

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
ANDROJEN YÜKSEKLİĞİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİ
KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE SÜRÜCÜ

İSTANBUL - 2013

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
ANDROJEN YÜKSEKLİĞİ VE D VİTAMİNİ DÜZEYİ
KORELASYONU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MERVE SÜRÜCÜ

Tez Danışmanı
Uzm. Dr. İLKAY KARTAL

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Hastane eski başhekimimiz Sn. Prof. Dr. Ali Rıza Odabaş'a,

Asistanlık eğitimim sırasında bilgi ve deneyimleriyle yol gösterici olan, her zaman desteğini gördüğüm değerli hocam Sn. Prof. Dr. Aytekin Oğuz'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalanma olanağı bulduğum, değerli hocam Sn. Dr. Nail Bambul'a

Değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Hilmi Çifçi'ye, Sn. Doç. Dr. İlyas Tuncer'e, Sn. Dr. Yavuz Eryılmaz'a

Tez çalışmamda emeği geçen Sn. Dr. İlkey Karta'a

Rotasyonlarım sırasında tecrübelerinden faydalandığım Sn. Prof. Dr. Haluk Vahaboğlu'na, Sn. Doç. Dr. Nail Özgüneş'e, Sn. Doç. Dr. Erkan Ceylan'a,

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Desteğini her zaman yanımda hissettiğim sevgili eşime, değerli aileme ve aramıza yeni katılan canım kızım Yağmur'ya,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merve SÜRÜCÜ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi	3
2.1.2. İnsidansı	4
2.1.3. Tanı	4
2.1.4. Klinik ve Laboratuvar	6
2.1.5. Etiyopatogenez.....	9
2.1.6. Uzun Dönem Sağlık Riskleri	14
2.2. VİTAMİN D.....	17
2.2.1. Tanım ve Önemi	17
2.2.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması	18
2.2.3. D vitamini Fizyolojisi	20
2.2.4. Vitamin D Üretimini Etkileyen Faktörler	21
2.2.5. Vitamin D İhtiyaçları	23
2.2.6. D Vitamini – Hormonu Fonksiyonları	25
2.2.7. Polikistik Over Sendromu ve Vitamin D	31
3. MATERYAL VE METOD.....	32
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ.....	45
KAYNAKLAR	46
EKLER.....	62

KISALTMALAR

PKOS	: Polikistik over sendromu
DM	: Diabetes mellitus
KAH	: Koroner arter hastalığı
LH	: Lüteinizan hormon
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
TVUSG	: Transvajinal ultrasonografi
NIH	: National Institutes of Health
NICHD	: National Institute of Child Health and Human Development
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
AES	: Androgen Excess Study
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
GnRH	: Gonadotropin-releasing hormon
IGF	: Insulin benzeri büyüme faktörü
ACTH	: Adrenokortikotrop hormon
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
TGF	: Tümör Growth Faktör
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
WHO	: Dünya sağlık örgütü
VKİ	: Vucut kütle indeksi
IGFBP-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1
HOMA	: Homeostatik model değerlendirme
QUICKI	: Kantitatif insülin sensitivite indeksi
1,25(OH)2D	: 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol
25(OH)D	: 25 Hidroksi D vitamini, Kalsidiol
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
IGF-1	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör Kb
VDR	: Vitamin D reseptörü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı	7
Tablo 2: PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar	9
Tablo 3: Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu	24
Tablo 4: 1,25(OH) D vitaminin hedef hücreleri	26
Tablo 5: Polikistik over sendromlu hastalarda Vitamin D düzeyi ile diğer biyokimyasal parametreler (LDL, HDL, trigliserid, serbest testosteron, HOMA) arasındaki korelasyon	34
Tablo 6: Polikistik over sendromlu hastalarda HOMA ile diğer biyokimyasal parametreler (LDL, HDL, Trigliserid, serbest testosteron, vitamin D) arasındaki korelasyon	35
Tablo 7: Polikistik over sendromlu hastalardan vitamin D düzeyi <20 ng/mL ve ≥20 ng/mL olanların AKŞ, lipid profili, testosteron, HOMA düzeylerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 8: İnsulin direnci (HOMA≥2.7) olan ve olmayan PKOS'lu hastalarda vitamin D düzeyinin karşılatırılması	40

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

- Şekil 1:** D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması..... 18
- Şekil 2:** Polikistik over sendromlu hastalarda vitamin D ve serbest testosteron arasındaki korelasyon 35
- Şekil 3:** Polikistik over sendromlu hastalarda HOMA ve serbest testosteron arasındaki korelasyon 36
- Şekil 4:** Polikistik over sendromlu hastalarda HDL ve HOMA arasındaki korelasyon..... 37
- Şekil 5:** Polikistik over sendromlu hastalarda trigliserid ve HOMA arasındaki korelasyon..... 38
- Şekil 6:** PKOS'lu hastalarda insülin direnci olan ve olmayanların oranları 39

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), tipik olarak kendini kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile belli eden, en sık rastlanan endokrin bozukluklar arasında yer alan bir sendromdur. D vitamini klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve hormon olarak adlandırılmaktadır. D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri dışında birçok hastalıkta D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir. PKOS'lu 18-35 yaş arası bayanlarda vitamin D düzeyi ve infertilitede rol oynayan androjen (serbest testosteron) düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlanarak yapılan bu çalışmada, sonuçta negatif korelasyon çıkması durumunda vitamin D replasmanının gündeme gelebileceği düşünülmektedir.

Materyal ve Metod: Çalışmaya Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu tanısı konan 18 -35 yaş arası 57 kadın hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, vitamin D, serbest testosteron seviyeleri ve Homeostatic Model Assessment (HOMA) İndeksi dosyalarından kaydedildi. Hastaların serbest testosteron düzeylerinin, D vitamini düzeyleri ve Homeostatic Model Assessment indeksleri ile korelasyonu yapıldı. Hastalar D vitamini düzeylerine göre sınıflandırılarak gruplara ayrıldı; lipid profili, açlık kan şekeri ve serbest testosteron düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların D vitamini düzeyleri ile Homeostatic Model Assessment indekslerinin korelasyonu yapıldı.

Bulgular: D vitamini düzeyi ile serbest testosteron, HDL, Tg, LDL ve HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon bulunmadı. HOMA ile serbest testosteron ($p=0.03$, $r: 0.28$) ve trigliserid ($p= 0.025$, $r: 0.307$) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu. HOMA ile HDL arasında ise negatif korelasyon bulundu ($p= 0.009$, $r: -0.353$). Vitamin D <20 ng/mL olan hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), vitamin D ≥ 20 ng/mL olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p=0.03$ t testi). Vitamin D <20 ng/mL

ve ≥ 20 ng/mL olan iki grup arasında serbest testosteron, HDL, LDL, trigliserid, HOMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS'lu hastaların vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.40$).

Sonuç: Bu çalışma ile vitamin D eksikliği ile PKOS temel bulguları (hiperandrojenizm, insülin direnci, dislipidemi) arasında korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, hiperandrojenizm, vitamin D

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder characterized with chronic anovulation and hyperandrogenism. Vitamin D is synthesized in the body and therefore named as hormone. Apart from the effects of vitamin D in calcium homeostasis and bone metabolism, vitamin D deficiency has a role in many diseases. In this study conducted with female patients between 18-35 years of age with PCOS to identify a relationship between vitamin D levels and androgens (free testosterone) playing role in infertility, a result showing negative correlation would bring up an issue about vitamin D replacement.

Materials and Method: Fifty seven women between 18-35 years of age diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria were recruited. Fasting blood sugar, urea, creatinine, AST, ALT, LDL, cholesterol, HDL, cholesterol, triglyceride, vitamin D, free testosterone levels and Homeostatic Model Assessment (HOMA) Index were recorded from patient files. Correlation between free testosterone levels, vitamin D levels and HOMA index were performed. Patients were classified regarding to their vitamin D levels and their lipid profiles, fasting blood glucose and free testosterone levels were compared. Correlation between vitamin D levels and HOMA index were done.

Result: There is no significant correlation between vitamin D levels and triglyceride, LDL cholesterol and free testosterone, HDL cholesterol. Positive correlation between HOMA and free testosterone ($p=0.03$, $r: 0.28$) and triglyceride ($p= 0.025$, $r: 0.307$) were shown. There was a negative correlation between HOMA and HDL levels ($p= 0.009$, $r: -0.353$). Higher plasma fasting glucose levels were observed in patients with vitamin D <20 ng/mL than patients with > 20 ng/mL ($p=0.03$ student-t test). There was no significant difference between patients with vitamin D <20 ng/mL and > 20 ng/mL among free testosterone, HDL, LDL, triglyceride, HOMA levels. There was also no significant difference between vitamin D levels of PCOS patients with or without insulin resistance ($p=0.40$).

Discussion: With this study there was no correlation between vitamin D deficiency and PCOS basal manifestations (hyperandrogenism, insulin resistance, dyslipidemia).

Key words: Polycystic ovary syndrom, hyperandrogenism, vitamin D.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), tipik olarak kendini kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile belli eden, en sık rastlanan endokrin bozukluklar arasında yer alan bir sendromdur ve güçlü genetik komponenti mevcuttur. Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 18'i PKOS'tan yakınmaktadır (1). Normal kadınların %25 kadarında ultrasonografik olarak polikistik over bulguları görülmektedir (2). Polikistik over sendromu hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve glikoz intoleransı ile seyredildiği gibi uzun dönemde infertilite, rekürren spontan abortus, hiperlipidemi, Tip2 Diabetes Mellitus, hipertansiyon ve koroner ateroskleroz, endometriyum hiperplazisi ve endometriyum kanseri gibi durumlara neden olabilir (3-7). Polikistik over sendromlu kadınlarda, hiperandrojenizm ve obezite nedeni ile dislipidemi, disfibrinojenemi gelişebilir ve koroner arter hastalığı riski artar (5).

Vitamin D klasik vitaminlerden farklı olarak vücutta sentezlenmekte ve dolayısıyla hormon olarak da adlandırılmaktadır. Uzun yıllar D vitamininin kalsiyum homeostazı ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Ancak, son 20-25 yılda yapılan çalışmalar bize bu bilinen fonksiyonları dışında D vitamininin daha birçok fonksiyonu olduğunu göstermiştir. Bugün otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi ve kalp hastalıklarının oluşmasında D vitamini eksikliğinin rolü olduğu bilinmektedir (8-12).

Polikistik over sendromlu hastalarda vitamin D düzeyi ile ilgili yapılan çalışmalar vitamin D düzeyi ve metabolik risk faktörleri (insülin rezistansı, vücut

kitle indeksi, bel-kalça oranı, trigliseridler, total testosteron, DHEA-S) arasında negatif korelasyon, insülin duyarlılığı ile pozitif korelasyon olduğunu göstermektedir (13-15).

Vitamin D ve kalsiyum replasmanı verilen PKOS'lu infertil bayanlarda yapılan bir çalışmada ise kilo kaybı, folikül matürasyonu, menstrüel siklus ve hiperandrojenizmin iyileşmesinde tedavi sonrası olumlu etki gösterilmiştir (16). Bu çalışmalar PKOS'lu hastalarda vitamin D düşüklüğü ile infertilite arasında ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışmamızda PKOS'lu 18-35 yaş arası bayanlarda vitamin D düzeyi ve infertilitede rol oynayan androjen (serbest testosteron) düzeyi arasında ilişki olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı. Negatif bir korelasyon varlığı durumunda tedavi amacıyla vitamin D replasmanının gündeme gelebileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2.1.1. Tanımı ve Tarihçesi

Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal 1935 yılında kadınlarda anovulasyon ile ilişkili bir sendrom tanımlamışlardır. Bu sendrom; dördü obez, amenoreik, hirsutik ve büyük polikistik görünümde overleri olan yedi kadında tanımlanmıştır. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein- Leventhal Sendromu demişlerdir. Bu hastaların over dokularının $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 'ü kadarlık kısmına kama rezeksiyon yapıp, tümünde menstruel siklusun normale döndüğünü, ikisinde de gebelik sağlandığını belirtmişlerdir (17). 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worchester bu tanımlanan hasta grubunda idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu saptamışlar ve sonraki yıllarda yüksek LH ve testosteron düzeyleri tanıda kullanılmaya başlanmıştır. Yen; 1980'de polikistik over (PKO) olan hastalarda gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu tespit etmiştir. Serum LH/FSH (folikül stimüle edici hormon) oranının LH lehine bozulması 1980'li yıllarda tanıda yer almıştır. Fox ve Robinson'un yaptıkları çalışmalar sonunda LH/FSH oranı yerine serum düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır. Saurberi ve Cooperberg tarafından 1981'de ilk kez ultrasonografi (USG) ile 'polikistik over görünümü' tariflenmiştir. Daha sonra transvajinal ultrasonografinin (TVUSG) kullanımı ile değerlendirme yapmanın daha üstün olduğu ileri sürülmüştür (18).

2.1.2. İnsidansı

Reproduktif çağdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopati olan bu hastalık overyen hiperandrojenemi olarak da anılan bir sendromdur. Heterojen bir hasta grubunu kapsamaktadır. Heterojenite; klinik prezentasyon, serum androjen düzeyleri ve overyen morfolojide ortaya çıkabilir. Prevalansı, farklı tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte, genel olarak % 6-8 civarındadır (18).

2.1.3. Tanı

PKOS tanı kriterlerinin belirlenmesi pek çok araştırmacının ilgi odağı olmuştur. Bunlardan biri “National Institutes of Health, (NIH)” 1990 kriterleridir (19).

“National Institutes of Health” (NIH) 1990 kriterleri:

- 1) hiperandrojenizm ve/ veya hiperandrojenemi,
- 2) oligo veya anovulasyon,
- 3) ilgili hastalıkların uzaklaştırılması

Yukarıda belirtilen “National Institutes of Health, (NIH)” kriterleri daha sonra modifiye edilmiş ve aşağıdaki şekilde düzenlenmiştir (20).

Modifiye NIH ve “National Institute of Child Health and Human Development” (NICHD) 1990 kriterleri (20):

- 1) Androjen fazlalığı. Klinik (örneğin hirsutizm) ve/ veya biyoşimik hiperandrojenizm (örneğin yüksek total veya serbest testosteron düzeyleri)
- 2) Over disfonksiyonu (Oligoanovulasyon ve/ veya polikistik over morfolojisi)
- 3) Diğer androjen fazlalığı veya ovulatuvar hastalıkların tanıdan uzaklaştırılması (21 hidroksilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi hastalıklar dahil olmak üzere, fakat bunların dışındaki diğer akla gelen nedenler de tanıdan uzaklaştırılmalıdır).

Polikistik over sendromu tanısı için, ayrıca “European Society for Human Reproduction and Embryology” (ESHRE) ve “American Society for Reproductive Medicine” (ASRM) tarafından Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmüştür (21).

ESHRE/ ASRM Rotterdam 2003 kriterleri:

Ayrııcı tanıya giren diğer hastalıkların olmadığı kanıtlandıktan sonra aşağıdaki kriterlerden ikisi olmalı:

- 1) Oligo veya anovulasyon,
- 2) Hiperandrojenizmin klinik ve/ veya biyöşimik bulguları,
- 3) Polikistik overler.

Rotterdam kriterleri iki PKOS fenotipi tanımlamaktadır:

- 1) Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/ veya laboratuvar bulguları mevcut, fakat ovulatuvar disfonksiyon yok.
- 2) Polikistik overler ve ovulatuvar disfonksiyonu mevcut, fakat hiperandrojenizm bulguları yok.

Lobo ve arkadaşlarına göre üç tip PKOS mevcuttur:

- 1) Hiperandrojenizm ile birlikte kronik anovulasyon,
- 2) Polikistik overler ile birlikte androjen fazlalığının klinik ve/ veya laboratuvar bulguları, fakat ovulatuvar disfonksiyon yok ve ovulatuvar sikluslar var.
- 3) Polikistik overler ve kronik anovulasyon mevcut, fakat hiperandrojenemi ve/ veya hirsutizm yok (yani androjen fazlalığı bulguları yok) (22).

Polikistik over sendromu tanısı için “Androgen Excess Study, AES”de daha çok androjen fazlalığının çeşitli yönleri üzerinde durularak kriterler ileri sürülmüştür (23). Balen ve Michelmore (20), ultrasonografide izole polikistik over bulguları gösteren fakat PKOS’un diğer klinik veya biyöşimik özelliklerini göstermeyen ve anovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperinsülinemili hastalardan farklı bir grubu tanımlamışlardır.

“Androgen Excess Study, AES” kriterleri; 2006 (23)

- 1) Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm ve
- 2) Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve/veya polikistik overler ve

3) Diğer androjen aşırılığı veya benzeri hastalıkların uzaklaştırılması*

* 21 hidrosilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi uzaklaştırılmalıdır.

2.1.4. Klinik ve Laboratuvar

Polikistik over sendromu genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (Tablo 1). Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede nadiren virilizasyon bulguları, akantozis nigrikans saptanabilir. PKOS'lu olgularda % 20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (24).

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menseslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az menses görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (25).

Düzensiz uterin kanamanın nedeni sürekli anovulasyona bağlı östrojen miktarının artması ve östrojenin progesteron ile karşılanmamasıdır. Yüksek ve sabit östrojen düzeyleri endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına neden olur, progesteron olmadığı için de endometrium stromal desteği sağlanamaz, kanamaya meyilli bir endometrium tabakası meydana gelir.

Polikistik over sendromunda en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (26). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru ≥ 6 hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması

şart değildir. Ayrıca, etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (27,28).

Polikistik over sendromunda obezite görülme sıklığı % 40-60 olarak bildirilmektedir (25). Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir (29). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (30). Ayrıca akantozis nigrikans denilen cilt lezyonları görülebilir. Bunlar meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz lezyonlardır (31).

İnfertilite nedeni ile başvuran anovulatuvar kadınların % 75'i PKOS tanılıdır. (32). Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır (33) % 20 hasta ise asemptomatiktir.

Tablo 1: PKOS'un belirti ve bulgularının görülme sıklığı (25)

Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları	Sıklığı
Hirsutizm	% 60-90
Oligomenore	% 50-90
İnfertilite	% 55-75
Polikistik over	% 50-75
Obezite	% 40-60
Amenore	% 25-50
Disfonksiyonel uterus kanaması	% 30
Akne	% 25
Normal menstrüel patern	% 22

Klinik bulguların PKOS düşündürdüğü olgularda tanı biyokimyasal ve ultrasonografik bulgularla desteklenebilir. Hastaların laboratuvar incelemesinde over ve adrenal kökenli androjenik hormonlarda artışla karakterize hiperandrojenemi gözlenir. Ayrıca, LH düzeylerinde ve LH/FSH oranında artış olabilir. Yaklaşık % 25-60 olguda hiperinsülinemi ve insülin direnci saptanabilir (34,35).

Polikistik over sendromlu hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır (21). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over değerlendirmesinde folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca multifoliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye yada ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna bağlı olarak gelişebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da % 20'lere varan oranlarda bulunabilir (36).

Polikistik over sendrom tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir (Tablo 2). Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik değişikliklere yol açabilir (androjenler, progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi). Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda düşünülmelidir; hızlı gelişen hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etioloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun >200 ng/dL, dihidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS)'nin >7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir. Geç başlangıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17(OH)progesteron düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını koydurur. Cushing sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir. Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. Polikistik over sendromunda % 30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilir, ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar (37).

Tablo 2: PKOS ile ayırıcı tanıya giren hastalıklar

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

2.1.5. Etiyopatogenez

Etiyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

Gonadotropin sekresyon defektleri:

Polikistik over sendromunda hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (38). Polikistik over sendromlu hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (39).

Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılammakla beraber kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (40,41).

Steroidogenez değişiklikleri:

Polikistik over sendromunda over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler ki bu da follikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17(OH)Progesteron saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (42). Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (43).

İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. Polikistik oversendromlu hastaların % 20-50'sinde artmış DHEAS ve 11β(OH)androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (44). Ancak ACTH seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ye yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'da DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (45). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin salınım ve etki bozuklukları:

İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (34). Polikistik over sendromunda insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metotları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (46). Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir (47). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen

fazlalığı PKOS'da görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (47,48). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (46).

Polikistik over sendromunda insülin direnci ve hiperinsülinemi overde androjen sentezini artırıp, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayla serbest testesteron düzeyini artırmaktadır. İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal iken, insülin-aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (47).

Genetik temeli:

Polikistik over sendromu (PKOS) patogenezinde, genetik faktörlerin önemli bir rol üstlenmiş oldukları konusunda kuşku olmamakla birlikte, kalıtımın yapısının tam olarak bilinmemesi ve ilgili çalışmalarda bir takım güçlüklerle karşılaşılması kesin sonuçlara ulaşılmasını engellemektedir. Polikistik over sendrom genetiğine ilişkin çalışmalarda ortaya çıkan sorunlara örnek olarak, primer etiyolojinin yeterince açık olmaması, fenotip tanımlarının yetersizliği, çalışma gruplarının heterojen olması ve çok sayıda aday genin varlığı sayılabilir (49,50). Polikistik over sendrom, çok sayıda farklı gen ile çevresel faktörlerin etkileşiminin sonucu olan bir bozukluk gibi görünmektedir. Literatürde genellikle ailesel yığılım, erkek fenotip, ikiz çalışmaları ve çevresel faktörler üzerinde durulduğu görülmektedir (50,51).

1.Ailesel Yığılım:

Polikistik over sendromlu olguların aile bireylerinde tip 2 diyabet gelişme sıklığının toplum ortalamalarına göre yüksek olduğu bildirilmektedir (52,53). Yılmaz ve arkadaşları, PKOS'lu erişkin kadınların anne ve babalarında bozulmuş glikoz toleransı sıklığını sırasıyla % 40 ve % 52 olarak bildirmişlerdir (54).

Bir başka araştırmada, PKOS'lu olguların ailelerinde tip 2 diyabet sıklığı 1.2 kat yüksek bulunmuştur (55). Polikistik over sendromlu 18 beyaz kadın ve kontrol grubu kadınlar arasında yapılan bir çalışmada ise, PKOS'lu hasta ve birinci derece yakınları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PKO ve oligomenorenin artmış insidansı gösterilmiştir. Yapılan anketlerde bu ailelerde erkek bireylerde erken yaşta kelliğe

giden saç dökülmesi de bildirilmiştir. Ayrıca, çalışmada kalıtım şeklinin otozomal dominant olduğu da vurgulanmıştır (50).

Hasta bireylerin ailelerinde hiperandrojenemiye ek olarak, insülin direnci prevalansı bildirilmiştir. Türk popülasyonunda, Yıldız ve arkadaşları, 52 PKOS hastası ve bu hastaların 102 akrabası üzerinde çalışmışlardır. Araştırmacılar, cinsiyet, yaş, pre veya postmenapozal durum gibi ölçütlere göre oluşturulmuş kontrol grupları ile PKOS'lu hastaların akrabalarını karşılaştırmışlar ve PKOS hastalarının anneleri, kız kardeşleri ve erkek kardeşlerinde insülin direncinin ve karbonhidrat metabolizma bozukluklarının daha sık olduğunu, ayrıca PKOS'lu kadınların anne ve kızkardeşlerinde serum androjen hormon düzeyinde artış bulunduğunu bildirmişlerdir (56).

Bir başka çalışmada da, PKOS'lu bireylerin kızkardeşlerinde, hiperandrojenemi varlığı ve artmış LH değerleri bulunduğu gösterilmiştir. Bu şekilde biyokimyasal anomalilerin PKOS'lu olguların yakınlarında bulunması PKOS'un genetik temelinde ailesel yığılımın varlığını önermiştir (57). PKO görünümü ve erkek tarzı erken saç dökülmesinin kalıtım şekli PKOS ailelerinde otozomal dominant kalıtım şekli ile uyumludur. Bu duruma aynı gen yol açıyor olabilir. Polikistik over sendromolmayan kadınların ailelerinde bu tür bir genetik etki yoktur (58).

2.Erkek Fenotipi:

Polikistik over sendromlu olguların ailelerine ilişkin kesin olarak tanımlanmış erkek fenotipinin bulunmayışı, PKOS'un genetik orijini konusundaki çalışmalardaki ilerleyişi sınırlandırmıştır. İlk çalışmalarda, erkekte erken saç dökülmesi PKOS'un erkekteki karşılığı olarak önerilmişse de, bu evrensel olarak doğrulanamamıştır. Daha yakın zamanlarda, PKOS'lu hastaların erkek kardeşlerinde artmış serum DHEAS düzeyi ve PKOS'lu kadınların babalarında ve erkek kardeşlerinde insülin direnci erkek fenotipi olarak önerilmiştir. Erkek PKOS akrabaları ve kontrol grubu arasında serum DHEAS düzeyleri ve insülin direnci indeksleri bakımından ciddi miktarda örtüşme bulunmuştur. Bu anomalinin PKOS'lu olguların erkek yakınlarındaki belirleyicisi olarak kabul edilebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır (59-62).

3. İkiz Çalışmaları:

Polikistik over sendromunun kalıtsallığına ilişkin araştırmalarda, ikiz çalışmalarına da yer verilmiştir. Çift yumurta ikizleri, tıpkı normal kardeşler gibi, genlerin % 50'sini paylaşırlarken, tek yumurta ikizleri tüm genlerini paylaşırlar. Tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine kıyasla, daha sıklıkla PKOS görünüyor olması, genetik etkiye işaret etmektedir. İkiz çalışmalarının verileri, fenotipik değişkenlikte genetik etkileri ve çevresel etkileri birbirinden ayırt etmeye de yarar.

Genetik etkiler, çift yumurta ikizleri ve normal kardeşlere kıyasla tek yumurta ikizlerinde daha yoğun görülür. Çevresel etkiler de, bireylere özgü olabileceği gibi aile üyeleri tarafından paylaşılıyor da olabilir (63,64). İkiz kardeşlerde PKOS ile ilgili olarak oldukça az veri bulunmaktadır. Jahanfar ve ekibi 11'i USG yönünden PKO taşımayan 19 monozygotik ve 15 dizigotik olmak üzere 34 ikiz kardeş üzerinde çalışmışlardır. Çalışma sonucuna göre yüksek insülin düzeyleri, serum androstenoidol glukuronad ve vücut kitle indeksinin genetik faktörlerden etkilenmiş olduğunu öne sürmüşlerdir. Daha ileri çalışmalarda, dolaşımda normal ile uyumsuz lipid profilleri de gösterilmiştir. Bu durumun sadece PKO ile uyumlu ikizlerde söz konusu olduğu bildirilmiştir. Bu veriler, PKOS'a eşlik eden metabolik anomaliler için genetik bileşenlerin varlığına işaret etmektedir. Fakat, içinde çevresel faktörlerin de ciddi rol oynadığı poligenik etiyoloji önerilmektedir (64).

4.Çevresel Faktörler:

Polikistik over sendromunda ailesel yığılım genetik orijine işaret etmekte, ancak aile içindeki bireylerde bu sendromun varlığının çevresel faktörlerle de geliştiği kabul edilmektedir (65). PKOS'un klinik varlığında ortaya çıkan etnik farklılıkların beslenme alışkanlığı, egzersiz sıklığı ve yaşam tarzı gibi çevresel faktörlerle bağlantılı olabileceği ileri sürülmüştür. Beslenme sırasında alınan doymamış yağ asidi zincirlerinin poli veya mono olması bile, sendromun metabolik ortaya çıkışını etkileyebildiği bildirilmiştir. Bu yüzden PKOS'un gelişimini etkileyen çevresel faktörlerdeki farklılıklar nedeni ile bu sendromun gelişimine katkıda bulunan genler de çalışılan popülasyona bağlı olarak değişebilmektedir (50,66,67).

2.1.6. Uzun Dönem Sağlık Riskleri

a. Glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet:

Polikistik over sendromlu hastalar diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır. Yaş, BKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarda diyabet öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (68). PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (56). PKOS'de tanı almamış diyabet sıklığı %10'dur (68). Bu nedenlerle PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PKOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PKOS'da glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metot oral glukoz tolerans testidir (69).

Yıldız ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, PKOS hastalarının yanında, anne, baba, kız kardeş ve erkek kardeş olmak üzere tüm birinci dereceden yakınların da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (46).

b. Hiperlipidemi ve Kardiyovasküler Hastalık:

İnsülin rezistansının tipik lipid bulgusu olan yüksek serum trigliserid seviyeleri ve LDL (düşük dansiteli lipoprotein) / HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) oranında artış gözlenmektedir. Obez olmayan olgularda dahi HDL ve HDL-2'nin düştüğü saptanmıştır. Obezite, DM, HT ve dislipidemi varlığının yarattığı kardiyovasküler hastalık risk artışı ötesinde, uygun referans popülasyon ile karşılaştırıldıklarında anlamlı farklar bulunmamıştır. Ancak karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları araştırıldığında, yaşlılarına göre daha erken ateroskleroz geliştirdikleri düşünülmektedir (56,68,70).

c. Jinekolojik Maligniteler:

Kronik anovulasyona ve karşılanmamış östrojene maruziyete bağlı endometriyal hiperplazi ve endometrium kanseri uzun zaman önce fark edilmiştir. Şimdilerde ise meme kanseri riskinin de arttığı yönünde şüpheler oluşmuştur. Sendromun multifaktöryel oluşu ve heterojen prezentasyonu, hiperinsülinemi, growth faktörlerin kan düzeylerinin artışı, obezite, genetik yatkınlık gibi, kanser

gelişiminde belirgin risk oluşturan mekanizmanın ortaya konulmasını güçleştirmektedir.

• **Endometrium kanseri:**

Kadın genital kanserleri içerisinde ikinci sıklıkta görülmekte ve hastaların % 5-30'u 50 yaş, % 4'ü 40 yaş altında tanı almaktadır. Endometrium kanseri gelişiminde; obezite, uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet, nulliparite, HT, Tip 2 DM ve infertilitenin rol oynadığı bilinmektedir ki; bu durumlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilidir.

Polikistik over sendrom ve endometrium adenokanseri ilişkisi uzun zamandır araştırılmaktadır. PKOS'da; endometriumdaki androjen reseptörleri ve reseptör koaktivatörleri aşırı eksprese, integrin ve glikodelin gibi implantasyonda rol oynayan endometriyal reseptivite biyomarkerlarının seviyeleri düşüktür. Hiperinsülinemi; normal endometriyal stromal diferansiyasyonu yani desidualizasyonu inhibe etmektedir. Progesteronla karşılanmamış östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF-1 ve androjenlerin dolaşımdaki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve endometrium kanseri olarak karşımıza çıkmaktadır (71)

Endometriumun karşılanmamış östrojene maruz kalmasının endometrium kanseri gelişiminde rol oynayabileceği düşüncesi ilk olarak 1947'de ortaya atılmış, bunu, anovulatuvar kadınlarda endometrium kanseri insidansının yüksek olduğunu bildiren çalışmalar takip etmiştir. 1950'li ve 60'lı yıllarda erken menarş, geç menopoz, nulliparite ve infertilitenin riskleri ortaya konulmuş, 70'lerden itibaren anovulasyonun önemli bir sebebi olan PKOS'nun endometrium kanseri ile ilişkisini araştıran çalışmalar artmıştır (72).

Daha sonra seks hormonları ile genital kanserler arasındaki ilişki dikkati çekmiştir. Östrojenin mitotik aktivitesinin bilinmesine rağmen, insanlar üzerindeki karsinogenik aktivitesini gösteren bir kanıt bulunamamıştır.

Daha sonra yapılan çalışmalarda; uterusu östrojenle stimüle olan IGF-1 gen ekspresyonu gösterilmiş, GF'lerin selüler otonomiye artırdıkları, damar kemotaksisine eğilim yarattıkları bildirilmiştir. Yağ dokusu ve stromal over

hücrelerinin IGF-1, TGF, TNF gibi faktörlerin üretiminde yer aldıkları; obezite ve anovulasyon durumlarında, PKOS'da olduğu gibi, bu faktörlerin konsantrasyonlarının yüksek seyrettiği; bu yüksekliğin tümörögenезisi tetiklediği öne sürülmüştür (73,74).

Bir çalışmada; kronik anovulatuvar kadınlardan, patolojik, makroskopik ya da klinik olarak Stein-Leventhal Sendromu özellikleri göstermekte olanlar arasında endometrium kanseri rölatif riski; 3.1 bulunmuştur (75,76).

Sonuç olarak; oligo-amenore nedeniyle başvuran kadınlarda endometriyal hiperplazi gelişimini engellemek amacıyla; suni sıkluslarla çekilme kanaması sağlanmalı, en azından üç ayda bir endometrium dökülmelidir. Oligo-amenore şikayeti olup siklik hormon tedavisini reddeden hastalarda ise; menstruel öyküye göre her 6-12 ayda bir endometriyal kalınlık ve morfoloji değerlendirilmesi için USG yapılmalıdır. 10 mm'nin üzerinde ölçülmesi durumunda; progesteron ile endometriyal dökülme sağlanmalı, kanama olmaması durumunda USG tekrarı ile endometriyal biopsi yapılmalıdır (75-77).

• Meme Kanseri:

Meme kanserinde patogeneğinde PKOS'un da özellikleri arasında yer alan obezite, hiperandrojenizm ve infertilite durumlar mevcuttur. Ancak PKOS ile meme kanseri ilişkisini araştıran çalışmalar belirgin bir risk artışı saptayamamışlardır (78).

• Over Kanseri:

İnfertil kadınlarda, over kanseri riski artışının, ovulasyon indüksiyonuna bağlı olduğu düşüncesi yerini, bu risk artışının nulliparite, erken menarş, geç menopoz durumlarından ileri geldiği görüşüne bırakmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunun riski artırdığı görüşü henüz kanıtlanamamıştır. PKOS ve over kanseri arasında ilişki olup olmadığını araştıran çok az sayıda çalışma vardır ve olanlar çelişkili sonuçlar içeren, çalışma dizaynlarında jeneralizasyon problemi olan çalışmalardır (79).

2.2. VİTAMİN D

2.2.1. Tanım ve Önemi

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasızdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilmeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri de D vitamini'dir.

D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönmektedir. Ayrıca D vitamini aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir.

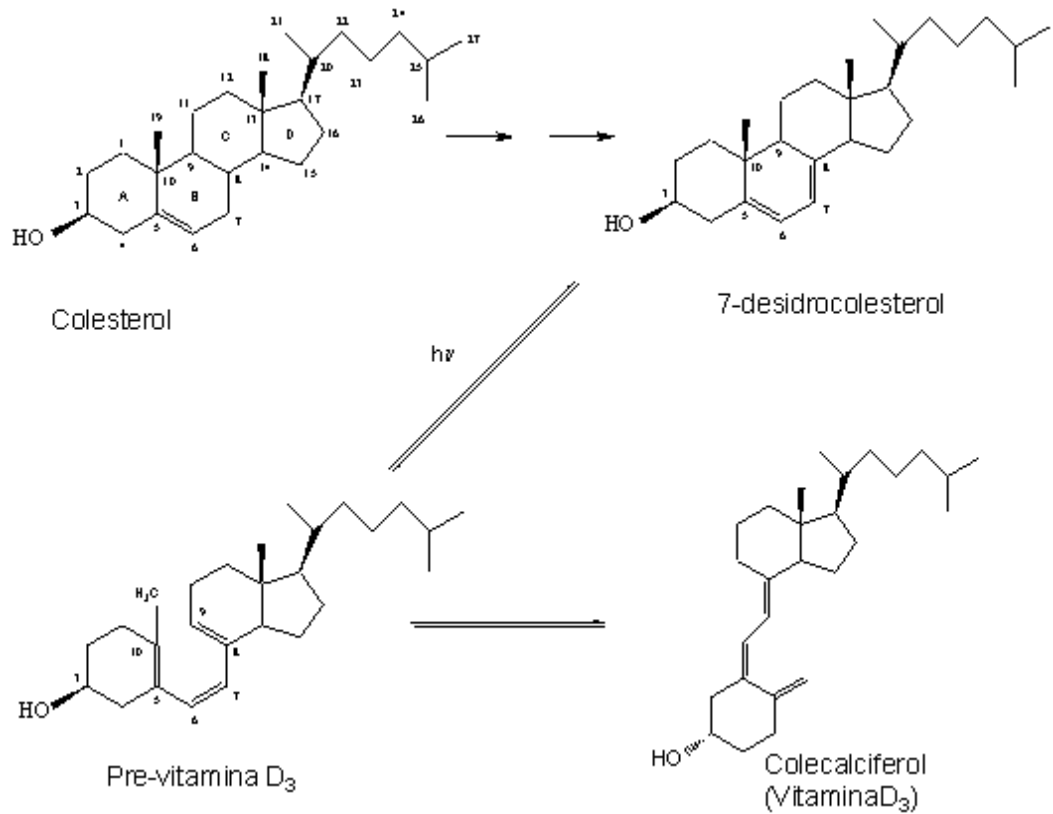
Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada diyetdeki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (80). 1923'de Goldblatt ve Soames, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (81). Hess ve arkadaşları ise sıçanlarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (82). 1930'da Windous ve arkadaşları Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3'e dönüştüğünü saptamışlardır (83).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (84). D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır ve presipite eder ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (85).

D vitamini hormonu sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıklarının önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (85).

2.2.2. D vitamini Sentez ve Metabolizması

Vitamin D; dört halkadan oluşup B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen ergokalsiferol [D2 vitamini; 25(OH)D2] ve hayvansal kökenli deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol(7DHC) türeyen kolekalsiferoldür [D3 vitamini; 25(OH)D3]. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (Şekil 1). Bitkisel kökenli D2 vitamini (ergokalsiferol) morötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (86,87).



Şekil 1: D vitamininin yapısı ve karbon moleküllerinin numaralandırılması (87)

İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315 nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (87,88).

Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-dehidrokolesterole (7-DHK) çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif pro D3 vitamini (7-DHC) pre D3 vitaminine dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D3 vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globülin olan DBP' ye (D vitamini Bağlayıcı Protein) bağlanarak karaciğere taşınır (87,88).

Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, previtamin D3 alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamini toksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir (85,87).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir ve emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (89).

Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamini 25-hydroxylase enzimi (25-OHase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyonu ürün feedback mekanizması ile düzenlenir. 25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (89).

Kalsidiol, DBP(D Vitamini Bağlayıcı Protein)'nine bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tubuler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1 α hydroxylase [1α -OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)₂D] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor

homeostazında sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D₃ vitamini dir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (85).

Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D₃ yapım yeridir (11,81). 1 α hidroksilaz enziminin en önemli regülatörü paratiroid hormonudur. Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25(OH)₂D₃ vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni, 12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1”den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)₂D₃ vitamini günde 1 μ g kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (87,88).

2.2.3. D vitamini Fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)₂D₃, D vitamininin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenmemiştir. 1,25(OH)₂D₃ vitamini, DBP (D vitamini bağlayıcı Protein)’ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır. Plazma DBP miktarı, sirkülasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP’ nin %5’i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır. 25(OH)D veya 1,25(OH)₂D₃ vitamini total miktarının yalnız %1’inin dolaşımda serbest bulunması, D vitaminin intoksikasyonuna karşı önemli bir koruyucu mekanizmadır (88).

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan Vitamin D Reseptörleri (VDR) aracılığıyla göstermektedir. VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR’lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. 12q13-14 kromozomunda lokalize insan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD’luk bir proteindir. VDR’leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)₂D₃ üreten yerlerdir (90). D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile

ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere D vitamini yanıt elementleri (VDYE) denir. VDYE'ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretilir (88,90).

1,25(OH)2D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır: Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (88).

2.2.4. Vitamin D Üretimini Etkileyen Faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar, ancak endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2 D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (88).

Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak; enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoler ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (86,91,92).

Güneş Zirve Açısı (GZA, Solar Zenith Angle-SZA): Güneş ışınlarının yer yüzeyine geliş açısıdır ki dünyanın güneş ve kendi etrafında dönmesine bağlı olarak güneş ışınları ile yer yüzünün pozisyon değiştirmesi sonucu oluşmaktadır. Güneş gökte en yüksek noktada olduğunda GZA en düşük açı olup, güneş ışınları en kısa yoldan yeryüzüne ulaşarak, tüm ışın enerjisi küçük bir alana düşmektedir. Ancak güneş batış veya doğuş pozisyonunda olduğunda ışınlar daha uzun yoldan geçerek mor ötesi ışınların enerjisi yeryüzünde daha geniş bir alana yayılmaktadır. Dar GZA'sı yazın, öğlen vakti ve ekvatora yakın enlemde bulunurken, geniş GZA ise

kışın, erken öğleden evvel, geç öğleden sonra ve yüksek enlemlerde bulunmaktadır. (92).

Enlem ile mevsimsel değişiklikler: D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamin sentezlenmektedir (92).

Atmosferin özellikleri: Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunmaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunmaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (92).

Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği: Büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupada endüstri devrimi döneminde raşitizmin %80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir (92,93).

Melanin: Cildimizde bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı artıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir.

Yaşlanma: Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (94,95).

Güneş gören cilt alanı: Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (96).

Güneş koruyucular: UVB ve son zamanlarda UVA (321-400nm) ışınlarını absorbe etmek için üretilen bu ürünler aynı zamanda cildin D vitamin yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak

istiyorsak, kısa süreli olarak ve güneş koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (92,97,98).

Obezite: Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamini olduğu bildirilmektedir (99,100).

2.2.5. Vitamin D İhtiyaçları

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamini üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır.(101-103).

Amerika Birleşik Devletleri'nde yenidoğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 IU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 IU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetişkinlere 600 IU/gün D vitamini önerilmektedir (104). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yaş üzeri kadın ve erkeklerde 800 IU/gün D vitamini desteği öneriyor (105).

Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır. D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamini ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamini miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksiteyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 IU ile 4000 IU gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (106).

Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamini ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir. Gebeliğin son trimesterinde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan ve

almayan gebeler arasında, almayan gebelerden doğan bebeklerde intrauterin büyüme geriliği daha fazla olduğu, bebekler bir yaşında görüldüğünde, daha az kilo aldıkları ve büyüme hızının daha düşük olduğunu bildirilmektedir (107). Hollis BW ve Wagner CL. Emziren annelere 2000 ve 4000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütü alan bebeklerin D vitamin ihtiyaçlarının karşılanacağını ve süt çocuklarının D vitamin değerlerinin olumlu etkilendiğini bildirmektedirler (108).

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır: 1,25(OH)2D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (1). Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH)D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2D vitamin değerleri etkilenmemektedir (112).

Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin; <20 ng/mL olması eksiklik, 20-32 ng/mL olması yetersizlik, 32-100 ng/mL arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (112). Ancak bazı otörler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/mL eksiklik, 21-29 ng/mL arası yetersizlik, >30ng/mL normal olarak kabul etmektedir (103).

Tablo 3: Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu (103).

25(OH)D Vitamini (ng/mL)	25(OH)D Vitamini (nmol/L)	Yorum
<20	<50	Eksiklik
20-32	50-80	Yetersizlik
32-100	80-250	Yeterlilik
54-90	135-225	Güneşli ortamda bulunan kişilerdeki değerler
>100	>250	Fazlalık
>150	>325	Zehirlenme

D vitamini ihtiyacı ve optimal serum 25(OH)D değerlerinin ne olması gerektiği bugün cevap arayan sorulardır. Değişik nedenlerden dolayı güneş ışınlarından yararlanılmadığında, diyet ile destek yapılmalıdır. Güneş ışınlarıyla gerçekleşen D vitamin yapımı, birçok faktörden etkilendiğinden her toplum ve kişi için farklı değerlerde oral D vitamin desteğine ihtiyaç vardır.

2.2.6. D Vitamini – Hormonu Fonksiyonları

a) Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

D vitamini, kalsiyum değerlerini normal sınırlarda tutmak için bağırsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder:

a1) Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır.

a2) 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matür osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK (reseptör activator nucleus factor- K_b) ligandının üretimini uyarır. RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır.

a3) 1,25(OH)₂ D vitamininin renal kalsiyum ve fosfor tutulumundaki rolü halen belli değildir (88,90).

b) Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, birçok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp

hastalıkları, osteoporoz, enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (85,110-112).

Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en önemli buluşlardan birisidir (113). Tablo 4’de D vitamininin hedef olabileceği dokular görülmektedir.

Tablo 4: 1,25(OH) D vitamininin hedef hücreleri (113)

Kanıtlanmış	Varsayılan
Enterosit(bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
Distal renal tubulus	Hipofiz hücreleri
Paratiroid hücreler	Over hücreleri
Ciltteki keratinositler	Plasenta
Promiyelosit, Monosit	Beyin (hipotalamus)
Lenfosit	Epididimis
Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
Shell gland	Aortik endotelial hücreler
Tavuk korioalantoid membranı	Ciltfibroblastları

b1) Diyabet:

D vitamini reseptörleri (VDR), aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (114,115). Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (116).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)₂D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (113,117). 1,25(OH)₂D vitamininin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem insülitisi hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)₂D vitamini ile tedavi edilenlerde insülitis sıklığının %80’den %50’ye, diyabet sıklığının ise %56’dan %8’e indiği bildirilmiştir (117,118).

Hypponen ve ark, bir yaşımdan itibaren 2000 IU/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (119). Fuller ve ark, D vitamini desteği almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (120).

Hayvan modellerinde 1,25(OH)2D vitamini eksikliğinin pankreatik insülin sentez ve sekresyonunu etkilediği gösterilmiştir (121).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin direnci üzerine yaralı etkileri vardır (122). Pittas A. ve ark, 20 yıl takip edilen 83,779 yetişkin kadından 4843’de diyabet olgusunun geliştiğini saptamışlar. Daha yüksek değerlerde D vitamin ve Ca alan yetişkinler, daha düşük değerlerde D vitamin ve Ca alanlara göre, tip 2 diyabet gelişme riskinin %13 oranında daha az olduğu bildirilmektedirler. Burada D vitamini hangi mekanizma ile diyabet riskini artırdığı açık değildir. Ancak burada pankreas beta hücrelerin bozukluğu ile D vitamin arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (123).

Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Bangladeş’te yapılan bir çalışmada, VDR Tag1 polimorfizmi insülin salınımı ile ilişkili bulunmuştur (124). Amerikalı beyazlarda ise, VDR Apa1 polimorfizmi insülin direnci ve glukoz intoleransında suçlanmıştır (125).

b2) Kanseri:

Laboratuar, deneysel ve epidemiyolojik çalışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere yirmiye yakın kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (126).

b3) Enfeksiyon hastalıkları:

Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda D vitamin değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamin eksikliğinin tüberküloz enfeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (127,128).

Bunun yanında viral gribal enfeksiyon sıklığıının D vitamin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal enfeksiyonların arttığı bildirilmektedir (129).

Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda %80 oranında D vitamini eksikliği olduğu bildirilirken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu görülmüştür (130,131).

b4) Beyin gelişimi:

Eyles ve ark, annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır (132). D vitamin eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir.

Yetersiz D vitamini desteği gören erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Yazın doğan hastalarda şizofreninin daha sık olduğu bunun da annenin güneş görmemesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca temmuz-ağustos aylarında doğanlarda öğrenme güçlüğü'nün daha fazla olduğu görülmüştür (133,134).

b6) Transplantasyon:

Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir. Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (135).

b7) Kronik böbrek hastalığı:

Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır. 1,25(OH)2D vitamini PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25(OH)2D vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek hastalarında D vitamin yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir. Burada paratiroid bezin hücre proliferasyonu VDR aracılığıyla meydana gelir. Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (136).

b8) Psöriazis:

1,25(OH)2D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder. Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan “ calsipotriol ” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır.

b9) Raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi:

D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır. İskelet kaslarında 1,25(OH)2D vitamin için reseptörler bulunmaktadır. D vitamin eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 oranında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (111).

b10) İmmun fonksiyonları ve otoimmün hastalıklar :

D vitamininin bilinen klasik fonksiyonu, kalsiyum homeostazını ve bunun sonucu olarak da kemik formasyonunu sağlamaktır. Ancak daha az bilinen bir fonksiyonu ise immün sistem üzerine etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde D vitamin reseptörlerinin (VDR) tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (137,138).

Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği ilk defa Manolages ve ark. tarafınca gösterilmiştir (139). T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (136). Th1 hücreler hücre sel bağışık yanıtta esastır, tümör ve intrasellüler patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler interferon-gama (INF- γ), interlökin-2 (IL-2) ve Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- α) sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri vücudun kendi proteinlerine karşı yönelirler. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları Th1 hücreleri aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar, interlökin-4 (IL-4) ve

interlökin-5 (IL-5) sekrete ederler. Ekstrasellüler patojenlere (bakteri ve parazitlerle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (140).

Th1 ve Th2 hücreler 1,25(OH)2D vitamininin direkt hedefleridir. Sessiz CD4+T hücreler D vitamin reseptörü (VDR) eksprese ederler ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)2D vitamini artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini artırır (141). İn vivo ortamda D vitamininin otoimmün hastalıkları baskılamasındaki rolünün IL-2 (142) ve IL-4 (143) sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir.

D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immunglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir. Abe ve ark.(138) ile Tanaka ve ark. (144) D vitamininin promiyelositlerin proliferasyonunu baskıladığını ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olduğunu göstermişlerdir.

1993'da S. Yang ve ark, yüksek doz D vitamininin immunsupresif etkisinin olduğunu saptamışlar. D vitaminin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olasılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuar basak hastalığının (İBH) tedavi ve korunmasında D vitamininin etkileri araştırılmış. IL-10 eksik (Knock out mice) farelerde 1,25(OH)2D3 eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetinin artmasına neden olmuş. İBH klinik bulguların 6-8 haftada geliştiği, ancak D vitamini ile yüksek Ca diyeti alanlarda İBH'nın gelişmesinin engellendiği gösterilmiştir (113).

Deney çalışmalarının yanında, insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta D vitaminin yeri ve kullanım alanı araştırılmıştır. İnsanlarda diyetle D vitamin eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple Skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (113,145,146).

2.2.7. Polikistik Over Sendromu ve Vitamin D

Vitamin D düzeyi ile çeşitli PKOS semptomları (insülin rezistansı, infertilite, hirsutizm) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,14,147-149). D vitamini gen transkripsiyonu üzerinden PKOS gelişimini etkilerken, hormonal düzenlemeler sonucunda insülin metabolizması ve fertilite regülasyonu etkilenmektedir (150). Yapılan çalışmalar D vitamini düzeyinin PKOS'lu olan ve olmayan kadınlarda benzer olduğunu göstermektedir (15,147). PKOS'lu kadınlarda vitamin D düzeyi düşük ve ya yüksek olabilir (151-153).

D vitamini eksikliği dünyada genel popülasyonda sık bir sorundur. Erişkinlerin %10-60'ında D vitamini düzeyi 20 ng/ml'nin altındadır (154,155).

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 01.03.2013 – 30.04.2013 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Endokrinoloji Polikliniğinde yapıldı. Çalışma, Polikistik Over Sendromu tanısı almış hastaların daha önce yapılmış olan tetkik sonuçlarından yararlanılarak gerçekleştirildi. Çalışmaya 18 -35 yaş arası 57 Polikistik Over Sendromu tanısı almış kadın hasta alındı.

Hasta Grubunun Çalışmaya Alınma Kriterleri:

1. Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu tanısı alan 18-35 yaş arası kadın hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı, hasta bilgilerinin kullanılması için hastaların onayı da alındı.

Hasta Grubunun Çalışmaya Alınmama Kriterleri:

1. Son altı ay içinde herhangi bir nedenle steroid veya seks hormonları içeren ilaç alanlar,
2. Hiperprolaktinemisi olanlar,
3. Konjenital Adrenal Hiperplazi tanısı olan veya 17-hidroksi progesteron düzeyi yüksek olanlar,
4. Cushing Sendromu tanısı olan veya kortizol düzeyi yüksek olanlar,
5. Tiroid hastalığı olanlar,
6. Hiperandrojenemiye sebep olan tümörü olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Rotterdam kriterlerine göre Polikistik Over Sendromu tanısı konan hastalar çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan hastaların açlık kan şekeri, üre, kreatinin, AST, ALT, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid (tg) , vitamin D, serbest testosteron seviyeleri ve Homeostatic Model Assessment (HOMA) İndeksi dosyalarından kaydedildi. Hastaların serbest testosteron düzeylerinin, D vitamini düzeyleri ve HOMA indeksleri ile korelasyonu yapıldı. Hastalar D vitamini düzeylerine göre sınıflandırılarak gruplara ayrıldı; lipid profili, açlık kan şekeri ve serbest testosteron düzeyleri karşılaştırıldı. Hastaların D vitamini düzeyleri ile HOMA indekslerinin korelasyonu yapıldı.

Çalışma için Hastane Araştırma Değerlendirme Komisyonunun onayı alındı (Tarih: 21.02.08 ve No: 44/E).

İstatistiksel Yöntem:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS(Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, frekans) yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Sınıflandırılabilir veriler ki-kare testi kullanılarak; sayısal datalar ise Student's t testi ve Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edildi. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde ise Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 18 -35 yaş arası 57 Polikistik Over Sendromu tanısı almış kadın hasta alındı. Hastaların D vitamini düzeyi ile serbest testosteron (Şekil: 2) , HDL, tg, LDL ve HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon bulunmadı (Tablo: 5)

Tablo 5: Polikistik over sendromlu hastalarda Vitamin D düzeyi ile diğer biyokimyasal parametreler (LDL, HDL, trigliserid, serbest testosteron, HOMA) arasındaki korelasyon

	Vitamin D (ng/dL)
LDL (mg/dL) (n: 57)	r: -0.238 p=0.08
HDL (mg/dL) (n: 57)	r: 0.05 p=0.71
Trigliserid (mg/dL) (n: 57)	r: 0.05 p=0.70
Serbest testosteron (n: 57)	r: -0.046 p=0.74
HOMA (n: 57)	r: -0.123 p=0.36

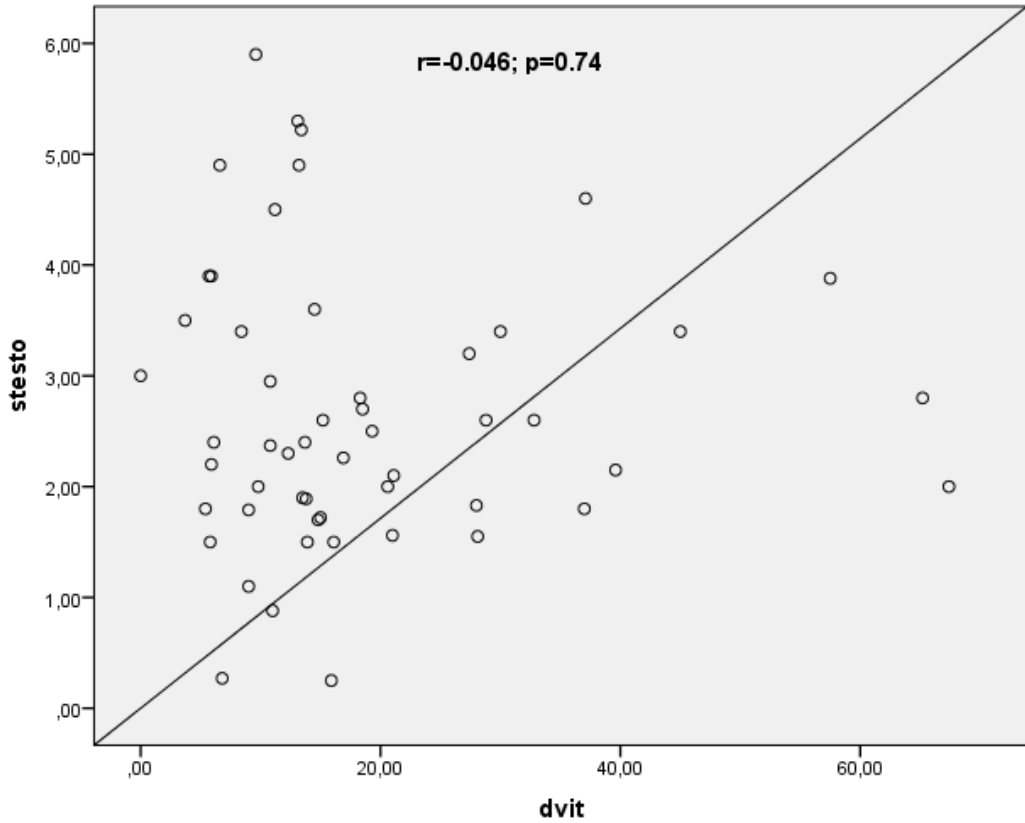
n: Hasta sayısı Spearman's rho correlation, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi

HOMA ile serbest testosteron ($p=0.03$, $r: 0.28$) (Şekil: 3) ve trigliserid ($p= 0.025$, $r: 0.307$) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (Şekil: 5) . HOMA ile HDL arasında ise negatif korelasyon mevcuttu ($p= 0.009$, $r: -0.353$) (Tablo 6, Şekil: 4).

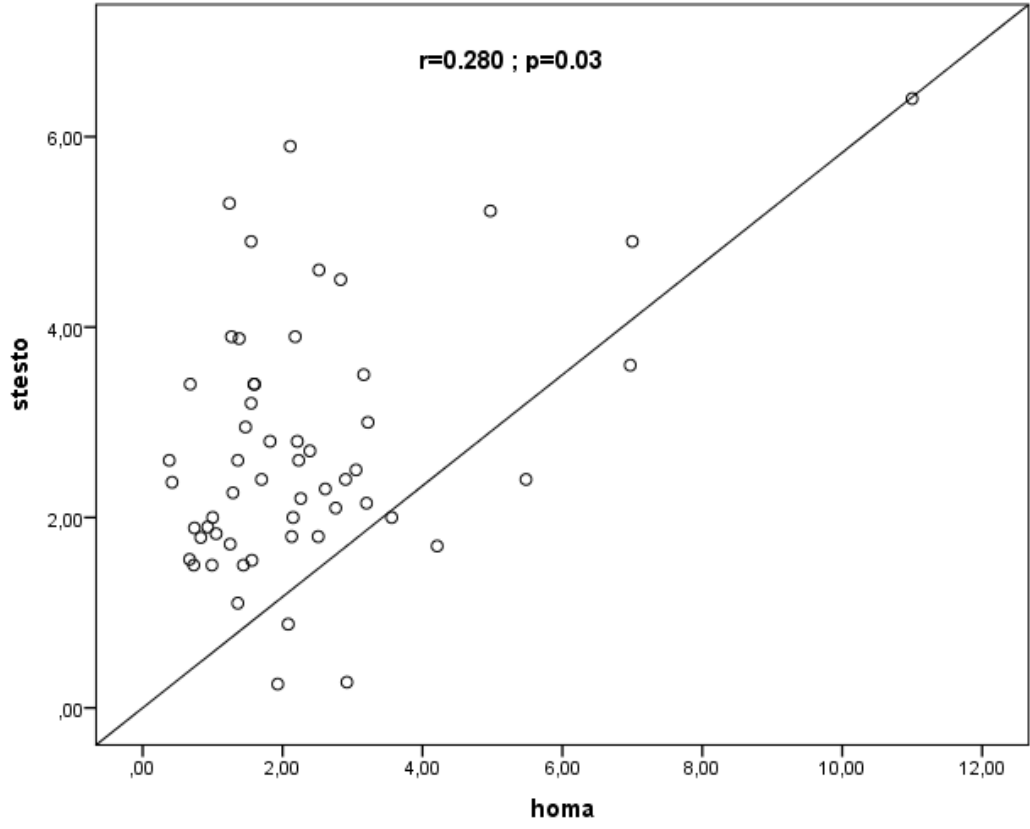
Tablo 6: Polikistik over sendromlu hastalarda HOMA ile diğer biyokimyasal parametreler (LDL, HDL, Trigliserid, serbest testosteron, vitamin D) arasındaki korelasyon

	HOMA
LDL (mg/dL) (n: 57)	r: 0.230 p= 0.098
HDL (mg/dL) (n: 57)	r: -0.353 p= 0.009
Trigliserid (mg/dL) (n: 57)	r: 0.307 p= 0.025
Serbest testosteron (n: 57)	r: 0.280 p=0.03
Vitamin D (ng/dL) (n: 57)	r: -0.123 p=0.36

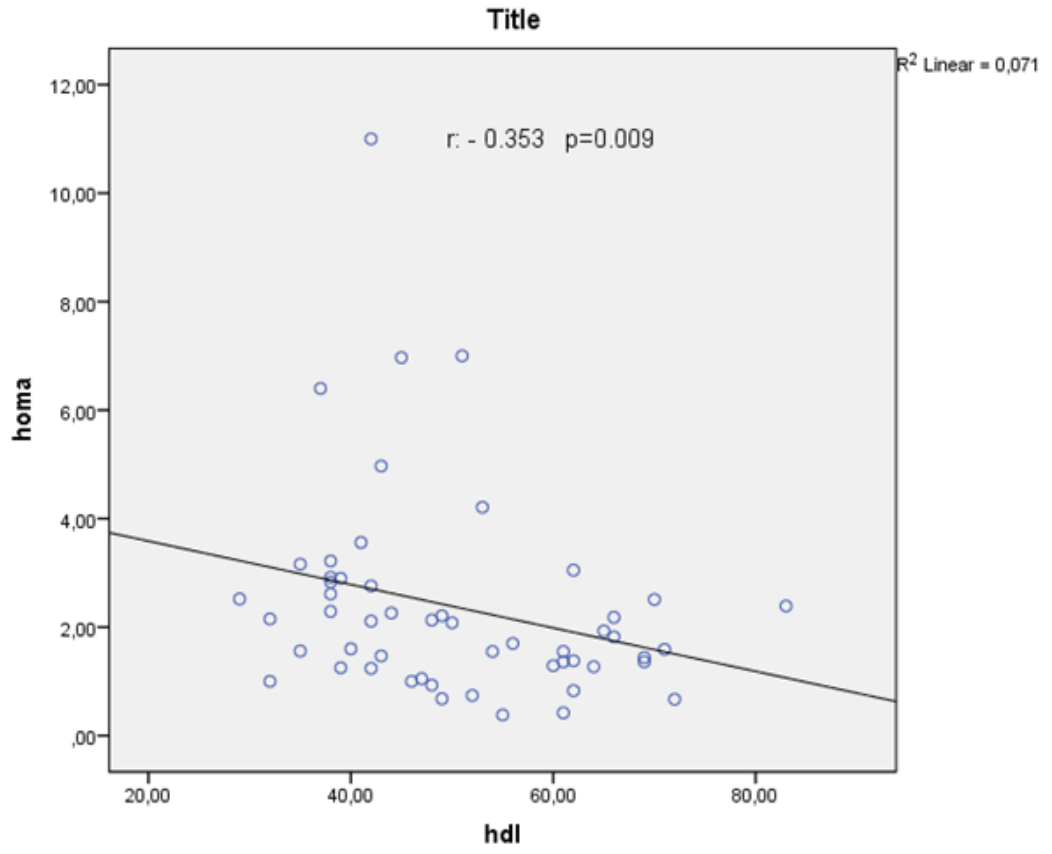
n: Hasta sayısı Spearman's rho correlation, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi



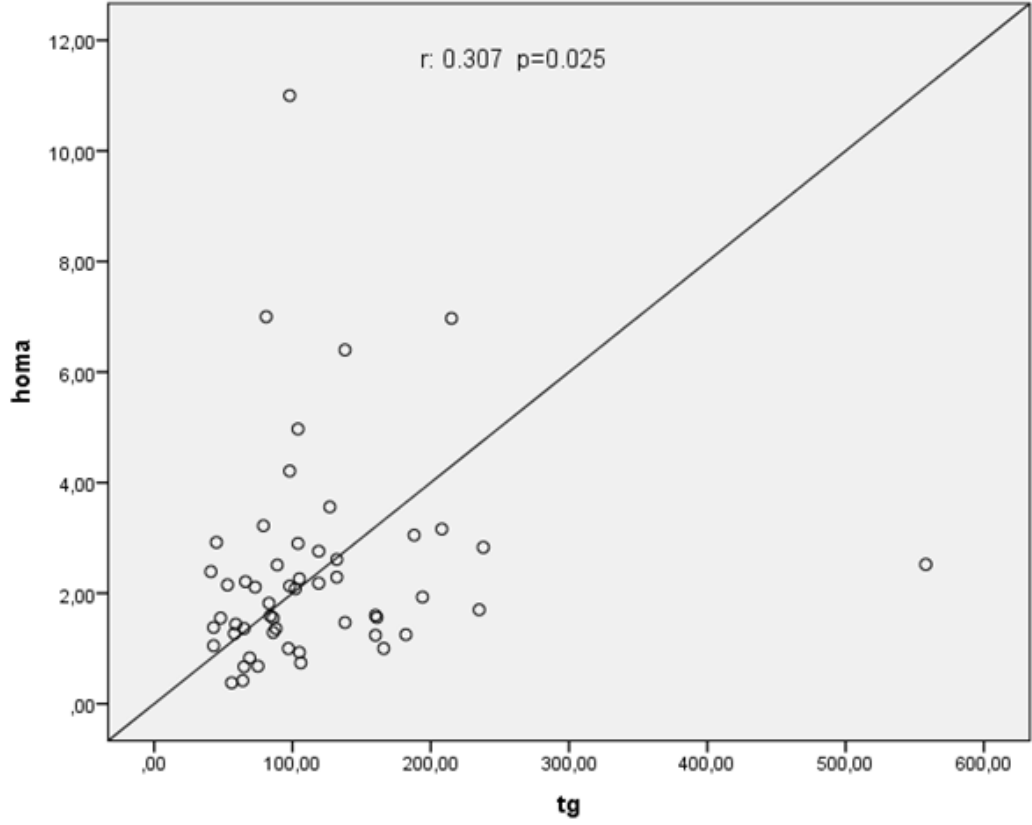
Şekil 2: Polikistik over sendromlu hastalarda vitamin D ve serbest testosteron arasındaki korelasyon



Şekil 3: Polikistik over sendromlu hastalarda HOMA ve serbest testosteron arasındaki korelasyon



Şekil 4: Polikistik over sendromlu hastalarda HDL ve HOMA arasındaki korelasyon



Şekil 5: Polikistik over sendromlu hastalarda trigliserid ve HOMA arasındaki korelasyon

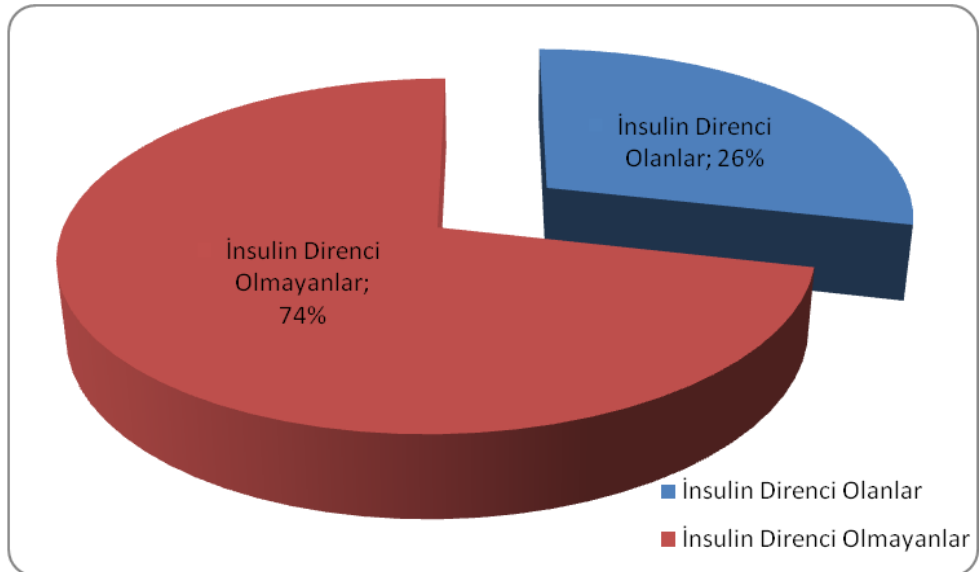
Vitamin D düzeyi <20 ng/mL olan hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), vitamin D ≥ 20 ng/mL olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksektir ($p=0.03$ t testi) . Vitamin D <20 ng/mL ve ≥ 20 ng/mL olan iki grup arasında serbest testosteron, HDL, LDL, trigliserid, HOMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo: 7).

Tablo 7: Polikistik over sendromlu hastalardan vitamin D düzeyi <20 ng/mL ve ≥20 ng/mL olanların AKŞ, lipid profili, testesteron, HOMA düzeylerinin karşılaştırılması

	vit. D < 20 ng/mL (ort±SS) (n=40)	vit. D ≥20 ng/mL (ort±SS) (n=17)	P
Açlık kan şekeri (AKŞ) (mg/dL)	93.1 ± 12.6 (n=40)	85.5±5.8 (n=17)	0.03*
s Testosteron	2.6 ± 1.3 (n=40)	2.5 ± 0.8 (n=17)	0.81*
HDL (mg/dL)	50.9 ± 12.4 (n=40)	49.8 ± 13.8 (n=17)	0.77*
LDL (mg/dL)	116.2 ± 21.9 (n=40)	105.9 ± 23.6 (n=17)	0.13*
Trigliserid (mg/dL)	115.6 ± 56.7 (n=40)	126 ± 126.9 (n=17)	0.21**
HOMA	2.4 ± 1.6 (n=40)	1.7 ± 0.9 (n=17)	0.45**

*t test **Mann-Whitney U

Polikistik over tanıli kadın hastalar insülin direnci olan ve olmayan olarak gruplara ayrıldı. Hastaların %74'ünde insülin direnci varlığı saptandı. (Şekil: 6). İnsülin direnci olan ve olmayan PKOS'lu hastaların vitamin D düzeyleri karşılaştırıldı ve arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p=0.40)(Tablo: 8).



Şekil 6: PKOS'lu hastalarda insülin direnci olan ve olmayanların oranları

Tablo 8: İnsulin direnci ($HOMA \geq 2.7$) olan ve olmayan PKOS'lu hastalarda vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

Ranks				
	İnsulin Direnci ($HOMA \geq 2.7$)	N	Mean Rank	Sum of Ranks
Vitamin D düzeyi	yok	42	29,61	1214,00
	var	15	25,47	382,00
	total	57		

Test Statistics^a	
	Vitamin D
Mann-Whitney U	262,000
Wilcoxon W	382,000
Z	-,842
Asymp. Sig. (2-tailed)	,400
a. Grouping Variable: insülin direnci	

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 18-35 yaş arasındaki Polikistik over sendromu tanılı 57 hastanın dosya verilerinden yararlanılarak vitamin D düzeyleri ile androjen, açlık kan şekeri, HDL, LDL, Trigliserid, HOMA düzeyleri arasında korelasyon varlığı araştırıldı. Polikistik over sendromlu hastalarda D vitamini ile serbest testosteron arasında anlamlı ilişki bulunamadı.

Polikistik over sendromu gelişiminde güçlü bir genetik komponent mevcuttur. D vitamini düzeyi ile çeşitli PKOS semptomları (insülin rezistansı, infertilite, hirsütizm) arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,14,147-149). D vitamini gen transkripsiyonu üzerinden PKOS gelişimine etkilerken, hormonal düzenlemeler sonucunda insülin metabolizması ve fertilitate regülasyonunu etkilediği gösterilmiştir(150). D vitamini düzeyinin PKOS'lu olan ve olmayan kadınlarda benzer olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (15,147). Polikistik over sendromlu kadınlarda ise vitamin D düzeyi düşük veya yüksek olabilir (151-153,156). Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir kaç çalışmada 25 OH vitamin D düzeyi ortalama 11 ile 31 ng/ml, bunlarında %67-85 gibi büyük bir kısmı <20 ng/ml olarak rapor edilmiştir (13,15,147,148,153,156).

Mahmoudi ve arkadaşları benzer yaş (30 yaş) ve vücut kitle indeksine (BMI) (27 kg/m) sahip 85 PKOS'lu, 115 PKOS olmayan kadın ile yaptıkları çalışmada; PKOS'lu kadınlarda vitamin D düzeyi kontrol grubuna göre (29,3 ng/ml vs 19,4 ng/ml) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (153).

Li ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise vitamin D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmasa da PKOS'lu kadınlarda PKOS olmayanlara göre (11 ng/ml vs 17 ng/ml) daha düşük bulunmuştur (15).

Wehr ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda (n=545), kontrol gruba (n=145) göre D vitamini düzeyi düşük bulunmuş (156). Ancak bu son iki çalışmada yaş ve BMI açısından kontrol grup ile PKOS'lu grup arasında anlamlı farklar mevcut olup bu faktörlerde D vitamini düzeyini etkilemiş olabilir.

Polikistik over sendrom hastalarında en önemli bulgular hiperandrojenizm, anovulasyon ve sonucunda oluşan infertilitedir. Bazı çalışmalar, vitamin D eksikliği sonucunda seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalma buna bağlı serbest testosteronun arttığını, kalsiyum disregülasyonunun anovuluar sıkluslara neden olduğunu, son olarak artan parathormon düzeylerinin testosteron düzeyinde artışa neden olduğunu ileri sürmektedir (14,157). Çalışmalar PKOS'lu hastalarda D vitamini düzeyi ile SHBG arasında pozitif, serbest testosteron arasında ise negatif korelasyon olduğunu göstermektedir (15,148).

Vitamin D suplementasyonunun hiperandrojenizm üzerine etkisini araştıran iki çalışmada, tedavi sonrası vitamin D düzeyi 30-40 ng/mL'ye yükselmesine rağmen testosteron, SHBG, serbest androjen indeksinde (FAI) anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (158,159).

Bizim çalışmamızda ise genel kanının aksine vitamin D tedavisi yapılan son iki çalışmaya benzer şekilde D vitamini düzeyi ile serbest testosteron düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p: 0,74 r: -0,046). Hastalar D vitamini düzeyi 20 ng/mL'nin altında ve üzerinde olmak üzere iki gruba ayrıldı. İki grup arasında bakılan serbest testosteron düzeyleri arasında da anlamlı bir fark bulunmadı (p: 0,81 t test).

İnsülin direnci ve obezite PKOS'lu hastalarda sık görülen klinik bulgulardır. D vitamininin ise tip 2 diyabet gelişiminde insülin metabolizması üzerinden rol oynadığı düşünülmektedir. Bazı çalışmalar PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom ve insülin direnci patogenezinde D vitamini eksikliğinin rol aldığını düşündürmektedir (14,157). Ancak Ardabili HR. ve arkadaşlarının yaptığı 50 kadının

katıldığı plasebo kontrollü çift kör çalışmada vitamin D suplementasyonunun PKOS ve vitamin D eksikliği olan hastalarda insülin sensitivitesi ve direnci üzerinde plaseboya göre anlamlı bir fark bulunamamıştır (160).

Elisabeth Wehr ve arkadaşlarının 545 PKOS'lu kadın ile yaptıkları çalışmada; 25 OH vitamin D düzeyi ile insülin direnci arasında negatif, insülin sensitivitesi ile pozitif korelasyon saptanmıştır (156).

Bizim çalışmamızda; 56 PKOS tanılı hasta HOMA $\geq 2,7$ baz alınarak değerlendirilip bunların 18'inde insülin direnci saptandı, 38 hastada ise insülin direnci yoktu. İnsülin direnci olan ve olmayan grupta D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Ayrıca D vitamini düzeyi ile HOMA arasında da anlamlı korelasyon saptanmadı.

Hahn ve arkadaşları 120 PKOS'lu hasta (median yaş: 28) ile yaptıkları çalışmada, 25 OH vitamin D konsantrasyonu ile vücut kitle indeksi ($r=-0.2490$), vücut yağı ($r=-0.2490$), HOMA-IR ($r=-0.1947$), hiperinsülinemi ($r=-0.1892$) ve leptin düzeyi ($r=-0.2834$) arasında negatif, HDL kolesterol ($r=0.2630$) ile pozitif korelasyon saptamıştır (148).

Li HW ve arkadaşlarının İskoçya'da 52 kadın (25 PKOS'lu, 27 kontrol grup) ile yaptıkları çalışmada da benzer şekilde 25 OH vitamin D düzeyi ile vücut kitle indeksi, serbest androjen indeksi arasında negatif, insülin sensitivitesi, HDL kolesterol ve seks hormon bağlayıcı globulin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (15). Bizim çalışmamızda ise; birçok çalışmanın öne sürdüğünün aksine PKOS'lu hastalarda D vitamini düzeyi ile insülin direnci, serum lipid düzeyleri ve androjen düzeyi arasında korelasyon görülmedi.

D vitamini düzeyi <20 olan ve ≥ 20 olan PKOS hastalarının açlık kan şekeri, trigliserid, HDL, LDL kolesterol, serbest testosteron ve HOMA düzeyleri karşılaştırıldı. Açlık kan şekeri düzeyi D vitamini <20 olan hastalarda diğerine göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.03$ t testi). Diğer parametreler arasında ise anlamlı ilişki bulunmadı.

Polikistik over sendromlu hastalarda hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulguları ile ilgili yapılan çalışmalar insülin direnci ile arasında pozitif korelasyon

varlığını ortaya koymaktadır. Meirrow ve arkadaşları tarafından yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada insülin direnci olan ve olmayan PKOS'lu hastalar karşılaştırılmıştır. İnsülin direnci olan grupta hirsutizm skoru ve testosteron değerleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (161). Yıldız BO ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada hiperandrojenemik PKOS olan hastalarda insülin direncinin normoandrojenemik PKOS olan hastalardan anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Michelmore ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada da akne, hirsutizm, testosteron ve insülin direnci arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (162).

Çalışmamızda yapılan diğer çalışmalara benzer şekilde HOMA ile bakılan insülin direnci ile serbest testosteron düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı.

Raed Sharaf ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; polikistik over sendromlu 60 hasta insülin direnci olan ve olmayan olarak iki gruba ayrılıp karşılaştırılmıştır. Total testosteron düzeyi insülin direnci olan grupta anlamlı olarak yüksek bulunurken ($p<0.001$) serbest testosteron düzeyleri arasında ise anlamlı fark bulunmamış. Lipid profili açısından da total ($p<0.029$) ve LDL kolesterol ($p<0.002$) ile trigliserid ($p<0.001$) düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. HDL kolesterol ise insülin direnci olmayan grupta anlamlı olarak dahayüksek bulunmuş ($p<0.001$). İki grubun açlık kan şekerleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (163).

Ege Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde Turan V. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 89 PKOS tanısı konmuş hastanın HOMA'ya göre %34'ünde insülin direnci saptanmış. İnsülin direnci olan hastaların kan lipid düzeyleri incelendiğinde HDL ve kolesterol düzeylerinde insülin direnci olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlılık saptanmazken ($p: 0,69$; $p: 0,14$), LDL ve trigliserid düzeyleri insülin direnci olan grupta istatistiki olarak yüksek saptanmış ($p: 0.005$; $p: 0.01$) (164).

Çalışmamızda; HOMA ile yapılan korelasyon sonucunda, diğer çalışmalara benzer şekilde HDL kolesterol ile negatif korelasyon, trigliserid düzeyi ile pozitif korelasyon saptandı. Ancak LDL kolesterol ile anlamlı ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ

- D vitamini düzeyi ile serbest testosteron, HDL, trigliserid, LDL ve HOMA arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.
- HOMA ile serbest testosteron ($p=0.03$, $r: 0.28$) ve trigliserid ($p= 0.025$, $r: 0.307$) düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon bulundu ($p= 0.009$, $r: -0.353$).
- İnsülin direnci olan ($HOMA \geq 2.7$) ve olmayan PKOS'lu hastaların vitamin D düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- Vitamin D <20 ng/mL olan hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), vitamin D ≥ 20 ng/mL olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunurken, serbest testosteron, HDL, LDL, trigliserid, HOMA düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı.
- Sonuç olarak; vitamin D eksikliği ile PKOS bulgularından hiperandrojenizm, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ilişki olduğu ileri süren çalışmalar olsa da, bu çalışmada böyle bir korelasyon saptanmadı. Literatürdeki birçok çalışmaya benzer şekilde insülin direnci ile serbest testosteron ve trigliserid arasında pozitif, HDL kolesterol ile negatif korelasyon saptandı.

KAYNAKLAR

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 2010;25,544–551.
2. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinsun J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol*. 1992;37: 127-131.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 1997;18,774–800.
4. Talbott EO, Zborowskii JV, Boudraux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence *Minerva Ginecologica*, 2004; 56,27 –39.
5. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic ovary syndrome: a major unrecognized cardiovascular risk factor in women. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 2009;2,232–239.
6. Holte J, Bergh T, Berne C, et al. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1995;80, 2586–2593.
7. Barber TM, McCarthy MI, Wass JAH, et al. Obesity and polycysticovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 2006;65,137–145.
8. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (6suppl): S1678- 88.

9. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172: 769- 70.
10. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135: 2739-48.
11. Heaney RP. Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2003;78: 912-9.
12. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005;98: 1024-7.
13. Yildizhan R, Kurdoglu M, Adali E, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4): 559–563.
14. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, et al. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(4): 575–582.
15. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2011;60(10): 1475–1481.
16. Firouzabadi Rd, Aflatoonian A, Modarresi S, et al. Therapeutic effects of calcium & vitamin D supplementation in women with PCOS. *Complement Ther Clin Pract.* 2012;18(2): 85-8.
17. IF Stein ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *Am.J Obstet Gynecol,* 1935;29: 181-191.
18. Carmina E, Lobo RA. PCOS: arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J. Clin Endocrinol Metabol.* 1999; 84(6): 1897-9.
19. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnosis criteria for polycystic ovarian syndrome. Towards a rational approach. *Blackwell Scientific* 1992;377-84.

20. Van Der Meer M, Hompes PG, De Boer JA. Cohort size rather than follicle stimulating hormone threshold level determines ovarian sensitivity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 423-26.
21. Rotterdam ESHRE/ ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81: 19-25.
22. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-07.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome. An Androgen Excess Society Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 4237-45.
24. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;22: 325-38.
25. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 1929-35
26. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 815-30.
27. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41: 202-6.
28. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992;167: 1807-12.
29. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988;723: 121-34.

30. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993;39: 179-87.
31. Dunaif A, Graf M, Mandeli J. Characterization of groups of hiperandrogenic with acanthosis nigricans. Impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65: 499-507
32. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1: 235
33. Anttila L, Karjala K, Pentilla RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998;92: 13-16
34. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38: 1165-74.
35. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 2694-8.
36. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries- a common finding in normal women. *Lancet* 1988;1: 870-2.
37. Geisthovel F. A comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online* 2003;7: 602-5
38. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.
39. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-9.
40. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980;12: 177-207.

41. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92: 12280-4.
42. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79: 1158-65.
43. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995;10: 75-81.
44. Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999;71: 671-4.
45. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 5558-62.
46. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004;8: 649-56.
47. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18: 774-800.
48. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50: 113-6.
49. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007 Feb;3(2): 103-11.
50. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005 Apr;26(2): 251-82.
51. Menke MN, Strauss JF. 3rd. Genetic approaches to polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Aug;19(4): 355- 359.

52. Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006 Jul;86: 13-4.
53. Unluturk U, Harmanci A, Kocaeft C, Yildiz BO. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR- gamma. *PPAR Res*. 2007 Feb 21;2007: 49109
54. Yılmaz M, Bukan N, Ersoy R, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and cardiovascular risk factors in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2005;20: 2414-2415.
55. Sir-Peterman T, Angel B, Maliqueu M, Carvajal F. Prevalance of T2DM and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. 2004;45: 959-964.
56. Yıldız BO, Yaralı H, Oğuz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(5): 2031-2036.
57. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998 Dec 8;95(25): 14956-60.
58. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1): 38-43.
59. Kurzrock R, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein- Leventhal syndrome revisited. *Med Hypotheses*. 2007;68(3): 480-3.
60. Duskova M, Starka L. The existence of a male equivalent of the polycystic ovary syndrome--the present state of the issue. *Prague Med Rep*. 2006;107(1): 17-25.
61. Starka L, Duskova M, Cermakova I, Vrbikova J, Hill M. Premature androgenic alopecia and insulin resistance. Male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Endocr Regul*. 2005;39(4): 127-31.

62. Duskova M, Cermakova I, Hill M, Vankova M, Samalikova P, Starka L. What may be the markers of the male equivalent of polycystic ovary syndrome? *Physiol Res.* 2004;53(3): 287-94.
63. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6): 2100-4.
64. Jahanfar S, Eden JA, Warren PW, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of PCOS. *Fertil Steril.* 1995; 63: 478-486
65. Legro RS, Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002 Sep;78(3): 569-76.
66. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update.* 2005;11(6): 631-43.
67. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update.* 2001;7(1): 3-7.
68. 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.
69. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75: 177-84.
70. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001;7: 3-7.
71. McGoldrick JA. 1981. Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma: a case report. *P N G Med* 24: 195-197

72. Balen A.H. Polycystic ovary syndrome and cancer . Hum Reprod, 2001;vol7no.6 .522-525.
73. Murphy Ghahary. Uterine insulin like growth factor-1: regulation of expression and its role in estrogen induced uterine proliferation. Endocr. Rev.,1990;11: 443-453.
74. Cross Dexter. Growth factors in development, transformation and tumorigenesis. Cell 1991; 64: 271-280.
75. Coulam JB. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. Obstet Gynecol. 1983;61: 403
76. Ron L. Cancer incidence in a cohort of infertile women. Am J. Epidemiol.1987;125,780-790
77. Chamlian D, Taylor L. Endometrial hyperplasia in young women. Obstet. Gynecol.1970;36: 659-666.
78. Gammon MD . Polycystic ovaries and the risk of breast cancer Am J Epidemiol. 1991;134: 818.
79. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. Clin Endocrinol 1979;129: 291-300.
80. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. Highlights 2004;12: 19-23.
81. Goldblatt H, Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. Biochem J 1923;17: 294-7.
82. Hess AF, Unger IJ, Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. J Biol Chem 1922: 77-81.
83. Windaus A, Linsert O, Luttringhaus A, Weidlinch G. Über das krystallisierte Vitamin D₂, LJ Ann Chem 1932;492: 226.
84. Avila E, Barrera D, Diaz L. Calcitropic actions of parathyroid hormone and vitamin- D endocrine system. Rev Invest Clin 2007;59: 306-17.

85. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004;80 (6suppl): S1678-88.
86. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005;172: 769-70.
87. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004;80: 1689- 96.
88. Biyokimya Lippincottos Illustrated Reviews 3.baskı, 2007 s: 384-387
89. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. Medical post. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23
90. Jones, G, Strugnell SA, Deluca, H.F. (1998) Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiological Reviews*, 78, 1193–1231.
91. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 17- 25.
92. Engelsen O, Brustad M, Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287– 9.
93. Stumpf WE, Sar M, Reid FA. Target cells for 1,25-dihydro Vitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science* 1979; 20: 1188- 90.
94. Clemens TL, Henderson SL, Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D3. *Lancet* 1982; 1: 74– 6.
95. Holick MF, Matsuoka LY, Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet* 1989; 2: 1104- 5.
96. Dawodu A, Absood G, Patel M, Agarwal M, Ezimokhai M, Abdulrazzaq Y, et al Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci* 1998; 30: 431- 7.

97. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights* 2004; 12: 19- 23.
98. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin J, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 1165– 8.
99. Arunabh S, Pollack S, Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 157- 61.
100. Mc Kinney K, Breitkopf CR, Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross- sectional study. *Clin Endocrinol(Oxf)* 2008 Mar 10.
101. Lucas RM, Repacholi MH, McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ* 2006;84: 485-91.
102. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 26-32.
103. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev* 2005;10: 94-111.
104. Raiten DJ, Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6 Suppl): S1673-7.
105. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-72.
106. Calvo MS, Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr* 2005;135: 301-3.
107. Brooke OG, Brown IRF, Bone CDM. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980;1: 751–4.

108. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6 suppl): S1752-8.
109. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2008 Mar 8.
110. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 2005;135: 2739-48.
111. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J* 2005; 98: 1024-7.
112. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr* 2004;80: 1689-96.
113. DeLuca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J* 2001; 15: 2579-85.
114. Mathieu C, Van Etten E, Decallonne B, et al. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90: 449-52.
115. Mathieu C, Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med* 2002; 8: 174-9.
116. Sooy K, Schermerhorn T, Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca²⁺)_v and insulin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem* 1999;274: 34343-9.
117. Gregory S, Giarratana N, Smiroldo S, Uskokovic M, Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes* 2002;52: 1367-74.
118. Mathieu C, Waer M, Laurey J, Rutgeers O, Bouillion R. Prevention of autoimmun diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia* 1994;37: 552-8.

119. Hypponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin MR, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet* 2001;358: 1500-3.
120. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 1999; 42: 51- 4.
121. Norman AW, Frankel JB, Heldt AM, Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science* 1980;209: 823-5.
122. Chiu KC, Chiu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 820-5.
123. Anastassios G, Pittas, Bess Dawson-Hughes, Tricia Li. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women . *Diabetes Care* 2006;29: 650-6.
124. Ogunkolade BW, Boucher BJ, Prah J. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshians. *Diabetes* 2002;51: 2294-300
125. Oh J-Y, Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism* 2002;51: 356-9.
126. Holick MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jun 11.
127. Ustianowski A, Shaffer R, Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect* 2005;50: 432-7.
128. Wejse C, Olesen R, Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr* 2007;86: 1376-83.

129. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol* 2006;82: 1495-504.
130. Najada AS, Habashneh MS, Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr* 2004;50: 364- 8.
131. Muhe L, Lulseged S, Mason KE, Simoes EAF. Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet* 1997; 349: 1801- 4.
132. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience* 2003; 118: 641-53.
133. McGrath JJ, Saha S, Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birth cohort. *Schizophr Res* 2006; 81: 91-100.
134. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1245– 50.
135. Hullett DA, Cantorna M, Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25- dihydroxyvitamin D3. *Transplantation* 1998; 66: 824- 8.
136. LaClair RE, Hellman RN, Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 1026- 33.
137. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25- dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1308-10.
138. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science* 1983; 221: 1181-3.

139. Manolagas, SC, Werntz DA, Tsoukas CD, Proveddini DM, Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med* 1986; 108: 595- 600.
140. Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutri* 2004; 80: 1717-20.
141. Mahon BD, Wittke A, Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cell. *J Cell Biochem* 2003; 89: 922- 32.
142. Bemiss CJ, Mahon BD, Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in the immune system. *Arch Biochem Biophys* 2002;402: 249-54.
143. Cantorna MT, Humpal-Winter J, DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin- 4 is One mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Arch Biochem Biophys* 2000;377: 135-8.
144. Abe E, Miyaura C, Sakagami H. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1, 25- dihydroxyvitamin D₃. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78: 4990- 4.
145. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60- 4.
146. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;50: 72-7.
147. Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D. et al. Serum para- thyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*, 2005;51, 1691–1697.

148. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, 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.
149. Pal L, Shu J, Zeitlian G, et al. Vitamin D insufficiency in reproductive years may be contributory to ovulatory infertility and PCOS. *Fertility and Sterility*, 2008;90, S14.
150. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. *Fertility and Sterility*, 2009;92,1381–1383.
151. Mazloomi S, Sharifi F, Hajhosseini R, et al. Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol*, 2012, 949427.
152. Lerchbaum E, Giuliani A, Gruber HJ, et al. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 10.1111/j.1365-2265.2012.04334.x. [Epub ahead of print].
153. Mahmoudi T, Gourabi H, Ashrafi M, et al. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2010;93,1208–1214.
154. Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutrition Reviews*, 2008;66, S153–S164.
155. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2010;121, 297–300.
156. Wehr E, Trummer O, Giuliani A, 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.
157. Ngo DTM, Chan WP, Rajendran S, et al. Determinants of insulin responsiveness in young women: Impact of polycystic ovarian syndrome, nitric oxide, and vitamin D. *Nitric Oxide*, 2011;25,326–330.

158. Selimoglu H, Duran C, Kiyici S, et al. The effect of vitamin D replacement therapy on insulin resistance and andro- gen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010;33, 234–238.
159. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. 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.
160. Ardabili HR, Gargari BP, Farzadi L. Vitamin D supplementation has no effect on insulin rsistance assessment in women with polycystic ovary syndrome an vitamin D deficiency. *Nutr. Res.* 2012 Mar;32(3): 195-201.
161. Meirow D, Yossepowitch O, Rosler A, et al. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod .* 1995;10(8): 1951-6.
162. Michelmores K, Ong K, Mason S, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: rela- tionships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;55(4): 439-46.
163. Sharaf R, Saygılı H, Kartal A. Polikistik over sendromlu hastalarda insülin direnci ile klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki. *J Turkish German Gynecol Assoc*, vol. 5(4);2004.
164. Turan V, Erdogan M, Yeniel Ö ve ark. Polikistik over sendromu tanısı konmuş 89 hastanın biyokimyasal, hormonal kan parametrelerinin ve klinik bulgularının incelenmesi. *Ege Journal of Medicine* 2011;50(3): 179-182.

EKLER

EK 1 – HASTA BİLGİ FORMU

Ad-Soyad:

Protokol no:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Medeni hali:

Laboratuvar

Açlık plazma glukozu (mg/dl)

Trigliserid(mg/dl)

HOMA

LDL

HDL

Serbest testosteron

EK 2– BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA OLUR FORMU

Sayın katılımcımız;

Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji polikliniğinde yürütülmesi planlanan bu çalışmada yer almanız isteğinize bağlıdır. Çalışmayı reddetme veya herhangi bir yerinde ayrılma hakkına sahipsiniz. Bu durum herhangi bir cezai durum veya sorumluluğa yol açmayacaktır. Çalışmayı reddetmeniz durumunda hastalığın tetkik ve tedavisinden mahrum bırakılmayacaksınız. Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmeyecek ve araştırma karşılığında herhangi bir ücret almayacaksınız.

Araştırma sırasında size daha önce yapılmış olan tetkiklerin sonuçları kullanılacaktır.. Çalışmayı kabul eden hastalarımızın kimlik bilgilerini vermeleri gerekmektedir. Elde edilen sonuçlar hakkında bilgilendirileceksiniz. Bu araştırmada elde edilen sonuçlar kimliğiniz bildirilmeden sadece bilimsel amaçlarla yayınlanacaktır. Elde edilen sonuçlar hakkında bilgilendirilecek ve tarafınıza verilen 0506 417 44 15 no'lu telefon numarasından, medicandy288@gmail.com adresi üzerinden çalışma ile ilgili ileteceğiniz sorular ayrıntılı cevaplandırılacaktır. Bu olur formunun bir örneği size verildikten sonra araştırmaya başlanacaktır .

Araştırmamız hastane araştırma değerlendirme komisyonundan izin alınarak gerçekleştirilmektedir. Araştırma Dr. Merve Sürücü tarafından yürütülecektir.

Katılımınız için tekrar teşekkür ederiz.

Ad-Soyad :

Tarih:

İmza:

EK 3– HELSİNKİ BİLDİRGESİ

DÜNYA TIP BİRLİĞİ (WMA) HELSİNKİ BİLDİRGESİ

İnsan Deneklerle ilgili Tıbbi Araştırmalar için Etik İlkeler

18. WMA Genel Kurulu (Helsinki, Finlandiya. Haziran 1964) tarafından benimsenmiş ve aşağıdaki toplantılarda değişiklikler yapılmıştır:
29. WMA Genel Kurulu. Tokyo. Japonya. Ekim 1975.
35. WMA Genel Kurulu. Venedik, İtalya. Ekim 1983.
41. WMA Genel Kurulu. Hong Kong, Eylül 1989.
48. WMA Genel Kurulu. Somerset West. Güney Afrika Cumhuriyeti 1996.
52. WMA Genel Kurulu. Edinburgh, İskoçya. Ekim 2000.

A. GİRİŞ

1. Dünya Tıp Birliği insan denekler üzerinde tıbbi araştırma yapan hekimlere ve bu araştırmalara katılan diğer kişilere rehberlik etmek amacıyla etik ilkeleri bir araya getiren Helsinki Bildirgesini oluşturmuştur. İnsan deneklerle ilgili tıbbi araştırmalar, belirlenebilen insan materyalleri veya verileri üzerinde yapılan araştırmaları içerir.
2. Bireylerin sağlığını korumak hekimin görevidir. Hekimin bilgi ve bilinci bu görevin yerine getirilmesine adanmıştır.
3. Dünya Tıp Birliği'nin Cenevre Bildirisi hekimi "Hastamın sağlığı benim göz önüne alacağım ilk şey olacaktır " sözleriyle bağlar ve Uluslararası Tıbbi Ahlak Yasası da "Bir hekim, hastası üzerinde onun fiziksel ve ruhsat durumun zayıflatıcı etkisi olabilecek bir tıbbi işlem yaparken yalnızca hastasının çıkarlarına göre davranmalıdır " der.

4. Tıbbi ilerleme, nihai olarak kısmen insan deneklerinde yapılan deneylere dayanması gereken araştırmaları temel alır.
5. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda bilim ve toplumun çıkarları kesinlikle deneğin iyilik durumunun önüne geçmemelidir.
6. İnsan denekler üzerinde yapılan tıbbi araştırmanın birincil amacı tanı, tedavi ve profilaksiye yönelik işlemlerin geliştirilmesi ve hastalığın etiyojoloji ve patogenezinin daha iyi anlaşılmasıdır. En iyi biçimde kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri bile etkinlikleri, yeterlilikleri, erişilebilir olmaları ve kaliteleri açısından sürekli olarak araştırmaya tabi tutulmalıdırlar.
7. Güncel tıbbi uygulamalarda tanı, tedavi veya profilaksiye yönelik işlemlerin çoğunda risk ve güçlükler vardır.
8. Tıbbi araştırma insanların saygınlığını, sağılığını ve haklarını koruyan etik standartlara bağlanmıştır. Bazı araştırma popülasyonları daha duyarlıdır ve özel olarak korunmaları gerekir. Ekonomik ve tıbbi dezavantajlara ilişkin özel gereksinimler göz önüne alınmalıdır. Kendileri araştırma için olur veremeyecek olanlar , olur verirken baskı altında kalabilecek olanlar, araştırmadan kişisel olarak yararlanmayacak olanlar ve araştırma ile bakımın kombine edildiği kişilere de özel, bir dikkat gösterilmelidir.
9. Araştırmacılar kendi ülkelerinde araştırmalar için geçerli olan etik, yasal ve idari yönetmelikler ile uluslararası yönetmelikleri bilmelidirler. Hiçbir ulusal etik, yasal veya idari gereklilik insan denekler için bu Deklarasyonda belirlenmiş olan korunmaları azaltamaz veya ortadan kaldıramaz.

B. BÜTÜN TIBBİ ARAŞTIRMALAR İÇİN TEMEL İLKELER

10. Tıbbi araştırmada insan deneğin yaşamını, sağılığını, gizliliğini ve saygınlığını korumak hekimin görevidir.
11. İnsan denekler üzerinde yapılan tıbbi araştırmalar genel olarak kabul edilmiş bilimsel ilkelere uygun olmalı ve yeterli laboratuvar ve uygunsa hayvan deneyleri ile bilimsel literatür bilgisine ve diğeri ilgili bilgi kaynaklarına dayanmalıdır.

12. Çevreyi etkileyebilecek araştırmaların yürütülmesinde özel bir dikkat gösterilmeli ve araştırma için kullanılan hayvanların iyilik durumuna saygı gösterilmelidir.
13. İnsan denekleri konu alan her deneysel işlemin tasarım ve uygulanması deney protokolünde açık bir biçimde belirtilmelidir. Bu protokol, inceleme, yorum, yol gösterme ve gerektiğinde onay için, araştırmacı, sponsor veya benzeri bir etki odağından bağımsız olan, bir Etik Kurul' a sunulmalıdır. Protokolü değerlendiren bağımsız kurul, araştırmanın yapıldığı ülkenin yasa ve düzenlemelerine uygun olmalıdır. Komite sürmekte olan çalışmalarını izleme hakkına sahiptir. Araştırmacı, komiteye izlemeyle ilgili bilgileri özellikle ciddi advers olaylara ilişkin bilgileri sağlamakla yükümlüdür. Araştırmacı ayrıca gözden geçirmesi amacıyla: çalışmanın parasal desteğı, sponsorları, kurumsal bağlantıları ile hastanın çıkar ve arzularına yönelik potansiyel çelişkileri de kurula bildirmek zorundadır.
14. Araştırma protokolü daima etik konularla ilgili bir ifade içermeli ve bu Deklarasyonda belirtilen ilkelerle uyum içinde olmalıdır.
15. İnsan denekleri üzerinde yapılan tıbbi araştırmalar, yalnızca bilimsel niteliğı olan kişiler tarafından ve klinik uzmanlığa sahip tıbbi kişilerin gözetimi altında yürütülmelidir. Deneğın kendisi çalışma için gönüllü olur vermiş olsa dahi, insan deneğın sorumluluğı daima tıbbi niteliğı olan kişiye aittir.
16. İnsan deneklerle ilgili her tıbbi araştırmadan önce tahmin edilebilir riskler ve güçlüklerle denekler için öngörülebilir yararlar karşılaştırılarak değerlendirilmelidir. Bu, sağlıklı gönüllülerin tıbbi araştırmalara katılmalarına engel olmamalıdır. Bütün çalışmaların tasarımı kamuya açık olmalıdır.
17. Hekimler, ilgili risklerin yeterince değerlendirildiğinden ve bunlara yeterince müdahale edilebileceğinden emin olmadıkça insan deneyleriyle ilgili araştırma projelerinden kaçınmalıdırlar. Hekimler, risklerin potansiyel yararlardan ağır bastığı bulunmuşsa veya olumlu ve yararlı sonuçlara ilişkin ikna edici kanıtlar varsa araştırmaya son vermelidirler.

18. İnsan denekleriyle ilgili araştırmalar yalnızca ulaşılacak amacın önemi, deneye ilişkin risklere ve zahmetlere ağır bastığında yapılmalıdır. Bu, özellikle insan deneklerin sağlıklı gönüllüler olması durumunda önemlidir.
19. Tıbbi araştırma, yalnızca araştırmanın yapıldığı popülasyonların, araştırmanın sonuçlarından makul bir yararlanma olasılığı bulunduğunda onaylanabilir.
20. Denekler araştırma projesi için gönüllü ve bilgilendirilmiş katılımcılar olmalıdır.
21. Araştırma deneklerinin kendi iyiliklerini gözetme hakkına daima saygı gösterilmelidir. Deneğin mahremiyetini, hasta bilgilerinin gizliliğini sağlamak ve araştırmanın deneğin fiziksel ve ruhsal iyiliğı ile deneğin kişiliğı üzerindeki etkisini en aza indirmek için bütün önlemler alınmalıdır.
22. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalardaki her potansiyel denek çalışmanın amaçları, yöntemleri, parasal kaynakları, çıkarlarıyla çelişebilecek olasılıkla, araştırıcının kurumsal bağlantıları, beklenen yararlar ve potansiyel riskleri ile karşılaşılabilecekleri rahatsızlık konusunda yeterli biçimde bilgilendirilmelidir. Denek çalışmaya katılmama veya çalışmayı her hangi bir zamanda ve her hangi bir olumsuz karşılık görmeksizin bırakmakta özgür olduğı konusunda bilgilendirilmelidir. Deneğin verilen bilgiyi anladığından emin olduktan sonra hekim deneğin bilgilendirilmiş gönüllü oluru yazılı olarak almalıdır. Eğer deneğin gönüllü oluru yazılı olarak alınamıyorsa yazılı olmayan onay alınmalı ve tanıkların huzurunda yazıya dökülmelidir.
23. Hekim araştırma için bilgilendirilmiş gönüllü oluru alırken denek ile arasında bağımlı bir ilişki olup olmadığını ve deneğin bu oluru zorlama altında verip vermediğı konusunda özellikle dikkatli olmalıdır. Böyle bir durumda deneğin gönüllü oluru, araştırmada görevli olmayan ve bu ilişkinin tümüyle dışında kalan başka bir hekim tarafından alınmalıdır.
24. Fiziksel veya zihinsel yetersizlik nedeniyle denekten bilgilendirilmiş gönüllü olur almak mümkün değilse veya deneğin yaşı küçükse deneğin ulusal yasalara uygun biçimde vasi tayin edilmiş bir yakını gönüllü olur vermelidir. Bu gruplar, araştırma bu popülasyonun sağlığı için gerekli olmadıkça ve araştırma yasal olarak yeterli kişilerde yapılabiliriyorsa çalışmalara dahil edilmemelidir.

25. Yaşı küçük olan çocuklar gibi yasal olarak yetersiz denekler gönüllü olur verebiliyorsa yasal vasilerin olurlarına ek olarak küçük deneğin de oluru alınmalıdır.
26. Vekaleten olur dahil olmak üzere, olur alınması mümkün olmayan kişilerin katılacağı araştırmalar yalnızca olur alınmasına engel olan fiziksel / mental durumun araştırma popülasyonu için gerekli bir özellik olması durumunda yapılmalıdır. Bilgilendirilmiş olur veremeyecek durumdaki araştırma deneklerinin araştırmaya alınmasına ilişkin spesifik nedenler inceleme kurulunun gözden geçirmesi için deney protokolünde belirtilmelidir. Protokolde kişilerden veya yasal bir vekilinden mümkün olan en kısa sürede olur alınacağı belirtilmelidir.
27. Hem yazarların hem de yayıncıların etik sorumlulukları vardır. Araştırma sonuçlarının yayınlanmasında araştırmacılar sonuçların kesinliğini korumakla yükümlüdür. Olumlu sonuçlar kadar olumsuz sonuçlar da yayımlanmalı veya kamuya açık olmalıdır. Parasal kaynaklar, kurumsal bağlantılar ve olası bir çıkar ayrılığı yayında belirtilmelidir. Bu Deklarasyonda belirtilen ilkelere uyumlu olmayan deney raporlarının yayınlanması kabul edilmemelidir.

C. TIBBİ BAKIM İLE KOMBİNE EDİLMİŞ TIBBİ ARAŞTIRMA İÇİN EK İLKELER

28. Hekim, araştırmanın olası bir, tanısal, tedavisel veya koruyucu özelliği kanıtlandığı takdirde, tedavi sırasında bir tıbbi araştırma da yürütebilir. Tıbbi araştırma ile tıbbi bakım kombine edildiğinde, araştırma denekleri olan hastaları korumak için ilave standartlar uygulanmalıdır.
29. Yeni bir yöntemin yararları, riskleri ve yaratacağı rahatsızlıkları ve etkinliği, halen geçerli kabul edilen en iyi profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri karşısında test edilmelidir. Ancak, kanıtlanmış profilaksi, tanı veya tedavi yöntemlerinin bulunmadığı çalışmalarda plasebo kullanılabilir veya tedavisiz bırakılabilir.

30. Çalışmanın sonunda, çalışmaya katılmış olan her hasta, kendisine çalışma tarafından belirlenen en iyi ve kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemleri uygulandığı konusunda ikna edilmelidir.
31. Hekim hastayı tedavinin hangi bölümünün araştırmayla ilgili olduğu konusunda tümüyle bilgilendirmelidir. Bir hastanın çalışmaya katılmayı reddetmesi, hasta-hekim ilişkisini hiç bir zaman etkilememelidir.
32. Kanıtlanmış profilaksi, tanı ve tedavi yöntemlerinin bulunmadığı veya etkisiz olduğu durumlarda hekim, eğer yaşam kurtarma, iyileşme ya da yakınmaları azaltma umudu varsa hastanın gönüllü olurlarını da alarak kanıtlanmamış ya da yeni profilaksi, tanı ve tedavi yöntemlerini kullanmakta özgür olmalıdır. Mümkünse bu önlemler güvenilirlik ve etkinliğin değerlendirilmek üzere tasarlandığı bir araştırmaya konu edilmelidir. Bütün olgularda yeni bilgiler kaydedilmeli ve uygunsa yayınlanmalıdır. Bu Deklarasyonda yer alan diğer ilgili ilkelere de uyulmalıdır.