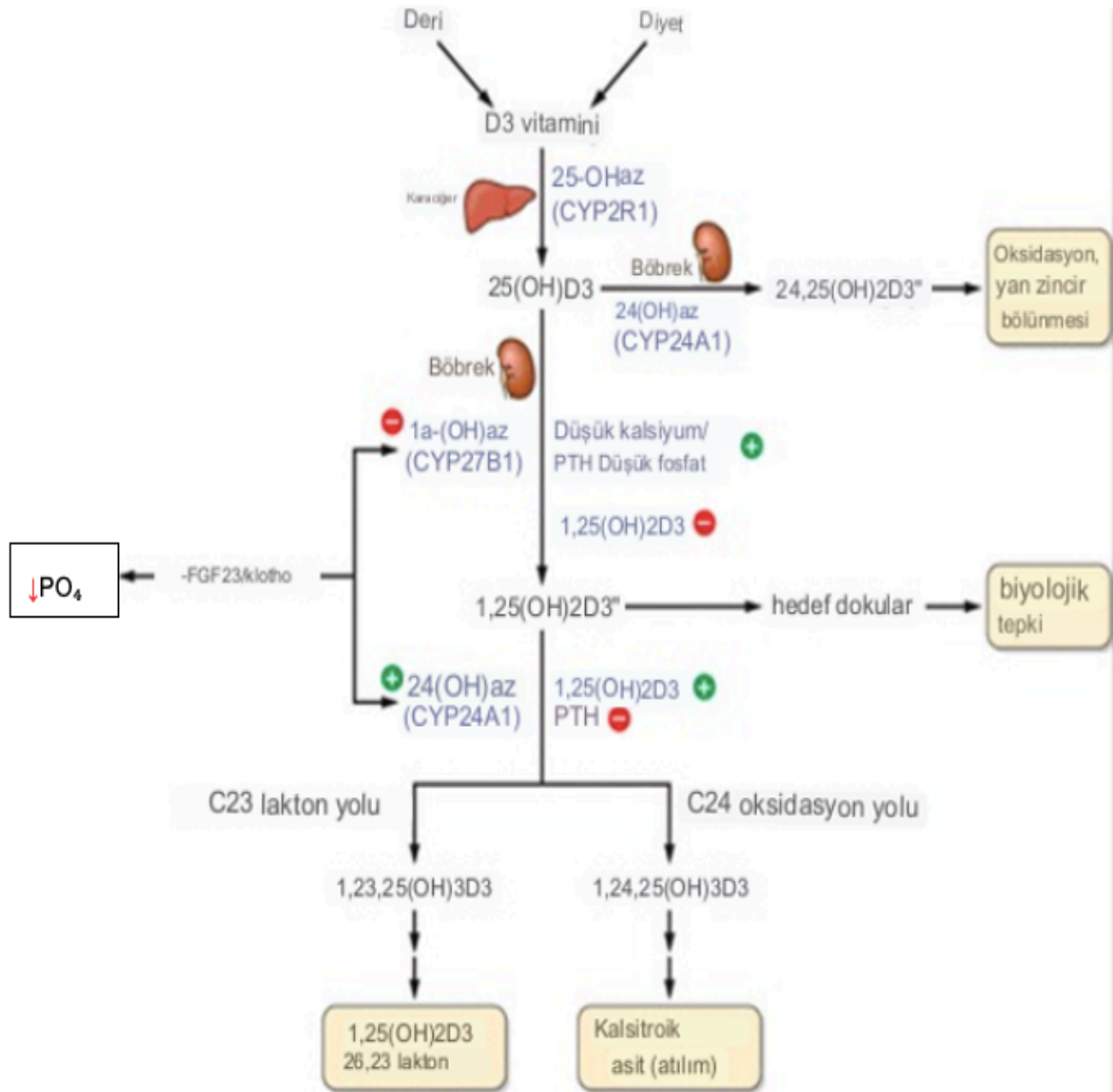
Şekil 31. Aktif D vitamini yapımı ve hedef organlar (Jemina Narvaez et al. Vitamin D Megadose: Definition, Efficacy in Bone Metabolism, Risk of Falls and Fractures, 2020)

Periferik dolaşımda bulunan vitamin D bağlayıcı proteinler sayesinde taşınarak hedef organlarına ulaştığında hem genetik hem hücresel olarak etkilerini gerçekleştiren kalsitriol, paratiroid bezler, kemik doku, overler gibi birçok dokuda yer alan nükleer vitamin D reseptörleri (VDR) sayesinde; osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein genlerine ya da 24 hidroksilaz gibi enzimlere bağlanır. Ardından hücrelerde transkripsiyon ve translasyon gerçekleşerek bu genlerin ifadeleri olan proteinler sentezlenir. Kalsitriol-VDR etkileşimi ile barsaklarda sentezlenen kalsiyum bağlayıcı proteinler aktif kalsiyum emiliminde rol alır; bu sayede kalsiyum hücreye ATP (adenozin trifosfat) bağımlı aktif yolla alınmış olur. Barsak hücrelerindeki bu kalsiyum alımının büyük kısmı bu şekilde olurken, çok az bölümü pasif olarak barsak lümenindeki kalsiyum miktarının hücre içinden fazlalığına bağlı olarak gerçekleşmektedir. Bir hücreden başka bir hücreye kalsiyum transferi ise tamamen pasif (ATP bağımsız) yolla gerçekleşmektedir.



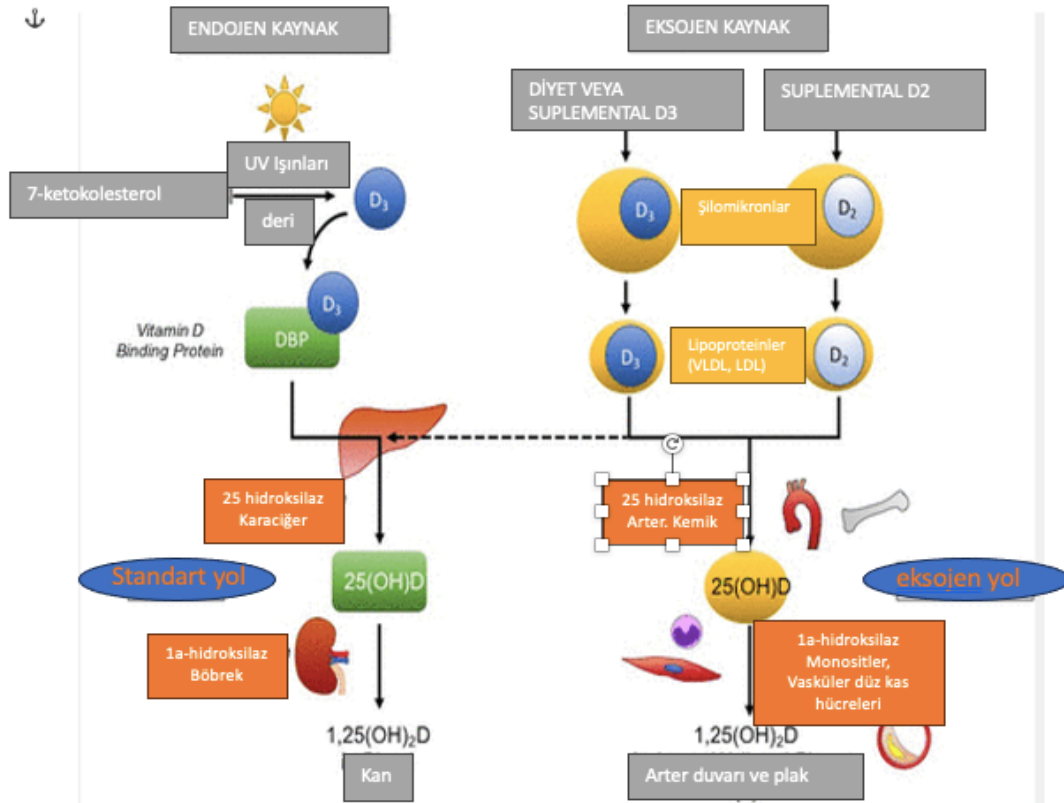
Şekil 32. D vitamininin etki mekanizması (Nutrients, 2021)

Yağ doku ve karaciğerde depolanan kalsitriol, buralarda doyunluğa ulaştığında kendini metabolize eden sitokrom P-450 ile 24 hidroksilaz enzimlerinin aktivitesini feedback mekanizmasıyla artırır; bu sayede böbreklerde 24,25-dihidroksivitamin D3'e çevrilen D vitamini vücuttan atılır (141). D vitamini yetersizliğinde ise dolaşımda oluşacak olan düşük kalsiyum düzeyleri PTH salgısına neden olur (142).



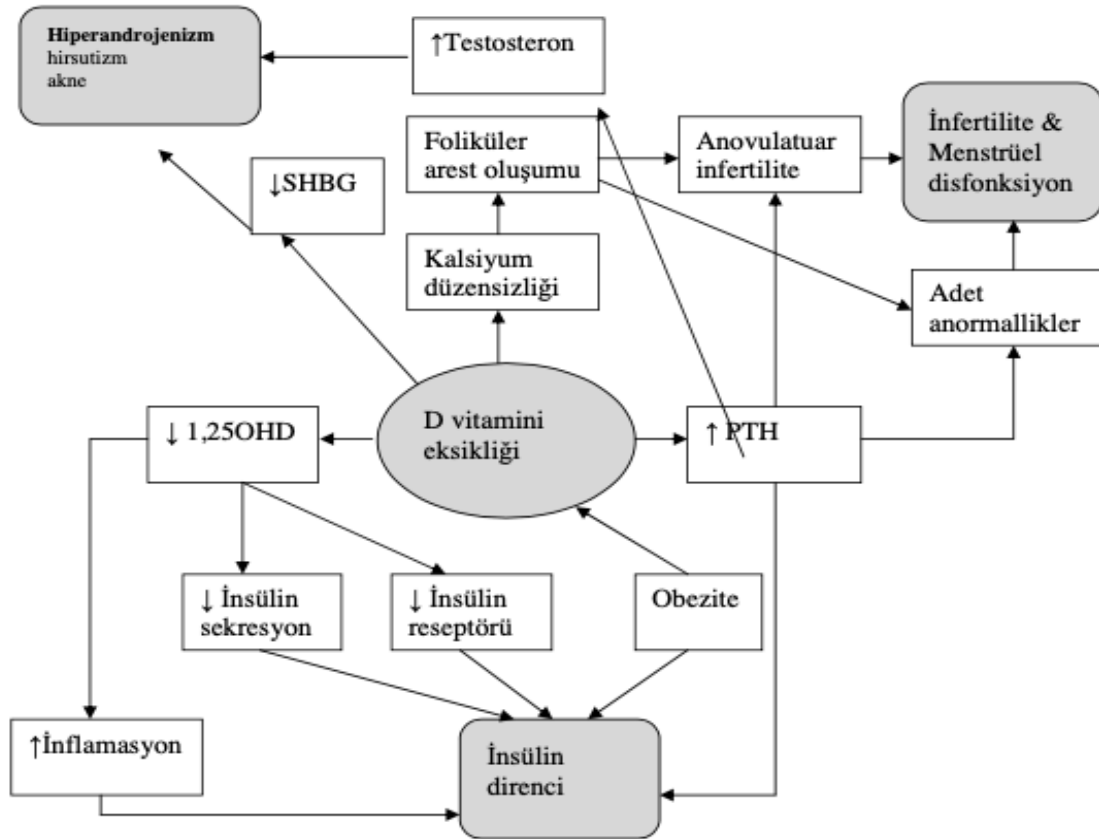
Şekil 33. Vitamin D metabolizması. (Christakos S et al. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects, 2016)

Günümüzde D vitamini eksikliği tüm populasyonda %50 oranında görülmekte olduğundan küresel açıdan bir epidemi gibi değerlendirilmektedir. Pankreatik adacık hücrelerinde resetörleri bulunan 1,25(OH)₂D vitamini, insülin duyarlılığını ve salınımını arttırdığından, eksikliğinin insülin direncine yol açtığı düşünülse de bu etkisinin günümüzde rutin bir kullanımı alanı yoktur. Çok yönlü etkileri nedeniyle yaygın bir eksojen alımı mevcut olup obezite, glikoz tolerasyon bozuluklukarı, tip 1 ve tip 2 DM, çeşitli kanserler, multipl skleroz, romatoid artrit, şizofreni, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların gelişmesini önlediğine dair araştırmalar yayınlanmıştır. Ancak 25-OH D vitamini çok yüksek dozlara ulaştığında toksik etkileri olabildiğinden takviyesi konusunda dikkatli olunması önerilir.



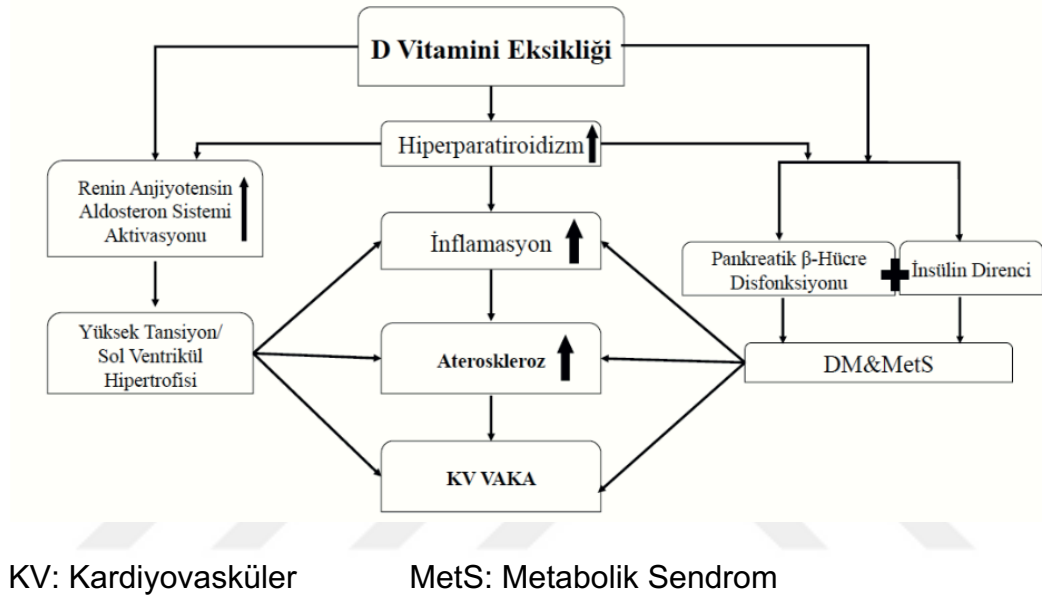
Şekil 34. Eksojen yolla alınan D2 ve D3 vitaminlerin etki yolağı (Linda L. et al. Steroid Hormone Vitamin D Implications for Cardiovascular Disease, Circ Res., 2018)

Araştırmalar PKOS hastalarının büyük çoğunluğunda 20 ng/ml'dan düşük vitamin D düzeyleri olduğunu ortaya koymaktadır. Vitamin D düzeylerindeki yetersizlik ile gelişen hipokalsemi PTH artışını beraberinde getirir ki bu artış PKOS'da, ovulasyon bozukluğu, hiperandrojenemi, hirsutizm, insülin rezistansı ile ilişkilendirilmiştir (143, 144). D vitamini, genetik transkripsiyon mekanizmaları üzerinden de PKOS ve PKOS'a bağlı metabolik ve endokrin değişimlere neden olabilir (145). PKOS olsun veya olmasın hirsutizmi olan kadınların 25-OH D vitamini düzeyleri diğer kadınlardan daha düşük bulunmuştur (144). PKOS hastalarında 25-OH D vitamini değerleri; SHBG ile pozitif, hirsutizm, total testosteron, DHEAS, HOMA-IR ve açlık insülini ile negatif ilişkilidir (143, 144). 25-OH D vitamini düzeyleri PKOS'lu obez kadınlarda daha düşük olmasına rağmen HOMA-IR ile gösterdiği negatif yönlü korelasyonun obeziteden bağımsız olduğu iddia edilmektedir (143).

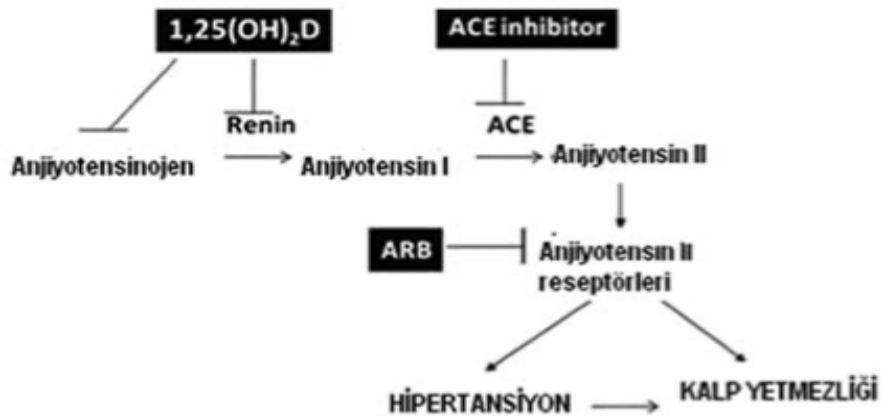


Şekil 35. PKOS'da Vitamini D Eksikliğinin Rolü (Işınsu Baysal, Esra Köşeler. The Role of Vitamin D on Polycystoc Overy Syndrome,2017)

Damar endotelyumu ve vasküler düz kaslarda bulunan VDR'lerle bağlantılı olarak vitamin D eksikliği KVH açısından risk oluşturmaktadır. Bazı araştırmalar PKOS hastalarında D vitamini eksikliğinin KVH yapıcı etkisini glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL, total kolesterol/HDL, leptin, kan basıncı, C-reaktif protein ile olan ters yönlü ilişkisine bağlamıştır. PKOS tanılı kadınlardan aynı zamanda metabolik sendromu da olanların diğerlerine kıyasla daha az 25-OH D vitamini seviyelerine sahip oldukları gösterilmiştir (144).



Şekil 36. Vitamin D eksikliği ile ilişkili kardiyovasiküler hastalıklar (Seda Çiftçi, Neslişah Rakıcioğlu. Cardiovascular Diseases and Nutritional Factors in Elderly, 2019)



Şekil 37. D vitamininin hipertansiyon ve kalp yetmezliği ile ilişkisi Behzat Özkan, Hakan Döneray, D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri (Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya başlamadan önce Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. Çalışma prospektif kohort çalışması olarak planlandı. 26.09.2022 ile 20.04.2023 tarihlerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Polikliniklerine menstruasyon düzensizliği, kıllanma veya sivilcelenme artışı, subfertilite şikayetleri ile başvuran 18-40 yaş arası kadınlar arasından ilgili hekimlerce PKOS tanısı almış olanlara hasta grubu olarak; herhangi bir PKOS bulgusu veya hormonal hastalığı olmayan, yukarıdaki semptom ve şikayetleri taşımayan, ilgili hekimlerce PKOS tanısı ekarte edilen kadınlara ise sağlıklı gönüllü grubu olarak araştırmamıza katılımcı olmak konusunda gönüllü olup olamayacakları detaylıca bilgi verilip soruldu. Çalışmamıza katılmayı kabul eden tüm gönüllülerden "Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu" alındı ve kısa bir demografik veri formu soruları sunuldu. E-nabız üzerinden veya çalışmanın gerçekleştirildiği merkezde son 1 ay içerisinde adetinin 1-4. günleri içerisinde vermiş olduğu laboratuvar tetkikleri (TSH, LH, FSH, Östradiol, Testosteron, DHEAS, prolaktin, insulin gibi hormon parametreleri ile, mevcut ise kolesterol ve subtipleri ile basit biyokimyasal ve hematolojik parametreleri) demografik veri formuna eş zamanlı olarak işlendi. Ardından katılımcıdan kan örneği alındı. Hastalığın klinik değerlendirmesinde hirsutismus açısından değerlendirilen modifiye Ferriman-Gallwey skorlama sistemi (mFGS) ve akne açısından değerlendirilen akne skorlama sistemi kullanıldı. PKOS tanısı, tedavi ve takibinde kullanılan biyokimyasal markerlar ile serum PAI-1 ve Kopeptin seviyeleri arasındaki ilişki incelendi. Hastalığın klinik bulgularından olan mFGS ve akne yoğunluğu ile serum PAI-1 ve Kopeptin seviyeleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

PKOS tanılı hasta grubu yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS alt fenotiplerine ayrıldı, incelenen parametreler ile bu fenotiplerin birbirlerinden olası farklılıkları uygun istatistiksel yöntemlerle incelendi.

PKOS tanısı alan hastalara hekim tarafından tedavi uygulanıp kontrole çağırılan süre sonunda (ortalama 3 aylık 6400-8000 IU/gün dozunda D vitamini tedavisi sonrası) yeniden bizimle iletişime geçmesi ve çalışmamıza katılma konusunda istekliliği devam etmesi durumunda yeniden hazırlanmış formu doldurmaları ve kan vermeleri istendi. Sonrasında iki farklı zaman dilimindeki klinik ve laboratuvar verileri karşılaştırıldı. 3

aylık süreç içerisinde değerlendirilen parametrelerin değişkenlik gösterip göstermediği, birbirleriyle olan ilişkileri, olası farklılıkların tespiti ve nedenleri üzerinde bağımsız değişkenler ayrı ayrı uygun istatistik yöntemler ile değerlendirildi.

3.1.1 Çalışma Grubu

Çalışmanın sağlıklı gönüllü grubu için 26.09.2022 ile 20.04.2023 tarihlerinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Jinekoloji Polikliniklerine başvurmuş olup Klinik açıdan hirsutizmi ve menstruel bozukluğu olmayan, hiperandrojenizm bulgusu biyokimyasal açıdan da saptanmamış, dışlama kriterlerine sahip olmayan, revize Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerine uygun şekilde PKOS tanısı dışlanmış kadınlar çalışmamızın sağlıklı gönüllü grubuna alındı.

Çalışmanın hasta grubu için ise yine belirtilen araştırma tarihleri arasında aynı polikliniğe başvuran 18-40 yaşları arası reproduktif dönemdeki kadın hastalardan 2003 revize Rotterdam ESHRE/ASRM'e göre PKOS tanısı konan hastalar dahil edildi. Klinik hirsutizm, mFGS sistemi ile skorlanarak 8'in üzerindeki değerler hirsutik olarak kabul edildi.

Çalışmadaki hastalar ESHRE/ASRM klavuzlarında belirtilen şekilde mevcut bulgu ve şikayetlerine göre aşağıdaki gibi subgruplara ayrıldı:

Hiperandrojenemi (HA) + oligo/amenore (OA)

Oligo/amenore (OA) + polikistik over morfolojisi (PKOM)

Hiperandrojenemi (HA) + polikistik over morfolojisi (PKOM)

Hiperandrojenemi (HA) + oligo/amenore (OA) + polikistik over morfolojisi (PKOM).

Çalışmamızda popülasyon oranlarına göre bu subgruplar;

HA+OA = tip 1,

OA+PKOM = tip 2,

HA+PKOM = tip 3,

OA+HA+PKOM = tip 4 olarak kodlandı.

Çalışmanın hasta grubuna dahi edilmiş olup ilgili klinik branş hekimi tarafından uygun görülerek uygulanan 6400-8000 IU/gün dozundaki 3 aylık D vitamini tedavisi sonrası kontrole gelen hastalar ise çalışmamızın kontrol grubunu oluşturdu.

3.1.2 Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri

Çalışmaya 26.09.2022 - 20.04.2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Jinekoloji Polikliniklerine başvuran 18-40 yaş arasındaki kadınlar dahil edildi. PKOS tanısı için revize Rotterdam ESHRE/ASRM kriterleri kullanıldı. Belirlenen tarihlerde başvurup bu kriterlere göre yeni tanı alan PKOS hastaları ile PKOS tanısının ekarte edildiği sağlıklı gönüllüler çalışmaya alındı. Hasta grubundan 3 aylık tedavileri sonrasında çalışmaya devam etme isteği olanlar bu sürenin sonunda yeniden kontrole çağırılarak bu kişiler çalışmadaki tedavi sonrası kontrol grubuna dahil edildi.

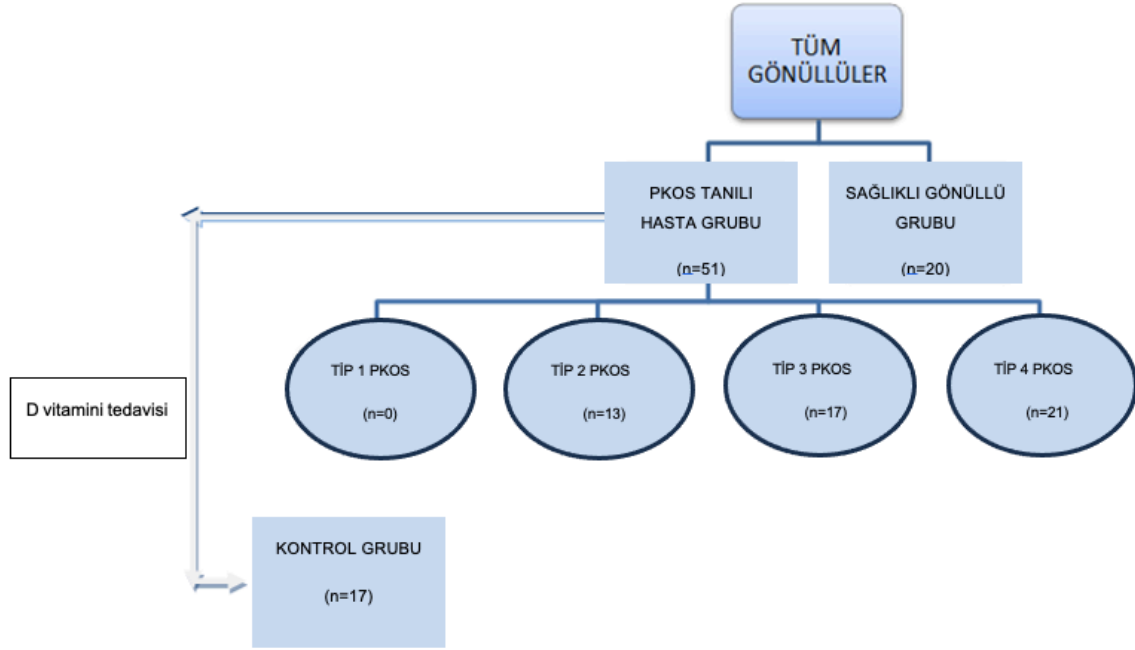
3.1.3 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

DM, geçirgen bağırsak sendromu, ateroskleroz, otoimmün hastalıklar, koroner arter hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, dislipidemi, prolaktinoma, hipertansiyon, Cushing hastalığı, geç başlangıçlı KAH, böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu, aşikar depresyon gibi kronik hastalığı bulunanlar ile 6 ay öncesine kadar seks hormon ve karbonhidrat metabolizmasına etkisi olan ilaç kullanımı (OKS veya antidiyabetik) olan kadınlar çalışmadan dışlandı. Adrenal bez veya overlerin androjen sekrete eden kanserlerini dışlamak amacıyla önceden bakılmış total testosteron ve DHEAS seviyeleri incelendi. Total testosteron değeri >200 ng/dl, DHEAS değeri >8000 ng/dl olan olgular çalışmadan dışlanarak daha ileri incelemeler planlandı.

3.2 Örneklemin Seçilmesi

Çalışmada örneklem sayısını belirleme yoluna gidilmedi. Bunun yerine 26.09.2022 ile 20.04.2023 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Jinekoloji Polikliniklerine başvuran, dahil etme ve dışlama kriterlerine uyan tüm hasta ve sağlıklı gönüllüler çalışmamıza dahil edildi. Belirlenen tarih aralığında çalışmamızda 51 hasta ve 20 sağlıklı gönüllü yer aldı. Daha sonra PKOS tanılı hasta grubundaki 51 hasta Rotterdam kılavuzundaki subgruplara göre sınıflandırıldı. Subgruplardan bağımsız olarak 51 kişilik PKOS tanılı hasta grubundaki tüm hastalara ilgili klinik branş hekimi tarafından 6400-8000 IU/gün dozunda 3 aylık D vitamini tedavisi uygulanarak tedavinin bitiminde kontrole gelmeleri söylendi. 51 hastadan 17'si bu 3 aylık tedavi

sonrası kontrole gelmeyi kabul etti, uygulanan tedavi sonrası kontrol başvurusunda bulunan bu 17 kişilik hasta grubu ise çalışmada "kontrol grubu" olarak isimlendirildi. Neticede belirlenen tarih aralığının bitiminde çalışmamızın PKOS tanılı hasta grubunda 51 kişi, sağlıklı gönüllü grubunda 20 kişi, 3 aylık 6400-8000 İU/gün dozundaki D vitamini tedavisi sonrası kontrole gelen kontrol grubunda ise 17 kişi yer aldı.



Şekil 38. Çalışma akış şeması

3.3 Örneklerin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Ölçülen parametreleri son 1 ay içinde hastanemizde uygun şekilde (hormonal parametreler için adet 1-4. günleri arası ve 10 saatlik açlığı takiben alınmış olmasına dikkat edildi) değerlendirilmiş olan hastaların sonuçları hastanemize ait sistemden veya e-nabız üzerinden alınarak kaydedildi. Son 1 ay içerisinde sonucu bulunmayan veya eksik olan hastalardan adet 1-4. günleri arası ve 10 saatlik açlık sonrası 08:00-10:00 saatlerinde antekübital venden sarı kapaklı, jelli biyokimya tüpüne 10 cc kan alındı. Alınan kan biyokimyasal ve hormonal parametreler için santrifüjde 20 dakika 1000 devirde döndürülerek üniversitemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında cobas 6000 ve 8000 marka cihazların c501, c702 (biyokimya) ve e601, e602 (hormon) modülerinde aynı marka kitler kullanılarak (Roche Diagnostic- Mannheim, Germany)

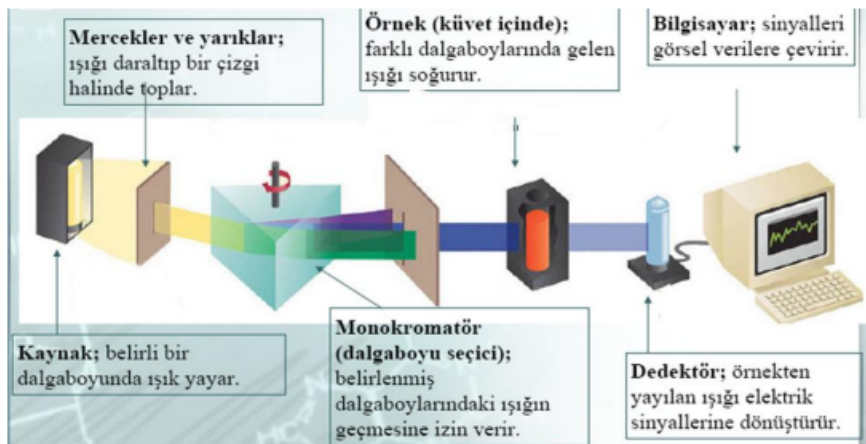
çalışıldı. Santrifüj için Nüve NF 800R marka santrifüj cihazı kullanıldı. PAI-1 ve kopeptin düzeylerinin ölçümü için tüm katılımcılardan aynı şartlarda ve aynı şekilde kan alınarak ayrılan kan örneği, serumları 2 cc olacak şekilde ebandorflara alınarak PAI-1 ve kopeptin düzeyleri ölçülene kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı. PAI-1 ve kopeptin düzeyleri derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirilerek mikro ELISA yöntemiyle Ligand Biyoteknoloji marka kit ile Thermo Multiscan Go Spektrofotometri cihazında ölçüldü. Son 1 ay içinde HbA1c sonucu olmayan hastalardan yine aynı anda antekübital venden mor kapaklı EDTA'lı tüpe alınan tam kan yine üniversitemizin tıbbi biyokimya laboratuvarında HPLC (Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi) yöntemiyle ADAMS marka cihazda ölçüldü.

3.3.1. Biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Serum Glukoz, HDL, LDL, Trigliserid (TG), Total Kolesterol düzeylerinin tayini kolorimetrik ölçüm yöntemiyle yapılmıştır.

Kolorimetrik ölçüm, çözeltilerin ışığı absorplaması esasına dayanır. Test, ışın kaynağından gönderilen ve ölçülen maddeye özgü olarak seçilen dalga boyundaki UV ışınlarının madde veya maddenin bir belirteç ile reaksiyonu sonucu oluşan renkli bileşik tarafından absorpsiyonunun ölçülmesi esasına dayanır. Numunenin absorblamadığı ışın transmittite olarak fotoşele ulaşır. Çözeltiden çıkan ışık ile çözeltiliye giren ışık şiddetlerinin oranlanması (I/I_0) ile transmittans elde edilir. Absorbans, % transmittansın negatif logaritmasıdır. Bu şekilde absorbans hesaplanır.

Lambert-Beer yasasına göre absorbans ve konsantrasyon arasında orantılı bir ilişki vardır ve bu ilişkinin hesaplanmasıyla kantitatif analiz yapılır.



Şekil 39. Spektrofotometrik ölçüm yöntemi

Glukoz: Glukoz, heksokinaz ile glikoz-6-fosfata fosforillenir; ardından NADP (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat) varlığında Glikoz-6- fosfat dehidrojenaz ile glukonat-6-fosfata yükseltilir. Oluşan NADPH (Nikotinamid Adenin Dinükleotid Hidrojen Fosfat)'ın fotometrik ölçümü ile orantılı olarak glikoz konsantrasyonu tayin edilir.

Total Kolesterol: Kolesterol esteraz aracılığıyla kolesterol esterleri serbest kolesterol ve yağ asitlerine ayrılır. Sonrasında Kolesterol oksidazın katalizlediği bir oksidasyon ile hidrojen peroksid oluşur. Oluşan hidrojen peroksidin, peroksidaz ile meydana getirdiği kırmızı kuinon-imin boyasının renk yoğunluğu numundeki kolesterol konsantrasyonu ile orantılı olduğundan absorbanstaki artış tayin edilerek kantitatif ölçüm yapılır.

HDL Kolesterol: Magnezyum iyonları, dekstran sülfat ve polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimler aracılığıyla HDL kolesterol bağlanır ve diğer kolesterollerden seçici olarak ayrıştırılır. HDL'deki kolesterol konsantrasyonu, PEG ile bağlı kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile muamele edilerek oluşan mavi-mor renkli maddenin renk yoğunluğunun fotometrik olarak ölçümü ile HDL kolesterol konsantrasyonu tayin edilir.

LDL Kolesterol: Çalışmamızda trigliserid konsantrasyonu 400 mg/dl'den az olan numunelerin LDL Kolesterol tayini Friedewald yöntemi ile hesaplandı. Friedewald hesaplaması için $LDL \text{ kolesterol} = (Total \text{ kolesterol} - HDL \text{ kolesterol}) - Triglycerid / 5$ formülü kullanıldı. Trigliserid düzeyi 400 mg/dl ve üzeri olan numunelerde LDL Kolesterol düzeyi enzimatik kolorimetrik yöntemle tayin edildi. Bu yöntemde seçici olarak sadece LDL'nin çözünmesini sağlayan yüzey aktif moleküller ile kolesterol esteraz ve kolesterol oksidazın bulunduğu reaksiyonlar sonucunda LDL'deki serbest ve ester haldeki kolesteroler ayrışır. Oluşan hidrojen peroksidin peroksidaz varlığında meydana getirdiği mor boyanın renk yoğunluğunun fotometrik tayini ile numunedeji LDL konsantrasyonu bulunur.

Trigliserid: Enzimatik metotlara dayalı ticari kitler kullanılarak lipoprotein lipaz, gliserokinaz, gliserol-3-fosfat oksidaz, peroksidaz enzimlerinin yer aldığı reaksiyonlar sonucu oluşan kinon adlı renkli kompleksin renk şiddetinin fotometrik tayini ile trigliserid miktarı ölçülür.

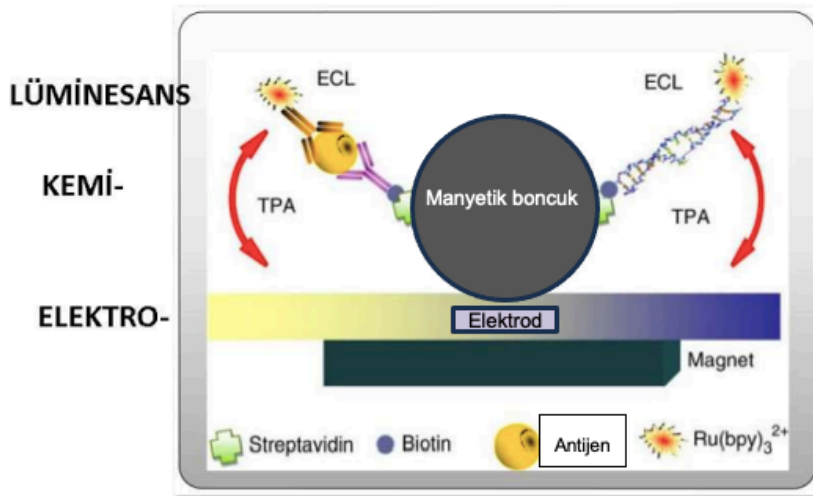
Çalışmamızda tüm bu biyokimyasal parametreler mg/dl cinsinden ölçülmüştür.

3.3.2. Hormonal parametrelerin ölçümü

TSH, LH, FSH, östradiol, total testosteron, DHEAS, prolaktin, insülin, 25-OH D vitamini gibi hormon parametrelerinin tayini Elektrokemilüminesans (ECLIA) yöntemiyle yapılmıştır. LH ve FSH mIU/ml; TSH ve insülin uIU/ml; DHEAS ug/dl; total testosteron, prolaktin ve 25-OH D vitamini ng/ml; estradiol ise pg/ml cinsinden ölçülmüştür.

ECLIA, çözeltilerdeki elektrokimyasal reaksiyonlar sırasında üretilen bir tür lüminesanstır. ECLIA'nın immünoanalizlerdeki kullanımı, bir rutenyum- streptavidin kompleksinin kullanımına dayanır. Test prensibi şu şekildedir:

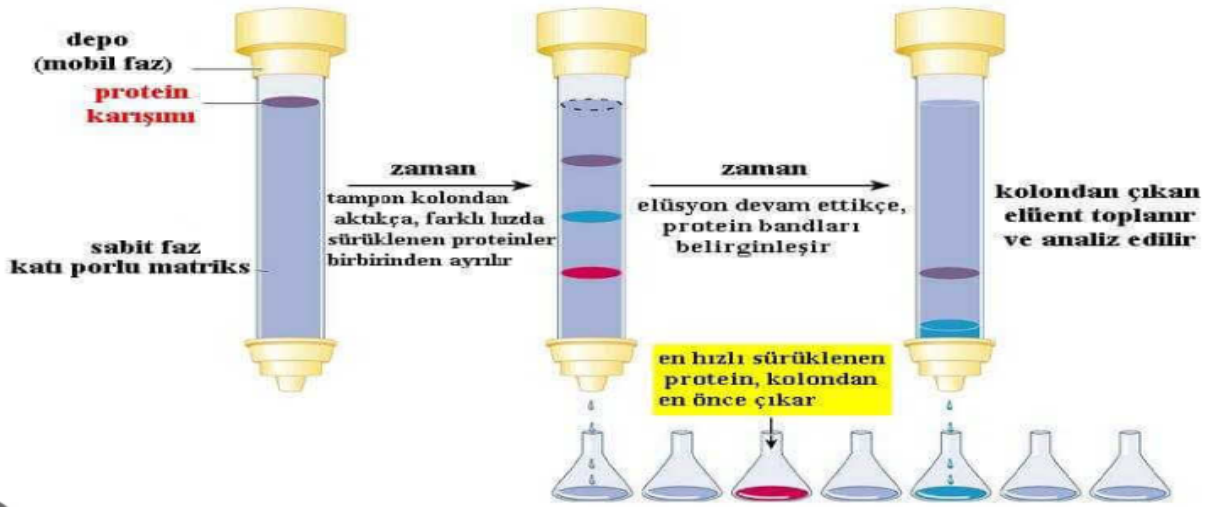
- 1) Numune, numuneye spesifik biyotinlenmiş antikolar ve rutenyumla işaretli spesifik antikolar ile bir sandviç kompleksi oluşturur.
- 2) Oluşan bu sandviç komplekse streptavidin kaplı mikropartiküller eklenerek kompleksin katı faza tutunması sağlanır.
- 3) Karışım elektrokimyasal ölçüm hücresine aspire edilir. Bu şekilde bağlanmış konjugatların elektroda manyetik olarak tutunmaları sağlanır. Bağlanmamış konjugat, yıkama solüsyonu tarafından yıkanır.
- 4) Elektrod üzerine voltaj uygulanır. Bu voltaj, bir kemilüminesans emisyonuna neden olur. Oluşan ışımaya (lüminesans) fotometrik olarak ölçülür. Kantitatif sonuçlar kalibrasyon eğrisi üzerinden tayin edilir.



Şekil 40. Elektrokemilüminesans yöntemi

3.3.3 HbA1c ölçümü

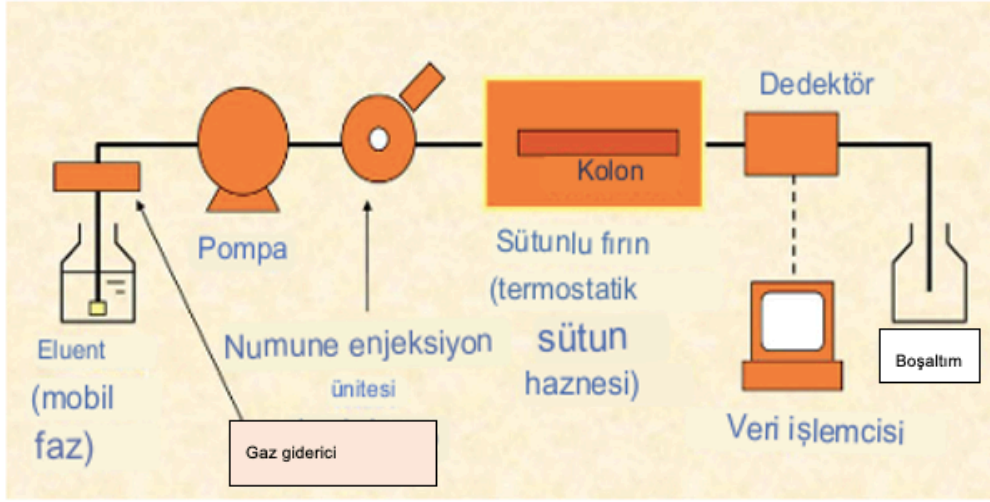
Çalışmamızda HbA1c ölçümü Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi (HPLC) yöntemi ile yapılmıştır. Kromatografi; farklı maddelerin hareketli faz aracılığıyla, sabit fazdan farklı hızlarla hareket etmelerine dayanan bir ölçüm metodudur. Bileşikler öncelikle sabit fazda tutulur. Hareketli faz sabit faz boyunca geçerilir. Hareketli faz sabit fazdan geçerken bileşikleri çözer.



Şekil 41. Kromatografinin temel çalışma prensibi

Kromatografinin afinite, dağılma, adsorpsiyon, iyon çifti, jel filtrasyon, iyon değiştirme kromatografisi gibi çeşitleri vardır.

HPLC yönteminde moleküllerin ayrıştırılmasında hareketli faz olarak sıvı kullanılır. Bu yöntemde yüksek düzeyde basınç veren bir pompa bulunur. Kullanılan 10-400 atm'lik basınç sebebiyle maddelerin birbirinden ayrılması oldukça kolaylaşmakta ve çok kısa süreler gerektirmektedir. Protein, karbonhidrat, steroid yapılı maddeler ve nükleik asitler sıklıkla bu yöntem ile hem ayrıştırılıp hem analiz edilmektedir.



Şekil 42. HPLC ölçüm yöntemi

HPLC yönteminde hareketli faz, yüksek basınç altında oldukça ince bir kolonlardan geçer. Kolondan geçtikten sonra numuneyi saptayan detektörler ve bilgisayarlar aracılığıyla ayırma süresi ve numune incelenir (şekil 42).

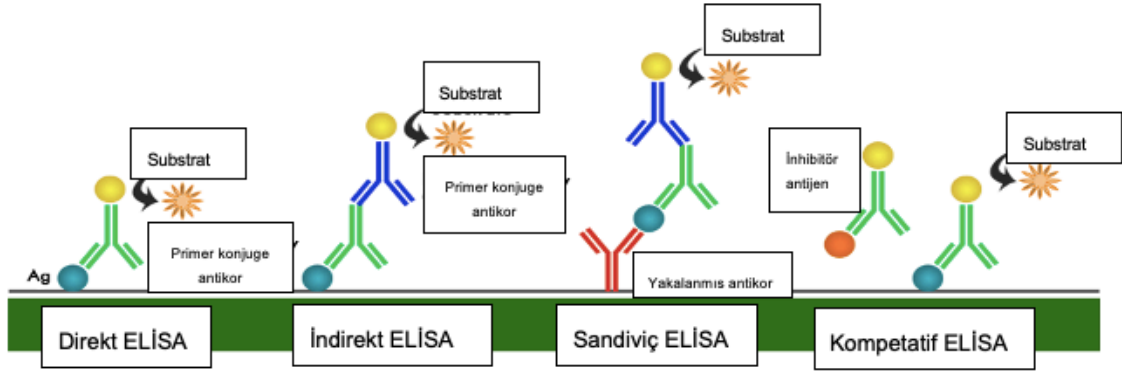
3.3.4 Serum PAİ-1 ve kopeptin seviyelerinin ölçülmesi

Çalışmamızda Serum PAİ-1 seviyeleri sandviç ELİSA yöntemi, kopeptin seviyeleri ise kompepetif ELİSA yöntemi ile pg/mL cinsinden ölçülmüştür.

ELİSA tekniğinde, konsantrasyonu ölçülecek madde (bir antijen olarak işlem görür), enzimle işaretlenmiş bir antikora kompleks oluşturur. Antikora bağlı bu enzim, substratını ölçülebilir bir ürüne dönüştürür. Enzim olarak Genellikle horseradish peroxidase (HRP) ve alkaline phosphatase (AP) enzimleri kullanılır Genellikle spektrofotometrik olarak ölçülen ürünün konsantrasyonu; sırasıyla, enzim aktivitesini, bu da enzimin bağlı olduğu antikor konsantrasyonunu ve dolayısıyla konsantrasyonu ölçülmek istenen maddeyi (antijeni) yansıtır. ELISA ölçümleri için genellikle 96 kuyucuk içeren plateler kullanılır. Kullanılan antikolar 1, 2 veya 3 çeşit olabilir. Bunlardan biri enzim-bağlıdır.

Direkt ve indirekt ölçümde antijen plate tabanına tutunur. Sandviç metodunda ise, antijeni yakalamak için plate tabanına tutturulmuş bir yakalayıcı antikor bulunur. Direkt ölçümde enzim-bağlı antikor, direkt olarak antijene tutunurken; indirekt ölçümde

enzim-bağlı antikor, başka bir antikor aracılığıyla indirekt olarak antijene bağlanır. Sandviç metodunda antijen iki antikor arasında immobilize edilir. Kompetitif yöntemde ise araştırılan antijen veya antikora bağlanmak için enzim-bağlı antikor ile enzime bağlanmamış antikor birbirleri ile yarışır. Burada meydana gelen renk değişimi, numunedeki enzim-bağlı olmayan ligand ile ters orantılıdır.



Şekil 43. ELİSA yöntemi çeşitleri

Sandviç Metoduyla ELISA Ölçümü:

1) Öncelikle platenin kuyucuklarına numune (Konsantrasyonunu belirlemek istediğimiz madde) ve standart (Bilinen konsantrasyonlarda madde) pipetlenir. Böylece plate tabanında bulunan antikora antijen bağlanır. Standartların hazırlanışı şekil 44'te gösterilmiştir.

2) Bir süre beklendikten sonra (inkübasyon) platenin içindeki solüsyon dışarı dökülür ve plate yıkanır. Bu sayede plate içerisinde sadece antikora tutunmuş antijen kalır.

3) Antikor solüsyonu plateye pipetlenir. Kuyucuklardaki antijen miktarı kadar sandviç yapı oluşur.

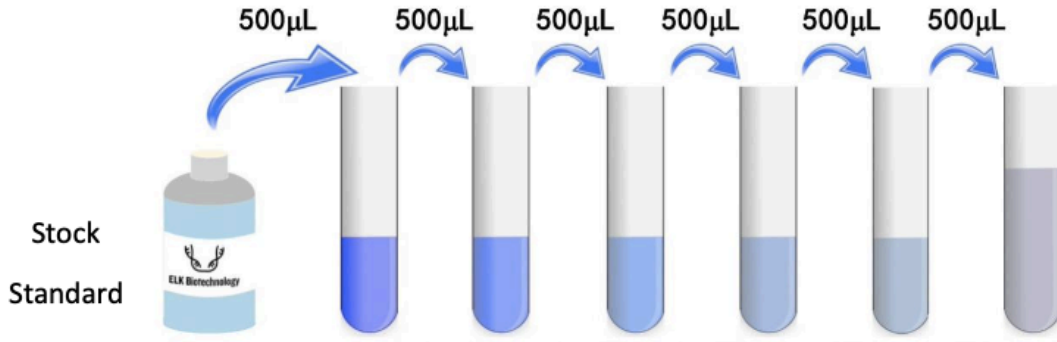
4) Bir süre beklendikten sonra (inkübasyon) platenin içindeki solüsyon dışarı dökülür ve plate yıkanır. Bu sayede antijene bağlanmamış antikorlar ortamdaki uzaklaştırılır.

5) Enzim-bağlı antikor solüsyonu kuyucuklara pipetlenir. Ortamda ne kadar sandviç yapı varsa, o kadar enzim-bağlı antikor tutulması olacaktır.

6) Bir süre beklendikten sonra (inkübasyon) platenin içindeki solüsyon dışarı dökülür ve plate yıkanır. Bu sayede sandviç yapıya bağlanmamış enzim-bağlı antikorlar ortamdaki uzaklaştırılır.

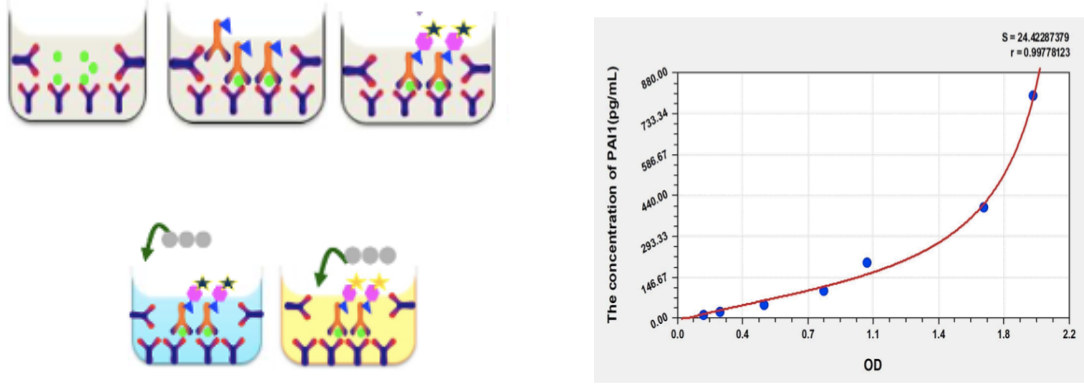
7) Substrat solüsyonu kuyucuklara pipetlenir. Antikora bağlı enzim, bu substratı ürüne dönüştürür.

8) Ürün konsantrasyonu ölçülür (genellikle spektrofotometrik olarak). Standarttan elde edilen veriler yardımıyla numunelerdeki antijen konsantrasyonları hesaplanır. Ölçülen ürün konsantrasyonu; ortamda ne kadar antijen olduğunu yansıtır. Çünkü başlangıçtaki antijen miktarıyla orantılı miktarda sandviç yapı oluşacak ve o kadar enzim-bağlı antikor bu yapıya tutunacaktır.



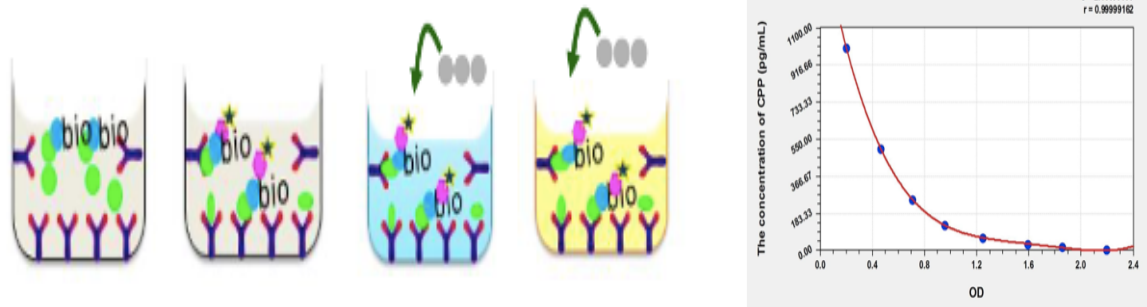
Şekil 44. ELİSA standartlarının uygulama örneği

Çalışmamızda PAI-1; kendisine özgü antikorlarla kaplı mikropate kuyularına sırasıyla standartlar, numuneler, PAI-1'e özgü biyotin ile konjuge edilmiş antikor, HRP ile konjuge edilmiş avidin ve TMB (tetrametilbenzidin) substrat solüsyonu eklenmesi ile test edilmiştir. Bu sayede sandviç şeklinde bağlanmış olan PAI-1 moleküllerinde renk değişikliği oluşur. Sülfürik asit ile reaksiyon sonlandırılır. Oluşan renk yoğunluğu, 450nm±10nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Numunelerdeki PAI1 konsantrasyonu standart eğriyle karşılaştırılarak tayin edilir.



Şekil 45. PAI-1 sandviç ELİSA yöntemiyle ölçümü ve ölçümün standart eğrisi

Çalışmamızda kopeptin, kompetatif inhibisyon tekniğini ile ölçülmüştür. Bu teknikte mikrotitre plakası, kopeptin ile önceden kaplanmıştır. Kuyucuklara sırasıyla standartlar, numuneler, kopeptine özgü bir biyotin-konjuge antikor, HRP konjuge avidin, TMB substrat solüsyonu eklenir ve inkübe edilir. Sülfürik asit ile reaksiyon sonlandırılır. Oluşan renk yoğunluğu, 450nm±10nm dalga boyunda spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Numunelerdeki kopeptin konsantrasyonu standart eğriyle karşılaştırılarak tayin edilir.



Şekil 46. Kopeptinin Kompetatif ELİSA yöntemiyle ölçülmesi ve ölçümün standart eğrisi

3.4 İnsülin Rezistansının Belirlenmesi

Açlık İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) x Açlık Glukoz (mg/dl) /405 formülü ile hesaplanan HOMA İndeksi esas alındı. 3,8'in üzerindeki değerler insülin rezistansı olarak kabul edildi.

3.5 Ultrasonografik Değerlendirme

Ultrasonografik inceleme, Çanakkale On Sekiz Mart Üniversite Hastanesi Kadın Hastalıkları-Doğum AD. polikliniğinde, transvajinal veya transabdominal yolla yapıldı. 2003 revize Rotterdam kriterleri esas alınarak inceleme yapıldı. Buna göre 12 ya da daha çok sayıda 2-9 mm hacimli follikül içeren veya 10ml ve üstü hacmindeki overler polikistik görünümde olarak kabul edildi.

3.6 Kullanılan Kitleler

Katılımcıların serum PAI-1 düzeyleri ELK Biyoteknoloji marka ELK1250 numaralı insan PAI-1 ELİSA kiti, kopeptin düzeyleri ise aynı marka ELK5396 numaralı insan kopeptin kiti kullanılarak Thermo marka cihazda ELİSA yöntemi ile pg/ml cinsinden ölçüldü.

3.7 İstatistiksel Analiz

Araştırmamızdaki bulgular SPSS 25 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı ile değerlendirildi. Normal dağılımı Kolmogorov Smirnov ve Shapiro Wilks Testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler sayısal değişkenler için minimum, maksimum, ortalama, ortanca, standart sapma; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Sayısal verilerde iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Bağımsız Örneklem t Testi, ikiden fazla grupta Tek Yönlü Varyans Analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerde ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis Testi kullanıldı. PKOS tanılı hastalarda 25-OHD vitamini desteğinden önceki ve sonraki laboratuvar parametreleri değerlendirilirken normal dağılım gösteren verilerde Bağımlı Örneklem t Testi, normal dağılım göstermeyen verilerde Wilcoxon İşaretli Sıralar Testinden yararlandı. Kategorik veriler Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Test ile analiz edildi. Bağımsız değişkenlerin PKOS tanısını yordamasına ilişkin değerlendirmeler Lojistik Regresyon Analizi ile yapıldı. PKOS tanılı hastalarda PAI-1 ve kopeptin ile diğer laboratuvar düzeyleri arasındaki ilişki Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile test edildi. Korelasyon katsayısı 0-0,29 çok zayıf; 0,30-0,49 zayıf; 0,50-0,69 orta; 0,70-0,89 yüksek; 0,90-1 çok yüksek kabul edildi. $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanılı 51 hasta, sağlıklı gönüllü grubu 20 hasta dahil edildi. Hasta grup PCOS alt tiplerine göre değerlendirildiğinde %41,18'inin (n=21) Tip 4, %33,33'ünün (n=17), Tip 3 ve %25,49'unun (n=13) Tip 2 olduğu belirlendi.

Tablo 5. PKOS tanılı hastaların alt tiplere göre dağılımı

		N	%
PCOS Alt Tipleri	Tip 2	13	25,49
	Tip 3	17	33,33
	Tip 4	21	41,18

Çalışmada sağlıklı gönüllü grubunun FSH ortanca değeri 7,15, hasta grubunun ortanca değeri 6,1 olarak hesaplandı. Sağlıklı gönüllü grubunun FSH değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Çalışmamızda hastaların LH ortalama değeri $8,95\pm 4,23$ iken sağlıklı gönüllü grubunun ortalaması $6,81\pm 2,37$ 'ydi. Hastaların LH değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).

Çalışmada hastaların PAI-1 ortanca değeri 832,94 iken sağlıklı gönüllü grubunun ortalaması 483,86'ydı. Hastaların PAI-1 değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).

Çalışmada hastaların Kopeptin ortalama değeri $399,49\pm 99,64$ iken sağlıklı gönüllü grubunun ortalaması $243,72\pm 81,3$ 'tü. Hastaların Kopeptin değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).

Çalışmada hastaların LH/FSH ortanca değeri 1,35 iken sağlıklı gönüllü grubunun ortancası 0,97'ydı. Hastaların LH/FSH değeri istatistiksel anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$).

Tablo 6. Sağlıklı gönüllü ile hasta grupları arasında sonuçların karşılaştırılması

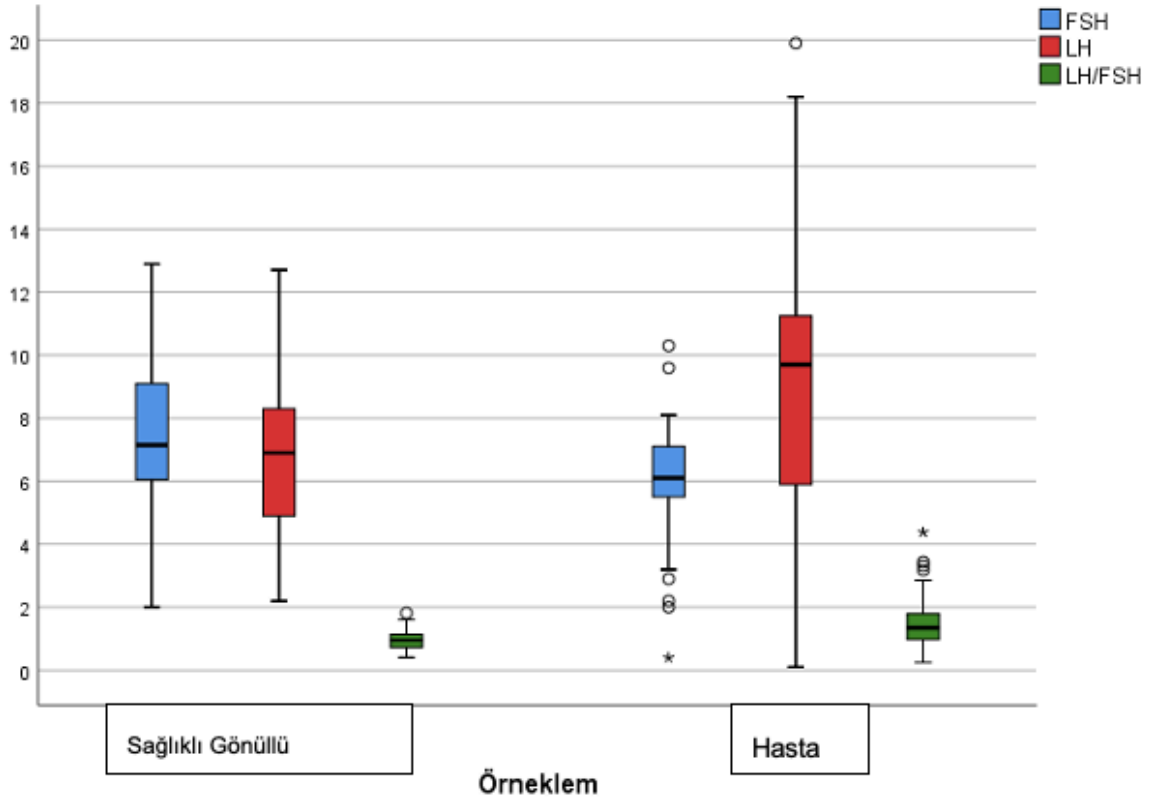
	Örneklem				p
	Hasta		Sağlıklı Gönüllü		
	Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	
FSH	6,1 (0,4-10,3)	6,07±1,76	7,15 (2-12,9)	7,41±2,45	^b 0,021*
LH	9,7 (0,1-19,9)	8,95±4,23	6,9 (2,2-12,7)	6,81±2,37	^a 0,009**
E2	34,7 (5-200,6)	47,52±41	41,4 (16,8-319,4)	66,22±72,51	^b 0,258
PAI-1	832,94 (490,44-1141,01)	825,32±148,84	483,86 (356,36-619,81)	475,61±67,92	^b <0,001**
Kopeptin	414,52 (212,16-598,04)	399,49±99,64	230,97 (109,81-431,3)	243,72±81,3	^a <0,001**
LH/FSH	1,35 (0,25-4,38)	1,51±0,81	0,95 (0,41-1,81)	0,97±0,34	^b 0,003**

^aBağımsız Örneklem T Testi

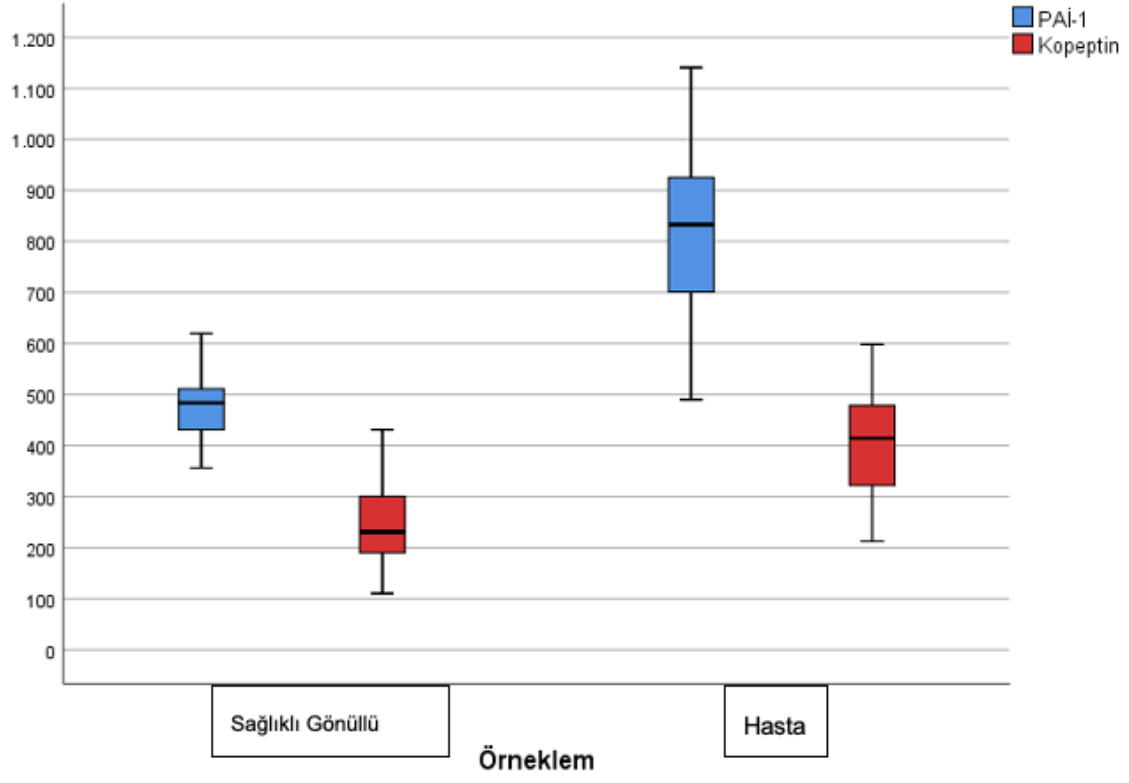
*p<0,05

^bMann Whitney U Testi

**p<0,01



Şekil 47. Sağlıklı gönüllü ile hasta grupları arasında FSH, LH ve LH/FSH değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 48. Sağlıklı gönüllü ile hasta grupları arasında PAİ-1 ve Kopeptin değerlerinin karşılaştırılması

Tip 2 PCOS hastalarının testosteron düzeyi Tip 3 ve Tip 4 alt tipinden istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,05$). Diğer hormon düzeyleriyle PCOS alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 7. Katılımcıların laboratuvar değerleri ile PKOS alt tiplerinin karşılaştırılması

		PCOS Alt Tipleri		
		Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
FSH	Tip 2	6,2 (0,4-9,6)	5,71±2,39	^a 0,182
	Tip 3	6,9 (4-10,3)	6,72±1,36	
	Tip 4	5,9 (2-8)	5,78±1,52	
LH	Tip 2	10 (0,1-14,3)	9,15±4,16	^a 0,976
	Tip 3	9,7 (2,9-19,9)	8,81±3,96	
	Tip 4	9 (2,3-18,2)	8,95±4,66	
E2	Tip 2	29,9 (5-200,6)	46,44±56,61	^b 0,123
	Tip 3	41,1 (26,1-85,7)	43,44±15,95	
	Tip 4	38,1 (7,2-171,4)	51,49±45,21	
Testosteron	Tip 2	0,28 (0,02-0,5)	0,28±0,13	^a0,019*
	Tip 3	0,4 (0,2-1)	0,46±0,2	
	Tip 4	0,4 (0,08-0,76)	0,37±0,16	
DHEAS	Tip 2	271,7 (98,7-465,9)	263,58±102,78	^a 0,187
	Tip 3	375,3 (116,5-866,1)	358,85±180,03	
	Tip 4	316,3 (121,8-603,4)	335,75±129,52	
LH/FSH	Tip 2	1,16 (0,25-4,38)	1,73±1,18	^b 0,544
	Tip 3	1,26 (0,49-3,32)	1,33±0,65	
	Tip 4	1,59 (0,53-3,17)	1,52±0,66	
İnsülin	Tip 2	10,3 (1,4-109,9)	18,97±28,4	^b 0,404
	Tip 3	10,4 (4,4-50)	14,34±11,33	
	Tip 4	8,4 (3,8-50)	12,66±12,38	

^aTek Yönlü Varyans Analizi

* $p<0,05$

^bKruskal Wallis Testi

Tip 2 PKOS hastalarının mFGS düzeyi Tip 3 ve Tip 4 alt tipinden istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,01$). Diğer laboratuvar düzeyleriyle PKOS alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

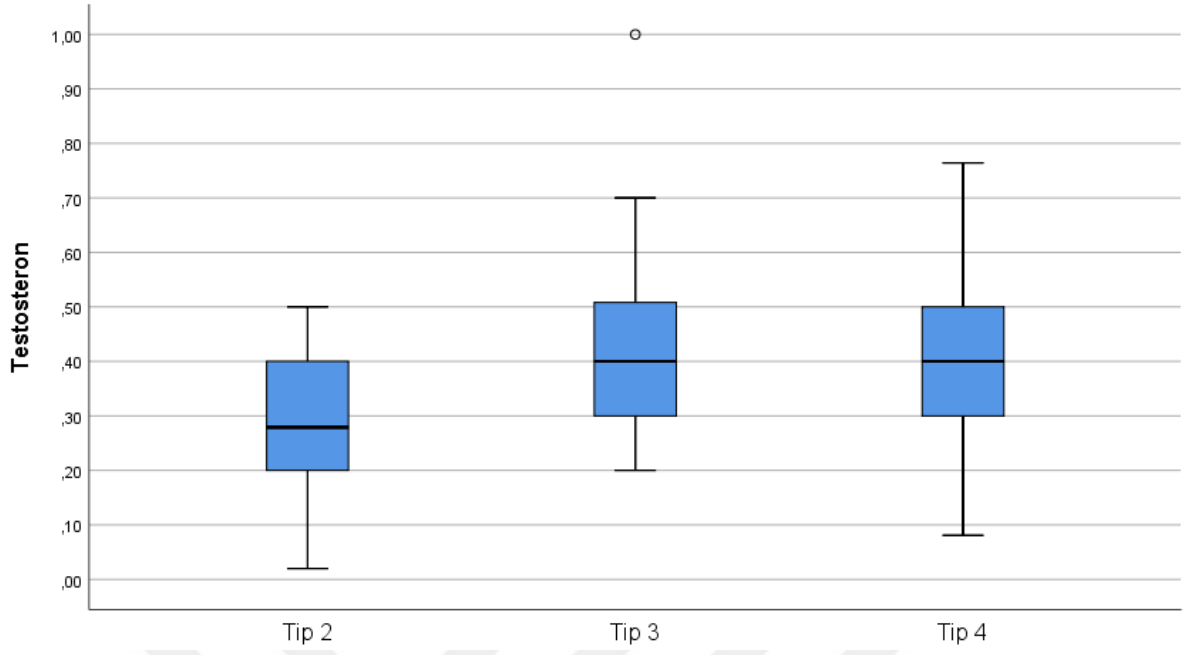
Tablo 8. Katılımcıların laboratuvar değerleri ile PKOS alt tiplerinin karşılaştırılması-2

		PKOS Alt Tipleri		
		Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
Glukoz	Tip 2	86 (74-110)	87,92±8,94	^a 0,595
	Tip 3	90 (76-109)	91,06±7,65	
	Tip 4	90 (75-111)	90,38±9,17	
HbA1c	Tip 2	5,2 (4,8-6)	5,32±0,36	^b 0,807
	Tip 3	5,3 (5-53)	8,12±11,57	
	Tip 4	5,3 (4,9-5,9)	5,32±0,27	
25-OH D Vit	Tip 2	15 (10-36)	18±7,16	^a 0,822
	Tip 3	19 (8-31)	17,88±5,84	
	Tip 4	15 (7-31)	16,81±6,13	
PAI -1	Tip 2	894,34 (674,47-1141,01)	893,48±135,36	^a 0,097
	Tip 3	844,61 (576,77-1001,93)	828,6±120,53	
	Tip 4	740,96 (490,44-1123,85)	780,47±166,22	
Kopeptin	Tip 2	429,29 (282,91-570,02)	422,46±88,39	^a 0,305
	Tip 3	414,52 (240,96-598,04)	413,54±102,24	
	Tip 4	349,6 (212,16-539,94)	373,88±102,82	
mFGS	Tip 2	0 (0-14)	3,23±5,26	^b <0,001*
	Tip 3	12 (0-18)	12,18±4,3	
	Tip 4	11 (7-18)	11,71±3,02	
HOMA-IR	Tip 2	2,36 (0,29-29,85)	4,59±7,81	^b 0,435
	Tip 3	2,23 (0,97-11,48)	3,28±2,65	
	Tip 4	1,64 (0,7-11,36)	2,97±3,1	

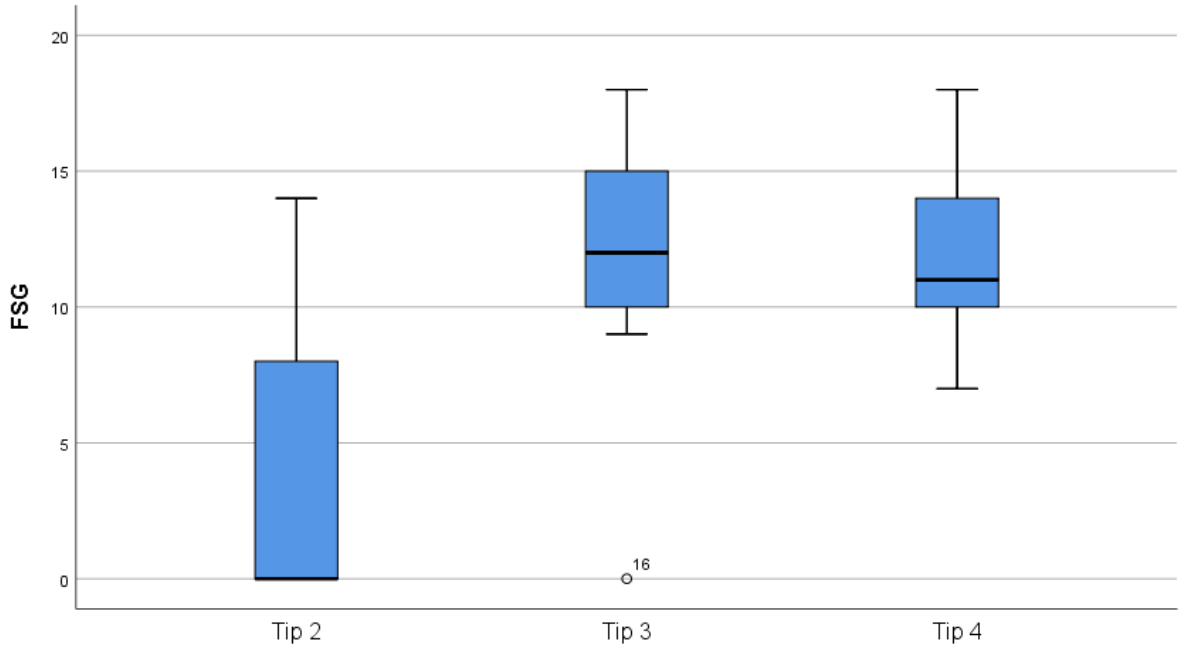
^aTek Yönlü Varyans Analizi

* $p<0,01$

^bKruskal Wallis Testi



Şekil 49. Hastaların PKOS alt gruplarıyla testosteron düzeylerinin karşılaştırılması



Şekil 50. Hastaların PKOS alt gruplarıyla mFGS düzeylerinin karşılaştırılması

Katılımcıların lipid düzeyleriyle PKOS alt tipleri arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 9. Katılımcıların laboratuvar değerleri ile PKOS alt tiplerinin karşılaştırılması-3

		PKOS Alt Tipleri		
		Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
HDL	Tip 2	64 (32-89)	60,69±14,33	ª0,539
	Tip 3	63 (40-96)	63,65±15,79	
	Tip 4	55 (34-110)	57,48±19,15	
LDL	Tip 2	92 (49-128)	87,77±24,58	ª0,852
	Tip 3	95 (43-146)	92,84±27,59	
	Tip 4	91 (43-160)	89,14±25,35	
Trigliserid	Tip 2	81 (36-143)	81,85±38,44	ª0,727
	Tip 3	81 (48-207)	85,29±38,68	
	Tip 4	70 (45-142)	76,52±26,22	
T. Kolesterol	Tip 2	166 (123-207,9)	164,69±26,3 7	ª0,754
	Tip 3	167 (125-225,4)	169,21±27,3 1	
	Tip 4	163 (98,6-235)	161,9±33,33	

ªTek Yönlü Varyans Analizi

Çalışmaya katılan hastaların PKOS alt tipleriyle yaşlar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 10. Hastaların PKOS alt tipleriyle yaşlarının karşılaştırılması

		PCOS Alt Tipleri		
		Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
Yaş	Tip 2	23 (19-39)	24,54±5,83	ª0,359
	Tip 3	24 (18-35)	24,88±4,96	
	Tip 4	22 (18-37)	22,9±4,72	

ªKruskal Wallis Testi

PKOS hastalarından Tip 2 alt tipine dahil olanların az yoğunluklu akneye sahip olma sıklığı Tip 3 ve Tip 4 alt tiplerinden istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,01$).

Tablo 11. Hastaların PKOS alt tipleriyle akne yoğunluklarının karşılaştırılması

		Akne yoğunluğu			Toplam	p	
		Az	Orta	Çok			
PKOS Alt Tipleri	Tip 2	N	12	1	0	13	^a0,002*
		%	92,3	7,7	0,0	100,0	
	Tip 3	N	8	4	5	17	
		%	47,1	23,5	29,4	100,0	
	Tip 4	N	5	9	7	21	
		%	23,8	42,9	33,3	100,0	
Toplam		N	25	14	12	51	
		%	49,0	27,5	23,5	100,0	

^aFisher-Freeman-Halton Testi * $p<0,01$

Çalışmada tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki gözlenen, varsayımları karşılayan (Çoklu doğrusallık problemi, $VIF>2,5^1$) bağımsız risk faktörleri Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiz modeline dahil edildi. PAİ-1 ve Kopeptin ile oluşturulan modelin PKOS tanısını yordamada istatistiksel anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı ($p<0,05$). PAİ-1 değerindeki her birimlik artışa karşılık PKOS riskinin %5,2 arttığı gözlemlendi. Modelin açıklayıcılığının %95,7 olduğu belirlendi. (¹ Johnston, R., Jones, K., & Manley, D. (2018)).

Tablo 12. Bağımsız risk faktörlerinin PKOS tanısını yordamasıyla ilişkili lojistik regresyon analizi

		p	O.R.	OR %95 Güven aralığı	
				Alt sınır	Üst sınır
Step 1 ^a	PAİ-1	0,026*	1,052	1,006	1,101
	Kopeptin	0,066	1,041	0,997	1,087

$R^2 = \%95,7$ * $p<0,05$

PKOS tanılı hastalarda Kopeptin ile DHEAS arasında çok zayıf düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=0,287$).

PKOS tanılı hastalarda PAİ-1 ile mFGS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=-0,316$).

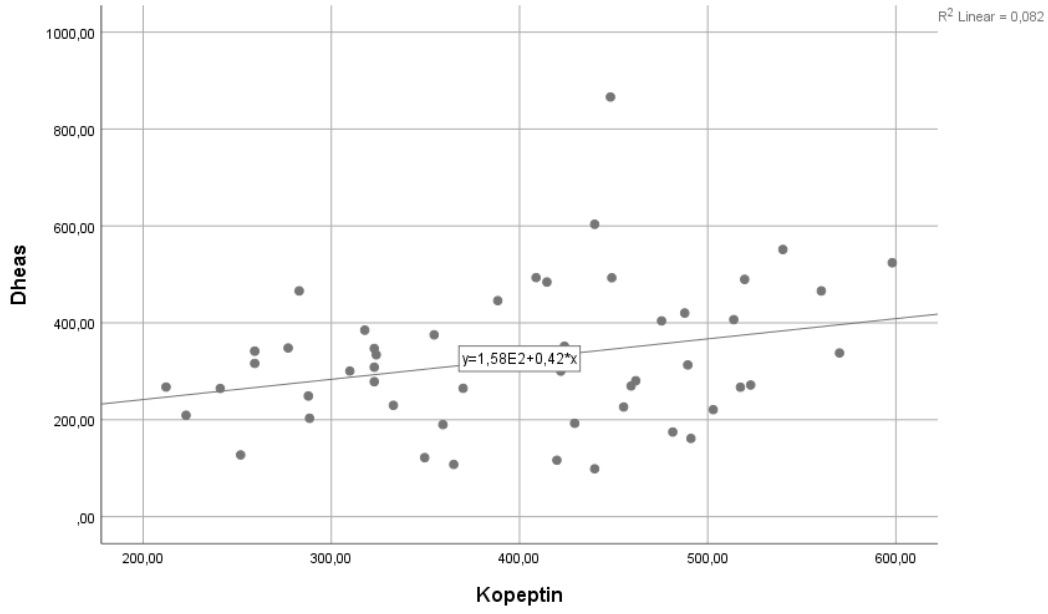
Tablo 13. PKOS tanılı hastalarda PAİ-1 ve Kopeptin ile diğer laboratuvar değerleri arasındaki ilişkinin korelasyon analizi

N=51	PAİ -1 (r/p)	Kopeptin (r/p)
PAİ -1	-	0,002/0,991 ^a
Kopeptin	0,002/0,991 ^a	-
FSH	0,007/0,961 ^b	-0,02/0,887 ^b
LH	0,05/0,727 ^a	-0,041/0,777 ^a
E2	0,01/0,944 ^b	-0,186/0,192 ^b
Testosteron	-0,269/0,056 ^a	0,139/0,332 ^a
DHEAS	-0,227/0,109 ^a	0,287*/0,041^a
İnsülin	-0,076/0,597 ^b	-0,061/0,673 ^b
Glukoz	-0,079/0,58 ^a	-0,004/0,979 ^a
HDL	0,234/0,098 ^a	0,09/0,53 ^a
LDL	-0,064/0,656 ^a	-0,231/0,102 ^a
Trigliserid	-0,18/0,206 ^a	-0,062/0,668 ^a
T. Kolesterol	0,034/0,813 ^a	-0,123/0,391 ^a
HbA1c	-0,201/0,157 ^b	-0,072/0,618 ^b
25-OH D Vit	0,115/0,421 ^b	0,024/0,868 ^b
mFGS	-0,316*/0,024^b	0,091/0,527 ^b
LH/FSH	0,107/0,454 ^b	-0,035/0,807 ^b
HOMA-IR	-0,042/0,771 ^b	-0,046/0,75 ^b

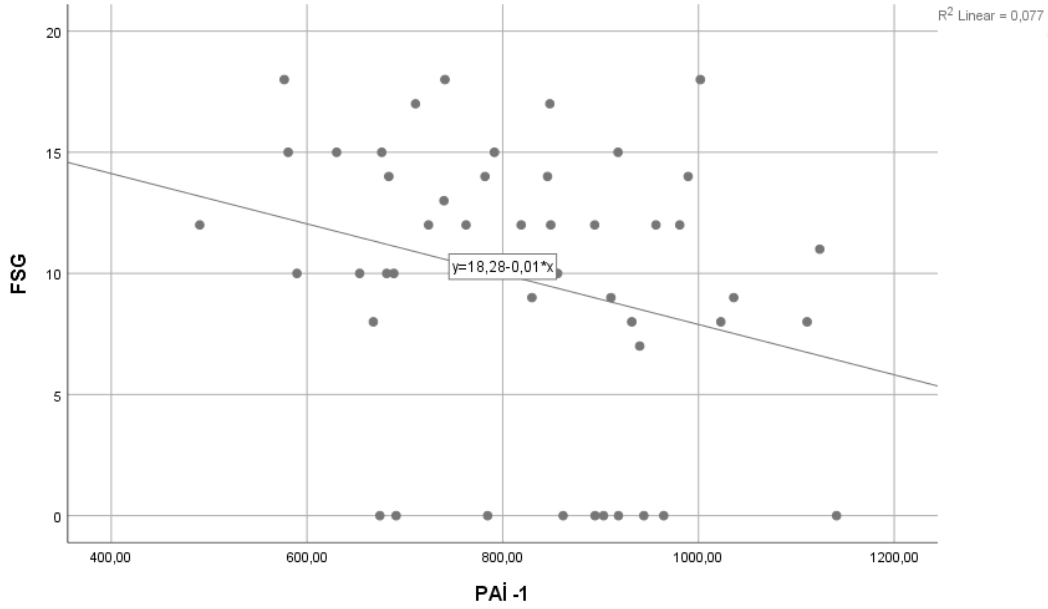
^aPearson Korelasyon Analizi

* $p<0,05$

^bSpearman korelasyon Analizi



Şekil 51. Kopeptin ile DHEAS arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi



Şekil 52. PAİ-1 ile mFGS arasındaki ilişkinin saçılım grafiği ile gösterimi

PKOS hastalarına başlanan 25-OH Vit. D tedavileri öncesi ve sonrasında ölçülen hormon düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 14. Hastaların Vitamin D tedavilerinin öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
FSH ¹	7,1 (4-9,6)	6,85±1,22	^b 0,518
FSH ²	6,8 (4,4-12,5)	6,82±1,91	
LH ¹	10,3 (3,5-14,6)	9,42±3,38	^a 0,845
LH ²	9 (3,1-20,8)	9,58±3,98	
E2 ¹	30,7 (13,3-64,8)	32,22±13,72	^b 0,149
E2 ²	37,7 (20,4-236)	61,41±61,78	
Testosteron ¹	0,4 (0,1-0,76)	0,37±0,18	^b 0,733
Testosteron ²	0,33 (0,1-1,29)	0,39±0,27	
DHEAS ¹	278,6 (98,7-603,4)	300,38±135,79	^a 0,246
DHEAS ²	281,7 (41-451,8)	272,71±117,56	
LH/FSH ¹	1,41 (0,68-2,06)	1,38±0,48	^b 0,653
LH/FSH ²	1,33 (0,65-4,73)	1,52±0,95	
İnsülin ¹	10,4 (4,9-50)	14,46±11,01	^b 0,356
İnsülin ²	10,9 (4,2-351,8)	32,04±82,98	

^aBağımlı İki Örneklem T Testi

¹Tedavi öncesi

²Tedavi sonrası

^bWilcoxon İşaretli Sıralar Testi

PKOS hastalarının 25-OH Vit. D tedavisi sonrasında glukoz ve 25-OH Vit. D düzeyleri yükselirken PAİ-1, Kopeptin ve mFGS düzeyleri düştüğü belirlendi. Serum 25-OH D vitamini ve glukoz ile mFGS açısından ortaya çıkan değişimde $p<0,05$ iken serum PAİ-1 ve Kopeptin seviyelerinde orataya çıkan değişimde $p<0,01$ olarak saptandı.

Tablo 15. Hastaların Vitamin D tedavilerinin öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-2

	Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
Glukoz ¹	88 (80-101)	88,59±5,5	^a0,041*
Glukoz ²	95 (77-100)	92,24±6,82	
HbA1c ¹	5,3 (4,8-5,3)	8,11±11,57	^a 0,086
HbA1c ²	5,3 (4,8-5,6)	5,28±0,2	
25-OH D Vit ¹	19 (12-31)	19,47±6,08	^a0,028*
25-OH D Vit ²	21 (8-66)	24,84±13,54	
PAİ -1 ¹	762,54 (653,8-1141,01)	804,72±142,07	^a<0,001**
PAİ -1 ²	253,18 (140,96-347,61)	250,46±58,45	
Kopeptin ¹	414,52 (222,81-517,35)	381,04±94,54	^a<0,001**
Kopeptin ²	140,96 (93,85-270,02)	142,15±40,34	
mFGS ¹	12 (0-18)	11,47±5,22	^a0,012*
mFGS ²	10 (0-18)	9,47±4,99	
HOMA-IR ¹	2,27 (0,98-11,36)	3,2±2,53	^a 0,554
HOMA-IR ²	2,07 (1,02-86)	7,64±20,32	

^aWilcoxon İşaretli Sıralar Testi * $p<0,05$ ** $p<0,01$ ¹Tedavi öncesi ²Tedavi sonrası

PKOS hastalarının 25-OH Vit. D tedavi öncesi ve sonrasında lipid düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 16. Hastaların 25-OH Vit. D tedavisi öncesi ve sonrası laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması-3

	Ortanca (Min-Mak)	Ort±Std. Sapma	p
HDL ¹	63 (40-110)	62,41±18,86	^a 0,289
HDL ²	64 (38-106)	64,76±17,81	
LDL ¹	95 (49-146)	93,41±24,9	^a 0,708
LDL ²	102 (40-135)	94,88±26,24	
Trigliserid ¹	83 (36-121)	83,12±26,01	^b 0,981
Trigliserid ²	72 (46-172)	87,12±37,89	
T. Kolesterol ¹	174 (123-225,4)	172,36±29,66	^b 0,642
T. Kolesterol ²	173 (35,3-241)	171,17±45,45	

^aBağımlı İki Örneklem T Testi

¹Tedavi öncesi

²Tedavi sonrası

^bWilcoxon İşaretli Sıralar Testi

5.TARTIŞMA

PKOS, anovulatuvar infertilitenin açık ara en sık nedeni olmakla beraber reproduktif dönemdeki kadınların %6,4-6,8'ini etkileyen, hiperandrojenizm bulguları ve menstüel düzensizliklerle seyreden, santral obezite, insülin rezistansı, glukoz tolerans bozuklukları, dislipidemi gibi metabolik sendromla ilişkili risk faktörlerinin yaygın olarak görüldüğü, endometriyal karsinom gibi neoplastik durumlar ile Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik hastalıkları da beraberinde getiren yaygın, endokrinolojik bir patolojidir (14, 20, 146)

Biz bu prospektif çalışmamızda,

- 1- Kardiyovasküler hastalıklarla ilgili risk belirteci olabilecek serum PAI-1 ve kopeptin düzeylerini PKOS'lu olgularda belirleyerek PKOS tanısı almayan sağlıklı gönüllü grubu ile karşılaştırmayı ve hasta grubundaki serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerinin, hastalığın klinik ve laboratuvar bulguları ile herhangi bir korelasyon gösterip göstermediğini belirlemeyi
- 2- ESHRE/ASMR kriterlerine göre farklı fenotiplere sahip PKOS hastalarının klinik ve laboratuvar verilerindeki benzer ve farklı yönleri serum PAI-1 ve kopeptin düzeyleri ile beraber ortaya koymayı
- 3- Hasta grubunu ilgili branş hekimi tarafından uygun görülmüş tedavi olan 6400-8000 IU/gün dozunda ortalama 3 aylık D vitamini tedavisi sonrası aynı klinik ve laboratuvar parametreleri ile inceleyerek süreçteki değişimleri serum PAI-1 ve kopeptin düzeyleriyle beraber nedensellik ilişkisi içinde ortaya koymayı amaçladık.

Bu bağlamda;

- 1- PKOS grubu ile sağlıklı gönüllü grubunu karşılaştırdığımızda;

PKOS grubunda serum LH düzeyleri ve LH/FSH indeksleri sağlıklı gönüllü grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p<0,01$), serum FSH düzeyi ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük ($p<0,05$) saptandı. Ayrıca PKOS grubunda serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerinin sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı

derecede yüksek olduğu ortaya konuldu ($p<0,01$). Serum östrodiol seviyeleri ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermedi ($p>0,05$).

PKOS'lu hastaların reproduktif dönemdeki hormonal durumunu özetlemek için yapılan çalışmalar bu hastalarda LH'nın yüksek, FSH'nın normal ya da düşük olduğunu ortaya koymuştur (63, 147, 148, 150). Her ne kadar artmış LH/FSH oranı tanı kriteri olmasa da bir uyarıcı olarak görülebilir (149). Nitekim 2003 revize Rotterdam tanı kriterlerinde LH/FSH oranı bulunmamaktadır (17). Literatürde bu durumun aksine PKOS tanılı hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında LH/FSH oranınsa anlamlı bir fark olmadığını iddia eden çalışmalar da mevcuttur (151, 152). Biz çalışmamızda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardan bazıları (63, 147, 148, 150) ile benzer biçimde bazılarından ise farklı olarak (151, 152) LH ve LH/FSH oranını PKOS grubunda sağlıklı gönüllü grubuna göre yüksek bulduk.

Fibrinolizin potent bir inhibitörü olan PAI-1'in klinik olarak tromboza yatkınlık yaratmasının yanısıra anovuluar infertiliteyle de sıkı ilişkisi ortaya konmuştur (153). Aksini iddia eden araştırmalar olsa da literatürdeki yayınların büyük kısmında PKOS hastalarının daha yüksek PAI-1 seviyelerine sahip olduğu ve bunun PKOS'lu kadınlarda görülen artmış kardiyovasküler hastalık riskinde payı olabileceği düşüncesi ortaya konulmaktadır (112). Literatürde PKOS tanılı hasta grubu ile sağlıklı gönüllü grubunun PAI-1 seviyeleri açısından kıyaslayan farklı ölçeklerde çalışmalar vardır. Bu çalışmaların önemli bir kısmında PAI-1 seviyesi hasta grubunda daha yüksek bulunmuştur (154, 155, 156, 157, 158). Ülkemizde de Oral ve ark. ile Tarkun ve ark. tarafından yapılan iki çalışmada PAI-1 düzeyleri hasta grubunda sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (159,160). Tüm bunların aksine Atiomo ve ark. tarafından yapılmış olan bir araştırmada PKOS tanısı almış olan hastalarla sağlıklı gönüllü grubunun PAI-1 seviyeleri karşılaştırılmış olup gruplar arası anlamlı bir fark ortaya konulamamıştır (148).

Biz çalışmamızda yukarıda bahsedilen birçok çalışma ile (119, 154-160, 163, 164) uyumlu olarak PKOS grubunda PAI-1 düzeyini sağlıklı gönüllülere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış bulduk. Çalışmamızda PAI-1 ve Kopeptin ile oluşturulan modele göre PAI-1 değerindeki her birimlik artışa karşılık PCOS riskinin %5,2 arttığı gözlemlendi ($p<0,05$). Modelin açıklayıcılığının %95,7 olduğu belirlendi. PAI-1 genel itibarıyla kardiyovasküler risk ifadesi olarak bilinir ve konsantrasyonu tromboembolik hastalıklar, obezite, myokard infarktüsü, koroner kalp hastalıkları ve

sepsiste artış gösterir. Biz çalışmamızda hem hasta hem sağlıklı gönüllü grubunda nispeten genç, herhangi bir kronik komorbid hastalığı olmayan ve obezite sınıfında yer almayan popülasyon gruplarına sahip olsak dahi PKOS hastalığı dahilinde PAI-1 seviyelerini sağlıklı gönüllü grubundan anlamlı ölçüde yüksek bulmamızı önemli bir kardiyovasküler risk belirteci olarak yorumlayabiliriz.

PKOS'lu hastalarda fibrinolizisde bozulma ile PAI-1 artışı, en önemlisinin insülin rezistansı olduğu öne sürülen farklı faktörlere bağlanmaktadır. Hastaların büyük kısmında görülen insülin direnci nedeniyle olgular kilolu veya ileri yaşta olmasa dahi glukoz tolerasyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır (58). İnsüline karşı gelişen direnç nedeniyle hastalarda meydana gelen hiperinsülinemik durumun PAI-1 seviyelerini arttırabileceği düşünülmüştür (7). Bu konuda yapılan çalışmaların bir kısmında PKOS tanılı hasta ve sağlıklı gönüllü grupları arasında serum açlık glukoz seviyeleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken serum açlık insülin seviyeleri ve HOMA-IR indeksi hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (148, 156, 157, 159). Bir çalışmada PAI-1 seviyelerini en iyi artmış açlık insülin ve azalmış SHBG seviyelerinin predikte ettiği öne sürülmüştür (157). Başka bir çalışmada obez PKOS hastalarına verilen 4 haftalık proteinden zengin çok düşük kalorili diyet sonucunda insülin duyarlılığının arttığı, PAI-1 seviyelerinin azaldığı ortaya konulmuştur (161). Kitagawa ve ark. araştırmalarındaki tip 2 DM tanılı non-obez hastaların PAI-1 seviyelerini sağlıklı popülasyondan anlamlı derecede yüksek saptadılar (162). Moran ve ark. ise obez kadınlar içinden PKOS olanların olmayanlara göre daha yüksek PAI-1 seviyesine sahip olduklarını belirlediler (119).

Bizim çalışmamızda PKOS tanılı hastalarda PAI-1 ile HOMA-IR arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ayrıca PAI-1 ile FSH, LH, LH/FSH indeksi, östrodiol, total testosteron, insülin, glukoz, lipid düzeyleri, 25-OH D vitamini D vitamini arasında da anlamlı bir korelasyon yoktu ($p>0,05$). PAI-1 düzeyi ile yalnızca mFGS indeksi arasında zayıf düzeyde negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p<0,05$, $r=-0,316$). PAI-1'in mFGS ile negatif korelasyon göstermesine rağmen serum androjen seviyeleri ile anlamlı bir korelasyonu olmaması, ileride bu konuda yapılacak çalışmalarla daha detaylıca araştırılması gereken bir durum olup çalışmamızın bu konuda yön gösterici olduğunu düşünmekteyiz.

Kopeptin 1972 yılında tanımlanmış olan, AVP'nin öncül hormonunun C- terminal parçasını da içeren, lösinden zengin 39 aminoasitlik bir glukopeptittir. Bugüne kadar,

PCOS'ta plazma kopeptin seviyeleri ile metabolik risk arasındaki bağlantıyı değerlendirmek için az sayıda çalışma yapılmıştır. Saleem ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, kopeptinin insülin direnci ve metabolik sendrom varlığı ile ilişkisini araştırmak için 1293 Afrikalı-Amerikalı ve 1197 Hispanik olmayan beyaz kadın incelenmiş olup her iki grupta da kopeptin seviyelerinin insülin düzeyleri ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği ve metabolik sendromlu katılımcılarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir, bu da kopeptinin insülin direnci ve metabolik sendromun yeni bir belirteci olabileceğini düşündürmektedir (165). Karbek ve arkadaşları, PKOS hastalarında, açlık insülini, HOMA-IR, androjenik profil, trigliseritler ve karotid intima media kalınlığı ile pozitif ilişkili olan artmış kopeptin seviyeleri bulmuşlardır; bu da kopeptinin PKOS'da kardiyometabolik sonuçlarda önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (166). Benzer olarak Taşkın ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu kadınlarda artmış kopeptin düzeylerinin insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (167). PKOS'lu kadınlarda Tip 2 diyabetin tedavisi için geliştirilen GLP-1 reseptörü agonisti liraglutid tedavisinin kardiyovasküler biyobelirteçler MR-proADM (orta bölge pro-adrenomedullin), MR-proANP (orta bölge pro-atrilyal natriüretik peptit) ve kopeptin düzeylerini düşürüp düşürmediğini araştıran bir çalışmada kopeptin seviyesindeki azalmanın 26 hafta boyunca liraglutidle tedavi edilen grupta plaseboya göre %4 oranında daha fazla olduğu belirtilmiştir (168). Bir başka çalışmada brakial arter akım aracılı vazodilatasyonun PKOS gruplarında sağlıklı gönüllü grubuna göre daha düşük ve kopeptin ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Kopeptin ile VKI, BKO, hirsutizm skoru, total testosteron ve HOMA-IR arasında anlamlı bir pozitif korelasyon ortaya konulmuştur (169). PKOS ve HOMA-IR <2,5 olan 158 kadın, HOMA-IR ≥ 2,5 olan PKOS'lu 96 kadın ve 70 sağlıklı kadın üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise plazma kopeptininin yanı sıra hormonal, biyokimyasal, metabolik ve insülin direnci parametreleri ölçülmüştür. Kopeptinin PKOS hastalarında insülin direnci ile ilişkili olduğu, ancak düşük duyarlılık nedeniyle insülin direncinin bir belirteci olarak değerlendirilmemesi gerektiği sonucuna ulaşılmıştır (170). Kardiyovasküler hastalık riski yüksek olan PKOS hastalarında, kopeptinin KVH için belirleyici olup olmadığını test eden bir çalışmada PKOS hastalarında ortalama kopeptin düzeyi, sağlıklı kadınlarından daha yüksek olarak saptanmış ve kopeptin seviyesinin açlık insülini, serbest testosteron seviyeleri, karotis intima kalınlığı ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur (171). Ancak obez olmayan 25 adölesan yaş PKOS hastası, 25 erişkin yaş PKOS hastası ve 25 sağlıklı gönüllü grupları arasında yapılan

bir çalışmada serum kopeptin, pentraksin 3 seviyeleri, ekokardiyografik indeksler ve ortak karotis arter intima-media kalınlığı ölçümü PKOS'lu olgularda anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (172). Bir başka çalışmada 98 PKOS hastasında ve yaş ve VKİ ile eşleştirilmiş 46 sağlıklı kadında MR-proANP, kopeptin ve MR-proADM plazma seviyeleri ölçülmüş, kopeptin ve insülin direnci arasında pozitif bir korelasyon saptansa da PKOS ve sağlıklı gönüllü grubu arasında MR-proANP, kopeptin ve MR-proADM düzeylerinde fark bulunamamıştır. Peptid seviyeleri ile farklı Rotterdam fenotipleri arasında da bir ilişki bulunamamıştır (173). Sonuçta Kopeptin, insülin dirençli, hiperandrojenemik PKOS hastalarında metabolik yanıtta ve ardından ateroskleroz gelişiminde önemli bir role sahip gibi görünse de literatürde çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bu nedenle bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Biz bu çalışmamızda serum kopeptin seviyesinin PKOS tanılı grupta sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulduk. Çalışmamızda PAİ-1 ve kopeptin ile oluşturulan modelin PKOS tanısını yordamada istatistiksel anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı ($p < 0,05$). PKOS tanılı hastalarda Kopeptin ile DHEAS arasında çok zayıf düzeyde pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı ($p < 0,05$, $r = 0,287$). Ancak incelenen diğer parametreler ile serum kopeptin seviyesi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$). Çalışmamızda saptadığımız kopeptin – DHEAS ilişkisi; kopeptinin adrenal bez ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın bu konuda yön gösterici olacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızda metabolik sendrom ile ilişkili olabilecek açlık glukoz, insülin, lipid düzeyleri ve HOMA-IR indeksi ile kopeptin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki mevcut değildi ($p > 0,05$).

PKOS hastalarında anlamlı derecede yükselmiş olan PAİ-1 ve kopeptin seviyelerinin ne serum lipid düzeyleri ne de serum açlık glukoz, insülin, HbA1c, HOMA-IR indeksi ile korelasyon göstermemesi nedeniyle, hastalardaki bu yüksekliğin etyopatogenezinde metabolik bozukluğun dışında başka patolojilerin de olduğunu düşünmekteyiz. Ancak burada komorbiteleri olan hastaları çalışmadan dışlamış olmamız da etkili olmuş olabilir.

2-Çalışmamızın PKOS tanılı hasta grubunu alt tiplerine göre değerlendirdiğimizde;

OA+HA olan subgrup saptanamazken, %41,18'inin ($n=21$) OA+HA+PKOM, %33,33'ünün ($n=17$) HA+PKOM ve %25,49'unun ($n=13$) OA+PKOM olduğunu belirledik. Literatürde PKOS fenotiplerinin farklı etnik gruplarda dağılımının ve

metabolik profilinin farklı olduğu bildirilmiştir (174). Ayrıca multifaktöriyel ve poligenik olan genetik ve çevresel faktörlerin PKOS gelişimi ve farklı fenotiplerin ekspresyonunu etkilediği gösterilmiştir (175, 176). Farklı fenotip prevalansları, hastaların değişik coğrafyalarda farklı genetik ve multifaktöriyel etkilere maruz kalmasına bağlanabilir. Farklı ülkelerde yapılan araştırmalarda farklı prevalanslar farklılık gözlense de fenotip OA+HA+PKOM olan grup bütün araştırmalarda en yaygın bulunan fenotiptir. Çalışmamızda da literatürle benzer biçimde en sık OA+HA+PKOM fenotipi izlendi (177, 178). Welt ve ark. ile Dewailly ve ark. yaptıkları araştırmada bizim çalışmamızla benzer olarak OA+HA fenotipini en düşük prevalanslı fenotip olarak bulmuşlardır (99, 182).

Günümüzde hirsutizmin skorlanması için en sık mFGS kullanılmaktadır. Hirsutizm için sınır değerle alakalı tartışmalar mevcuttur (179, 180, 181). Çalışmamızda hirsutizm için alt sınır değer 8 kabul edildi. Çalışmamızda OA+PKOM fenotipindeki PKOS hastalarının mFGS skoru, HA+PKOM ve OA+HA+PKOM alt tiplerinden istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı ($p<0,01$). OA+PKOM alt tipine dahil olanların ise diğer iki alt tipten istatistiksel anlamlı düzeyde daha az akne yoğunluğuna sahip oldukları gözlendi ($p<0,01$). Guastella ve arkadaşlarının çalışmasında OA+HA ve OA+HA+PKOM fenotipleri en yüksek mFGS skorlarına sahipti. HA+PKOM fenotipinin ise OA+PKOM fenotipine göre daha yüksek skoru mevcuttu (178). Welt ve arkadaşlarının çalışmasında en yüksek skora OA+HA, Guo ve arkadaşlarının çalışmasında HA+PKOM fenotipi sahipti (179, 182). Wiltgen ve arkadaşlarının çalışmasında OA+HA+PKOM ve HA+PKOM fenotiplerinin skoru sağlıklı kadınlardan anlamlı yüksek olsa da bu iki fenotip arasında anlamlı düzeyde bir farklılık bulunamadı (183). Hirsutizm hiperandrojenizmin iyi bir klinik prezentasyonu olduğundan dolayı çalışmamız OA+HA+PKOM ve HA+PKOM fenotiplerinin, OA+PKOM fenotipine göre klinik açıdan daha hiperandrojenik fenotipler olduğunu göstermektedir.

PKOS'da etyopatogenez tam olarak bilinmese de insülin rezistansı önemli bir rol oynuyor gibi görünmektedir. PKOS hastalarında insülin rezistansı ile ilişkili olduğu düşünülen kronik inflamasyon, hipertansiyon, endotelyal disfonksiyon, hipertansiyon gibi kardiyovasküler riskler mevcuttur. Literatürde farklı PKOS fenotiplerindeki insülin rezistansı hakkında farklı sonuçlar mevcuttur (177, 184, 185). Wiltgen ve ark. yaptıkları araştırmada açlık kan şekerleri açısından fenotipler arasında anlamlı farklılık

gözlenmezken HOMA-IR indeksi açısından OA+HA+PKOM fenotipi en yüksek değere sahipti (183). Panidis ve arkadaşlarının çalışmasında da en yüksek HOMA-IR indeksi değerine OA+HA+PKOM fenotipi sahip olsa da fenotipler arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (177). Wang ve arkadaşlarının çalışmasında ise OA+HA, OA+PKOM ve OA+HA+PKOM fenotipleri arasında benzer insülin dirençleri saptandı (186). Biz de çalışmamızda subgruplar arasında insülin direnci göstergesi olarak değerlendirilen HOMA-IR indeksi açısından anlamlı bir fark olmasa da insülin direncinin en yüksek OA+PKOM fenotipinde olduğunu gördük.

İnsülin, LH'nin ovarlerden androjen salgılatıcı etkisine sinerjistik bir etki göstermektedir (187, 188). Çalışmamızda LH ve LH/FSH değerleri PKOS'ta sağlıklı gönüllü grubuna göre anlamlı yüksekti. Gruplar arasındaki farklılıklara bakıldığında ise serum LH değerleri açısından subgruplar arası anlamlı bir fark saptanmadı. LH/FSH oranı açısından da gruplar arasındaki fark anlamlı değildi ($P>0,05$). Çalışmamıza benzer şekilde Yılmaz ve ark. serum LH seviyeleri ile LH/FSH oranının tüm fenotiplerde sağlıklı kadınlardan anlamlı ölçüde yüksek olduğunu bildirmiştir. Yine PKOS hastaları fenotiplerine göre karşılaştırılan bu makalede çalışmamızla benzer biçimde en düşük mFGS skorlu fenotipin OA+PKOM olduğunu bildirilmiştir (189).

Dislipidemi PKOS'lu kadınlarda sık görülen bir metabolik bozukluktur. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini arttıran yüksek LDL, trigliserid, total kolesterol ve düşük HDL düzeyi ile karakterize klasik aterosklerotik lipid profiline sıkça rastlanır (190). Çalışmamızda hiperlipidemi açısından değerlendirildiğinde subgruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Hiperandrojenizmin olmadığı PKOS fenotipi (OA+PKOM), NIH'in PKOS tanımlamasında bulunmamaktadır. Bazı çalışmalar da bu non-hiperandrojenik PKOS fenotipinin diğerlerine göre daha iyi bir metabolik profil gösterdiğini ortaya koymuştur (191, 192). Çalışmamızda ise bu anlamda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Bu sonuç çalışmamızdaki örneklem sayısına bağlı olabilir. Çalışmamızdaki fenotiplerde HDL düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Literatürde çalışmamızla benzer sonuçlar olmasına rağmen yakın zamanda geniş populasyonlu bir çalışmada hiperandrojenik PKOS fenotiplerinde non-hiperandrojenik fenotipe göre HDL kolesterol seviyesinin anlamlı olarak düşük olduğu bildirilmiştir (185, 189, 193). Yine bu çalışmada hiperandrojenik PKOS'larda kötü kardiyometabolik profilin ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda kopeptin

ve PAİ-1 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$).

Sonuç olarak, çalışmamızda farklı PKOS fenotiplerinin klinik ve laboratuvar değerlerini karşılaştırdığımızda, total testosteron düzeyi, mFGS skoru ve akne yoğunluğu dışında gruplar arasında anlamlı farklılığın olmadığı görüldü. Yaş, FSH, LH, LH/FSH oranı, östrodiol, DHEAS, 25-OH D vitamini, insülin, glukoz, HbA1c, HOMA-IR indeksi, lipid düzeyleri, PAİ-1 ve kopeptin seviyeleri subgruplar arasında benzerdi ($p>0,05$).

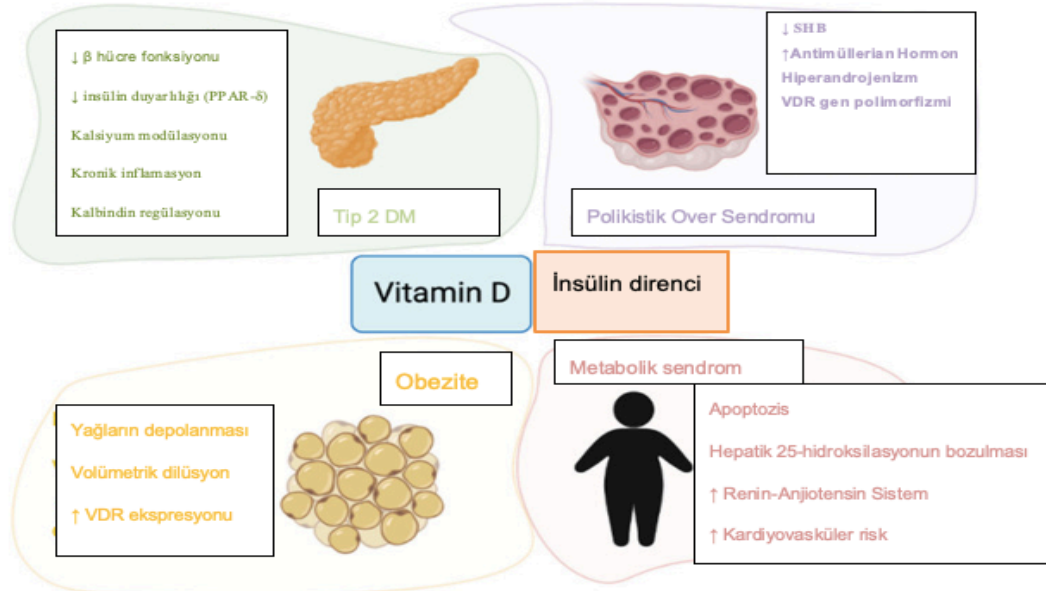
3- Çalışmamızın son basamağı olarak hasta grubunu ilgili branş hekimi tarafından uygun görülmüş tedavi olan ortalama 3 aylık 6400-8000 IU/gün dozunda D vitamini terapisi sonrası aynı parameteler ile inceleyerek mevcut değerleri karşılaştırdık

Vitamini D eksikliğine küresel çapta çok sık rastlanmakta olup erişkin popülasyonun %10-60'ında 20 ng/ml'den düşük değerler görülmektedir. Vücuttaki tüm sistemleri etkileyen D vitamininin eksikliğinin günümüzde otoimmün hastalıklar, enfeksiyonlar, kanser, KVH, ağrı bozuklukları, depresyon gibi çok sayıda patoloji ile ilişkisi kanıtlanmıştır (127). Üreme fonksiyonu üzerinde önemli rolleri olan D vitamininin plasenta, over ve endometriyumda reseptörleri olduğu bilinmektedir. D vitamini eksikliği, PKOS hastalarında kalsiyum metabolizması üzerinden follikül gelişim bozukluğu ile ovuasyon bozukluklarına neden olmaktadır. PKOS gelişimi, VDR'nin (Fokl, Bsml, Taql, Cdx2, Apal polimorfizmleri) serum insülin, testosteron, SHBG, LH seviyeleri ve insülin rezistansına etkileri ile ilişkili olup aynı zamanda overyal östrojen sentezi üzerine de etki göstermektedir (145, 194, 195). D vitamininin östrojen düzeyleri üzerine olan etkileri aynı zamanda aromataz gen ifadesini ve kalsiyum dengesini düzenleyerek de olabilmektedir. D vitamininin follikül gelişimi ve fertilité üzerindeki rolleri farelerde kanıtlandığı gibi PKOS'lu hastalarda da vitamin D eksikliği ile folliküllerdeki aromataz gen ekspresyonunun azaldığı, ek olarak LH düzeylerinin yükseldiği fakat preovulatuvar foliküllerden östradiol ve progesteron üretiminin azaldığı görülmüştür (196, 197). Literatürde vitamin D eksikliği ve kalsiyum metabolizması ile PKOS ilişkisini araştıran bazı çalışmalar bulunmaktadır (198-201). PKOS'lu hastalar ile PKOS'suz kadınlar arasındaki D vitamini düzeylerinin farklılığı hakkında bazı tutarsızlıklar olsa da vitamin D yetersizliğinin PKOS semptomlarını güçlendirebileceği düşünülmektedir. Araştırmalara göre D vitamini, hirsutizm ve androjen seviyelerini

etkilemektedir. PKOS'lu kadınlarda 25-OH D vitamini seviyeleri; serum total testosteron, DHEAS seviyeleri, serbest androjen indeksi ve hirsutizm ile negatif, serum SHBG seviyeleriyle pozitif yönde korelasyon sergilemektedir (143, 144, 201, 203). Ancak D vitamini takviyesinin serum testosteron ve SHBG seviyeleri ile serbest androjen indeksi üzerinde hiçbir faydası olmadığını bildiren yayınlar da görülmektedir (204, 205). Biz çalışmamızda PKOS hastalarında literatürdeki bazı çalışmalara benzer şekilde vitamin D düzeylerinin düşük olduğunu ($19,47\pm6,08$), ortalama 3 aylık 6400-8000 IU/gün dozunda vitamin D desteği sonrasında yükseldiğini ($24,84\pm13,54$) ve bu tedavi sonrası PKOS tanılı hastaların hirsutizm yönünden incelenen mFGS'de anlamlı bir düşüş olduğunu gözlemledik ($p<0,05$). Ancak DHEAS ve total testosteron gibi androjen düzeylerindeki değişimin yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde anlamlı olmadığını gördük ($p>0,05$).

PKOS'da insülin rezistansı ve metabolik sendrom oluşumunda özellikle D vitamini eksikliğinin rol oynayabileceğine dair kanıtlar da mevcuttur (144). D vitamini ve insülin direncinin patogenezinde kesin bir mekanizma bilinmemesine karşın birden çok moleküler ve hücresele yolağın bu bağlantıyı açıkladığı tahmin edilmektedir. Aktif D vitamini formu olan 1,25-(OH)₂ kolekalsiferol, insülin direncine katkıda bulunan inflamatuvar sitokinleri baskılayabilmekte, insülinin sekresyonunu ve insülin reseptörlerinin ekspresyonunu artırabilmekte, ek olarak kalsiyum düzeylerini iyileştirmek veya PTH serum seviyelerini baskılamak suretiyle de insülin duyarlılığında artışa yol açabilmektedir. D vitamini eksikliğinin insülin direnciyle ilişkisinde obeziteyi suçlayan bir çalışmaya karşın (206) bazı yayınlarda yazarlar bu durumun obeziteden bağımsız olduğunu iddia etmektedir (143, 144, 202, 203). D vitamininin pankreatik β hücrelerinin sentez fonksiyonlarını arttırmanın yanı sıra, proinsülinin insüline çevrilme hızını da artırdığı düşünülmektedir. PKOS semptomları ile D vitamini düzeyleri arasında saptanan ilişkilere rağmen bunların çapraz kesitsel çalışmalara dayatılması ile neden sonuç ilişkisi gösterilemez. Literatürde D vitamini destek tedavilerinin PKOS'lu kadınlarda etkilerini araştıran çalışma sayısı görece azdır. Sağlıklı gönüllü grubunun olmadığı üç küçük çalışmada, PKOS'lu obez kadınlarda D vitamini destek tedavisinin insülin rezistansı üzerine etkileri incelenmiştir. Bu çalışmalar, düşük 25-OH D vitamini düzeylerinin yüksek insülin rezistansı ile ilişkilendirilebileceğini tahmin etmektedir. Bu çalışmalardan ikisi D vitamini destek terapilerinin PKOS'lu obez kadın hastalarda insülin rezistansı ve insülin sekresyonu ile ilgili pozitif etkileri olabileceğini

bildirmiştir (204, 207). Ancak diğer bir pilot çalışmada ise, ciddi insülin direnci olmayan PKOS'lu oldukça zayıf kadınlarda herhangi etki ile sonuçlanmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmadaki D vitamini seviyeleri başlangıç durumunda da yüksek saptanmıştır. Bu durum, D vitamini destek terapisinin etkilerini hafifletmiş olabilir (205). PKOS'lu infertil kadınlarda yapılan farklı bir çalışmada, 1000 mg/gün kalsiyum + 400 IU D vitamini + 1500 mg/gün metformin kombinasyon terapisinin aynı dozlardaki kalsiyum/D vitamini ile sadece metformin terapisine göre PKOS'lu kadınlarda ovulasyon bozukluklarının iyileştirilmesinde daha etkin olabileceği öngörülmüştür. Ancak serum 25-OH D vitamini düzeylerinin terapi öncesi ve sonrasında ölçülmemesi sebebi ile eksiklik düzeyleri ve değişikliğin hacmi saptanamamıştır (208). Biz çalışmamızda D vitamini öncesi ve sonrası HOMA-IR, insülin ve HbA1c değerleri arasında anlamlı bir fark saptamazken, tedavi sonrasında serum açlık glukozu seviyelerinde artış tespit ettik. Ancak bu durum, tedavi sonrası HbA1c seviyelerinin değişmemesi, HOMA-IR indekslerinde anlamlı olmasa da düşüş olması, serum HDL ve LDL kolesterol düzeylerinde de anlamlı olmasa da artış olması; çalışmamızdaki katılımcıların ikinci başvurularındaki kan alımından önceki gece beslenme standartlarının bir önceki başvurularından farklı olma ihtimaline bağlanabilir.



Şekil 53. D vitamini ile glukoz metabolizması ve insülin direnci arasındaki ilişki. (Pathophysiology of the relationship between vitamin D and insulin resistance. Nutrients- 2021)

D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler sistemi üzerine negatif etkileri olduğuna dair de güçlü kanıtlar mevcuttur (209). Damar endotelyumu ile vasküler düz kaslarda VDR'ler bulunmaktadır (210). Geniş kohort çalışmaları ile vitamin D eksikliğinin KVH riski ve kardiyovasküler mortaliteyle bağlantılı olduğu gösterilmektedir (211-216). PKOS'lu hastalar üzerindeki araştırmalar, düşük olan D vitamini seviyeleri ile artmış KVH risk faktörleri arasındaki ters yönlü ilişkinin insülin resistansından farklı olarak total kolesterol, sistolik ve diyastolik kan basıncı, glukoz, C-reaktif protein, trigliseritler, HDL, total kolesterol/HDL ve leptin ile de ters yönlü ilişkiden köken aldığını belirtmiştir (144, 202, 203). Ek olarak PKOS'lu kadınlarda yapılan ve 25-OH D vitamini seviyeleri ile metabolik sendrom ilişkilerini araştıran gözleme dayalı geniş bir çalışma, PKOS'lu ve metabolik sendromlu hastalarda, bu özellikleri olmayan PKOS'lu hastalara göre 25-OH D vitamini düzeylerinin daha az olduğunu saptamıştır (144). Ayrıca, dört çalışmada değişik dozlarda D vitamini terapisinin serum trigliserit ortalama seviyelerinde önemli düşüşler meydana getirebileceğini belirtmiştir (217-220), ancak sadece Foroozanfard ve ark. plasebo ile karşılaştırıldığında farklı dozlarda D vitamini terapisinin (4000 ve 1 000 IU) VLDL, LDL ve toplam/HDL kolesterol oranında anlamlı bir azalmaya sebep olduğunu göstermiştir (219). Ayrıca D vitamini terapisinin, serum TG'deki düşüş ile bağlantılı olarak serum VEGF seviyelerinde ve serum yüksek duyarlıklı C-reaktif protein, plazma toplam antioksidan kapasitesi ve plazma malondialdehit düzeylerinde önemli azalmalara neden olacağını gösteren yayınlar bulunmaktadır, bu da PKOS fenotipli vitamin D eksikliği olan hastaların D vitamini terapisi sonrası kronik inflamasyon ve oksidatif stres bazında yararlı etkiler görebileceğini göstermektedir (217, 220, 221). Yukarıdaki bazı sonuçlardan farklı olarak LDL, HDL ve toplam kolesterolde değişiklik ve farklılık göstermeyen 4 randomize kontrollü çalışma mevcuttur (220, 222-224). Çalışmamızda PKOS hasta grubunda ortalama 3 aylık D vitamini tedavisi sonrası serum adrojen seviyeleri, insülin düzeyi, HOMA-IR, Hba1c ve lipid düzeyleri açısından anlamlı bir düşüş olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Ancak hastalığın hipertansiyon, kalp yetmezliği, ateroskleroz, MI gibi kardiyovasküler riskleri açısından olası predikte edici faktörler olarak değerlendirilen serum PAİ-1 ve kopeptin seviyesinde D vitamini terapisi sonrası anlamlı bir düşüş olduğunu ortaya koyduk ($p<0,01$). Bu durum, PKOS hastalarında ortaya çıkan kardiyovasküler risklerin D vitamini tedavisi ile insülin direnci, hormonal ve metabolik durumdan bağımsız bir şekilde azaldığını göstermektedir.

Sonuç olarak literatürde D vitamini takviyesinin reproduktif fonksiyonları ve insülin duyarlılığını artırabileceğini, toplam testosteron, SHBG, serbest androjen indeksi üzerinde yararlı etkileri olduğunu ve serum androstenedion seviyelerini azalttığını gösteren, PKOS'lu olgularda D vitamini ile kardiyovasküler hastalık riski arasında ilişki olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur (143-148, 195-200, 202-208, 211,220, 221).

Tüm bu çalışmalar ile kendi çalışmamızdaki bulguları bir araya getirdiğimizde tüm PKOS hastalarının kardiyovasküler hastalıklar yönünden genel popülasyona göre subgruplardan bağımsız şekilde daha yüksek risk altında oldukları ve serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerinin bu riskler açısından predikte edici faktör olduğunu düşünmekteyiz. Ek olarak PKOS hastalarına 6400-8000 IU/gün dozlarında 3 aylık D vitamini takviyesi uygulanmasının PKOS'a eşlik eden kardiyovasküler komplikasyonları yönünden faydalı olabileceği kanaatindeyiz.

6. LİMİTASYONLAR

İnsülin rezistansın belirlenmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir. Bunlardan referans yöntem öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp metodu olsa da çok zaman gerektirmesi, uygulama zorluğu olması ve invazivliği gibi sebeplerle tercih edilmemektedir. Bu nedenle rutinde sıklıkla açlık glukoz ve insülin seviyeleriyle hesaplanan HOMA-IR yöntemi kullanılmaktadır. Biz de çalışmamızda insülin rezistansını bu yöntemle belirledik.

Çalışmamızda PAI-1 ve kopeptin seviyelerinin PKOS dışında farklı faktörlere bağlı değişiminin önüne geçmek amacıyla dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, DM, obezite gibi faktörler dışlama kriterleri arasında yer almaktadır. Bu nedenle çalışmamızda benzer yaş ve kilo özelliklerine sahip katılımcılara yer verilmiş olup obez bireyler çalışmada yer almamıştır.

Bizim çalışmamızda prevelansının bölgesel farklılıklar gösterdiği bilinen PKOS subgruplarından OA+HA fenotipi bulunamamıştır. Bu nedenle bu fenotip diğer fenotiplerle kıyaslanamamıştır. Daha geniş çaplı çalışmalarla her dört fenotipin birden değerlendirilebilmesi mümkün olabilecektir.

7. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Günümüzde PKOS'ta kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan pek çok faktör olduğu ortaya konulmuştur. Bu bağlamda PKOS'ta kardiyometabolik sonuçlarda önemli bir rol oynayabileceği düşünülen PAI-1 ve kopeptinin kadın üreme sistemiyle ve metabolik komplikasyonlarla olan ilişkisi üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Literatürde PKOS'ta PAI-1 ve kopeptin düzeylerinin arttığını gösteren araştırmalar mevcut olmakla beraber çelişkiler de bulunmaktadır. Ek olarak PKOS'lu kadınlar arasında nispeten yüksek bir vitamin D eksikliği prevalansı gözlenmektedir ve bu eksiklik infertilite, insülin rezistansı, hirsutizm, KVH risk faktörleri gibi birçok durumla ilişkilendirilir. D vitamini eksikliğinin, insülin rezistansı ve PKOS'a yol açtığına işaret eden bulgular artmaktadır. Çalışmalar, düşük 25-OH D vitamini seviyeleri ile androjen yüksekliği, ovulasyon bozuklukları, başarısız gebelik oranları, hirsutizm, insülin direnci, obezite, KVH risk faktörleri arasındaki korelasyonu vurgulamaktadır. Vitamin D desteğinin kardiyovasküler riskler, insülin direnci, menstrüel disfonksiyon, hirsutizm, hiperandrojenizm, infertilite, kanser gibi PKOS'a ait semptomlara ve komplikasyonlara etkisi üzerine yapılmış çalışmalar, çelişkili sonuçlar içerse de PKOS tedavi yaklaşımlarında vitamin D takviyesinin yer alabileceğini öngörmektedir.

Biz bu prospektif çalışmamızda 51 PKOS tanısı almış hasta ile 20 sağlıklı gönüllü grubunu önce PAI-1 ve kopeptin düzeyleri açısından karşılaştırmayı, daha sonra hasta grubu kendi içinde Rotterdam kriterlerine göre subgruplara ayırarak gruplar arasında PAI-1 ve kopeptin düzeyleri açıdan bir fark olup olmadığını incelemeyi hedefledik. Ayrıca PKOS tanılı hasta grubuna ortalama 3 aylık 6400-8000 IU/gün dozunda 25-OH D vitamini tedavisi müdahalesinde bulunduktan sonra incelenen parametrelerdeki değişimleri gözlemlemeyi amaçladık.

Çalışmamızda 51 PKOS hastası ile 20 sağlıklı gönüllüyü PAI-1 ve kopeptin düzeyleri açısından karşılaştırma hedefimize ulaştık. Çalışmaya dahil edilen hastaların LH düzeyi ile LH/FSH değeri istatistiksel anlamı derecede yüksek, FSH değeri ise istatistiksel anlamı ölçüde düşük saptandı. Çalışmada hastaların PAI-1 ve kopeptin değerleri sağlıklı gönüllü grubundan istatistiksel anlamı düzeyde yüksekti. PCOS tanılı hastalarda PAI-1 ile mFGS arasında zayıf düzeyde negatif yönlü istatistiksel olarak anlamı korelasyon, kopeptin ile DHEAS arasında ise çok zayıf düzeyde pozitif yönlü

istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptandı. Çalışmada tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı ilişki gözlenen bağımsız risk faktörleri, varsayımları karşılayan çok değişkenli lojistik regresyon analiz modeline dahil edildi. PAI-1 ve Kopeptin ile oluşturulan modelin PCOS tanısını yordamada istatistiksel anlamlı düzeyde etki ettiği saptandı. PAI-1 değerindeki her birimlik artışa karşılık PKOS riskinin %5,2 arttığı gözlemlendi. Modelin açıklayıcılığının %95,7 olduğu belirlendi. Çalışmada nispeten genç yaşta, litetaturde kardiyak markerlar olabileceklerine dair işaretler olan PAI-1 ve kopeptinin serum seviyelerini etkileyecek komorbid hastalıkları bulunmayan, non-obez kadınlara yer verdiğimiz halde PKOS dahilinde serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerini yüksek bulmamızı ve bunların insülin direnci, serum lipid ve testosteron seviyeleri ile korelasyon göstermemelerini yorumladığımızda, PKOS hastalarında gelişen kardiyovasküler hastalıkların takibinde insülin direnci, lipid düzeyleri ve serum testosteron seviyesinin yeterli olmadığı kanaatindeyiz. PKOS'da kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda inflamasyon üzerinden başka yolların da olduğunu ve hastaların yıllarca bu açıdan izlenmelerinin zor olması nedeniyle bu uzun süreçte serum PAI-1 ve kopeptin seviyeleri ile takip edilmesinin uygun olabileceğini düşünmekteyiz. PKOS hastalarında serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerinin subgruplardan ve metabolik durumdan bağımsız olarak yükseldiği, kopeptin seviyelerinin hastalardaki kardiyovasküler risk takibinde, PAI-1 seviyelerinin ise hem risk takibinde hem de PKOS'u öngörmede kullanılabileceği kanaatindeyiz. Serum PAI-1 seviyelerinin mFGS ile negatif korelasyonuna rağmen çalışmada değerlendirilen serum androjen seviyeleri ile korelasyon göstermemesinin, bu konuda yapılacak yeni çalışmalar açısından yön gösterici olduğu kanatındeyiz. Bu bağlamda PAI-1 ile SHBG ilişkisinin incelenmesini önermekteyiz. Ayrıca yapılacak olan çalışmalarda hastalardaki PAI-1 ve kopeptin yüksekliğinin inflamasyon yolları üzerinden değerlendirilmesini önermekteyiz. Çalışmamızda saptadığımız kopeptin-DHEAS ilişkisinin; PKOS hastalarında DHEAS yüksekliği üzerinden kurulan over-adrenal etkileşim hipotezi açısından destekleyici olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada farklı fenotiplerdeki PKOS olgularının klinik ve laboratuvar parametrelerindeki benzer ve farklı yönlerinin ortaya çıkarılması hedefine de ulaşıldı. Çalışmamızda OA+HA+PKOM fenotipinin %41,18 ile prevalansı en yüksek, OA+PKOM fenotipinin ise en düşük fenotip olduğu gösterildi. Çalışmaya katılan hastaların PKOS alt tipleriyle yaşlar arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamız sonucunda OA+HA+PKOM fenotipi ile HA+PKOM fenotipinin en hiperandrojen fenotip olduğu belirlendi. OA+PKOM fenotipli hastalarının testosteron, mFGS ve akne skoru diğer iki tipten istatistiksel anlamlı düzeyde düşük saptandı. Ancak serum PAI-1, kopeptin, lipid düzeyleri, açlık glukozu, insülin ve HOMA-IR gibi metabolik sendrom ve kardiyovasküler risk faktörleri yönünden gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı ortaya konuldu.

Çalışmaya alınan 51 PKOS hastasından 17'sinin 3 aylık 6400-8000 IU/gün dozunda 25-OH D vitamini tedavisi sonrası kontrole gelmesi sayesinde D vitamini tedavisi öncesi ve sonrası incelenen laboratuvar parametreleri ve klinik özellikleri birbirleri ile karşılaştırıldı. Böylelikle tip 2 diyabet, insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere PKOS'un bazı iyi bilinen komorbiditeleri ile D vitamini eksikliği ilişkilerinin araştırılması hedefine ulaşıldı. PKOS hastalarına başlanan 25-OH D vitamini tedavileri öncesi ve sonrasında ölçülen hormon düzeyleri ve lipid değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark gözlenmedi. PKOS hastalarının 25-OH D vitamini tedavisi sonrasında glukoz ve 25-OH D vitamini düzeyleri yükselirken PAI-1, Kopeptin ve mFGS düzeyleri düştüğü belirlendi, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. PKOS'ta D vitamini tedavisinin kardiyovasküler riskleri hormonal ve metabolik hadiselerden bağımsız olarak azalttığı, hirsutizm yönünden de olumlu etkiler gösterdiği kanatindeyiz. PKOS hastalarında D vitamini tedavisi-kardiyovasküler risk ilişkisinin Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi, kalsiyum ve parathormon homeostazı ile inflamasyon yolları üzerinden değerlendirilmesini önermekteyiz. D vitamini tedavisi sonrası HOMA, insülin ve Hba1c değerlerinde anlamlı bir fark saptanmazken, serum açlık glikozunda anlamlı bir artış saptanmasını hastaların kontrol başvurusu sırasındaki beslenme standartlarının ilk başvuruları ile tamamen aynı olmamasına bağlamaktayız. Özellikle 25-OH D vitamini düzeyi düşük olan PKOS hastalarında takviye ile vitamin D seviyelerinin 30–40 ng/ml gibi normal seviyelere yükseltilmesinin kardiyovasküler risklerin azaltılması yönünde olumlu klinik etkiler gösterebileceği kanatindeyiz. Literatürde PKOS hastalarında D vitamini tedavisinin serum PAI-1 ve kopeptin seviyelerine etkisini ortaya koyan bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamız bu açıdan bir ilk niteliği taşımaktadır. Ancak popülasyon özellikleri (VKİ, etnik köken), bazal D vitamini ve hormon seviyeleri de D vitamini takviyesi kararında dikkate alınması gereken değişkenlerdir, bu nedenle bu konuda daha geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

8. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.

2. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *AJOG*,1935;29,181.

3. Speroff L. Anovulation and Polycystic ovary. Speroff L Fritz M.A. (editors). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th ed. Philadelphia Pa, Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 465-491

4. Azziz R, Carmina E. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91:456-88.

5. Piquette GN et al. Gene regulation of interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor type I, and plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in human granulosa-luteal cells. *Fertil Steril* 1994; 62: 760-70.

6. Cascella T et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 153-9.

7. Potter van Loon BJ, Kluff C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993; 42: 945–949.

8. Maisel A et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(19):2062-76.

9. Holwerda DA. A glycopeptide from the posterior lobe of pig pituitaries. I. Isolation and characterization. *Eur J Biochem*. 1972;28(3):334-9.

10. Mockel M, Searle J. Copeptin-marker of acute myocardial infarction. *Curr Atheroscler Rep*. 2014;16(7):421.

11. Hanaoka K, Guggino WB. (2000) cAMP regulates cell proliferation and cyst formation in autosomal polycystic kidney disease cells. *J Am Soc Nephrol*;11(7):1179-87.
12. Neuhold S et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(4):266-72.
13. Stoiser B et al. Copeptin, a fragment of the vasopressin precursor, as a novel predictor of outcome in heart failure. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(11):771-8.
14. Diamanti-Kandarakis E & Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews* 2012 33 981–1030.
15. Orio F et al. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 39-51.
16. Hopkinson ZE, Sattar N et al. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317: 329-32.
17. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 81: 19–25, 2004.
18. Fr DD, Tarlatzis R. (2004) Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria and Long- Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*;81(1).
19. Group Reaspcw. (2004) Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction*;19(1):41-7.
20. March WA et al. (2009) The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome In A Community Sample Assessed Under Contrasting Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*.;25(2):544- 51.

21. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *Journal Of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014;31(2):213-20.
22. Bozdag G et al. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841-55.
23. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN.(1999) Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*; 84: 38-43.
24. Yildiz BO et al. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
25. Sahmay S et al. (2013) Relation of antimullerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. *Gynecol Endocrinol*; 16
26. Archer JS, Chang RJ. (2004) Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 18(5):737-54.
27. Hart R et al. (2004). Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*; 18: 671-83.
28. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15: 24-8.
29. Crosignani PG et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1928-32.

30. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2010;17(2):171-83.
31. Huber-Buchholz M-M, Carey D, Norman R. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(4):1470-4.
32. Mason H. (2000) Function of the polycystic ovary. *Hum Fertil (Camb)*; 3:80-5.
33. Magoffin DA. (2006) Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*; 86: 9-11.
34. Carmina E et al. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84: 413-9.
35. Barnes R, Rosenfield RL. (1989) The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *AnnIntern Med*. 110:386-399,
36. Christensen JT et al. (1997) Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 784-9.
37. Kurt Hojlund et al, Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J* 2014 Jul;61(7): B4890.
38. Yucel A. et al. (2006) The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*; 26: 81-6.
39. Barber TM et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 137-45.

40. 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: 23-9.

41. Robinson S et al. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 1992;36(6):537-43.

42. Fauser BC et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):28-38. e25.

43. Hud JA Jr et al. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128: 941-4.

44. Matalliotakis I et al. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 187-97.

45. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 31-45.

46. Zhang LH et al. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10619-23.

47. Dunaif A, et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.

48. Tsilchorozidou T et al. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 1-17.

49. Barbieri RL et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904-10.

50. Nestler JE et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor

and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-5.

51. Franks S, et al. Insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod* 1996; 1: 47-53.

52. Gilling-Smith C et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-65.

53. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 249-60.

54. Franks S. (1989) Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinology*; 31: 87-120

55. Marca A. Fritz LS. 2014 "Kronik Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu.. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve Infertilite". 8 ed. p. 495-531.

56. Witchel SF, Tena-Sempere M. (2013) The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic implications. *Fertility and Sterility*;100(1):12-22.

57. Fauser B, van Heusden AM. (1997). Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine Reviews*.

58. Diamanti-Kandarakis E et al. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109: 242-6.

59. Pasquali R et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767-74.

60. Chang RJ et al. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-9.

61. Barbieri RL et al. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.
62. Ehrmann DA et al. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
63. Adashi EY et al. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
64. Nestler JE et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314-20.
65. Cara JF, Rosenfield RL. "Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells". *Endocrinology* 1988; 123:733-9.
66. Legro RS et al. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217- 256.
67. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3-7.
68. Mifsud A et al. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3484-8.
69. Gharani N et al. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.
70. Amato P, Simpson JL (2004) The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 18(5):707-18.
71. Hogeveen KN, Cousin P et al. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109:973-81.

72. Ibanez, L, Potau, N, Carrascosa, A. Insulin rezistance, premature adrenarche, and a risk of the PCOS. *FEM* 1998, 9:72-77.

73. Speroff, RH Class, NG Kase. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite*. 2007; 25-96.

74. Doi SA et al. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 118:4–16.

75. Qin et al. (1998) Role of cytochrome p450c17 in PCOS. *Mol and Cell. Endocrinol*; 145:111-121.

76. Nelson VL. et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5925–5933.

77. Loughlin T et al. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:142–147.

78. Kumar A, Woods KS et al. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(6): 644–649.

79. Gonzalez F. (1997) Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol*; 15: 137–157.

80. Carmina E, Gonzalez F. et al. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995; 85:971–976.

81. Gonzalez F. et al. (1991) Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*; 165:535–545.

82. Baskind NE, Balen AH. (2016) Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*; 37:80-97.

83. Corenblum B, Taylor PJ. (1982) The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril*; 38: 549-52.
84. Iliodromiti S et al. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3332-40.
85. Matthews DR, Hosker JP et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
86. Ascaso JF, Romero P et al. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a nondiabetic population. *Med Clin* 2001; 117; 530-533.
87. Lo JC et al. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1357-63.
88. Glueck CJ, Wang P et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*. 2002;17(11):2858-64.
89. Qin JZ, Pang LH et al. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta- analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):56.
90. Ae J, Ranasinha S, Zoungas S, Hj T. (2014) Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*; 99(3):447-52
91. Lee I, Cooney LG et al. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2017;107(3):796-802.
92. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in

polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-9

93. Talbott E et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 415-22.

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

95. Guzick DS et al. (1996) Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol*; 174: 1224-9.

96. Coulam CB et al. (1949) Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia". *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.

97. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp*; 56: 439-45.

98. Carmina E et al. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*

99. Nieman LK et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: and polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003053.

100. Chetkowski et al. Autonomous cortisol secretion by a lipid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254: 2628-31

101. Moghetti P, Toscano V. (2006) Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*; 20: 221-34.

102. Cheung AP, Chang RJ. (1995) Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: a dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Hum Reprod*; 10: 1054-9.

103. Farquhar C et al. (2006) Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. The Cochrane Library; 1: 1–13.
104. Lord JM et al. Metformin in polycystic ovary syndrome systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
105. Legro RS et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
106. Van Wely M et al. (2004) Laparoscopic electrocautery of the ovaries versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Impact on women's health-related quality of life. *Hum Reprod*; 19: 2244-50.
107. Mohiyiddeen L et al. (2013) Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*; 33: 165-70
108. Gambineri A et al. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-8.
109. Moricke A et al. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008; 11: 4477-89.
110. Irigoyen JP et al. (1999) The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci*; 56: 104-32.
111. Lijnen HR. (2005) Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost*; 3: 35-45.
112. Vaughan DE. (2005) PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*; 3: 1879-83.
113. Winman B. (1995) Plasminogen activator inhibitor 1 in plasma. Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost*; 74: 71-6.

114. Welty FK et al. Hypobetalipoproteinemia Is Associated With Low Levels of Hemostatic Risk Factors in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 1997; 95: 825-30.
115. Collen D et al. (1986) The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol*; 4: 249- 301.
116. Dawson SJ et al. (1993) The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem*; 268: 10739- 45.
117. Stener-Victorin E et al. Effects of acupuncture and exercise on insulin sensitivity, adipose tissue characteristics, and markers of coagulation and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome: secondary analyses of a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 97: 501-8
118. Rissanen P et al. (2001) Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *J Obes Relat Metab Disord*; 25: 212-8.
119. Moran LJ et al. Weight loss and vascular inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 500-3.
120. Liu D et al. EGFR is a transducer of the urokinase receptor initiated signal that is required for in vivo growth of a human carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 1: 445-57.
121. Degryse B et al. PAI-1 inhibits urokinase-induced chemotaxis by internalizing the urokinase receptor. *FEBS Lett* 2001; 505: 249-54.
122. Czekay RP et al. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781- 91.
123. Gorlatova NV et al. Mechanism of inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by a small molecule inhibitor. *J Biol Chem* 2007; 282: 9288-96.
124. Conway GS, Agrawal R et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37: 119- 125.

125. Morgenthaler NG, Struck J et al. Assay for the measurement of copeptin, a stable peptide derived from the precursor of vasopressin. Clin Chem. 2006;52(1):112-9.

126. Morgenthaler NG, Struck J et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(2):43-9.

127. Szinnai G et al. (2007) Changes in plasma copeptin, the c-terminal portion of arginine vasopressin during water deprivation and excess in healthy subjects. J Clin Endocrinol Metab. ; 92(10):3973-8.

128. Roussel R et al. (2014) Comparison Between Copeptin and Vasopressin in a Population From the Community and in People With Chronic Kidney Disease. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism; 99(12):4656-63.

129. Katan M et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. Neuro Endocrinol Lett. 2008; 29(3):341-6.

130. Nickel CH, Bingisser R, Morgenthaler NG. The role of copeptin as a diagnostic and prognostic biomarker for risk stratification in the emergency department. BMC Med. 2012; 10:7.

131. Boertien WE, Meijer E, Zitteema D, van Dijk MA, Rabelink TJ, Breuning MH, et al. Copeptin, a surrogate marker for vasopressin, is associated with kidney function decline in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(11):4131-7.

132. Boertien WE et al. (2013) Relationship of copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, with change in total kidney volume and GFR decline in autosomal dominant polycystic kidney disease: results from the CRISP cohort. Am J Kidney Dis. ;61(3):420-9.

133. Dobsa L, Edozien KC. (2013) Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. Biochem Med. ;23(2):172-90.

134. Zitteima D et al. (2014) Kidney function and plasma copeptin levels in healthy kidney donors and autosomal dominant polycystic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2;9(9):1553-62.
135. Dahlgren E et al. (1992) Women with polycystic ovary wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril*; 57: 505-13.
136. Birdsall MA et al. (1997) Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*; 126: 32-35.
137. Mockel M et al. Early discharge using single cardiac troponin and copeptin testing in patients with suspected acute coronary syndrome: a randomized, controlled clinical process study. *Eur Heart J.* 2015; 36(6):369-76.
138. Dahlgren E et al. (1992) Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*; 71: 559-604.
139. Goldzieher JW, Green JA. (1961) The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab*; 22: 325- 38.
140. Voors AA et al. C-terminal proavopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J.* 2009; 30(10):1187-94.
141. Lips P. (2006) Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol*; 92:4-8.
142. Javorsky BR, Maybee N, Padia SH, Dalkin AC. Vitamin D deficiency in gastrointestinal disease. *Pract Gastroenterol* 2006; 36:52-72.
143. Yildizhan, R. et al. (2009) Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 280, 559–563.
144. Wehr, E., Pilz, S. et al. (2009) Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 0, EJE-9– EJE0432.

145. Mahmoudi, T. (2009) Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 92, 1381–1383.
146. de Groot PC et al (2011) PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*;17, 495–500.
147. Van Santbrink EJ et al. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 452-8.
148. Atiomo WU, Fox R et al. Raised plasminogen activator inhibitor-1 is not an independent risk factor in the PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 487-92.
149. DeVane GW et al. (1975) Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol*; 121: 496-500.
150. Legro RS. (2001) Diabetes prevalence and risk factors in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am.* ; 28: 99-109.
151. Cho LW et al. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 217-9.
152. Wu XQ et al. (2014) Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. *J Assist Reprod Genet.*
153. Atiomo WU et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 236-41.
154. Diamanti-Kandarakis E et al. (2004) The prevalence of 4G/5G polymorphism of PAI-1 gene in polycystic ovarian syndrome and its association with plasma PAI-1 levels. *Eur J Endocrinol*; 150: 793-8.
155. Sales MF et al. Correlation between PAI-1 promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 936-9.

156. Lindholm A et al. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 743-8. 35
157. Mannerås-Holm L et al. (2011) Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 96: 1068-76
158. Deligeoroglou E et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 974-8.
159. Oral B et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25: 110-6.
160. Tarkun I et al. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004; 51: 467-72.
161. Anderson P et al. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 611- 16.
162. Kitagawa N et al. (2006) Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract*; 73: 150-7.
163. Blair SA et al. Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2013; 58: 107-14.
164. González F et al. (2013) Circulating levels of tissue factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost*; 19: 66-72
165. Saleem U et al. Plasma carboxy-terminal provasopressin (copeptin): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(7):2558–2564
166. Karbek B et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2014; 14(7):31

167. Taskin MI et al. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 19–23
168. Signe Frossing et al. Effect of liraglutide on atrial natriuretic peptide, adrenomedullin, and copeptin in PCOS. *Endocr Connect* 2018; 7(1):115-123
169. Mine Islimye Taskin et al. Circulating levels of obestatin and copeptin in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 189: 19-23
170. Justyna Widecka et al. Is copeptin a new potential biomarker of insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Ginekol Pol* 2019; 90(3): 115-121
171. Basak Karbek et al. Copeptin, a surrogate marker for arginine vasopressin, is associated with cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res* 2014 14; 7: 31
172. Mehmet Deveer et al. Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Med Res* 2015 7(12): 989-94.
173. Signe Frossing et al. Atrial natriuretic peptide, copeptin and adrenomedullin levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2017; 33(1):30-33.
174. Ladrón de Guevara A et al. (2014) Metabolic profile of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome in two Latin American populations. *Fertil Steril*;101:1732-9.
175. Diamanti-Kandarakis E et al. (2012) Phenotypes and environmental factors: their influence in PCOS. *Curr Pharm Des*; 18: 270–82.
176. Kahsar-Miller et al. (2001) Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 75(1): p. 53-8.
177. Panidis D et al. (2012) Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study. *Hum Reprod*; 27: 541-9.

178. Guastella E, Longo RA, Carmina E. (2010) Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*; 94: 2197 – 201.16

179. Wickenheisser JK et al (2006) Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol Metab*; 17: 65–71.

180. Knochenhauer, E. et al. (1998) Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*,. 83(9): p. 3078-3082

181. Hatch, R, et al. (1981) Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol*, 140 (7): 815-30.

182. Guo, M. et al. (2010) Cardiovascular and metabolic characteristics of infertile Chinese women with PCOS diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Reprod Biomed Online*. 21(4): 572-80.

183. Wiltgen, D. and P.M. Spritzer, Variation in metabolic and cardiovascular risk in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril*, 2010. 94(6): 2493-6.

184. Welt, C.K. et al., Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. 91(12): 4842-8.

185. Chae SJ et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod* 2008; 23: 1924–31.

186. Wang Y et al. Different phenotypes of polycystic ovary syndrome by Rotterdam criteria are differently steroidogenic but similarly insulin resistant. *Fertil Steril*, 2010. 93(4): 1362-5.

187. Poretsky L, Piper B. (1994) Insulin resistance, hypersecretion of LH, and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*; 84: 613-21.

188. Dunaif A, Segal KR et al. (1989) Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*.;38:1165-74.

189. Yilmaz M, Isaoglu U et al. (2011) Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res*; 37: 1020-6. 11
190. Banaszewska, B. et al. (2006) Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol*. 194(5): 1266-72.
191. GoverdeAJ et al. (2009) Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod*; 24: 710-7.
192. Zhang HY et al. (2009). Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG*; 116:1633-9. 21
193. Daan NM, et al. (2014) Cardiovascular and metabolic profiles amongst different polycystic ovary syndrome phenotypes: who is really at risk? *Fertil Steril*. 102:1444-51.
194. Ranjzad, F. et al. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2011; 28, 225–232.
195. Wehr, et al. Vitamin D associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. 2011; 164, 741–749.
196. Halloran et al. Effect of Vitamin D Deficiency on Fertility and Reproductive Capacity in the Female Rat. *The Journal of Nutrition*. 1980; 110, 1573–1580.
197. Parikh et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and IGFBP-1 production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research*. 2012; 42, 754–757
198. Panidis et al. Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2005; 51, 1691–1697.
199. Steingrimsdottir et al. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *JAMA*, 2005; 294, 2336–2341.

200. Lerchbaum et al. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 2012 10.1111/j.1365 2265.2012.04334.x.

201. Kinuta et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*, 2000; 141, 1317–1324.

202. Hahn, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*, 2006; 114, 577– 583.

203. Li, H.W.R. et al. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011; 60, 1475–1481.

204. Selimoglu, H. et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010; 33, 234– 238.

205. Wehr, E. Et al. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women-a pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2011; 34, 757–763.

206. Muscogiuri et al. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clinical Nutrition*, 2012 PMID: 22260937.

207. Kotsa et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2009; 92, 1053–1058.

208. Rashidi, B. Haghollahi et al. The Effects of Calcium- Vitamin D and Metformin on Polycystic Ovary Syndrome: a Pilot Study. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2009; 48, 142–147.

209. Zittermann et al. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *British Journal of Nutrition*, 2005; 94, 483–492.

210. Merke et al. Demonstration of 1,25(OH)₂ vitamin D₃ receptors and actions in vascular smooth muscle cells in vitro. *Calcified Tissue International*, 1987; 41, 112–114.

211. Wang et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*, 2008; 117, 503–511.

212. Scragg et al. Myocardial infarction is inversely associated with plasma 25-hydroxyvitamin D3 levels: a community-based study. *International Journal of Epidemiology*, 1990; 19, 559–563.

213. Giovannucci, et al. 25-hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men: a prospective study. *Archives of Internal Medicine*, 2008; 168, 1174–1180.

214. Pilz et al. Vitamin D and mortality in older men and women. *Clin Endocrinol*, 2009; 71, 666–672.

215. Kilkinen et al. Vitamin D status and the risk of cardiovascular disease death. *American Journal of Epidemiology*, 2009; 170, 1032– 1039.

216. Ginde. et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin d level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57, 1595–1603.

217. Maktabi M, Chamani M, Asemi Z. (2017) The effects of vitamin D supplementation on metabolic status of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res*. 49: 493– 498

218. Karadag C, Yoldemir T, Yavuz D. (2018) Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 44: 270–277.

219. Foroozanfard F et al. (2017) Effect of two different doses of vitamin D supplementation on metabolic profiles of insulin-resistant patients with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Horm Metab Res*.; 49:612–617.

220. Irani M et al. (2017) Vitamin D decreases serum VEGF correlating with clinical improvement in vitamin D-deficient women with PCOS: a randomized placebo-controlled trial. *Nutrients*. 9: 334.

221. Jamilian M et al. (2017) Effect of two different doses of vitamin D supplementation on metabolic profiles of insulin-

resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*. 9: 1280.

222. Javed Z, et al. (2019) A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation on cardiovascular risk factors, hormones, and liver markers in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrients*.11:188.

223. Trummer C et al. (2018) Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *Eur J Nutr*. 58:1–10

224. Gupta T et al. (2017) Study of effect of vitamin D supplementation on the clinical, hormonal and metabolic profile of the PCOS women. *J Obstet Gynaecol India*. 67:349–355

EKLER

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

GÖNÜLLÜ HASTA BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

1. **Çalışmanın adı:** POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAI-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.

2. **Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.**

Arş.Gör.Dr. Damla Torun: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. +90 286 263 5950 /

Prof. Dr. Dilek Ülker Çakır: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. +90 286 263 5950 /

1. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Tanısı konulan hastalığınız üreme çağındaki kadınlarda yaygın görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın nedeni hakkında birtakım görüşler ortaya konmuş olsa da tam olarak bilinmemektedir. Hastalığınızın tanı, takip ve tedavi aşamalarında sizden kan alınması gerekmektedir. Bizler bu çalışmada, hastalığın nedeninin saptanmasında, takip ve tedavisinde yol gösterici olabilecek yeni biyokimyasal parametreler saptamayı amaçladık.

1. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

Polikistik Over Sendromu tanısı olan tüm 18 -40 yaş arasındaki kadınlar gönüllü katılımcı olmak istemeleri halinde çalışmamızda yer alabilmektedir. Bu bağlamda sizin de polikistik over sendromu tanınız olduğu için çalışmaya katılımcı olmanız konusunda davet edildiniz. Tarafınıza çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldıktan sonra katılımcı olup olmamak konusunda vereceğiniz karar tamamen size aittir.

1. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Araştırmaya katılımcı olmayı kabulünüz halinde gönüllü olurunuzu belirten bu belgeyi imzalamanız ve demografik verilerinizi de içeren bir formu cevaplamanız talep edilecektir. Bu demografik verilerin ve araştırma için kabul ettiğiniz testlerin yayın aşamasında

analizlerinin yapılabilmesi için elektronik ortama kayıtları gerekecektir. Bu kayıtlar ise isimsiz ve numaralandırma yapılmadan gerçekleştirilecektir. Dolayısıyla veri analizine kadar geçen sürede yanı çalışmaya katılmayı kabulünüzden sonraki 2 aylık süre içerisinde çalışmadan ayrılma hakkınız bulunmaktadır.

1. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Gönüllü katılımcı olmayı kabulünüz halinde, sizden yalnızca hekimizce mevcut durumunuza yönelik talep edilen tahlillerinizi yaptırmak için kan örneğinizi verirken, araştırmamız için 10mL (2 tüp) daha aynı seansta kan vermenizi talep etmekteyiz. Araştırmamız için vereceğiniz kan örneğiniz yalnızca yukarıda belirttiğimiz amaçlar için değerlendirilecek olup, sonrasında biyolojik ürünlerin imhasına yönelik mevzuatlar çerçevesinde imha edilecektir.

1. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Araştırmamız herhangi bir basamağında gönüllü katılımcılarımız için risk ve olumsuz bir faktör oluşturmamaktadır. Belirtilen amaçlara uygun, sunulan çerçevede ve en yüksek düzeyde kişisel veri gizliliği ile yürütülüp, sonuçlandırılacaktır.

1. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Araştırmamız herhangi bir katılımcıya bireysel bir fayda veya üstünlük sağlamayacaktır. Gönüllü katılımcılar ile gerçekleştirilecek olan bu araştırmanın sonuçları uygun tıbbi literatür bilgileriyle değerlendirilip tartışılarak tüm dünya toplumları ve insanların yararı adına bilimsel dergilerde yayınlanacaktır.

1. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Çalışmaya katılımcı olmak konusunda gönüllü olmanız durumunda herhangi bir maddi bedel ödemeniz gerekmemektedir.

1. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Tüm verileriniz harici bir elektronik taşınabilir bellek içerisinde, şifrelenmiş bir klasörde muhafaza edilecektir. Bilimsel araştırma yönetmeliklerine uygun olarak saklanan veriler, daha sonrasında usule uygun olarak imha edilecektir.

1. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Bir önceki soruda da bahsettiğimiz üzere, tüm veriler gizliliği en yüksek düzeyde sağlanacak şekilde elektronik ortamda saklanacaktır. Size ve tüm gönüllü katılımcılara ait

veriler isimsiz ve sizlerin herhangi bir şekilde kimliğinizi belli edebilecek numaralandırma/kodlama yapılmadan kaydedilecektir. Analizleri de bireysel değil genellemeler üzerinden tüm katılımcıların ortak değerleri ile gerçekleştirilecektir. Bu nedenle katılımcılara bireysel geri dönüş veya bilgilendirme yapılabilmesi mümkün değildir.

- 1. Araştırma sonuçlarına ne olacak?** Elde edilecek tüm sonuçlar uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilecek ve bilimsel bir veri olarak tıp literatüründe yayınlanmak ve tartışılmak üzere paylaşılacaktır.
- 2. Daha ayrıntılı bilgi için;** Dr. Damla TORUN, Dr. Dilek Ülker ÇAKIR'a, başvurabilirsiniz.
- 3. Teşekkür:**

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAI-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ		
	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanıdı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız.		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIKLI GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME VE ONAM FORMU

1. **Çalışmanın adı:** POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAİ-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.
2. **Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.**

Araş.Gör.Dr. Damla Torun: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. +90 286 263 5950 /

Prof. Dr. Dilek Ülker Çakır: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya A.D. +90 286 263 5950 /

1. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:

Tanısı konulan hastalığınız üreme çağındaki kadınlarda yaygın görülen bir hastalıktır. Bu hastalığın nedeni hakkında birtakım görüşler ortaya konmuş olsa da tam olarak bilinmemektedir. Hastalığınızın tanı, takip ve tedavi aşamalarında sizden kan alınması gerekmektedir. Biz bu çalışmada, hastalığın nedeninin saptanmasında, takip ve tedavisinde yol gösterici olabilecek yeni biyokimyasal parametreler saptamayı amaçladık.

1. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?

Polikistik Over Sendromu tanısı dışlanmış olan tüm 18 -40 yaş arasındaki kadınlar gönüllü katılımcı olmak istemeleri halinde çalışmamızda yer alabilmektedir. Bu bağlamda sizin de polikistik over sendromu semptom ve bulgularını taşıyamamanız ve çalışmamıza sağlıklı gönüllü olarak katılma kriterlerinizi karşılamanız nedeniyle çalışmaya katılımcı olmanız konusunda davet edildiniz. Tarafınıza çalışma hakkında bilgilendirilme yapıldıktan sonra katılımcı olup olmamak konusunda vereceğiniz karar tamamen size aittir.

1. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Araştırmaya katılımcı olmayı kabulünüz halinde gönüllü olurunuzu belirten bu belgeyi imzalamanız ve demografik verilerinizi de içeren bir formu cevaplamanız talep edilecektir. Bu demografik verilerin ve araştırma için kabul ettiğiniz testlerin yayın aşamasında

analizlerinin yapılabilmesi için elektronik ortama kayıtları gerekecektir. Bu kayıtlar ise isimsiz ve numaralandırma yapılmadan gerçekleştirilecektir. Dolayısıyla veri analizine kadar geçen sürede yanı çalışmaya katılmayı kabulünüzden sonraki 2 aylık süre içerisinde çalışmadan ayrılma hakkınız bulunmaktadır.

1. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacaktır?

Gönüllü katılımcı olmayı kabulünüz halinde, sizden yalnızca hekimizce mevcut durumunuza yönelik talep edilen tahlillerinizi yaptırmak için kan örneğinizi verirken, araştırmamız için 10mL (2 tüp) daha aynı seansta kan vermenizi talep etmekteyiz. Araştırmamız için vereceğiniz kan örneğiniz yalnızca yukarıda belirttiğimiz amaçlar için değerlendirilecek olup, sonrasında biyolojik ürünlerin imhasına yönelik mevzuatlar çerçevesinde imha edilecektir.

1. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?

Araştırmamız herhangi bir basamağında gönüllü katılımcılarımız için risk ve olumsuz bir faktör oluşturmamaktadır. Belirtilen amaçlara uygun, sunulan çerçevede ve en yüksek düzeyde kişisel veri gizliliği ile yürütülüp, sonuçlandırılacaktır.

1. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?

Araştırmamız herhangi bir katılımcıya bireysel bir fayda veya üstünlük sağlamayacaktır. Gönüllü katılımcılar ile gerçekleştirilecek olan bu araştırmanın sonuçları uygun tıbbi literatür bilgileriyle birlikte değerlendirilip tartışılarak tüm dünya toplumları ve insanların yararı adına bilimsel dergilerde yayınlanacaktır.

1. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?

Çalışmaya katılımcı olmak konusunda gönüllü olmanız durumunda herhangi bir maddi bedel ödemeniz gerekmemektedir.

1. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacaktır?

Tüm verileriniz harici bir elektronik taşınabilir bellek içerisinde, şifrelenmiş bir klasörde muhafaza edilecektir. Bilimsel araştırma yönetmeliklerine uygun olarak saklanan veriler, daha sonrasında usule uygun olarak imha edilecektir.

1. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Bir önceki soruda da bahsettiğimiz üzere, tüm veriler gizliliği en yüksek düzeyde sağlanacak şekilde elektronik ortamda saklanacaktır. Size ve tüm gönüllü katılımcılara ait

veriler isimsiz ve sizlerin herhangi bir şekilde kimliğinizi belli edebilecek numaralandırma/kodlama yapılmadan kaydedilecektir. Analizleri de bireysel değil genellemeler üzerinden tüm katılımcıların ortak değerleri ile gerçekleştirilecektir. Bu nedenle katılımcılara bireysel geri dönüş veya bilgilendirme yapılabilmesi mümkün değildir.

1. **Araştırma sonuçlarına ne olacak?** Elde edilecek tüm sonuçlar uygun istatistiksel yöntemler ile analiz edilecek ve bilimsel bir veri olarak tıp literatüründe yayınlanmak ve tartışılmak üzere paylaşılacaktır.
2. **Daha ayrıntılı bilgi için;** Dr. Damla TORUN, Dr. Dilek Ülker ÇAKIR'a, başvurabilirsiniz.
3. **Teşekkür:**

Araştırmamıza katkıdığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ AŞAĞIDA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

⊕

Araştırmamın Adı: POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAI-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ		
	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?		
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?		
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?		
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?		
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?		
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin		
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?		
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? Lütfen ismini yazınız.		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

İLK BAŞVURU ANKET FORMU

İlk Başvuru

Form Numarası: (kişinin kendisi tarafından belirlenecektir)

Yaş:

Başvuru Şikayeti:

Kıllanma Artışı:

Menstruasyon Düzensizliği:

Sivilcelenme Artışı:

Fertilizasyon Problemleri:

Semptomların süresi:

mFGS skoru:

Akne skoru:

BMI: (boy/kilo)

Daha önceden tedavi alıp almadığı:

Gravida: Parite: Abort:

Başlanmış Tedavi Şekli:

Beslenme değişikliği ve diyet:

Fiziksel aktivite:

Kombine Oral Kontraseptif:

Ek tedaviler:

Laboratuvar Sonuçları:

FSH:	LH:	Estradiol:	TSH:	Prolaktin:
Testosteron:		DHEAS:	İnsülin:	AKŞ:
HDL:	LDL:	TG:	Total kolesterol:	HbA1c:
PAİ-1:	Kopeptin:			

İKİNCİ BAŞVURU ANKET FORMU

İkinci Başvuru

Form Numarası: (kişinin kendisi tarafından belirlenecektir)

Yaş:

Başvuru Şikayeti:

Kıllanma Artışı:

Menstruasyon Düzensizliği:

Sivilcelenme Artışı:

Fertilizasyon Problemleri:

Semptomların süresi:

mFGS skoru:

Akne skoru:

BMI: (boy/kilo)

Daha önceden tedavi alıp almadığı:

Gravida: Parite: Abort:

Başlanmış Tedavi Şekli:

Beslenme değişikliği ve diyet:

Fiziksel aktivite:

Kombine Oral Kontraseptif:

Ek tedaviler:

Laboratuvar Sonuçları:

FSH:	LH:	Estradiol:	TSH:	Prolaktin:
Testosteron:		DHEAS:	İnsülin:	AKŞ:
HDL:	LDL:	TG:	Total kolesterol:	HbA1c:
PAI-1:	Kopeptin:			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAI-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	
ETİK KURUL BAŞVURU NUMARASI	2022-40

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ÇANAKKALE 18 MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	ÇANAKKALE 18 MART ÜNİVERSİTESİ
	TELEFON	0 286 218 00 18
	FAKS	
	E-POSTA	comukaek@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	PROF.DR. DİLEK ÜLKER ÇAKIR			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	TIBBİ BİYOKİMYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	ÇANAKKALE			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diger ise belirtiniz GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ÇALIŞMA					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	


DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ÖLÜR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diger <input type="checkbox"/>
EN İZLENİCİ BEL	Belge Adı			Açıklama		

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Coşkun SİLAN
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA SERUM PAI-1 VE KOPEPTİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
ETİK KURUL BAŞVURU NUMARASI	2022-40		
KARAR BİLGİLERİ	SKORTA	<input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>	
	İLAN	<input type="checkbox"/>	
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>	
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>	
DİĞER:	<input type="checkbox"/>		
Karar No:2023/05-14	Tarih: 22/03/2022		
Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıda katılan etik kurul üye tamamının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'nda izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR. COŞKUN SILAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
PROF.DR. COŞKUN SILAN	FARMAKOLOJİ	ÇOMÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF.DR. MESUT ERBAŞ	ANESTEZİ	ÇOMÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF.DR. GÜLBU TANRIVERDİ	HALK SAĞLIĞI	ÇOMÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF.DR. AYŞE NUR ÖKTEN	ÇOCUK ENDOKRİNOLOJİ	EMEKLİ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ.DR. EYÜP BURAK SANCAK	ÖROLOJİ	ÇOMÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
PROF.DR. OZAN KARATAĞ	RADYOLOJİ	ÇOMÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DR.ÖGR.ÜYESİ BUKET GÜNGÖR	FARMAKOLOJİ	ÇOMÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DOÇ.DR. ÖZLEM COŞKUN	BİYOFİZİK	ÇOMÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DR.ÖGR.ÜYESİ İBRAHİM EREN PEK	KADIN DOĞUM	ÇOMÜ	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DR.ÖGR.ÜYESİ DUYGU SİDEKİOĞLU	BİYOİSTATİSTİK	ÇOMÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
DR.ÖGR.ÜYESİ HABİBE ÖZTÜRK	DİŞ HEKİMİ	ÇOMÜ	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ECZ. BEGÖM DERMENCI	ECZACI	SERBEST	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
AV. EMRAH COŞKUN	HUKUK	SERBEST	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ASLI AKGÖL	SİVİL ÜYE	ÇTSO	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanının Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Coşkun SILAN
İmza: