

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA
GRELİN VE OBESİTİNİN
SERUM VE TÜKÜRÜK DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Adem YAVUZ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Bilgin GÜRTEPE

ELAZI
2008

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ömer Lütfi ERHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmu tur.

Doç.Dr. Bilgin GÜRATE

Kadın Hastalıkları ve Do um Anabilim Dalı Ba kanı

Tez tarafınızdan okunmu , kapsam ve kalite yönünde n Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmi tir.

Doç.Dr. Bilgin GÜRATE

Danı man

Uzmanlık Sınav Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Bilgin GÜRATE

Doç. Dr. Hüsnü ÇEL K

Doç. Dr. Ziya ÇET NKAYA

Doç. Dr. Rahmi ONUR

Yrd. Doç. Dr. Mehmet M EK

TE EKKÜR

Kadın hastalıkları ve do um asistanlı ım süresince tecrübe ve fikirlerinden yararlandığı m, mesleki bilgi ve becerimin geli mesinde büyük eme i olan tez danı manım Doç.Dr. Bilgin GÜRATE 'e, e itimime katkıları bulunan Anabilim Dalımız ü retim üyeleri Yrd.Doç.Dr. Mehmet M EK, Doç.Dr. Hüsnu ÇEL K ve Doç.Dr.Selehattin KUMRU'ya;

Tezimin laboratuvar çalı maları a masında ki katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı ö retim üyesi Yrd.Doç.Dr. Süleyman AYDIN'a;

Beraber çalı maktan büyük zevk aldı ım asistan arkadaş larıma, ebe, hem ire ve tüm hastane personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren, sevginin, dürüstlü ün, çalı manın, ho görü ve payla manın de erini ö reten aileme;

Asistanlık e itimim süresince hep yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili e im ve kızıma;

Bilgi ve becerilerimi geli tirmemi sa layan ama hiçbir zaman bunun farkında olmayan hastalarım,

Te ekkürü bir borç bilir, saygılarımı sunarım.

1. ÖZET

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

Son zamanlarda grelin geni tarafından kodlanan obestatin, desaçil grelin ve açil grelin isimli üç hormon ke fedilmi tir. Bu üç peptid enerji balansı, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki etmektedir.

Bu çalı ma: (i) PKOS'lu kadınlarda serum ve tükürük açil grelin, desaçil grelin ve obestatin düzeylerinin sa lıklı kontrollere göre de i iklik gösterip göstermedi ini; ve (ii) bu peptidlerle gonadotropinler, androjenler, insülin, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ili ki olup olmadı nı ortaya çıkarmak amacıyla yapılmı tır.

Çalı maya 15 PKOS'lu ve 15 sa lıklı kadın dahil edildi. Açil gre lin, desaçil grelin ve obestatin'in serum ve tükürük düzeyleri ile gonadotropinler, östradiol, androjenler, 17-hidroksi-progesteron, seks hormonu ba layıcı globülin, insülin ve lipidlerin serum düzeyleri ölçüldü.

PKOS'lu kadınların serum açil grelin düzeyleri (78.66 ± 27.27 pg/ml) kontrol grubundan (72.72 ± 28.25 pg/ml) anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Ayrıca PKOS'lu kadınların Ferriman-Gallwey skoru ve serum luteinizan hormon, total testosteron, androstenodion düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek idi ($p < 0.05$). Ölçülen di er parametreler açısından kontrol grubu ve PKOS'lu kadınlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, PKOS'lu kadınlardaki serum açil grelin düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulunmu olup açil grelinde ki bu yükselmenin PKOS geli iminde etkili olabilece i kanısına varılmı tır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, obestatin, açil grelin, desaçil grelin.

2. ABSTRACT

Investigate of serum and saliva ghrelin and obestatin levels in women with polycystic ovary syndrome.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) that is commonly characterized with hirsutism, obesity, insulin resistance and dyslipidemia and it was seen in around 5 - 10% of women at reproductive age.

Recently three hormones were discovered that encoded by the same gene, as named obestatin, desacylated ghrelin and acylated ghrelin. Those three peptides showed on the effect of energy balance, obesity, and possibly gonadal functions.

The present study was therefore designed to find out (i) whether serum and saliva acylated ghrelin, desacylated ghrelin and obestatin levels changes in women with PCOS compared with healthy controls; and (ii) whether there is a relationship among these peptides and the basal levels of gonadotrophins, androgens, insulin, insulin resistance as well as lipid profiles.

15 women with PCOS and 15 healthy women were enrolled for this study. Saliva and serum acylated, desacylated ghrelin, obestatin and serum total estradiol, gonadotrophins, androgens, 17-OH-progesterone, sex hormone binding globulin and insulin were measured.

Serum acylated ghrelin levels in women with PCOS were significantly higher than those of control groups ($p < 0.05$).

In addition Ferriman-Gallwey score, serum luteinizing hormone, total testosterone and androstenedione levels in women with PCOS were significantly higher than the control group ($p < 0.05$).

However, there were any significant alteration for other parameters when compared with control subjects.

In conclusion, serum acylated ghrelin levels in women with PCOS were significantly higher than those of control groups, suggest that this increased acylated ghrelin might contribute to pathogenesis of PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, obestatin, acylated ghrelin, desacylated ghrelin.

Ç NDEK LER

TE EKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
Ç NDEK LER	vi
TABLO L STES	ix
EK L L STES	x
KISALTMALAR L STES	xi
1.G R	1
1.1. POL K ST K OVER SENDROMU	2
1.1.1. Tarihçe	2
1.1.2. Prevalans	2
1.1.3. PKOS'un Tipleri	3
1.1.3.1. Klasik PKOS	3
1.1.3.2. Atipik PKOS	3
1.1.4. Fizyopatoloji	3
1.1.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon	4
1.1.4.2. Abartılmı Adrenar	4
1.1.4.3. nsülin Salınım ve Etki Bozuklukları	5
1.1.4.4. Steroidogenez De i iklikleri	6
1.1.4.4.1. Hiperinsülinemi-Hiperandrojenemi	8
1.1.4.5. Obezite	9
1.1.4.6. Genetik Faktörler	9
1.1.4.7. ntraovarian Defektler	10
1.1.5. PKOS'da Klinik	11
1.1.6. PKOS'da Laboratuvar	12
1.1.7. PKOS'da Tanı	12
1.1.8. PKOS'da Ayırıcı Tanı	14
1.1.9. PKOS ile li kili Klinik Durumlar	15
1.1.9.1. Dislipidemi- Disfibrinojenemi- Koroner Arter Hastalı	15
1.1.9.2. Hipertansiyon (HT)	15
1.1.9.3. Diyabetes Mellitus	15

1.1.9.4. Jinekolojik Maligniteler	15
1.1.10. PKOS'da Tedavi	16
1.1.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri	17
1.1.10.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	17
1.1.10.3. İnfertilite Tedavisi	17
1.1.10.4. Hirsutizm Tedavisi	18
1.1.10.5. Disfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisi	18
1.2. GRELİN	18
1.2.1. Grelin Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı	19
1.2.2. Grelin Gen Ürünlerinin Doku Dağılımı	21
1.2.3. Dolağımdaki Grelin Gen Ürünü Peptidler	21
1.2.4. Grelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması	23
1.2.4.1 Grelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması	23
1.2.4.2. GHS'lar ve Grelininin Sinyal İletisi Yolları	24
1.2.4.3. Obestatin Reseptörü	24
1.2.5. Grelin Gen Ürünlerinin Etkileri	25
1.2.5.1. GH Sekresyonu	25
1.2.5.2. İştah ve Vucut Ağırlığı	25
1.2.5.3. Metabolizma	26
1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması	26
1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması	27
1.2.5.4. Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri	27
1.2.5.5. Grelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	32
2.1. Hasta Seçimi ve Takibi	32
2.2. Kan ve Tükürük Örneklerinin Toplanması	33
2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler	34
2.4. İstatistiksel Değerlendirme	35
3. BULGULAR	36
4. TARTI MA	39
5. KAYNAKLAR	45
6. ÖZGEÇM	62

TABLO L STES

1.	Tablo 1. PKOS’ da önerilen tetkikler	12
2.	Tablo 2. Polikistik over sendromu tanı kriterleri	13
3.	Tablo 3. PKOS ile ayırıcı tanısı yapılması gereken klinik durumlar	15
4.	Tablo 4. PKOS’da tedavi seçenekleri	18
5.	Tablo 5. Grelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri	28
6.	Tablo 6. Kontrol ve çalı ma grubunun, demografik özellikleri	36
7.	Tablo 7. Kontrol ve çalı ma grubunun biyokimyasal özellikleri	36
8.	Tablo 8. Kontrol ve çalı ma grubunun, hormon profili	37
9.	Tablo 9. Serum grelin düzeyleri	37
10.	Tablo10. Tükürük grelin düzeyleri	38
11.	Tablo 11. Serum ve tükürük obestatin düzeyleri	38

EK L L STES

1. ekil 1. Steroid hormon sentezi 7
2. ekil 2. Grelin geninden türemi temel üç ürünün üretim basamakları 19
3. ekil 3. Grelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı 20

KISALTMALAR LİSTESİ

- AGRP: Aktif Etkili Protein
- ARC: Arkuat nukleus
- AS: Androstenedion
- ASRM: American Society for Reproductive Medicine
- BKO: Bel Kalça Çevresi Oranı
- DHEA: Dehidroepiandrosteron
- DM: Diyabetes Mellitus
- ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology
- FG: Ferriman-Gallwey
- FSH: Follikül Stimüle Edici Hormon
- GH: Büyüme Hormonu
- GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon
- GHS-R1a: Büyüme Hormonu Salgılatıcı Hormon Reseptörü 1a
- HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
- IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein -1
- LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
- LH: Lüteinizan Hormon
- NIH: National Institutes of Health
- NPY: Noro-peptid-Y
- 17-OHP: 17-Hidroksi Progesteron
- PKO: Polikistik Over
- PKOS: Polikistik Over Sendromu
- PRL: Prolaktin
- SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
- sT: Serbest Testosteron
- TRL: Trigliseritten Zengin Lipoproteinler
- VHDL: Çok Yüksek Dansiteli Lipoprotein
- VK : Vücut Kitle İndeksi

1. G R

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

Grelinin 1999 yılında Masayasu Kojima ve arkadaşları tarafından büyüme hormonu salgılatıcı hormon reseptörüne (GHS-R1a) bağlanabilen endojen bir ligand olarak keşfedilmesinden sonra büyüme hormonu (GH), adrenokortikotropik hormon, kortizol ve prolaktin (PRL) salınımını, iştahı, gastrik asit sekresyonunu, gastrik motiliteyi ve hücre proliferasyonunu arttırması, doza bağımlı olarak ısı artışına neden olması, insanlarda arterial basıncı deşirmmeden kalp atım hızını düşürmesi gibi deşik sistemler üzerine olan bir çok etkisi tanımlanmıştır.

Sonraki yıllarda açılınmi grelin, desaçil grelin ve obestatin'in aynı gen tarafından kodlandığı ayrıca bir çok organ ve sistemde aralarında etkileşimin olduğu tespit edilmiştir (2).

Grelinin; obestatin ve reprodüktif fonksiyonlarda önemli fonksiyonlara sahip olduğu bilinen leptin ile deşik sistemlerde ters etkiler oluşturduğunun gösterilmesi ve grelin sinyal sisteminin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin her ikisinde over dokusunda var olması, bu yeni moleküllerin overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabileceği fikrine yol açmıştır.

PKOS'lu kadınlardaki grelin seviyeleri ile ilgili günümüze kadar yapılan

çalı maların sonuçları çeli kilidir. PKOS'lu kadınlarda grelin seviyesinin azaldı mı, arttı mı, normal ovulatuvar kadınlar ve PKOS'lu kadınlardaki grelin düzeylerinin benzer oldu unu, hatta anti-androjen ajanlarla uzun dönem tedavi sonrası PKOS'lu kadınlarda grelin düzeyinin anlamlı derecede arttı mı bildiren yayınlarda mevcuttur.

Bu çalı mada, PKOS'lu hastaların ve sa lıklı kontrol grubunun serum ve tükürüklerindeki açillenmi grelin, desaçıl grelin ve obestatin düzeylerinin belirlenmesi; elde edilen de erlerin di er biyokimyasal parametrelerle olan ili kilerinin ara tırılması amaçlanmı tır.

1.1. POL K ST K OVER SENDROMU

1.1.1. Tarihçe:

1844'de Chereau tarafından overlerde sklerokistik de i imler tanımlandıktan yıllar sonra; Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından 1935'de amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik ove rlerle karakterize semptom kompleksi olarak PKOS tanımlanmı tır. Ara tırmacılar bu semptom kompleksine sahip over biyopsisi aldıkları 7 hastanın tamamında menstrüel siklusun normale döndü ünü, iki hastada ise gebelik elde ettiklerini belirtmi lerdir. Bu sonuçlara dayalı olarak hastalı mın sebebinin kalınlı mı tunika oldu unu belirterek her overin 1/2-3/4'ü kadarlık kısmına kama ekinde rezeksiyon yaptıkları wedge rezeksiyon operasyonunu geli tirmi ler ve uzun bir süre sendrom Stein -Leventhal sendromu olarak anılmı tır (1, 3).

1958'de Mc Arthur ve arkada ları, tanımlanan bu hasta grubunda yüksek idrar lüteinizan hormon (LH) düzeyleri oldu unu gözlemler ve 1971'de radyoimmunoassay tekni inin kullanıma girmesiyle biyokimyasal tanı gündeme gelmi tir. 1976'da Kahn ve arkada ları, 1980'de Burghen ve arkada ları insülin direnci ve PKOS arasında ili ki kurarak PKOS patofizyolojisinde kilometre ta ı olu turmu lardır. 1985'de Adams ve arkada ları ultrasonografik olarak polikistik overlerin varlı mın tanı kriteri olabilece ini açıklamı lardır (4).

PKOS ile ilgili çalı maların yaygınla masıyla bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilerek PKOS, metabolik bir sendrom olarak kabul edilmi tir (5, 6).

1.1.2. Prevalans:

PKOS; anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindi i

halde, bu grup hastalarda PKOS prevalansını ara tıran az sayıda çalı ma mevcuttur.

PKOS prevalansı etnik karakter veya ırklara göre de i iklik gösterir. PKOS prevalansı Güneydo u Amerikada % 6.6, (7) Yunani standı %6.8 (8), spanyada % 6.5 (9), Amerikadaki Meksikalı göçmen kadınlarda %13 (10), Britanyadaki Güney Asyalı göçmen kadınlarda %5,2 (11) olarak rapor edilmektedir.

Günümüzde PKOS sıklı ı üreme ça ındaki kadınlarda yakla ık olarak % 5-10, adölesan dönemindeki kızlarda ise % 3 olarak bildirilmektedir (12).

1.1.3. PKOS'un Tipleri:

1.1.3.1. Klasik PKOS: İlk defa Stein-Leventhal tarafından tanımlanan amenore, polikistik görünümlü overler, hirsutizm ve obeziteyi içeren klasik formdur (4). Sendromla ilgili çalı malar ve hasta sayısı arttıkça hastaların sadece % 50'sinin sendromun tanımlanan bütün özelliklerini ta ıdı ı anla ılmı tır. Klasik PKOS'lu kadınların yakla ık %65'inde hirsutizm, % 65'inde anovuluar semptomlar ve %50'sinde obezite mevcuttur (13).

Klasik PKOS'un laboratuvar bulguları arasında hiperandrojenemiye e lik eden ultrasonografik olarak tespit edilmi polikistik over (PKO) görünümü ve artmı LH / FSH (follikül stimüle edici hormon) oranı vardır. Ancak, günümüzde bu artmı LH / FSH oranı tanı için gerekli görülen laboratuvar verileri olarak kabul edilmemektedir (13, 14, 15).

1.1.3.2. Atipik PKOS: Bu tanım ultrasonografik anormallikler olmaksızın, ba ka sebeplerle açıklanamayan kronik androjen artı ı olan bireyler için kullanılmaktadır. Ergenlik ça ında ve eri kin dönemde klinik ve laboratuvar verilerinde izlenen heterojenite nedeniyle hastaların yakla ık yarısı bu gruba girmektedir (14).

1.1.4. Fizyopatoloji:

Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, birkaç sistemin bozuk çalı masının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak dü ünülebilir. Bu sistemler;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon,
- 2- Abartılmı adrenar ,
- 3- nsülin salınımı ve etki bozuklukları,
- 4- Steroidogenez de i iklikleri,

- 5- Obezite,
- 6- Genetik faktörler,
- 7- intraoveryan faktörler,

1.1.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon:

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

LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu de i ikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (16).

PKOS'li hastalarda LH'nın aksine hipofizer FSH sekresyonu, erken folliküler fazda belirgin olarak düşük tespit edilmektedir (17).

Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılma makla beraber kronik karılanmamı östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH- gen ekspresyonunu FSH- gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırmasının patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (18,19).

1.1.4.2. Abartılmış Adrenar :

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

Abartılmış adrenar teorisine göre; PKOS aday kızlar adrenar ı abartılı ya ar ve PKOS ancak peripubertal ekzajere adrenar ve fizyolojik insülin rezistansı varlığında gelişir.

Pubertede gelişen fizyolojik insülin rezistansı sonucu; insülin-benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve GH sekresyonlarında artışı, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) sekresyonlarında düşüme meydana gelir. Artmış adrenal androjenler; periferde ekstraplandüler olarak östrojene dönüür. Artmış östrojen de; pubertede hipofizin endojen GnRH'ya sensitivitesini arttırır. Böylece LH'ya bağımlı androjen yapımı artar. Bütün androjenik hormonlar, bunların prekürsörleri ve ayrıca 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) artmıştır. Bu tablo ise; olguların %50'sinde androjen

yüksekli inin sabit kalması ile sonuçlanır. Ayrıca androstenedionun (AS) östrona dönüümü ile obez hastaların östrojen seviyeleri de yükselir (20).

1.1.4.3. insülin Salınım ve Etki Bozuklukları:

insülin; pankreasın (beta) hücrelerinden salgılanan ve vücuttaki tüm hücreler tarafından glukozun hücre içine alınmasını stimüle eden polipeptid yapıda bir hormondur. Bu hormonun hedef dokuları karaciğer, kas ve yağ dokusudur. insülin, kas ve yağ dokusuna periferik glikozun alınmasını, protein sentezlenmesini, hücre büyümesini ve hücre farklılaşmasını indükler. insülin, glikojen depolanmasını uyarırken karaciğerde glikojen parçalanması ve glikoneogenezisi inhibe eder, aynı zamanda lipolizde de rol oynar (21, 22).

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

Gelişen hiperinsülinemi, insülin direncine daha az duyarlı olan diğer dokularda aynı bir etkiye neden olabilir. Bu etkiler, ovarian teka hücreleri tarafından androjen salgılanması, bazal deri hücrelerinde aynı büyüme, artmış vasküler ve endotelial tepki ve anormal hepatik ve periferik lipid metabolizması gibi durumları ortaya çıkarabilir (21). PKOS'da insülin etkisine karşı direnç gelişimi, genellikle normal insülin bağlanması halinde, yağ dokuda antilipolizis ve glikoz transportunda bu hormonun azalmış aktivitesini ifade eder (4).

PKOS'da insülin etki bozukluklarının mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (23). Ayrıca PKOS'da insülin direncinin de erlendirilmesinde çalışılan popülasyonun özellikleri ve kullanılan insülin direnci ölçüm metodları sonuçlar üzerinde önemli etkiye sahiptir (24).

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

Öglisemik klemp tekniinde ortama insülin eklenerek, hücrelerin glukoz alımı ölçülmekte ve glukoz infüzyon hızı ile glukoz kullanımının eşit olduğu sabit bir normal glukoz düzeyi sağlanmaktadır. Daha fazla insülin eklenmesi gerektiğinde periferik direncin daha fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu teknik kullanılarak

yapılan ara tirmalarda hiperinsülinemi mevcut olan hiperandrojenemik kadınlarda, periferik insülin direnci oldu u gösterilmi tir. Ayrıca bu hastalarda karaci erde insülin ekstraksiyonunda azalmaya ba lı olarak insülin klirensinin de azaldı ı belirlenmi tir (25).

PKOS'da insülin direnci mekanizmaları üzerine yapılan çalı ma lar insülin reseptörlerinde sinyal alımı sonrasında ileti defekti oldu unu göstermektedir. Normal ko ullarda, insülin, reseptörün alfa alt birimine ba landı ında hücre içine iletilen sinyal, protein fosforilasyonunu ba latmaktadır. nsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin fosforile olmakta; bu defekt hücre içinde sinyal iletiminin aksamasına ve insülin etkisinin azalmasına neden olmaktadır (22). Bu durum PKOS'lu kadınların yakla ık % 50'sinde görülür (4, 26).

Reseptör sonrası sinyal ileti defektlerinden bir di eri ise, tümör nekroz faktör-alfadır. Obez PKOS'lu olgularda artan tümör nekroz faktör -alfa, insülin reseptörü beta alt biriminin sayısını azaltıp, serin fosforilasyonunu artırarak insülin direncine katkıda bulunmaktadır (27).

PKOS'da insülin direnci geli imi ile ilgili bir di er faktör de inositol içeren fosfoglikanların azalmasıdır. nositol ilavesi ile ovulasyonda düzelme ve androjen, lipid, insülin düzeylerinde dü me gözlenmi tir (28).

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

Son olarak, tirozin yerine serin fosforilasyonu sonucu postreseptör etkinin inhibe oldu u ve GLUT-4'ün glukoz transportu yapamadı ı belirtilmektedir (29).

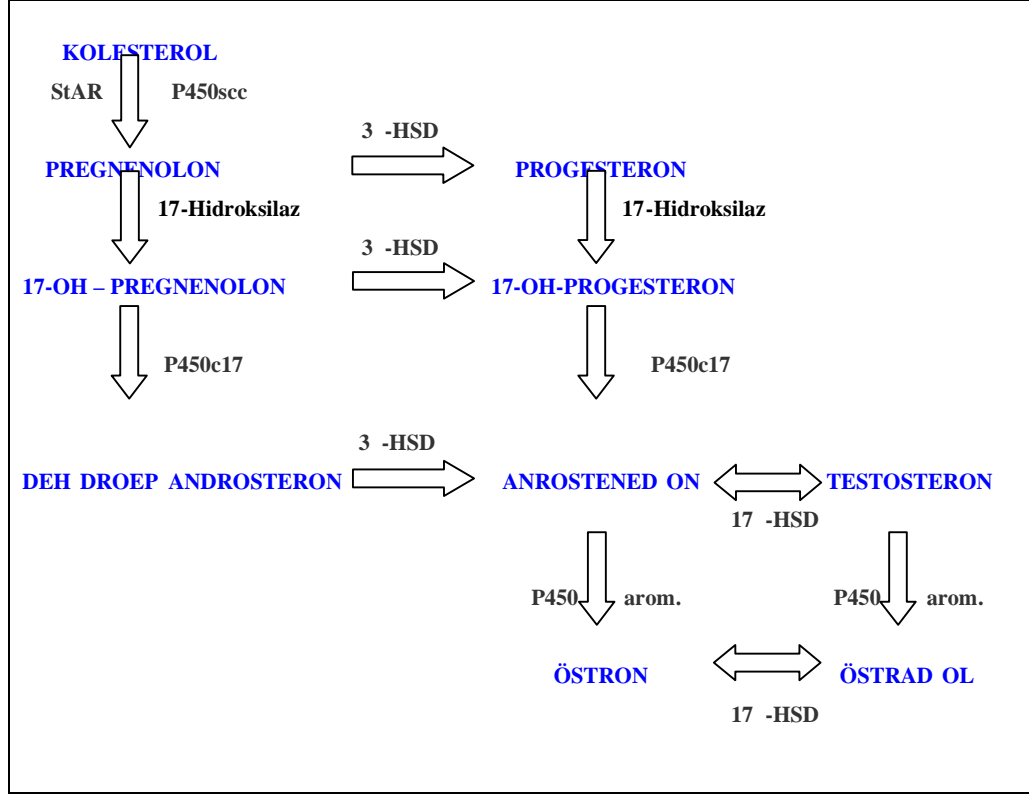
1.1.4.4. Steroidogenez De i iklikleri:

Steroid biyosentez yolunun temeli, Kenneth J. Ryan ve arkadaş larının yapımı oldu u öncül çalı malara dayanmaktadır. Bu yollar steroid üreten tüm organlar için temel bir model olu turur (**ekil 1**). Steroidojenik enzimler ya dehidrogenazlardır yada oksidazların sitokrom p450 grubuna dahildir.

Steroidogenezde i lev gören p450 enzimleri: p450scc kolesterol yan zincir bölünme enzimidir; p450c11 11-hidroksilaza, 18-hidroksilaza ve 19-metil oksidaza;p450c17 17-hidroksilaza ve 17-20 liyaza; p450c21 21-hidroksilaza aracılık ederken p450arom da androjenlerin östrojenlere aromatisasyonuna aracılık eder.

nsan overinde adrenal bezdeki 21 hidroksilaz ve 11 -hidroksilaz reaksiyonlarının olmaması nedeniyle glukokortikoidler ve mineralokortikoidler sentezlenemezken, seks steroidleri (östrojenler, androjenler ve progestinlerin) sentezlenebilmektedir.

ekil 1. Steroid hormon sentezi.



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

Steroid biyosentezinde öncü madde olan kolesterolün büyük bir kısmı hücre içi depoların mobilizasyonundan sa lanır. Kolesterol dı mitekondriyel membrandan, aktif p450scc' nin bulundu u iç mitekondriyel membrana transfer edilir. Kolesterolün dı mitekondriyel membrandan, iç mitekondriyel membran a transferi steroid sentezinde ilk hız kısıtlayan basama ı olu turur (30). Bütün seks steroidlerinin biyosentezi Dehidroepiandrosteron (DHEA) üzerinden yürür, çünkü insan CYP17 (Sitokrom P450 17 alfa-hidroksilaz/17,20-liyaz) enzimi 17- hidroksi progesteronu androstenodiona (AS) çeviremez (31, 32, 33). Bundan dolayı, CYP17 ve 3 HSD enzimleri bütün androjenlerin sentezi için gerekli anahtar enzimlerdir.

PKOS'da over/adrenal bez steroidogenezinde pek çok de i iklik

bulunmu tur. Artmı LH düzeyi overlerde siklik adenozin monofosfat artı ı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler, ki bu da follikül geli iminde duraklama ile sonuçlanmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmı androstenedion ve 17-OHP saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılı ını (sitokrom P450c17 gen overeks presyonunu) dü ündürmektedir. Bu sistemi LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (34).

PKOS lu kadınların teka hücrelerinde yapılan çalı malarla teka hücrelerinde androgenik 17- hidroksisteroid dehidrogenaz (17- HSD) aktivitesinin disregülasyonu veya 17- HSD aktivitesini hızlandıran aldo-keto redüktaz ekspresyonundaki de i iklikler yoluyla testosteron prekürsörlerinin takibinde testosteron üretimininin arttı ı gösterilmi tir (35).

Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılması over androjen üretimin i etkilemektedir (36).

Ayrıca PKOS'lu birçok kadındaki hiperandrogenizmin adrenal androjen sentezinde a ırı artı a ba lı olarak geli ebilece i (37, 38), bu durumun DHEAS seviyelerini ölçerek belirlenebilece i ve anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda prevalansının yakla ık %50 oldu u uzun zamandır kabul edilen bir durumdur (39,40). Daha sonraki çalı malarla bu kadınların GnRH agonistleri ile tedavisi sonrasında DHEAS seviyelerinin azaldı ı gösteri lmi (41, 42). Bu tedavi ile sadece overian androjen sentezinin baskılanması gerekirken DHEAS düzeyinde azalması adrenal hiperandrogenizm patogenezinde ovarian ve adrenal kar ılıklı etkile imlerin etkili oldu unun kanıtı kabul edilmi tir.

lave olarak 21 hidroksilaz geni (CYP21) mutasyonlarının veya 17 hidroksilaz (CYP17) polimorfizminin PKOS'lu kadınlarda adrenal androgenizmin nedeni olabilece i görü ü yapılan çalı malar sonucu destek bulmamı tır (43,44).

nsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de de i iklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma oldu u gösterilmi tir (45).

1.1.4.4.1. Hiperinsülinemi-Hiperandrojenemi:

1921 yılında Fransız ara tırmacılar Achard ve Thyers, karbonhidrat metabolizmasındaki bozukluklar ve kadınlarda androjen yüksekli i arasındaki

ili kiyi ilk kez tanımlamı lardır (4).

Obez PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyon gösterdiği, ilk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmayı takip eden birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS'lu kadınlarda insülin direnci gösterilmiştir (23, 46).

Yükselmiş insülin düzeyleri ovarian LH uyarımlı androjen salgılanmasını doğrudan artırır. Dolaşımdaki artmış insülin düzeyi, SHBG düzeyini düşürerek serbest androjen düzeylerinde yükselmeye neden olur (21).

1.1.4.5. Obezite:

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Android obezite, anovulatuvar hiperandrojenemik kadınlarda sık rastlanan bir bulgudur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir.

Yağ dokusunun bu dağılımı ile birlikte hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, DM ve androjen yapım hızında artışı görülmektedir. Androjenlerdeki artışı ise SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron (sT) ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (47).

Vücutta android obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren de ikenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir (48). Bel / kalça oranı 0.85'ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusudur. Adolesan çağıda aırı kilo fazlalığının olumsuz etkisi bu dönemdeki yağ birikiminin daha çok merkezi bölgelerde olması ile açıklanabilir. Vücut alt bölgelerinde obezite mevcut olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi bölgelerde obezite mevcut olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılması bakımından önem taşımaktadır. Ba langıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiye azaltmaktadır (1).

1.1.4.6. Genetik Faktörler:

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin

ara tırılmasına neden olmu tur (49). Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin geli mesinde önemli katkıda bulunmaktadır.

PKOS'li hastaların anne ve kız karde lerinde hiperandrojenizm ve menstr üel disfonksiyonun artmı sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek karde lerde de serum androjen düzeyleri artmı gibi görünmektedir (50).

Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve de i ik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, ya ve vucut kitle indeksi (VK) e le tirilmi sa lıklı kontrollere göre artmı olarak bulunmu tur. PKOS geli iminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendi i de i ik çalı malar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk oldu unu göstermektedir (51).

Yapılan çalı malar sonucunda kabul gören, CYP11A geninin; hiperandrojenizm, VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) geninin ise; anovuluar sikluslar ve hiperinsülinizm ile ili kili olu udur (52, 53, 54).

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkile imi ile ortaya çıkan ve bireysel farklılıklardan dolayı heterojen görünüm sergileyen ailesel kompleks bir hastalıktır. Genetik temeli ve kalıtım ekli henüz aydınlatılamamı tır. Bu nedenle, sendromun geli iminde farklı metabolik yollarda aday oldu u dü ünülen genlerdeki polimorfizmler çalı ılarak genetik temeli ara tırılmaktadır (55).

1.1 4.7. ntraovarian Defektler:

Overde; enzimatik veya hormonal mekanizmalarda defekt olabilece i öne sürülmü tür. Histolojik incelemelerde overde; yüzey alanı, ortalama hacim ve atrezik follikül sayısının artmı oldu u görülür. Tunika albuginea kalınlı ı %50, kortikal stroma kalınlı ı 5 kat ve over hilus hücre sayısı 4 kat artmı tır. Bu de i ikliklerin primer mi sekonder mi oldu u tartı ılmı tır. Belli süre anovulasyon olan kadınlarda da bu görüntü olu abilmektedir (oral kontraseptif kullanımı sonrası gibi). Bu bulgu sekonder olu unu destekler. Folikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin Granüloza hücrelerinde bazal ve FSH ile stimüle edil mi aromataz aktivitesinin normal olması, fakat aromatazasyonun olmaması; bu konuda çe itli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bir bozukluk olabilece ini dü ündürmektedir. Östrojen hakimiyetine dönü türülememesi; yani teka hücrelerinden sentezlenen testosteron ve androstenedionun, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi ile östradiol ve östrona dönü türülememesi, oositlerde yeterli maturasyonun olmasını

engeller (56).

Bir GnRH agonisti ile endojen gonadotropin stimülasyonu yapılırsa artmış ovaryen 17-hidroksiprogesteron cevabı olur. Bu da PKOS'lu olgularda artmış sitokrom p450c17 enzimatik aktivitesine işaret eder (57). Bu komplekste 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz enzimleri vardır ve bu enzim aktivitesindeki artışın ovaryen seks steroidi sentezindeki artışa neden olduğu düşünülmektedir.

insülin ayrıca; ovaryen IGF-1 baskılanmasını arttırırken IGFBP-1'in hepatic üretimini azaltır. IGF-1 ise; hem LH'nin ovaryen androjen üretimini indirekt olarak etkiler, hem de kendisi bu üretimi direkt stimüle eder (58).

1.1.5. PKOS'da Klinik:

PKOS'lu kadınlarda genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlik şikayetleri mevcuttur. Kronik anovulasyona bağlı: Amenore, oligo-amenoreik periodları veya; progesteron ile karılanamayan östrojen miktarının artması sonucu endometriumda aşırı proliferasyon ve damarlanma artışına bağlı olarak düzensiz uterin kanamalar olabilir. Hastalara progesteron desteği verilirse menses sağlanabilir.

Androjen artışına bağlı; hirsutismus, akne, yağlı cilt görülebilir ve hastaların yarısında bu bulgulara rastlanır. Hirsutismus; androjene duyarlı bölgelerde terminal kılların erkek tipi kalın ve uzun kıllar haline dönüşmesidir. Bu bölgeler; alt çene, üst dudak, göğüs-göbek çevresi, uyluk iç yüzleridir. Skoring için modifiye Ferriman-Gallwey (FG) skoring sistemi kullanılır. Sık olmasa da kliteromegali, erkek tipi saç dökülmesi, maskulinizasyon görülebilir (59).

Anovuluar infertilitenin %75'inden PKOS sorumludur (60). Spontan veya yardımla gebelik oranları azalmıştır. Gebeliklerinde spontan abortus, gestasyonel DM ve HT riskleri artmıştır (61).

Obezite %30 hastada mevcuttur. Kilo artışına artmış androjen düzeyleri neden olur ve tablo erkek tipi santral obeziteye eğilimlidir. Bel/kalça oranı artmıştır ve beraberinde HT, DM, koroner ateroskleroz riskleri de artar (23, 62, 63).

Meme altı, boyun arkası, aksilla ve vulvar bölgede olabilen hiperpigmente verrüköz cilt lezyonları "akantozis nigrikans" görülebilir (64). Hastaların %20'si ise asemptomatiktir.

1.1.6. PKOS'da Laboratuvar:

PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi mevcuttur. LH; overin teka hücrelerinden androjen sentezini uyarır, SHBG azalması androjenlerin serbest formlarını arttırır. Total ve serbest testosteron yüksekli i; ovaryen hiperandrojenemi bulgusudur. Androstenedion düzeyleri de genelde artar ve ovaryen orijinlidir. DHEA (dehidroepiandrosteron) ve DHEAS adrenal kökenlidir ve bazı hastalarda yükselebilir, periferde testosteron ve dehidrotestosterona dönüür. Androjenler periferde östrojene dönüür ki; bu östron formudur. Serum LH/FSH oranı hastaların yakla ık %75'inde yüksek olarak tespit edilir. Hastaların yakla ık %10'unda insülin rezistansı olsa da rutin olarak ara tırılmaz ancak 75 gr'lık oral glukoz tolerans test (OGTT) ile tespiti mümkündür. Hastaların yakla ık %20-30'unda östrojen artı ına ba lı olarak geli en hiperprolaktinemi mevcuttur (Tablo1) (65).

Tablo 1: PKOS'da önerilen tetkikler.

Tarama Testleri
*TSH, PRL
*total testosteron / serbest testosteron / 17 -OH-progesteron
*Açlık insülin-açlık glukoz-75 gr'lık OGTT
*Lipid profili
*USG ile overlerin ve endometrial kalınlı ında erlendirilmesi

1.1.7. PKOS'da Tanı:

Yakınma ve bulguların heterojen olu u, zaman içinde de i im göstermesi (66), herkes tarafından kabul edilen tam ve uniform bir tanımının olmaması (67) ve etnik kökenlere göre de farklı seyirler gösterebilmesi (68) PKOS tanısının konulmasını zorla tırmaktadır. Zaman zaman PKOS tanısını standardize etmek için tanı kriterleri geli tirilmi olsada, bu kriterler konusunda günümüzde tam bir fikir birli i sa lanamamı tır.

1990 National Institutes of Health (NIH) Konferansı, PKOS'u açıklanamayan kronik hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlamı tır, yani di er tanıların ekarte edilmesi yoluyla tanı konmaktadır. Buna kar ılık, 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH krite rleri yeniden gözden geçirilmi ve PKOS tanısı için "European Society for Human Reproduction and Embryology"

(ESHRE) ve "American Society for Reproductive Medicine" (ASRM) Rotterdam 2003 kriterleri ileri sürülmü tür. Bu kriterlere göre öncekine benzer eki lde di er etyolojik nedenler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının a a ıdaki üç kriterden ikisinin birlikteli i ile koyulması önerilmi tir (Tablo 2) (69).

Tablo 2. Polikistik over sendromu tanı kriterleri .

1990 NIH tanı kriterleri:
1. Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
2. Oligoovulasyon
3. İlgili olabilecek di er patolojilerin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, non-klasik adrenal hiperplazi vb.) ekarte edilmesi
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmi tanı kriterleri* :
1.Oligo-anovülasyon
2 Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal bulguları
3 Polikistik over görünümünün varlı ı ve di er etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için üç kriterden en az ikisinin bulunması gerekmektedir.

Klinik çalı malarda kronik oligo- amenore kriteri olarak menseslerin 45 günden fazla sürmesi veya yılda 8 veya daha az menses görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlı ı (akne, hirsutizm, androgenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekli i (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artı) kullanılmaktadır (70). Hirsutizm tanısı için Ferriman-Gallowey skoru 8 in üzerinde olmalıdır (71).

Ultrasonografide PKO görünümünün olması tanı koymak için yeterli de ildir. PKOS'li hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmı over volümü (> 10 mL) PKO olarak tanımlanır (69).

Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Polikistik over de erlendirmesinde folliküllerin da ılımı dikkate alınmaz. Oral kontraseptif ilaç kullanımı over morfolojisini etkileyebilir. Ayrıca, multifoliküler over hipogonadotropik hipogonadizmden normal döneme geçmekte olan hastalarda overde spontan folliküler aktiviteye ya da ovülasyon indüksiyonu ile over stimülasyonuna ba lı olarak geli ebilmektedir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sa lıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir (72).

Tanıda ayrıca hipotiroidi, hipertiroidi, hiperprolaktinemi ve non - klasik konjenital sürrenal hiperplazisi gibi di er hiperandrogenizm ve anovulasyon nedenlerinin uzakla tırılması gerekmektedir (73).

1.1.8. PKOS'da Ayırıcı Tanı:

PKOS tanısı koyabilmek için benzer klini e neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Ayırıcı tanıda menstrüel düzensizlikler ve hirsutizme neden olabilecek pitüiter ve adrenal bez hastalıkları, hiperandrojenizme neden olan hastalıklar bulunmaktadır. Bazı ilaçların kullanımı hiperandrojenizme ya da hiperandrojenemik de i ikliklere yol açabilir (androjenler , progestajen ajanlar, steroidler, fenitoin gibi).

Androjen salgılayan tümörler ayırıcı tanıda dü ünülmelidir; hızlı geli en hirsutizm, virilizan bulgular, neoplastik bir etyoloji için uyarıcı olabilir. Testesteronun > 200 ng/dL, DHEAS'nin > 7,000 ng/mL olması adrenal/over tümörünü dü ündürmelidir. Geç ba langıçlı klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, 17-OHP düzeyinin erken folliküler fazda < 3 ng/mL olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu de erin üzerindeki olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17-OHP seviyesinin > 10 ng/mL olması 21-hidroksilaz eksikli inin tanısını koydurur.

Cushing sendromunu dü ündüren klinik bulguların varlı nda, 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda dü ünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde prolaktin yüksekli i görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstrüel düzensizlikler görülebilirsede, ço u zaman hastalıkla ili kili di er semptom ve bulgular tanıya olanak sa lar (74).

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

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

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

1.1.9. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar:

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

Prematür adrenar ve inutero programlanmanın olup olmadığını söylemek için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Obezite, hiperinsülinemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, HT, hipertrigliseridemi ve koroner arter hastalığı ile arasındaki bağlantı 1960'larda ortaya konulmuştur. Bu durumun çeşitli yönleri metabolik sendrom, insülin rezistansı sendromu ve aterosjenik lipoprotein fenotipi olarak adlandırılmıştır (75).

1.1.9.1. Dislipidemi- Disfibrinojenemi- Koroner Arter Hastalığı:

PKOS'da hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. İnsülin rezistansında dislipidemiye katkıda bulunması sonucu tipik lipid bulgusu olan yüksek serum trigliserid seviyeleri ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL)/HDL oranında artış gözlenir. Obez olmayan olgularda dahi HDL ve HDL-2'nin düşüklüğü saptanmıştır (62).

İnsülin rezistansına bağlı olarak plazminojen aktivatör inhibitör-1 seviyesi artar (76). Obezite, DM, HT ve dislipidemi varlığının yarattığı kardiyovasküler hastalık risk artışının ötesinde, uygun referans popülasyon ile karşılaştırıldıklarında anlamlı farklar bulunmamıştır. Ancak karotid arter intima kalınlığı, koroner arter kalsifikasyonu gibi ateroskleroz kanıtları araştırıldığında, yaşlarına göre daha erken ateroskleroz geliştirdikleri düşünülmektedir (62, 77).

1.1.9.2. Hipertansiyon (HT):

İnsülin rezistansı olup obez olmayan PKOS'lu kadınlarda, HT sıklığında artış vardır. Obezite; HT ve koroner ateroskleroz için de bir risk faktörüdür (78).

1.1.9.3. Diyabetes Mellitus:

Bazal insülin rezistansına obezite etkileri eklenince ciddi anlamda glukoz intoleransı ve Tip 2 DM riski artar. Reproduktif dönemlerinde glukoz intoleransı sıklığı; %30-35, Tip2 DM sıklığı; %7-10 olarak bulunmuştur (79).

1.1.9.4. Jinekolojik Maligniteler:

Kronik anovulasyona ve karın ağrısı maruziyete bağlı endometriyal hiperplazi ve endometriyum kanseri uzun zaman önce fark edilmiştir.

imdirlerde ise meme kanseri riskinin de arttı ı yönünde üpheler olu mu tur.

Sendromun multifaktöryel olu u ve heterojen prezentasyonu, hiperinsülinemi, growth faktörlerin kan düzeylerin in artı ı, obezite, genetik yatkınlık gibi, kanser geli iminde belirgin risk olu turan mekanizmanın ortaya konulmasını zorla tırmaktadır.

Endometrium kanseri (EK): EK geli iminde; obezite, uzun süreli kar ılanmamı östrojene maruziyet, nulliparite, HT, T ip 2 DM ve infertilitenin rol oynadı ı bilinmektedir ki; bu durumlar aynı zamanda PKOS ile de ili kilidir.

PKOS ve endometrium adenokanseri ili kisi uzun zamandır ara tırılmaktadır. PKOS'da; endometriumdaki androjen reseptörleri ve reseptör koaktivatörleri a rı eksprese, integrin ve glikodelin gibi implantasyonda rol oynayan end ometriyal reseptivite biomarkerlarının seviyeleri dü üktür. Hiperinsülinemi; normal endometriyal stromal diferansiyasyonu yani desidualizasyonu inhibe etmektedir. Progesteronla kar ılanmamı östrojen, hiperinsülinemi, serbest IGF -1 ve androjenlerin dola ımdaki yüksek seviyeleri endometriyal disfonksiyona yol açmakta, bu durum da; infertilite, habitüel abort, hiperplazi ve EK olarak kar ımıza çıkmaktadır (80).

Meme Kanseri: Obezite, hiperandrojenizm ve infertilite gibi PKOS'un özellikleri arasında yer alan durumlar meme kanseri patogenezinde de yer alır. Ancak yapılan çalı malarda PKOS'da belirgin bir risk artı ı saptanmamı tır (81).

Over Kanseri: Daha önceleri infertil kadınlarda, over kanseri riski artı mın, ovulasyon indüksiyonuna ba lı oldu u dü üncesi yerini, bu risk artı mın nulliparite, erken menar , geç menopoz durumlarından ileri geldi i görü üne bırakmaktadır. Ovulasyon indüksiyonunun riski arttırdı ı görü ü henüz kan ıtlanamamı tır. PKOS ve over kanseri arasında ili ki olup olmadı ını ara tıran çok az sayıda çalı ma vardır ve olanlar çeli kili sonuçlar içeren, çalı ma dizaynlarında jeneralizasyon problemi olan çalı malardır (59).

1.1.10. PKOS'da Tedavi:

Tedavide hastanın infertil olup olmadı ı ana yönl endirici faktördür.

Tedavinin Amaçları;

1. Dola ımdaki androjenleri azaltmak
2. Reprodüktif fonksiyonu düzeltmek

3. Gebelik istemine yönelik tedavi
4. Endometriumun korunması
5. Yaşam tarzı modifikasyonu ve kilo kaybı
6. İnsülin rezistansı sonuçlarını önleme
7. Dislipidemi, hipertansiyon ve aterosklerotik kalp hastalığı tedavisi

1.1.10.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri:

Vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı ile periferde androjenlerin östrojene dönüşüm oranı ve insülin rezistansı azalırken SHBG düzeyleri artarak ovulasyonun spontan geri dönmesi sağlanabilir. Düzenli egzersiz de insülin rezistansında azalmaya yardımcı olur (82, 83).

1.1.10.2. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar:

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

Metformin 3-6 ay kullanıldığında, hastaların yarısında ovulasyon sağlanır. Uzun dönem tedavide androjen seviyeleri de azalabilmektedir. Ayrıca klomifen sitrata dirençli PKOS olgularında; %37 oranında spontan ovulasyon sağlanmasını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ovulasyon eilemini düzürdüğü düşünülmektedir ve klomifene alternatif, hatta adjuvan ajan olarak kullanılabilmesi belirtilmiştir (84).

1.1.10.3. İnfertilite Tedavisi:

Gebelik istemi olan olgulara ovulasyon indüksiyonu yapılır ve indüksiyonda seçilecek ilk ajan klomifen sitrattır. %80 olguda ovulasyon, %40 olguda ise gebelik elde edilebilir. Klomifen direnci varsa gonadotropinlere geçilir. Bu tedavi ile de %90 ovulasyon, %15-20 gebelik elde edilir. Klomifene dirençli olgular için diğer tedavi yöntemleri; kortikosteroid kullanımı veya ovaryen drilling operasyonudur ve bu yöntemlerle hiperstimulasyon ve çoklu gebelik riski de alınmamı olunur. Bu olguların IVF sonuçları da iyidir (85, 86)

1.1.10.4. Hirsutizm Tedavisi:

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

Spironolakton ise; 5- α -redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe eden, di er antiandrojenler gibi hirsutizm ve akne üzerine güçlü doz cevap etkisi olu turabilen bir ajandır. Ayrıca bir miktar da glandüler üretimi azaltıcı ve testosteronun klirensini arttırıcı etkisi vardır. Beraberinde oral kontraseptiflerin kullanımı ile siklus kontrolü de sa layabilir.

Flutamid di er bir antiandrojenik ajandır, spironolaktondan daha etkilidir, ancak %32'ye varan hepatotoksisite bildirilmiştir (87, 88).

1.1.10.5. Disfonksiyonel Uterin Kanama Tedavisi:

Kar ılanmayan östrojen etkisi ile endometriyal hiperplazi ve uzun dönemde EK riski nedeniyle en az 3 ayda bir endometriyal dökülme sa lanması gerekmektedir. Bunun için progesteron ya da oral kontraseptifler kullanılabilir. Ancak bu ajanların bir süre kullanımı sonrası tedavi kesildi inde siklusların düzelmesi beklenmemelidir (1). Tablo 4'de PKOS'da önerilebilecek tedavi seçenekleri özetlenmektedir.

Tablo 4. PKOS'da tedavi seçenekleri.

Hedef	Önerilen Tedavi
Hiperandrojenizmin Bakılanması	1,3,4
Menstruel Siklusun Düzenlenmesi	1,2,3,4,5,6,7
Endometrial Hiperplazinin Önlenmesi	1,4,6,7
Ovulasyonun ndüklenmesi	4,6,7
Hiperinsülineminin Azaltılması	4
Kilo Kaybı	8

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

1.2.GRELİN

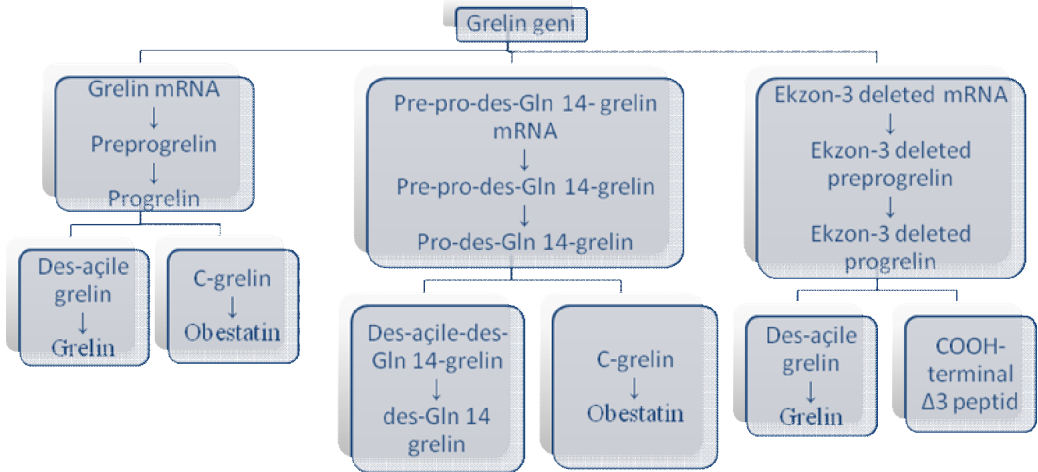
Oreksijenik hormon olarak da bilinen grelin'in; hormon olarak ke fedilmesinden önce, 1996 yılında reseptörü GHS-R (büyüme hormonu salgılatıcı reseptör) tanımlanmış ve G protein ailesine ait olduğu saptanmıştır (89). Sonraki yıllarda bu reseptörün endojen ligandı aranmaya başlandı ve grelin 1999 yılında ilk

olarak Masayasu Kojima ve ark. tarafından (90) farelerin midesinde GHS-R1a ba lanmı endojen bir ligand olarak tanımlanmı tır (91). Daha sonra i tah üzerine olan etkilerinin tespit edilmesi üzerine “appetite hormone” (i tah hormonu) olarak da adlandırılmı tır (92). 2005’de Zhang ve arkada ları ratların midesinde grelin ile ili kili ve preprogrelin den türemi bir peptid tanımlamı lardır. Grel in ile aynı gen tarafından kodlanan ve sellektif olarak orfan reseptör GPR39’ya ba lanana bu proteini obestatin olarak adlandırmı lardır (93).

1.2.1. Grel in Gen Ürünlerinin Sentezi ve Yapısı.

nsanlarda grelin geni kromozom 3p-25-26’da lokalizedir. ekil 2’de gösterildi i gibi insan grelin geni alternatif splicing ve/veya post translasyonel modifikasyonla grelin den ba ka temel olarak desaçıl grelin ve ob estatin olmak üzere farklı aktif molekülleri de olu turabilir (94, 95, 96). Bu moleküller grelin ve analogları, C-grel in ve obestatin olmak üzere üç ana grupta sınıflandırılabilir .

ekil 2. Grel in geninden türemi temel üç ürünün üretim basamakları .



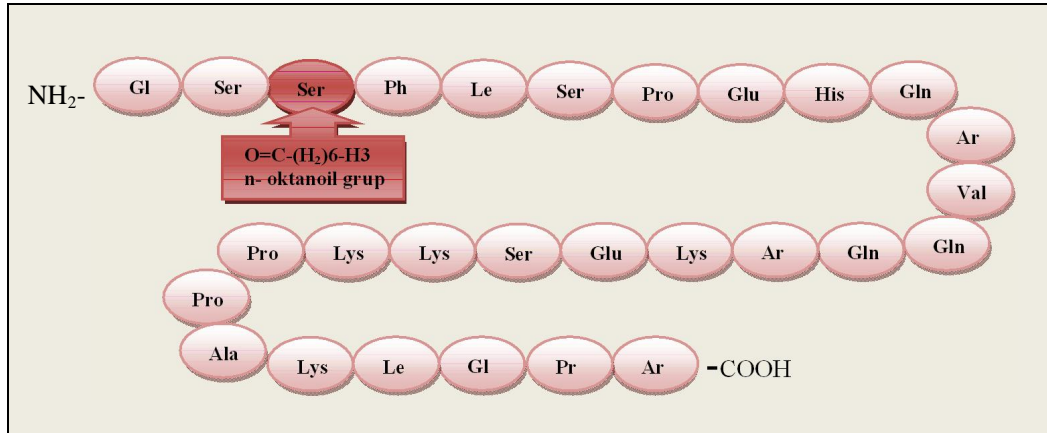
Grel in öncülü olan preprogrelin 117 aminoasit’den olu ur. Preprogrelin 23 amino asitlik sinyal peptidi ve 94 amino asitlik progrelin (1 -94) kısımlarını içerir. Progrelin 28 ammino asitlik matür grelin (1 -28) ve 66 amino asitlik kuyruk kısmından (29-94) olu mu tur. Preprogrelinin son ürün olan matür greline kadar proteolitik olarak yıkımından sorumlu olan enzimler henüz bilinmemektedir(90, 96). Bununla birlikte fare deneylerinde progrelinin prohormon konvertaz 1/3 (PC1/3) ile enzimatik olarak greline parçalanab ildi i gösterilmı tir (97).

nsan midesinden izole edilen grelin ve analogları aminoasit uzunluklarına göre iki tip [grelin (1-28) ve grelin (1-27)] ve 3. aminoasiti olan serin kalıntısının açılasyonuna göre ise dört tiptir [açillenmemi , oktanoillen mi (C8:0), dekanooillenmi (C10:0) ve büyük olasılıkla dekanooillenmi (C10:1) grelin].

nsanlarda grelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup açillenmi matür grelin (grelin 1-28) olmasına rağmen oktanoil grelin (1-28), oktanoil grelin (1-27), dekanoil grelin (1-28), dekanoil grelin (1-27), des-açıl grelin (1-28) ve des-açıl grelin (1-28) den oluşan farklı grelin analoglarında midede olduğu gibi insan plazmasında da tespit edilmiştir (2, 94, 95).

Grelin geninin major aktif ürünü 3. pozisyondaki serin amino asiti bir oktanoil grup (C8:0) ile açillenmi , matür grelin olarak adlandırılan ve 28 aminoasitten oluşan açillenmi grelidir. Grelin salınmadan önce sitoplazmada posttranslasyonel olarak N-terminal 3. aminoasidi olan serin kalıntısına n-oktanoil asit eklenerek aktif haline dönüştürülür (ekil 2).

ekil 3. Grelinin'in 28 aminoasitlik moleküler yapısı.



Grelinde oluşan bu açıl modifikasyonu, aktivitesi ve GHS -R'e bağlanması için gereklidir. Ayrıca bu post translasyonel deimin, grelin molekülüne hidrofobik özellik kazandırması, bu hormonun özellikle hipotalamus ve hipofiz'e olmak üzere beyin dokusuna geçmesine imkân sağlamaktadır. (90, 98).

14.pozisyondaki glutamin'in olmadığı bir analog peptid daha vardır ve des-Gln (14)-grelin adını alır. Burada CAG kodonunda bir delesyon söz konusudur (94).

Obestatin progrelinin C-terminalindeki [preproghrelin (76-98)] 23 amino asid dizisinden türetilmektedir. Obestatin'in C-terminal Gly-Lys kopyasının amidasyonu biyolojik aktivitesi için gereklidir (2, 93, 99).

1.2.2. Grelın Gen Ürünlerinin Doku Da ılımı:

Vücutta grelin üretimi ile ili kili iki hücreyel alan bulunmaktadır. Birincisi oksintik bez; ikincisi ise nöronal hücre gruplarının sinaptik ileti ile ghrelın salınımı yaptı ı santral sinir sistemidir. Grelın ço unlukla mide fundus mukozası oksintik bezleri içerisindeki X/Abenzeri hücreler tarafından üretilir (90). Dola ımda bulunan grelinin büyük miktarı mideden salgılanır ve geriye kalan kısmın ço unlu ince barsak kaynaklıdır (100).

Santral sinir sisteminde grelin mRNA ve immunoreaktif peptid düzeyleri çok dü üktür. Hipotalamusta grelin peptidi ekspresyonu oldu u gösterilmi tir. Hipotalamik arkuat nukleus (ARC)'da sentezlenir, ancak grelin pozitif nöronların sayısı dü üktür (90, 101).

Bu dokulara ilave olarak grelin; hipofiz, tükruk ve tiroid bezi, ince ba ırsak, safra kesesi, böbrekler, kalp, pankreasın alfa, beta ve epsilon hücreleri, akci er, fal lop tüpleri, over, testis, plasenta, göbek kordonu, kordon kanında, fetal tiroid, akci er ve pankreasta gonadlar, immün sistem, meme ve di lerde, iskelet kaslarında, ciltte, ya dokusunda, miyokardda, damar dokularında, nöroendokrin tümörlerden tiroid ve medüller tiroid karsinomaları ve akci er tümörleri gibi de i ik tümör dokularında da tespit edilmi tir (102, 103, 104, 105).

nsanlarda obestatinin doku da ılımı ile ilgili çalı malar sınırlıdır. Obestatin spesifik antiserumlar kullanılan radyoimmünoassay tekni i ile ratların kalın ve ince barsaklarında, mide, dalak, serebral kortekste (93) ve perinatal rat pankreasında (106) obestatin varlı ı gösterilmi tir.

Rat obestatinine kar ı antiserumun direkt uygulanması ile gastrik mukoza hücrelerinde, myenterik pleksus ve testiste leydig hücrelerinde obestatin immünoreaktivitesi gösterilmi tir. Ratların santral nöronlarında obestatinin biyolojik aktivitesinin oldu u kalsiyum mikrofluorimetrik Fura -2 metodu kullanılarak gösterilmi tir (107).

1.2.3. Dola ımdaki Grelın Gen Ürünü Peptidler:

Yarılanma ömrü 15-20 dakika olan grelin; vücut sıvılarında da dokularda

oldu u gibi açile ve desaçile iki formda bulunur.

Grelinin plazma konsantrasyonu 200-600 ng/L dir. Des-açile grelin dola ımdaki toplam grelinin yaklaşık % 80-90'ını oluşturmaktadır. Dola ımdaki grelinin 2/3'ü midedeki oksintik mukozadaki X/A hücreleri tarafından üretilir ve kalan grelinin ço unlu u ince barsakdaki X/A hücrelerinden kaynaklanır. İnsan plazma grelininin %90 nını des-açil grelin oluşturur. Bu durum grelinin sistemik dokularda GHS-R ye bağlanması sonucu dola ımdan hızla temizlenmesinin sonucu olarak yarılanma ömrünün des-açil grelinden daha kısa olmasına bağlı olabilir (108). Grelinin yarılanma ömrünün kısa olmasından plazmada desaçil greline hızla desaçilasyonu da sorumludur (109).

Açil ve desaçil grelin arasındaki ilişki tam olarak bilinmemektedir. Her ikisinde midede oldu u gibi insan plazmasında da bulunur ve benzer ve zıt etkilerde aktiftirler. Bu durumu açıklamak için iki teori ileri sürülmü tür :

(1) İki form farklı düzenleyici yollardan sekrete edildi i için desaçil grelin peptidin inkomplet açilasyonu sonucu oluşu mu olabilir. Bu teoride muhtemelen des-açil grelin grelin geni tarafından direkt olarak üretilen aktif bir peptiddir.

(2) desaçil grelin grelinin desaçilasyonu sonucu oluşu mu olabilir (110).

Desaçil grelin dola ımda serbet peptid olarak bulunurken, açil grelinin önemli bir kısmı özellikle lipoproteinler olmak üzere büyük moleküllere bağlı olarak bulunmaktadır (110, 111, 112)

Grelinin trigliseridden zengin lipoproteinler (TRL), HDL, çok yüksek dansiteli lipoproteinler (VHDL) ve bir dereceye kadarda LDL ile ilişkisi mevcuttur. Aktif grelinin açil yan zincirinin hidrofobik özelliğinin artması kan dola ımında büyük plazma proteinlerine bağlanmasına neden olabilir (110).

Grelin gen ürünlerinin değişik miktarlarda ekspresyonuna neden olan faktörler tam olarak bilinmemektedir.

Açlık, grelin, desaçile grelin ve C-grelinin düzeylerini aynı oranda arttırırken obestatin düzeyini etkilememektedir. Beslenme ise grelin, desaçile grelin ve C-grelinin düzeylerini azaltmaktadır (113, 114). Ancak, postprandial açil-grelinin düzeyleri total grelin düzeylerinden daha hızlı bir şekilde azalmaktadır. Bu durum açil grelin sekresyonunda değişimin ve/veya açil grelinin desaçilasyonu sonucu

olabilir (113). Beslenmenin obestatin düzeyi üzerine olan etkileri hakkındaki yayınlar çeli kildir. Beslenmenin obestatin düzeyleri üzerine etkisinin olmadı mı ve negatif etkisinin oldu unu bildiren yayınlar mevcuttur (113, 115, 116).

Kronik pozitif balans grelin /obestatin oranını de i tirebilir. Pre -prandial grelin/obestatin oranları aynı ya ve cinsiyetteki normal kilolu ki ilere göre obez ki ilerde yüksektir. VK pre-prandial grelin/obestatin oranları ile pozitif ili kili önemli bir ba ımsız belirleyicidir (117). Orta zincirli ya asitlerinin ve orta zincirli triaçilgliserolün her ikisinin de alınması, total (açıl ve desaçıl) grelin miktarını de i tirmeden açıl grelinin mide konsantrasyonunu arttırmaktadır (118).

Son olarak Yoshimoto ve arkadaşları (119) desaçıl grelin plazma konsantrasyonunun serum kreatin düzeyi ile anlamlı düzeyde korele oldu unu ve normal böbrek fonksiyonları olan bireylere kıyasla son dönem böbrek yetmezli i olan bireylerde plazma des-açıl grelin düzeylerinin 2.8 kat daha yüksek oldu unu belirtmi lerdir.

1.2.4. Grelin Gen Ürünlerinin Etki Mekanizması:

1.2.4.1 Grelin Reseptörleri ve Etki Mekanizması:

GHS-R, 3q26.2'de kodlanmı gendedir. Bu genin pre-mRNA'nın GHS-R1'i alternatif i leme tabi tutması son ucu GHS-R1a ve GSR-1b olmak üzere iki izoformu olu ur. Grelin GSR-1a' ya ba lanır. GSR-1b, GSR-1a gibi yaygın bir ekilde eksprese edilir fakat farklı olarak GSR1b' ye grelin veya sentetik büyüme hormonu salgılatıcıları (GHS) ba lanmaz ve GSR-1b'nin fonksiyonel olup olmadı ı bilinmemektedir (120). Grelinin i tah, gıda alımı ve enerji balansı üzerine etki etti i bölgeler olan hipofiz bezi ve hipotalamusta GSR -1a reseptörleri yaygın olarak izole edilmi tir (121). Iginç ekilde biyolojik ritim, mood, kognisyo n, hafıza, ö renme gibi fonksiyonların kontrol edildi i santral sinir sisteminin hipokampus, substantia nigranın pars kompakta bölgesinde, mental tegmental bölge, dorsal ve medial raphe ve Edinger–Westphal çekirdekleri ve pyriform kortekste de GHS -R1a ekspresyonu gösterilmi tir (122).

Ayrıca, GHS-R1a aktivasyonu grelinin bir çok etkisini aracılık eden vagal nod ganglionlarında (122) ve mide, barsak, pankreas, adrenal ve tiroid bezi, gonad, over dokusu, tümöral dokular gibi bir çok periferel organda da (120, 123) gösterilmi tir. GHS-R1a aktivasyonu için Ser3' de açılasyon gereklidir (108, 124).

Bütün modifiye açıl-grelinin analogları, anestezi verilmiş ratlarda GHS-R ekspres eden hücrelerde Ca^{2+} artımını sağlayarak aynı maddede GH salgılanmasına neden olmaktadır (95).

Desağıl grelin GHS-R1a'ya bağımlı olarak etkilendirilmesinde bağımlı reseptörler aracılık etmelidir. Des-ağıl grelin için spesifik ve des-ağıl grelin ve açıl grelin için ortak reseptörlerin bulunması mümkün olmakla beraber, şu ana kadar bunların hiçbirini karakterize edilememiştir.

Desağıl grelin'in hücre proliferasyonu ve metabolizma üzerine biyolojik aktivite gösterdiği ve kardiyomyosit, adiposit, prostatik ve iskelet kası hücre membranlarına bağımlıdır (105, 125, 126, 127).

1.2.4.2. GHS'lar ve Grelinin Sinyal İletisi Yolları:

GHS'lar, GH salınmasını stimüle eden sentetik bileşiklerdir. Bunlar G protein ailesinden reseptöre (GPCR) ve GHS reseptörüne (GHS-R) bağımlı olarak etki gösterirler (128, 129). GHS-R aktivasyonu ve grelinin sinyal iletimi, protein kinaz C sistemi ile ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonlarının artımı ile olur.

GH salgılayıcı peptid 6 (GHRP-6) hücre içi Ca^{2+} konsantrasyonlarını iki mekanizma ile artırır:

1. GHS-R1a'ya bağımlı olarak grelin, fosfolipaz C'yi aktifler; plazma membranında depolanmış olan fosfatidil inozitol 4,5 bifosfat hidroliz olur, diacilgliserol (DAG) ve inozitol trifosfat (IP3) ayrılır. IP3, endoplazmik retikulumdaki IP3 reseptörüne bağımlıdır ve Ca^{2+} depolarından kalsiyum salınır. IP3, GH salınımını kolaylaştırır.

2. Diğer yolda DAG plazma membranındaki protein kinaz C'yi aktive eder. Protein kinaz C tirozin fosforilasyonu yoluyla potasyum kanallarını inhibe eder ve depolarizasyona neden olur, böylece voltaj bağımlı L tipi kalsiyum kanalları açılır. GHRP-6'nın Na^{+} 'a duyarlı iyon kanallarının açılımını kolaylaştırır ve depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir (130, 131).

Ayrıca insanlarda sinyal iletim yolunun PI-PKC/kalsiyum yolu ile de olduğu gösterilmiştir (91).

1.2.4.3. Obestatin Reseptörü:

Bağımlı olarak obestatin'in G protein ailesinde orphan reseptör GPR39'u aktive ettiği belirtilmiştir (93) Moechars ve arkadaşları (132) obestatinin gastrointestinal ve

metabolik fonksiyonların düzenlenmesinde GPR39 reseptörü aracılığı ile fonksiyonel rolünün olduğunu belirterek bu fikri desteklemiştir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarla obestatinin bu reseptör üzerine olan etkisi doğrulanmamıştır (133, 134, 135). Çalışmalardaki bu çelişki nedeniyle günümüzde obestatinin dokulardaki yerle ilgili reseptörü ya da reseptörleri hala bilinmemektedir.

1.2.5.Grelin Gen Ürünlerinin Etkileri :

1.2.5.1. GH Sekresyonu:

Grelin, hipofiz bezindeki somatotropik hücrelerdeki GSR1 -a reseptörlerine bağlanır ve doza bağımlı olarak GH salgılanmasına neden olur (136) Hipotalamustaki GHRH-nöronlarının aktivasyon, somatostatin nöronlarını inhibisyon yapar (137) ve vagal afferent aktivasyonu uyarır (122).

Normal şartlarda desaçil grelin GHS-R1a'ya bağlanmadığı için GH sekresyonunu etkilemez. Bununla birlikte, transgenik farelerde des-açil grelinin artırılması ekspresyonu, GH-IGF-I aksını modüle edebilir (grelin verilmesi azalmış GH cevabı) (138). Ratlarda obestatinin intravenöz ve intraserebrovasküler verilmesi GH sekresyonunu etkilememektedir (139, 140, 141, 142).

1.2.5.2. İştah ve Vücut Ağırlığı :

İştahın beyin tarafından kontrol edildiği ve yemek yemenin merkezi sinir sistemindeki özellikle hipotalamustaki kompleks mekanizmalar tarafından düzenlendiği kabul edilmektedir (143).

Memelilerde grelin oreksijenik ve adipogenik bir moleküldür. Oreksijenik etki hızlıdır ancak etkisi kısa sürelidir. Hipotalamus, enerji homeostazisi için kontrol merkezidir. Grelin hipotalamusta iştah üzerine etkisini üç yolla yapar (90):

1. Mideden salgılanan grelin kan yoluyla hipotalamik ARC hücrelerine ulaşır ve kan beyin bariyerini geçerek aktif transport yolu ile diğer serebral hücrelere ulaşır.

2. Periferde sentezlenen grelin, vagal etkileşimlerle GHSR ekspresyonunu sağlar ve vagal etkileşimler nükleus traktusa ulaşarak hipotalamusu etkiler.

3. Grelin lokal olarak hipotalamusta sentezlenir ve Noropeptid Y (NPY) / iştah etkili protein (AGRP) ve diğer hipotalamik hücrelerle direkt etkileşime girer.

Grelin üreten nöronlar hipotalamusta ARC bölgesinde bulunur. Bu bölge leptinin de etki ettiği bölgedir. NPY ve AGRP adlı oreksijenik peptidler, ARC'de aynı nöronlarla leptin reseptörü üzerinden etkisini gösterir (104).

ntraserebroventrikuler grelin uygulaması ARC 'de NPY ve AGRP mRNA düzeylerini arttırır, periferal grelin uygulaması ise hipo talamik nöronları ve gıda alımını stimüle eder (144).

Oreksijenik etkisinin yanında uzun dönemde grelin vucut a ırlı ında kontrol edebilir: kilo verilmesini takiben grelin düzeyleri artar ve kilo alımını takiben azalır (145). Bu etki grelinin gıda alımında ya tercihini (146) ve adipogenezisi direk olarak arttırmasını (147) ve aynı zamanda lipoliz (105), adiposit apoptozisi(148), enerji harcanmasını ve sempatik sinir sistemi aktivitesini (149), vucut ısısını(150), ve lökomotor aktiviteyi (151) azaltmasına ba lı olabilir.

Ula ılabilen yayınların ço unda des açıl grelin ve gıda alımı arasında negatif ili kinin oldu u belirtilse de (152, 153, 154,) gıda alınmasını stimüle etti ini (155) bildiren yayınlar da mevcuttur.

Obestatinin gıda alımı üzerine olan etkileri konusunda insanlar üzerinde yapılan çalı malar mevcut de ildir ve ratlarda yapılan çalı maların sonuçlarında tartışılmalıdır. Bazı ara tırmalarda bazal ve grelin ile stimüle edilmi durumlarda grelinin gıda alımını azalttı ı ve kilo alınmasını baskılayabilece i belirtilirken (139, 156, 157) bazı ara tırmalarda da obestatin'in gıda alımı ve kilo üzerine etkisinin olmadığı belirtilmektedir (140, 158, 159).

Son dönemlerde yapılan bir çalı mada bu durum kısmende olsa açıklı a kavu turulmu tur. Kemirgenlerde intraperitoneal obestatin uygulaması ile gıda ve kilo alımını baskılamı ve U ekinde doz cevap ili kisi elde edilmi tir (160).

1.2.5.3 Metabolizma:

1.2.5.3.1. Glukoz Metabolizması:

Grelın, beyinde nöronların glukozu duyarlılı ını, insülin sekresyon ve aktivitesini ve hepatik glikogenezi düzenleyerek glukoz hemoztazına katılır (161).

Akut olarak sistemik grelin uygulaması insanlarda insülin salınımını inhibe (101) eder ve plazma glukoz seviyesini arttırır (162). Bu etkilerden sorumlu muhtemel mekanizmalar:

1. nsan ve hayvanların endokrin pankreasında tespit edilen GHS -R1a aracılık etmesi (120).

2. Ayrıca insülin kar ıtı hormonlar olan GH, kortizol, epinefrin (136) ve muhtemelen glukagon (163) sitümülasyonu yapması.

3. Grelinin endokrin etkilerine ilave olarak, hepatositlere direkt etkisi sonucu hepatic glukoz yapımını arttırmasıdır (164, 165).

Desaçil grelin de glukoz metabolizmasını regüle edebilir. Fare ve ratlardan izole edilen pankreasın adacık hücrelerinde des-açil grelin konsantrasyonunun plazma konsantrasyonuyla uyumlu bir şekilde açil grelinde 10 kat daha yüksek olduğu ve açil grelinin insülin sekresyonu üzerine olan etkilerini ortadan kaldırdığı belirtilmektedir (166). Ayrıca insülinin endojen glukoz üretiminin inhibe etme kapasitesini ortadan kaldırdığı fakat glukoz tüketimini etkilemediği belirtilmektedir. Bu etkiler her iki peptidin aynı anda verilmesi ile elde edilmektedir (167, 168). Desaçil grelin primer hepatositlerden glukoz çıkımını inhibe eder ve grelinin glukoz serbestleştirici etkisini baskılar (164).

Obestatinin insülin sekresyonu üzerine olan etkileri hakkındaki az sayıdaki çalışmaları sonuçları çelişkilidir ve stimilasyon (169), inhibisyon (166) etkilemediği (157) şeklinde birbirleriyle çelişen yayınlar mevcuttur.

1.2.5.3.2. Lipid Metabolizması:

Grelinin karaciğer, yağ dokusu ve iskelet kasında lipid metabolizmasının regülasyonunda önemli rol oynar. Karaciğerde yağ asitlerinin oksidasyonunu ve AMPK'yi azaltırken lipogenik genlerin ekspresyonu ve trigliserin içeriğini indükler. Grelin gastrocnemius kasının trigliserid içeriğini azaltmakta ve mitekondrial oksidatif enzim aktivitesinde arttırmaktadır. Aktif halde iken iskelet kaslarındaki yağ oranını azaltan peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör'ü iskelet kaslarında selektif olarak arttırmaktadır (170) Bu şekilde grelin karaciğer trigliseridlerinin iskelet kaslarına depozisyonunun sağlamaktadır.

Bundan başka grelin adipositler üzerine direkt etkilere de sahiptir. Grelin adipositlerde invivo ve invitro olarak peroksizom proliferatör aktivatörü reseptör'ü ve insülin bağımlı glukoz alımını artırarak lipogenezisi stimüle eder (147, 168). invitro olarak isoproterenol ile stimüle edilen lipolizi antagonize eder (105) ve preadipositlerin proliferasyon ve farklılaşmasını uyarır (148).

Desaçil grelinin lipid metabolizması üzerine etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Açil greline benzer şekilde des-açil grelinde invivo koçullarda direkt olarak lipogenezisi arttırmakta (147) ve rat adipositlerinde isoproterenol ile indüklenen lipolizi inhibe etmektedir (105). Obestatinin lipid mekanizması üzerine olan etkileri

henüz bilinmemektedir.

1.2.5.4. Grelin Gen Ürünlerinin Diğer Organ ve Sistemler Üzerine Etkileri:

Grelin gen ürünlerinin diğer sistem ve organ üzerine olan bir çok etkisi tanımlanmış olup tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Grelin gen ürünlerinin diğer organ ve sistemler üzerine etkileri (2) .

Etki	Grelin	Desaçil grelin	Obestatin
Gastrointestinal			
Ekzokrin sekresyon	(mide)/	(mide)	(pankreas)
Epitelial koruma		nd	nd
Motilite	(mide ve kolon)	(mide)/ (jejunum)	(mide- jejunum) /
Kardiyovasküler			
Büyük damarlarda dilatasyon	(sistemik)/ (koroner)	(sistemik)	nd
Küçük damarlarda dilatasyon		nd	nd
Endotel fonksiyonları		nd	nd
Kalp fonksiyonu			
Hücre proliferasyonu			
İmmün fonksiyonlar			
İmmün hücre üretimi			nd
Sitokin üretimi			nd
Nötrofil aktivasyonu		nd	nd
Kemik			
Osteoblast üretimi			
Osteoblast aktivitesi		nd	
Uyku			
Hafıza			
Anksiyete			
İris kas relaksasyonu			
Sfinkter			nd
Dilatör			nd

(+), stimülasyon; (-), etki yok; (), inhibisyon; (nd), bilinmiyor.

1.2.5.5. Grelin Gen Ürünleri ve Reprodüktif Sistem

Reprodüktif fonksiyonlar temel olarak hipotalamo-pitüiter-gonadal (HPG) aksındaki hipotalamik GnRH, hipofizer gonadotropinler (LH, FSH), gonadlardaki seks steroidleri ve peptid hormonlar arasındaki karmaşık etkileşimler ile düzenlenmektedir (171).

Grelin ve GHS-R 1a'nın insan overinde periyodik olarak bulunduğu ve hücresel lokalizasyonu poliklonal antikorlar kullanılan immünohistokimyasal metodlarla gösterilmiştir (172). Ovarian hilusdaki interstisyel hücrelerde, genç ve matür CL'da grelin varlığı gösterilmiştir ancak herhangi bir amaçdaki ovarian folikülde, yeni gelişmekte olan CL'da ve gerileyen luteal dokuda grelin varlığı gösterilememiştir (173).

Grelin sinyal sisteminin ligand ve reseptör komponentinin her ikisinde over içerisinde var olması, bu yeni molekülün overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rolünün olabileceği fikrine yol açmaktadır.

İnsan ve primatlarda grelinin reprodüktif sistemin kontrolündeki potansiyel etkileri hakkında şu ana kadar çok az bilgi mevcuttur.

Grelinin insanlarda akut olarak verilmesinden sonra prolaktin sekresyonunda stimülatör cevap oluşturmaya gösterilmiştir (174, 175). Foliküler GHS-R1a peptid ekspresyonu folikül büyümesi ile paralellik gösterir (173).

Grelin sağlıklı kadınlarda ve hayvan deneylerinde hipofiz bezinde pulstil LH sekresyonunu farklı ekollerde baskılar (176). Overektomize dişi ratların hipotalamusuna yerleştirilen eksplantlarla grelinin GnRH salınmasını, prepubertal ve yetimkin ratların estrous sikluslarının farklı safhalarında GnRH ile indüklenen LH salınımını azaltabildiği gösterilmiştir (176, 177).

Fareler üzerinde yapılan bu gözlemden elde edilen sonuçlar grelinin LH pulsatilitasını etkilediğini ve hipotalamik bölgede gonadotropin aksı üzerine inhibitör etkisinin olduğunu desteklemektedir. Grelinin in vivo olarak FSH sekresyonu üzerine olan etkisi konusunda şu ana kadar kayda değer veri yoktur. Reprodüktif aks üzerine santral etkisinin dışında, grelinin birçok bölgede eksprese edildiği ve gonadal seviyede direkt olarak spesifik biyolojik etkilerinin olduğunu destekleyen çok sayıda kanıt vardır. Kültüre domuz folikülleri ile yapılan izole bir çalışmada grelin

tedavisinin östradiol sekresyonu ve aromataz aktivitesinde artma ve caspase -3 aktivitesinde azalmaya neden oldu u rapor edilmi tir (178).

Grelin aynı zamanda preimplantasyon dönemindeki em briyonun geli iminin regüle edebilmektedir. Farelerde kültür ortamında preimplantasyon embriyonun geli imini inhibe eti i gösterilmi tir (179)

Yapılan bir çalı mada grelinin spontan veya oksitosinleolu turulmu izometrik kontraksiyon durumundaki myometrial liflerde inhibitör etkisinin oldu u gösterilmi tir (180).

Menstrüel fonksiyonların ba laması ve düzenli bir ekilde sürmesi için vucut a ırlı ının kritik bir düzeyin üzerine çıkması , dolayısıyla vucuttaki ya ı miktarının belirli bir düzeyin üzerine çıkması gerekmektedir. Ya ı dokusundan kaynaklanan leptin hormonunun tanımlanması ile vücudun enerji homeostazının sürdürülmesinde karma ık düzenleyici bir nöroendokrin a ın varlı ı dikkati çekmi tir. Leptinin ana etki mekanizması, birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi i tahı arttırmak olan NPY'nin ARC'den ekspresyonunu ve salınımını inhibe etmektedir.

Grelin ve leptin, “Ying-Yang” prensibi mekanizması dahili nde organizmada görev yapmaktadırlar. Di er bir anlatımla hipotamusta bulunan Y nöronları aracılı ı ile grelin/leptin deri imleri “feed back” mekanizma ile kontrol edilmektedir.

Artmış NPY aktivitesi gonadotropin aksını ve seksüel olgunlaşmayı inhibe eder ayrıca gıda kısıtlaması ve enerji azlığında direk etki gösterir. Leptin hipotalamustan NPY salınımını etkilediği böylece reproduktif fonksiyon ve seksüel olgunlaşmada rol oynadığı düşünülmektedir. yi beslenme ko ullarında artan leptin düzeyi NPY aktivitesini baskılar. Leptin ayrıca NPY'yi inhibe edip gonadotropinlerin ve seks steroidlerinin sentezini stimüle eder (181). Obestatinin insanlarda kilo alımı ve enerji tüketiminde greline ters etkiler olu turur (157).

Desaçıl grelin'in yeti kin erkek ratlara akut olarak verilmesi açıl grelinin LH sekresyonu üzerine olan inhibe edici etkisine benzer etkiler olu turmaktadır.

Ayrıca tekrarlayan dozlarda desaçıl grelin uygulamaları, pubertada gonadotropin aksının aktivasyonunun parsiyel süpresyonunda açıl grelin kadar etkilidir (182).

Obestatin'in reproduktif fonksiyonlara etkisi hakkındaki bilgiler rodentler üzerinde yapılan deneylerden elde edilen bilgiler ile sınırlıdır. Son dönemde yapılan

bir çalı mada obestatin in domuz overinde granüloza hücre p roliferasyonu, apoptozisi ve progesteron sekresyonunu sitimüle ederek granüloza hücre fonksiyonlarını direk olarak kontrol edebilece i belirtilmektedir (183). Ayrıca serum leptin seviyeleri obestatin tedavisinden etkilenmemektedir (184).

PKOS'lu kadınlardaki grelin seviyeleri ile ilgili çalı maların sonuçları eli kilidir. PKOS'lu hastalarda grelin seviyesinin azaldı ını (175, 185, 186), arttı ını (187), hatta normal ovulatuvar hastalar ve PKOS'lu hastardaki grelin düzeylerinin benzer oldu unu belirten yayınlar mevcuttur (188). nsülin rezistansı (185, 187), BMI'i (187, 188) ve dola ımdaki androjen seviyeleri (175, 189) dola ımdaki grelin arasında negatif korelasyon oldu u rapor edilmektedir. PKOS'lu kadınlarda anti-androjen ajanlarla uzun dönem tedavi sonrası, grelin seviyesinin anlamlı derecede arttı ını bildiren yayınlarda mevcuttur (189).

Grelinin; obestatin ve reproduktif fonksiyonlarda önemli fonksiyonlara sahip oldu u bilinen leptin ile de i ik sistemlerde ters etkiler olu turdu unun gös terilmesi ve grelin sinyal sisteminin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin her ikisinde over dokusunda var olması, bu yeni moleküllerin overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabilece i fikrine yol açmı tır.

Bu alı ma: (i) PKOS'lu kadınlarda serum ve tükürük açıllemi grelin, desaçil grelin ve obestatin seviyelerinin sa lıklı kontrollere göre de i iklik gösterip göstermedi ini; ve (ii) bu peptidlerle gonadotropinler, androjenler, insülin, insülin rezistansı ve lipid profili arasında ili ki olup olmadı ını ortaya çıkarmak için yapılmı tır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma,ubat 2008- Mayıs 2008 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi (FÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Çalışma, FÜTF Dekanlığı Etik Kurulu tarafından 07.02.2008 tarih ve 2007 - 2008/304 sayılı kararı ile onaylandıktan sonra başlatıldı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, aydınlatılmış onamaları alındı. Hormon ölçümleri için gerekli finansal destek, hastaların kaynaklarından sağlandı.

2.1. Hasta Seçimi ve Takibi:

Çalışmaya, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran, menstrual siklusları düzenli, tamamen sağlıklı 15 olgu ve PKOS tanısı konulan 15 olgu olmak üzere toplam 30 gönüllü katılımcı dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular iki gruba ayrıldı:

Grup I : Düzenli menstrual sikluslu olan, sağlıklı kadınlar (n:15),

GrupII : PKOS'lu amenoresi olmayan olgular (n:15).

PKOS tanısı için 2003 Rotterdam ESHRE/ASRM tanı kriterleri esas alınarak; oligo veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları veya PKO morfolojisi ile diğer sebeplerin dışlanması kriterlerinden en az 2 sine sahip olan hastalar PKOS kabul edildi. Ultrasono grafik olarak overde, en az tek taraflı 2-9 mm boyutlarında folliküllerden 12 adet bulunması veya en az tek taraflı over hacminin (>10 mm follikül olmadığı bir durumda ölçüm yapıldı) 10cm³ olması durumu, PKO görünümü olarak tarif edildi. Over hacminin ölçümü 0.5 x over uzunluğu x kalınlığı x eni formülü ile hesaplandı. Transabdominal ultrasonografi varlığında ise en az 10 adet tek taraflı antral follikül olması artı arandı.

Olguların seçiminde, yaş ve VK sınırlaması yapıldı 18 -35 yaşları arasında VK 'i 18.5 - 24.9 kg/m² olgular çalışmaya dahil edildi.

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

Genel fizik ve jinekolojik muayeneyi takiben, olguların FG skoru (puan),

boyu (cm), kilosu (kg), bel çevresi (cm), kalça çevresi (cm), kan basıncı ölçümleri yapılarak VK [VK : vücut ağırlığı (kg) / boyun karesi (m²)], bel/kalça çevresi oranı (yüzde) hesaplanmıştır.

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

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

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

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

2.2. Kan ve Tükürük Örneklerinin Toplanması :

Olgulardan foliküler fazın 3-5. gününde, eş zamanlı olarak, sabah 09⁰⁰-10⁰⁰

saatleri arasında 5 ml bir gecelik açlık venöz kanı ve 2 ml tükürük e zamanlı olarak alındı. Peptidlerin, hücrede proteazlar tarafından kolayca parçalanmasının önlemek ve örneklerdeki AG ve UAG miktarlarının do ru ölçülebilmesi amacıyla her bir ml kan için bir proteaz inhibitörü olan aprotinininden 20 -30 µl eklendi. Ayrıca santrifüj edildikten sonra elde edilen örneklere 1/10 hacim kadar 1 N HCl eklendi ve bu örnekler çalı ılana kadar, – 20 °C’de saklandı.

2.3. Hormonal ve Biyokimyasal Ölçümler:

Elde edilen açlık venöz kan ve tükürük örneklerinde AG hr, DGhr ve obestatin düzeyleri, ilave olarak sadece venöz kanda, E₂, FSH, LH, progesteron, prolaktin, TSH (Tiroid Stimulan Hormon), serbest T4, total testosteron, androstenedion (AS), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA -S), 17 alfa hidroksiprogesteron, insülin, glukoz, SHBG, kolesterol, triglise rid, HDL, LDL düzeyleri belirlendi.

Kan ve tükürük örneklerinde; D-Ghr BioVendor (BioVendor Laboratory Medicine, Inc. Modrice.Çek Cumhuriyeti) marka Human Anacylated Ghrelin ELISA kiti kullanılarak [REF:RD194063400, limit determinasyonu 0.3 piko gram/mili litre (pg/ml), intra assay katsayısı %7.0, inter assay katsayısı %8.2] ve A-Ghr aynı firma tarafından üretilen Human Acylated Ghrelin ELISA kiti [REF:RD194062400, limit determinasyonu 0.2 pg/ml, intra assay katsayısı %6.3, inter assay katsayısı %7.0] kullanılarak üretici firmanın katolo unda belirti i ekilde çalı ıldı.

Kan ve tükürük obestatin düzeyleri BACHEM marka (Peninsula Laboratories, Inc., a member of the BACHEM group, California, USA) Human Obestatin ELISA kiti kullanılarak [Lot No:A01016, limit determinasyonu 0-25 nano gram (ng/ml)] kullanılarak üretici firmanın katolo unda belirti i ekilde çalı ıldı.

FSH, LH, E₂, A, DHEAS, Total testosteron, 17-OHP, SHBG , insülin seviyeleri Immulite2000 (IEMA; Diagnostic Products Corporation, Los. Angeles, USA) analizöründe, lipidler Olympus AU2700 (Optical Co., Ltd., Tokyo-Japan) klinik kimya analizöründe üretici firmanın önerdi i kitler kullanılarak ölçüldü.

Total grelin düzeyi açıl grelin ve desaçıl grelin de erlerinin matematiksel olarak toplanması formülü ile belirlendi.

HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı.

Her iki gruptaki tüm olgulardan alınan venöz kan ve tükürük örneklerinde belirlenen açıl grelin, desaçil grelin ve obestatin düzeylerinin gruplar arası karşılaştırılması yapılarak diğer biyokimyasal parametrelerle olan ilişkileri araştırıldı.

2.4. istatistiksel Değerlendirme:

İstatistiksel analizler için SPSS 12.0 paket programı kullanıldı. Sürekli değişkenler; ortalama±standart deviasyon, kategorik değişkenler; frekans ve % şeklinde ifade edildi. Grupların karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için Mann - Whitney U testi; kategorik değişkenler için ise “ki -kare” testi kullanıldı. P< 0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Grup 1; düzenli menstrüel siklulara sahip sağlıklı 15 kadın, grup 2; obez olmayan, oligomenore şikayeti olan 15 PKOS hastası idi.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldı. İndeksi, grup1 ve grup2 arasında yaş ortalamaları (25.40±5.76 ve 26.53±5.09), gravida (0.80±1.32 ve 0.86±1.24), parite (0.60±0.98 ve 0.66 ± 0.97), VK (22.50±2.29 ve 22.41±2.15) ve bel/kalça çevresi oranı (0.73±0.92 ve 0.77±0.70) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı (p>0.05), menstrüel siklus uzunluğunun (28.60± 1.72 ve 45.86±16.03; p<0.05) ve FG skorunun (0.26±0.45 ve 4.33±2.63; p<0.05) ise grup2’de anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol ve çalışmaya grubunun, demografik özellikleri.

	GrupI (n= 15)	GrupII (15)	P değeri
Ya (yıl)	25.40±5.76	26.53 ± 5.09	0.546
Gravida (adet)	0.80±1.32	0.86±1.24	0.773
Parite (adet)	0.60±0.98	0.66 ± 0.97	0.772
VK (kg/m ²)	22.50±2.29	22.41±2.15	0.693
SiklusUzunluğu (gün)	28.60± 1.72	45.86±16.03	0.000*
Bel/Kalça oranı	0.73±0.92	0.77±0.70	0.176
FG skoru	0.26±0.45	4.33±2.63	0.000*

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

Tablo 7’de özetlendiği gibi HOMA-IR değeri, AK , açlık insülin ve lipid düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi (p>0.05) .

Tablo 7. Kontrol ve çalışmaya grubunun biyokimyasal özellikleri .

	GrupI (n= 15)	GrupII (15)	P değeri
AK (mg/dL)	91±8.74	88.86±6.55	0.602
Açlık insülini(µU/mL)	8.80±6.23	5.77±3.19	0.206
HOMA-IR	2.07±1.74	1.46±0.87	0.468
HDL(mg/dL)	56.80±27.55	60.33±14.91	0.110
LDL(mg/dL)	106.66±21.44	108.33±32.58	0.418
TG(mg/dL)	96.86±37.21	82.20±22.36	0.280
Kolesterol(mg/dL)	167.60±28.48	183.53±27.70	0.141

(Ortalama ± standart sapma. istatistiksel anlamlılık P<0.05)

PKOS’lu kadınların tümünde HOMA-IR ortalamaları literatürde belirtilen referans değerlere göre insülin rezistansı kabul edilmeyen sınırlar içerisinde yer alırken, kontrol grubundaki bir kadında bu değer (6.36) referans değerlere göre insülin rezistansı kabul edilen sınırlar içerisinde yer almaktaydı.

Ancak gruplar karşılaştırıldığında bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p<0.05$). PKOS'lu kadınlarda LH, total testosteron ve androstenodion düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken ($P<0.05$), FSH, E_2 , progesteron, prolaktin, DHEAS ve SHBG düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 8).

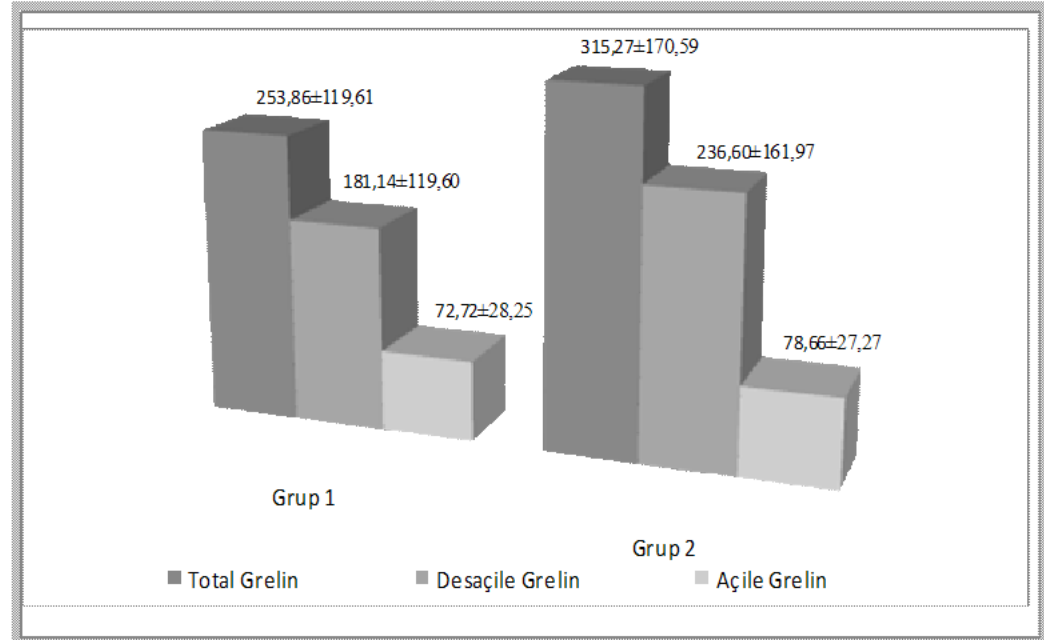
Tablo 8. Kontrol ve çalışma grubunun, hormon profili.

	GrupI (n= 15)	GrupII (15)	P değeri
FSH(mIU/mL)	5.56±2.81	6.98±1.94	0.097
LH(mIU/mL)	3.91±1.56	9.17±4.74	0.001*
E_2 (pg/mL)	66.57±38.59	44.86±12.95	0.130
Progesteron(ng/mL)	1.02±0.9	0.58±0.30	0.896
Prolaktin(ng/mL)	17.02±13.92	14.58±9.12	0.950
T. Test(ng/dL)	35.88±16.97	55.20±21.31	0.009*
AS(ng/mL)	4.45±1.99	14.86±7.90	0.004*
DHEAS(μ g/dL)	174.74±6936	236.71±137.38	0.254
SHBG(nmol/L)	44.27±22.26	71.05±14.09	0.604

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

PKOS'lu kadınların serum açıl grelin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.044$) (Tablo 9).

Tablo 9. Serum grelin düzeyleri (pg/ml).

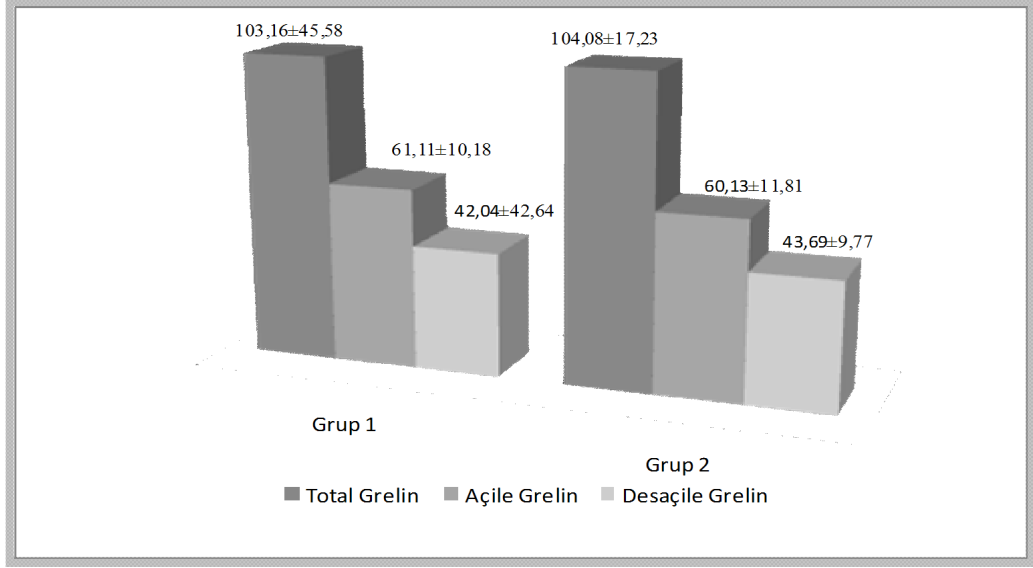


Ancak, PKOS'lu kadınların serum desaçil grelin ve total grelin düzeyleri

kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p=0>0.05$).

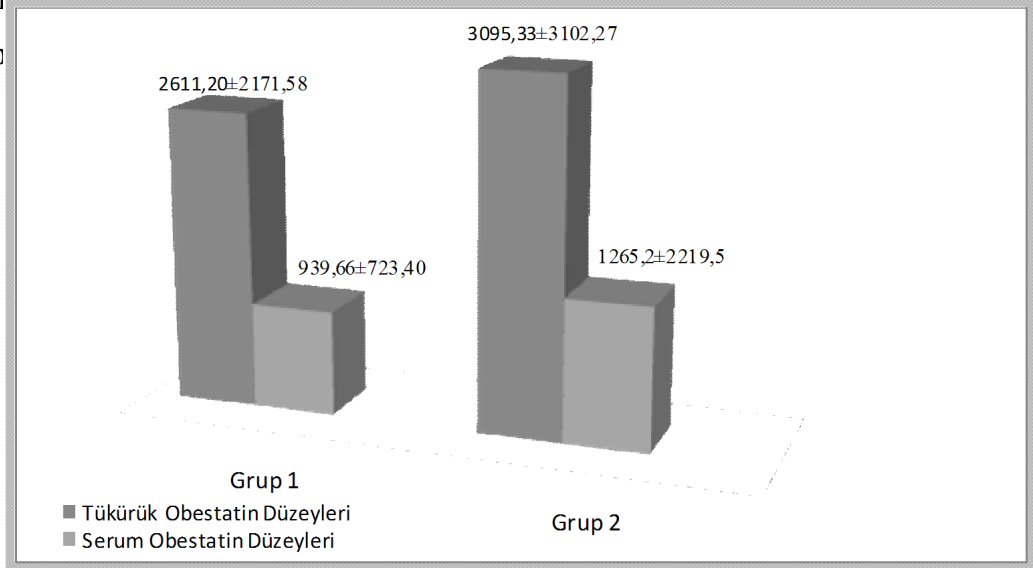
Tükürük grelin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0>0.05$) (Tablo 10).

Tablo10. Tükürük grelin düzeyleri ($\mu\text{g/ml}$).



Serum ve tükürük obestatin düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi ($p=0>0.05$) (Tablo 11).

Tab



Obestatin, desaçil grelin, açil grelin ve total grelin düzeyleri ile ölçülen diğer parametrelerin düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmedi.

4.TARTI MA

Çalı mamızda PKOS'lu kadınların serum açıl grelin düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak serum total grelin, d esaçıl grelin, obestatin düzeyleri ve tükürük obestatin düzeyleri bakımından gruplar arasında farklılık tespit edilmedi.

Bu çalı mada literatürdeki ço u çalı madan farklı olarak PKOS'lu kadınlarda serum ile tükürükteki desaçıl grelin ve açıl grelin düze yleri ayrı ayrı belirlenmi tir. Ayrıca önceki çalı malardan farklı olarak PKOS'lu kadınlar ın tükürü ünde obestatin düzeyi ilk defa çalı ılmı tır. Bu yönüyle çalı mamız literatürde ilk olma özelli ine sahiptir.

Reproduktif dönemdeki kadınların hastalı ı ol an PKOS'un, patofizyolojisi ve endokrinolojisi halen tam olarak anla ılamamı tır. Ancak insülin rezistansı ile santral sinir sistemi, hipofiz bezi, overler, adrenal glandlar ve ekstraplandüler dokular arasındaki etkile imlerin bozulmasına ba lı olarak geli en, sıklıkla kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm ile karakter ize kompleks, kronik seyirli, metabolik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

Son zamanlarda enerji balansı, obezite ve muhtemelen gonadal fonksiyonlar üzerine etki gösteren (2) ve grelin geni tarafından kodlanan üç hormon ke fedilmi tir (obestatin, desaçıl grelin ve biyoaktif peptid olarakda bilinen açıl grelin). Grelın ve GHS-R 1a'nın her ikisinde insan overinde peryodik olarak bulundu unun gösterilmesi (172) bu peptidlerin o verdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda düzenleyici rollerinin olabilece i fikrine yol açmı tır.

PKOS'lu hastalardaki grelin düzeyleri ile ilgili literatürdeki çalı maların sonuçları çeli kilidir. PKOS'lu hastalarda grelin düzeylerinin azaldı ını (175, 185, 186), arttı ını (187), hatta normal ovulatuvar kadınlar ile PKOS'lu kadınlardaki grelin düzeylerinin benzer oldu unu belirten yayınlar da vardır (188). Bazı çalı malarda dola ımdaki grelin seviyeleri ile insülin rezistansı (185, 187), VK (187, 188) ve dola ımdaki androjen seviyeleri (175, 189) arasında negatif korelasyon oldu u rapor edilmektedir. İlave olarak anti-androjen ajanlarla uzun dönem tedavi sonrasında PKOS'lu kadınlarda, grelin düzeylerinin anlamlı derecede arttı ını bildiren yayınlarda mevcuttur (189).

Literatürde, çalı mamızın tasarımımına birebir uyan, sonuçlarımızla

karşılaştırılabilir benzer bir çalışma bulamadık. Bu nedenle tartışmamızı, çalışmamızın mihenk taşı olan PKOS'lu hastalarda grelin düzeyleri ile ilgili yapılmış klinik çalışmalarında yapacağız.

PKOS'lu kadınlarda plazma grelin düzeylerini belirlemeye yönelik ilk çalışması Orio ve ark. (188) tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 33 PKOS'lu ve 32 sağlıklı kadında RIA (radyoimmünoassey) kiti (Phoenix Pharmaceuticals Inc., Belmont, CA, USA) kullanarak plazma total grelin düzeyini ölçülmüştür (intra assay katsayısı %5,5 inter assay katsayısı %10). Araştırmacılar PKOS'lu kadınlarda LH, 17OH-P, T, A, E₂, DHEAS, insülin düzeyleri ve HOMA-IR değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu fakat total grelin düzeylerinin her iki grupta benzer olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda plazma total grelin düzeyi ile sadece VK arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğunu, diğer parametrelerle herhangi bir korelasyon olmadığını belirtmişlerdir.

Wasko ve ark.'nın (187) VK'leri benzer olan, yaşları 15-35 arasında değişen, 52 PKOS'lu ve 60 sağlıklı kadında serum total grelin düzeyleri, gonadotropinler ve insülin rezistansını araştırdıkları çalışmada PKOS'lu hasta grubunda total grelin düzeyindeki yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir.

Panidis ve ark. (190) toplam 259 olmak üzere 112'si kronik anovulasyonlu ve ultrasonografide PKO'su olan, 134'ü kronik anovulasyonlu fakat PKO'su olmayan, 13'ü normal menstrüel sikluslu ve PKO görünümü PKOS'lu, 25 izole hiperandrojenemili, 46 normal kadının total grelin düzeylerini ELISA kiti (Phoenix Pharmaceuticals Inc. Belmont, CA, USA) kullanarak değerlendirmişlerdir. [limit determinasyonu 0.08 nano-gram/mili-litre (ng/ml), intra assay katsayısı %5, inter assay katsayısı %14].

Araştırmacılar VK'yi PKOS grubunda anlamlı derecede yüksek buldukları için diğer parametreleri VK'ye göre düzelterek karşılaştırmışlardır. PKOS grubunda LH, T, AS, DHEA-S ve 17OH-P düzeylerini yüksek bulurken FSH düzeyini düşük bulmuşlardır. PKOS grubunda AS düzeyinin izole hiperandrojenemili gruba göre daha yüksek olmasının haricinde diğer parametreler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlemlenmemişlerdir. PKOS grubunda kontrol grubuna göre açlık

insülin düzeylerini ve HOMA-IR de erlerini anlamlı düzeyde yüksek, glukoz/insülin oranını anlamlı düzeyde dü ük olarak tespit etmi lerdir. VK 'yi homojenize ettikten sonra yaptıkları kar ıla tırmalarda insülin düzeyi, HOMA-IR de eri, glukoz / insülin oranı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit etmi lerdir. Plazma total grelin düzeylerini PKOS'lu kadınlarda ($513,58 \pm 294,96$ pmol/I) kontrol ($563,80 \pm 226,81$ pmol/I) ve izole hiperandrojenemisi olan gruba göre ($525,00 \pm 295,56$ pmol/I) daha dü ük olarak tespit etmi lerdir. Ayrıca izole hiperandrojenemisi olan kadınlardaki plazma total grelin düzeylerini PKOS'lu kadınlara göre daha yüksek, kontrol grubundaki kadınlara göre ise daha dü ük olarak tespit etmi lerdir. Ancak grupların total grelin düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit etmemi lerdir. zole hiperandrojenemisi olan kadınlarda T, AS, DHEA-S ve 17-OH-P seviyeleri, FAI ve HOMA-IR de erlerini kontrollere göre anlamlı derecede yüksek olarak tespit etmi lerdir.

Ara tırmacılar PKOS'lu hastaları androjen düzeylerine göre normal ve yüksek , kronik anovulasyon ve/veya PKO morfolojisi olarak gruplandırarak kar ıla tırma yapmanın total grelin düzeyleri üzerine etki etmedi ini belirtmi lerdir.

Schölf ve arkadaş ları (185) 9 insülin sensitif, 17 insülin rezistans olan toplam 26 PKOS'lu kadın üzerinde gerçekle tirdikleri çalı malarında serum total grelin, glukoz, insülin, seks steroidleri, SHBG ve gonadotropin düzey lerini ölçmü ler ve HOMA-IR d erlerini belirlemi lerdir. Çalı malarının sonucunda PKOS'lu hasta grubunda serum total grelin düzeylerini anlamlı düzeyde dü ük tespit etmi lerdir. Ara tırmacılar insülin rezistansı olan 17 ve insilün rezistansı olmayan 9 PKOS'lu kadının serum total grelin düzeylerini sa lıklı kontrollerin serum total grelin düzeyleri ile ayrı ayrı kar ıla tırdıkları zaman insülin rezistansı olmayan PKOS grubunun total grelin düzeylerinin sa lıklı kontrollerle benzer oldu u ancak insülin rezistanlı PKOS grubunun total grelin düzeylerinin sa lıklı kontrollere göre anlamlı olarak dü ük oldu unu tespit etmi lerdir. Açlık total grelin düzeyi ile VK , glukoz ve insülin düzeyleri arasında korelasyon tespit etmemi lerdir. nsülin rezistansı olan PKOS'lu 10 kadını 5-6 ay metformin ile tedavi etmi ler ve tedavi sonrası bu kadınlarda serum total grelin düzeylerinin anlamlı olarak yükseldi ini belirtmi lerdir ($p < 0.02$).

Çalı mamızda PKOS'lu kadınların total grelin düzeylerinin kontrol grubu ile

benzer oldu unu tespit ettik. Bu bulgumuz Orio grubunun sonuçlarıyla benzer di. Çalı mamızın plan ve tasarımı Schölf grubu ile birebir örtü mesede, total grelin açısından Schölf ve arkadaş larının insülin rezistansı olmayan PKOS'lu kadınlardaki sonuçları ile benzer fakat Wasko ve Panidis grubunun bulguları ile farklı sonuçlar elde ettik. Panidis ve ark.'larından farklı sonuçlar bulmamızın sebebinin olgularımızdaki total, santral ve ekstremitelerde yağ da lımının farklı olmasından kaynaklanabilece ini dü ündük.

Literatürde PKOS'lu hastaların; serum açıl grelin ve desaçıl grelin düzeylerinin ayrı ayrı ölçüldü ü ve tükürük obestatin düzeylerinin de erlendirildi i bir çalı maya rastlamadık. Çalı mamızda sadece serum açıl grelin düzeyleri PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak yüksek bulundu. Gruplar arasında grelinin di er formları ve obestatin açısından farklılık tespit edilmedi ($p>0.05$).

Ozbay ve ark. (191) grelin ve obestatin'in tükürük ve serum düzeyleri arasında korelasyon oldu unu ve grelin düzeyinin ölçülmesinde serum örneklerine tükürük örneklerinin alternatif olabilece ini belirmedi olsa da; çalı mamızda ortalama tükürük total grelin düzeyi ortalama serum total grelin düzeyinden 2.46 kat dü ük bulunmu olup grelin ve obestatin'in tükürük ve serum düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemi tir.

PKOS'da insülin etki anormalliklerinin mekanizması kesin olarak bilinmemektedir (23). nsülin direnci olan olgularda tirozin yerine serin'in fosforile oldu u, bunun sonucunda hücre içinde sinyal iletiminin bozularak insülin direncinin geli ti i belirtilmektedir (22). Bu durum PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür (4, 26).

Schölf ve arkadaş ları (185) PKOS'lu kadınlarda açlık total grelin düzeylerini dü ük olarak tespit edip total grelin düzeyleri ile VK , glukoz ve insülin düzeyleri arasında korelasyon olmadığını belirlemi lerdir.

Pagotto ve ark.(175) insülin rezistansı olan PKOS'lu kadınlar da benzer kilolu kontrollere göre total grelin düzeylerinin azaldı ını belirtmi lerdir.

Glintborg ve arkadaş ları (192) total grelin düzeyinin PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda yağ dokusu da lımı [VK ve DXA (dual energy x-ray absorptiometry) ile belirlenen], insülin ve HOMA-IR de erleri ile negatif korelasyon gösterdi ini belirtmi lerdir. Fakat ara tırmacılar yağ dokusu da lımı yeniden düzenlendikten

sonra aynı ili kiyi tespit edememi lerdir.

Orio ve arkada ları (188) PKOS'lu kadınlarda total grelin düzeylerinin kontrol grubu ile benzer oldu unu fakat açlık insülin seviyesinin yüksek oldu unu belirtmi lerdir.

Orio ve ark (188) ve Moran ve ark.(186) PKOS'lu kadınlarda total grelin düzeyleri ve VK arasında negatif korelasyon oldu unu fakat insülin ve total grelin düzeyleri arasında bu ili kinin anlamlı olmadı mı belirtmi lerdir.

Ayrıca Pagotto ve ark. bir aylık hip okalorik diyeti takiben metformin ilave ederek toplam 6 aylık tedavi sonunda insülin sensitivitesinde anlamlı bir iyile me olmasına ra men total grelin seviyelerinde anlamlı bir de i iklik tespit edemediklerini belirmi lerdir.

Çalı mamızda PKOS ve kontrol grubu arasında AK , insülin, HOMA -IR de erleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca tüm örneklerdeki grelin ve obestatin düzeyleri ile AK , açlık insülini ve HOMA -IR de erleri arasında korelasyon tespit edilmedi. Bulgularımız birebir örtü mesede Schofl ve ark. ve Glintborg ve arkada larının bulgularına benzemekte idi.

Bu konuda di er ara tırmacılar arasında farklı sonuçlar elde etmemizin nedenleri; çalı mamızın tasarımının farklı olması, ırklar arası farklılık ve olgularımızın demografik özelliklerinin farklı olması olarak sıralanabilir.

PKOS'lu hastalarda gonadotropinlerle ilgili çalı maların artması ve gonadotropin ölçüm metodlarındaki geli meler sonrasında idrar (193) ve serumda (194) artımı LH ve LH/FSH oranı ile karakterize gonadotropin sekresyon anormallikleri tanımlanmıştır.

LH'nın PKOS'da görülen ovarian hiperandrojenizmde kritik rolü; GnRH antagonistleri ile akut (195), GnRH agonistleri ile kronik (196) LH supresyonunu takiben testosteron düzeylerinde azalma oldu u gösterilerek ortaya çıkarılmıştır (197). Morales ve ark. (198) bu mekanizmayı destekler ekilde testosteron ve LH, LH puls amplitüdü ve GnRH'ya LH cevabı arasında pozitif korelasyon tespit etmi lerdir. Literatürdeki bir çok çalı mada grelin sisteminin gonadal aks üzerine negatif olarak etki etti i belirtilmektedir. Kemirgenlerde ve primatlarda grelinin LH pulsatilitisini baskıladı ı rapor edilmiştir (199, 200).

Sa lıklı gönüllülere gece bolus tarzında açıl grelin verilmesini takiben LH

puls amplitüdünün gecikti i gözlemlenmi tir (201). Ayrıca invitro olarak grelin GnRH'ya hipofizer LH cevabını azalttı ıda gösterilmi tir (176). Bununla birlikte Vulliémoz ve ark. (202) overektomize rhesus maymunlarına grelin infüzyonunun LH puls frekansını azalttı ını fakat puls amplitüdünü de i tirmedini bu nedenle grelin'nin GnRH puls aktivitesini inhibe edebilece ini belir tmi lerdir.

Son dönemlerde 7 sa lıklı genç erkek üzerinde yapılan bir çalı mada (203) açıl grelinin spontan LH pulsatilitesini ve naloksana LH cevabını inhibe etti i gösterilmi tir. Ancak GnRH'ya LH cevabı üzerine etki etmemektedir. Bu bulgu grelinin gonadal aksın santral inhibisyonuna aracılık etti ini desteklemektedir .

Çalı mamızda elde edilen veriler genel olarak de erlendirildi inde u sonuçlara varıldı:

Çalı mamızda PKOS'lu kadınların serum açıl grelin düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.05$) bir ekilde yüksek olarak bulundu.

Önceki çalı malarda grelin ve obestatin'in tükürük ve serum düzeyleri arasında korelasyon oldu unu belirtilmi olsa da çalı mamızda grelin ve obestatin'in tükürük ve serum düzeyleri arasında korelasyon tespit edilmemi olup; tükürük örnekleri kan örne ine alternatif olarak bulun mamı tır.

PKOS'lu hastalardaki grelin düzeyleri ile ilgili literatürdeki çalı maların sonuçları çeli kilidir. Ancak insan ve hayvan çalı malarının ço unda grelin sisteminin gonadal aks üzer ine negatif olarak etki etti i belirtilmektedir.

Grelın sinyal sisteminin hem ligand hem de reseptör komponentlerinin ikisinde over dokusunda var olması, bu yeni moleküllerin overdeki fizyolojik ve patolojik durumlarda potansiyel düzenleyici rollerinin olabilece i fikrine yol açmaktadır. PKOS'lu kadınlarda grelin'in aktif formu olan açıl grelin düzeylerindeki yükselme hipotalamo-hipofiz-gonadal aks üzerinden PKOS geli iminde rol oynayabilir.

5. KAYNAKLAR

1. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Leon Speroff, RH Class, NG Kase. 2005. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary 465 -491.
2. João-Bruno Soares, Adelino F. Leite-Moreira. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin: Three pieces of the same puzzle. *Peptides* 2008; 29:1255 -1270.
3. Hopkinson EC, Satar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ* 1998;317: 329 -332.
4. Koivunen R. Endocrine and metabolic changes in women with polycystic ovaries, University of Oulu, Finland, 2001.
5. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. First Edition. 2001;256 -257
6. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann intern Med* 1989; 110: 386 -399.
7. Aziz R, Woods K.S, Reyna R, Key T.J, Knochenhauer E.S. and Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745–2749.
8. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C.R, Bergiele A.T, Filandra F.A, Tsianateli T.C, Spina GG., et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile, *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4006–4011.
9. Asuncion M, Calvo, R.M, San Millan J.L, Sancho J, Avila S. Escobar -Morreale, A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2434–2438.
10. Goodarzi M.O, Ouinones M.J, Aziz R, Rotter JI, Hsueh W.A, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican–Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance, *Fertil Steril* 2005; 84: 766–769.
11. Rodin D.A, Bano G, Bland J.M, Taylor K, Nussey S.S. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women, *Clin Endocrinol* 1998; 49: 91–99.
12. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghghi S. Prevalance of polycystic ovary syndrome in girls aged 14 -18 years in Isfahan, Iran. *Horm Res* 2004;62: 278-282.
13. Hamburg R. Management of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Reviews in Gynecological Practice* 2004; 4: 148 -155.
14. Pang S. Hirsutism, polycystic ovary syndrome and menstrual disorders. *Pediatric Endocrinology*, Liftshitz F, (ed) 4th ed. New York, Marcel Dekker 2003; 277 -309.

15. Baumann EE, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2002;12: 333-348.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*.1989; 31:87-120.
17. 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.
18. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12:177-207.
19. 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.
20. Ibanez , L, Potau, N, Carrascosa , A. Insulin rezistance , premature adrenarche , and a risk of the PCOS. *FEM* 1998, 9: 72 -77
21. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77(6):1095 -105
22. Kusari J, Takata Y, Hatada E, Freidenberg G, Kolterman O, Olefsky JM. Insulin resistance and diabetes due to different mutations in the tyrosine kinase domain of both insulin receptor gene alleles. *J Biol Chem* 1991; 15; 266(8): 5260 -7
23. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774 -800.
24. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649 -56.
25. O'Meara NM, Blackman ID, Ebrman DA, Barnes RB, Jaspán JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1241
26. Venkatesan AM, Dunaif A, Corbould A. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: progress and paradoxes. *Recent Prog Horm Res* 2001; 56: 295 -308.
27. Dunaif A. Insulin action in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999; 28: 341-359.
28. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovarian and metabolic effects of D-chiro-inositol in PCOS. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314 -1320.
29. Park KH, Kim JY, Ahn CW, et al. PCOS and insulin resistance. *Int. J. of Gynecol and Obstet.* 2001; 74: 261 -267
30. Speroff, RH Class, NG Kase. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve infertilite.* Erk A, Günalp S. (Çeviren). 7. Baskı, İstanbul: Güne Tıp Kitapevleri 2007; 25 -96.

31. Auchus RJ, Rainey WE. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(3): 288–96.
32. Lin D, Harikrishna JA, Moore CC, Jones KL, Miller WL. Missense mutation serine106—proline causes 17 α -hydroxylase deficiency. *J Biol Chem* 1991;266(24):15992–8.
33. Doi SA, Towers PA, Scott CJ, Al-Shoumer KA. PCOS: an ovarian disorder that leads to dysregulation in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;118(1): 4–16.
34. 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.
35. Nelson VL, Qin Kn KN, Rosenfield RL, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(12):5925–33.
36. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10:75 -81.
37. Loughlin T, Cunningham S, Moore A, et al. Adrenal abnormalities in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(1): 142–7.
38. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(6): 644–9.
39. Gonzalez F. Adrenal involvement in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1997;15(2):137–57.
40. Carmina E, Gonzalez F, Chang L, Lobo RA. Reassessment of adrenal androgen secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1995;85(6):971 –6.
41. Matteri RK, Stanczyk FZ, Cassidenti DL, Paulson RJ, Lobo RA. The ovarian contribution to peripherally derived serum C19 conjugates. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75(3):768–72.
42. Gonzalez F, Hatala DA, Speroff L. Adrenal and ovarian steroid hormone responses to gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(3):535–45.
43. Kahsar-Miller M, Boots LR, Bartolucci A, Azziz R. Role of a CYP17 polymorphism in the regulation of circulating dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 973 –5.
44. Witchel SF, Kahsar-Miller M, Aston CE, White C, Azziz R. Prevalence of CYP21

- mutations and IRS1 variant among women with polycystic ovary syndrome and adrenal androgen excess. *Fertil Steril* 2005; 83(2): 371–5.
45. 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.
 46. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:113–6.
 47. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity, *J Clin Endocrinol Metab*,1990; 70: 473
 48. Ostlund Jr RE, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M, The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults, *New Engl.J Med*, 1990; 322:229.
 49. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res* 1998; 53:217-56.
 50. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2031–6.
 51. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7:3–7.
 52. Waterworth D.M., Bennet ST, Ghorani N et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with PCOS. *Lancet* 1997; 349; 986–90
 53. Givens JR. 1988. Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab. Clin N Am* 17: 771-783
 54. Carey AH, et al. Evidence for a single gene effect in polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol.* 1993; 38:653–658
 55. Haap M, Machicao F, Stefan N, Thamer C, Tschritter O, Schnuck F, Wallwiener D, Stumvoll M, Haring HU, Fritsche A. Genetic determinants of insulin action in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2005 May;113(5): 275-81.
 56. Mason H.D, Willis D.S, Beard R. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries. Relation ship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotrophins and sex steroids in follicular fluid. *J. Clin Endocrinol and Metabol.* 1994; 79;1355-1360
 57. Qin K, Rosenfeld, LR. Role of cytochrome p450c17 in PCOS. *Moll and Cell . Endocrinol* 1998;145:111-121

58. Homburg R, Pariente C, Lunenfeld B, et al. The role of IGF -1 and IGFBP-1 in the pathogenesis of PCOS. *Hum Reprod* 1992; 7: 1379 .
59. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979; 129: 291 -300
60. Hull MGR. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and Demographic studies. *Gynecol endocrinol* 1987;1:235
61. Anttila L, Karjala K, Pentilla RA, et al. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes . *Obstet Gynecol* 1998; 92:13 -16
62. Talbott EO. , et al. , Coronary heart disease risk factors in women with PCOS. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1995; 15(7): p. 821 -6
63. Dahlgren, E. , et al. , PCOS and risk for myocardial infarction . Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women . *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1992; 71(8): 599 -604
64. 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
65. Robinson S, Rodin DA, Deacon A. Which hormone tests for diagnosis of PCOS ? . *Br J Obstet Gynecol* 1992; 99:232 -238
66. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223 - 36.
67. Azziz R: Diagnosis of polycystic ovarian syndrome. The Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 7 81- 5.
68. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med* 2005: 353; 2578 - 88.
69. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long -term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Repr od* 2004; 19:41 -47.
70. 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.
71. Meyer C, McGrath P, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5711- 6.
72. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries -a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870 -2.
73. Pannill M. Polycystic ovary syndrome. An overview. *Top Adv Pract Nurs J* 2002; 2: 1- 9.

74. 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.
75. Pierpoint, et all. Mortality of women with PCOS at long term follow -up. *J. Clin. Epidemiol.* 1998; 51:581-586
76. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin endocrinol* 1989;31:87-120.
77. Talbott EO. et all. Cardiovascular risk in women with PCOS. *Obstet Gynecol* 2001; 28: 111-133
78. Cibula D, et all. Increased risk of NIDDM , arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the PCOS. *Hum Reprod* 2000;15: 785-789
79. Ehrmann D. Insulin secretory defects in PCOS: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent DM. *J. Clin Invest* 1995; 96:520 -527
80. McGoldrick J.A. Stein-Leventhal Syndrome complicated by endometrial carcinoma:a case report. *P N G Med*1981; 24: 195-197
81. Gammon MD Polycystic ovaries and the risk of breast cancer *Am J Epidemiol.* 1991; 134:818
82. Gizek DS,Wing R, Smith D. Endocrine consequences of weight loss in obese , hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil -Steril* 1994; 61: 598-604.
83. Norman RJ, Davies MJ, Lord J., and Moran LJ. The role of lifestyle modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2002; 13:251 -257.
84. Shobokshi A, Shaarawy M. Correction of the insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS by combined Rosiglitazone and Clomiphene Citrate therapy . *J. Soc. Gynecol. Investig.* 2003; 10:99 -104
85. Hamilton –Fairly D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Low dose gonadotrophin therapy for induction of ovulation in 100 women with PCOS. *Hum Reprod* 1991;6: 1095-1099
86. Farguhar C, Vanderkerckhove P, Lilford R. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in PCOS. *The Cochrane Library* 2002; .Issue 3
87. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine,clinical,and ultrasonographic profile in PCOS. *Hum Reprod.* 2001;16:36-42
88. Moghetti P, Tosi F, Tosti A, Negri C, Misciali C, Perrone F, Caputo M, Moqqeu M, Castello R. Comparison of Spirinolactone Flutamide and Finasterid efficacy in the

- treatment of hirsutism: a randomized , double blind ,placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85:89-94.
89. Mc Kee KK, Tan CP, Palyha OC, Liu J, Feighner SD, Hreniuk DL, Smith RG, Howard AD, Van der Ploeg LH. Cloning and characterization of two human G protein-coupled receptor genes (GPR38 and GPR39) related to the growth hormone secretagogue and neurotensin receptors. *Genomics* 1997;46:426-434.
 90. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
 91. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG, Kangawa K, Grossman AB. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
 92. Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR. Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (12): 5992.
 93. Zhang J.V, Ren P.G, Avsian-Kretchmer O, Luo C.W, Rauch R and Klein C., et al. A peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake, *Science* 2005;310, pp. 996-999.
 94. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Purification and characterization of rat des-Gln14-ghrelin, a second endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *J Biol Chem* 2000; 29:995-2000.
 95. Hosoda H, Kojima M, Mizushima T, Shimizu S, Kangawa K. Structural divergence of human ghrelin. Identification of multiple ghrelin-derived molecules produced by posttranslational processing. *J Biol Chem* 2003; 278:64-70.
 96. Jeffery PL, Duncan RP, Yeh AH, Jaskolski RA, Hammond DS, Herington AC, et al. Expression of the ghrelin axis in the mouse: an exon 4-deleted mouse proghrelin variant encodes a novel C terminal peptide. *Endocrinology*. 2005; 146:432-40.
 97. Zhu X, Cao Y, Voodg K, Steiner DF. On the processing of proghrel in to ghrelin. *J Biol Chem*.2006; 281:38867-70.
 98. Casanueva FF, Dieguez C.(2002) Ghrelin; The link connecting growth with metabolism and energy homeostasis. *Reviews in Endocrine Disorders*.3:325-338.
 99. Sheng-Qiu Tang, Qing-Yan Jiang, Yong-Liang Zhang, Xiao-Tong Zhu, Gang Shu, Ping Gao, Ding-Yuan Feng, et al. Obestatin: Its physicochemical characteristics and physiological functions *Peptides* 2008; 29:639-645.
 100. Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, et al.

Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*2001; 86: 4753-4758.

101. Hosoda H, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin and des -acyl ghrelin: two major forms of rat ghrelin peptide in gastrointestinal tissue. *Biochem Biophys Res Commun.*2000; 279: 909-913.
102. Date Y, Nakazato M, Murakami N, Kojima M, Kangawa K, Matsukura S. Ghrelin acts in the central nervous system to stimulate gastric acid secretion. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;280: 904-907.
103. Wierup N, Svensson H, Mulder H, Sundler F. The ghrelin cell: A novel developmentally regulated islet cell in the human pancreas. *Regul Pept.* 2002;107:63 - 69.
104. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. *Int J Obesity Relat Metab Disord.*2001; 25: 56-62.
105. Muccioli G, Pons N, Ghè C, Catapano F, Granata R, Ghigo E. Ghrelin and des -acyl ghrelin both inhibit isoproterenol -induced lipolysis in rat adipocytes via a non-type 1a growth hormone secretagogue receptor. *Eur J Pharmacol.* 2004; 498: 27 -35.
106. Chanoine J.P, A.C. Wong and V. Barrios, Obestatin acylated and total ghrelin concentrations in the perinatal rat pancreas, *Horm Res* 2006; 66 (2), pp. 81–88.
107. S.L. Dun, G.C.B.E. Brailoiu, J. Yang, J.K. Chang and N.J. Dun. Distribution and biological action of obestatin in the rat, *J Endocrinol* 2006; 191, pp. 481–489.
108. Akamizu T, Shinomiya T, Irako T, Fukunaga M, Nakai Y, Nakai Y, et al. Separate measurement of plasma levels of acylated and desacyl ghrelin in healthy subjects using a new direct ELISA assay. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:6 –9.
109. Hosoda H, Doi K, Nagaya N, Okumura H, Nakagawa E, Enomoto M, et al. Optimum collection and storage conditions for ghrelin measurements: octanoyl modification of ghrelin is rapidly hydrolyzed to desacyl ghrelin in blood samples. *Clin Chem* 2004;50:1077–80.
110. De Vriese C, Hacquebard M, Gregoire F, Carpentier Y, Delporte C. Ghrelin interacts with human plasma lipoproteins. *Endocrinology.* 2007; 148:2355–62.
111. Beaumont NJ, Skinner VO, Tan TM, Ramesh BS, Byrne DJ, MacColl GS, et al. Ghrelin can bind to a species of high density lipoprotein associated with paraoxonase. *J Biol Chem.*2003; 278:8877–80.
112. Patterson M, Murphy KG, le Roux CW, Ghatei MA, Bloom SR. Characterization of ghrelin-like immunoreactivity in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;

90:2205–11.

113. Bang AS, Soule SG, Yandle TG, Richards AM, Pemberton CJ. Characterisation of proghrelin peptides in mammalian tissue and plasma. *J Endocrinol.* 2007; 192:313 –23.
114. Zhang JV, Ren P-G, Avsian-Kretchmer O, Luo C-W, Rauch R, Klein C, et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science.*2005; 11:996–9.
115. Guan XM, Yu H, Palyha OC, McKee KK, Feighner SD, Sirinathsinghji DJ, et al. Distribution of mRNA encoding the growth hormone secretagogue receptor in brain and peripheral tissues. *Brain Res Mol Brain Res.* 1997; 48:23 –9.
116. Harada T, Nakahara T, Yasuhara D, Kojima S, Sagiya K, Amitani H, et al. Obestatin, acyl ghrelin, and des-acyl ghrelin responses to an oral glucose tolerance test in the restricting type of anorexia nervosa. *Biol Psychiatry.*2008; 8;63:245 –7.
117. Guo ZF, Zheng X, Qin YW, Hu JQ, Chen SP, Zhang Z. Circulating Preprandial Ghrelin to Obestatin Ratio Is Increased in Human Obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1875–80.
118. Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, et al. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology.*2005;146:2255–64.
119. Yoshimoto A, Mori K, Sugawara A, Mukoyama M, Yahata K, Suganami T, et al . Plasma ghrelin and desacyl ghrelin concentrations in renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:2748–52.
120. Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, Morris DG, McGee P, Fairclough P, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab.*2002; 87:2988 –91.
121. Iglesias MJ, Salgado A, Pineiro R, Rodino BK, Otero MF, Grigorian L, et al. Lack of effect of the ghrelin gene-derived peptide obestatin on cardiomyocyte viability and metabolism. *J Endocrinol Invest.* 2007; 30:470 –6.
122. Burdyga G, Varro A, Dimaline R, Thompson DG, Dockray GJ. Ghrelin receptors in rat and human nodose ganglia: putative role in regulating CB -1 and MCH receptor abundance. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;290:G1289 –97.
123. Leite-Moreira AF, Soares JB. Physiological, pathological and potential therapeutic roles of ghrelin. *Drug Discov Today* 2007;12:276 –88.
124. Matsumoto M, Hosoda H, Kitajima Y, Morozumi N, Minamitake Y, Tanaka S, et al. Structure–activity relationship of ghrelin: pharmacological study of ghrelin peptides. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001, 287:42 –6.

125. Baldanzi G, Filigheddu N, Cutrupi S, Catapano F, Bonisconi S, Fubini A, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J Cell Biol.*2002; 159:1029–37.
126. Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, Tarabra E, Allia E, Catapano F, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des -acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004;150:173 –84.
127. Filigheddu N, Gnocchi VF, Coscia M, Cappelli M, Porporato PE, Taulli R, et al. Ghrelin and des-acyl ghrelin promote differentiation and fusion of C2C12 skeletal muscle cells.*Mol Biol Cell.* 2007; 18:986–94.
128. Korbonits M, Ciccarelli E, Ghigo E, Grossman AB. The growth hormone secretagogue receptor. *Growth Horm.*1979; 9: 93 -99.
129. Poykko S, Ukkola O, Kauma H, Savolainen MJ, Kesaniemi YA. Ghrelin Arg51Gln mutation is a risk factor for type 2 diabetes and hypertension in a random sample of middle-aged subjects. *Diabetologia.* 2003;46: 455 -458.
130. Kato M, Sakuma Y. The effect of GHRP -6 on the intracellular Na⁺ concentration of rat pituitary cells in primary culture. *J Neuroendocrinol.*1999, 11: 795-800.
131. Smith RG, LHT, Van der Ploeg AD. H, Feighner SD, Cheng K, Hickey GJ, Wyvratt MJ, Fisher Jr, MH., Nargund RP, Patchett AA. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 1997; 18: 621 -645.
132. Moechars D, I. Depoortere, B. Moreaux, B. de Smet, I. Goris and L. Hoskens et al. Altered gastrointestinal and metabolic function in the GPR39 -obestatin receptor-knockout mouse, *Gastroenterology* 2006;131. pp. 1131–1141.
133. Chartrel N, R. Alvear-Perez, J. Leprince, X. Iturrioz, A. Reaux-Le Goazigo and V. Audinot et al. Comment on “Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake”, *Science* 2007;315. pp. 766–769 5813.
134. Lauwers E, B. Landuyt, L. Arckens, L. Schoofs and W. Luyten. Obestatin does not activate orphan G protein-coupled receptor GPR39, *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 351. pp. 21–25.
135. Szentirmai E, Krueger J.M. Obestatin alters sleep in rats , *Neurosci Lett* 2006; 404: 222–226.
136. Malagón MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E, Rodriguez Pacheco F, Garcia-Navarro S, Casanueva FF, et al. Intracellular signalling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology.* 2003; 144:5372–80.
137. Popovic V, Miljic D, Micic D, Damjanovic S, Arvat E, Ghigo E, et al. Ghrelin

main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab.*2003; 88:3450–3.

138. Ariyasu H, Takaya K, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Arai Y, et al. Transgenic mice overexpressing des-acyl ghrelin show small phenotype. *Endocrinology.*2003; 146:355–64.
139. Bresciani E, Rapetti D, Dona F, Bulgarelli I, Tamiazzo L, Locatelli V, et al. Obestatin inhibits feeding but does not modulate GH and corticosterone secretion in the rat. *J Endocrinol Invest* 2006; 29:RC16–8.
140. Nogueiras R, Pfluger P, Tovar S, Arnold M, Mitchell S, Morris A, et al. Effects of obestatin on energy balance and growth hormone secretion in rodents. *Endocrinology.*2007;148:21–6.
141. Samson WK, White MM, Price C, Ferguson AV. Obestatin acts in brain to inhibit thirst. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R637–43.
142. Yamamoto D, Ikeshita N, Daito R, Herningtyas EH, Toda K, Takahashi K, et al. Neither intravenous nor intracerebroventricular administration of obestatin affects the secretion of GH, PRL, TSH and ACTH in rats. *Regul Pept* 2007;138:141–4.
143. Druce M, Bloom SR. Central regulators of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*2003; 6: 361–367.
144. Ruter J, Kobelt P, Tebbe JJ, Avsar Y, Veh R, Wang L, Klapp BF, Wiedenmann B, Tache Y, Monnikes H. Intraperitoneal injection of ghrelin induces Fos expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus in rats. *Brain Res* 2003; 991: 26–33.
145. Cummings DE, Frayo RS, Marmonier C, Aubert R, Chapelot D. Plasma ghrelin levels and hunger scores in humans initiating meals voluntarily without time- and food-related cues. *Am J Physiol Endocrinol Metab.*2004; 287:E297–304.
146. Shimbara T, Mondal MS, Kawagoe K, Toshinai S, Koda H, Yamaguchi H, et al. Central administration of ghrelin preferentially enhances fat ingestion, *Neurosci Lett* 2004; 369: 75–79.
147. Thompson N.M, Gill DA, Davies R, Loveridge PA, Houston IA, Robinson et al. Ghrelin and des-octanoyl ghrelin promote adipogenesis directly in vivo by a mechanism independent of the type 1a growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2004; 145. pp. 234–242.
148. Kim M.S, Yoon C.Y, Jang P.G, Park Y.J, Shin C.S, Park H.S, et al. The mitogenic and antiapoptotic actions of ghrelin in 3T3-L1 adipocytes, *Mol Endocrinol.*2004; 18 pp. 2291–230.
149. Yasuda T, Masaki T, Kakuma T, Yoshimatsu H. Centrally administered

- ghrelin suppresses sympathetic nerve activity in brown adipose tissue of rats, *Neurosci Lett* 2003; 349. pp. 75–78.
150. Tsubone T, T. Masaki, I. Katsuragi, K. Tanaka, T. Kakuma and H. Yoshimatsu. Ghrelin regulates adiposity in white adipose tissue and UCP1 mRNA expression in brown adipose tissue in mice, *Regul Pept* 2005;130: 97–103.
 151. M. Tang-Christensen, N. Vrang, S. Ortmann, M. Bidlingmaier, T.L. Horvath and M. Tschöp Central administration of ghrelin and agouti-related protein (83–132) increases food intake and decreases spontaneous locomotor activity in rats, *Endocrinology* 2004; 145. pp. 4645–4652.
 152. Asakawa A, A. Inui, M. Fujimiya, R. Sakamaki, N. Shinfuku and Y. Ueta et al Stomach regulates energy balance via acylated ghrelin and desacyl ghrelin, *Gut* 2005; 54. pp. 18–24.
 153. Chen C.Y, Y. Chao, F.Y. Chang, E.J. Chien, S.D. Lee and M.L. Doong, Intracisternal des-acyl ghrelin inhibits food intake and non-nutrient gastric emptying in conscious rats, *Int J Mol Med* 2005;16: 695–699.
 154. Matsuda K, T. Miura, H. Kaiya, K. Maruyama, S. Shimakura and M. Uchiyama et al. Regulation of food intake by acyl and des-acyl ghrelins in the goldfish, *Peptides* 2006; 27: 2321–2325.
 155. Toshinai K, H. Yamaguchi, Y. Sun, R.G. Smith, A. Yamanaka and T. Sakurai et al. Des-acyl ghrelin induces food intake by a mechanism independent of the growth hormone secretagogue receptor, *Endocrinology* 2006;147: 2306–2314.
 156. Green B.D, N. Irwin and P.R. Flatt, Direct and indirect effects of obestatin peptides on food intake and the regulation of glucose homeostasis and insulin secretion in mice, *Peptides* 2007; 28: 981–987.
 157. Zizzari P, R. Longchamps, J. Epelbaum and M.T. Bluet-Pajot. Obestatin partially affects ghrelin stimulation of food intake and GH secretion in rodents, *Endocrinology* 2007; 148: 1648–1653.
 158. Gourcerol G, D.H. St-Pierre and Y. Tache. Lack of obestatin effects on food intake: should obestatin be renamed ghrelin-associated peptide (GAP)?, *Regul Pept* 2007; 141:1–7.
 159. Seoane L.M, O. Al-Massadi, Y. Pazos, U. Pagotto and F.F. Casanueva, Central obestatin administration does not modify either spontaneous or ghrelin-induced food intake in rats, *J Endocrinol Invest* 2006; 29: RC13–RC15.
 160. Lagaud G.J, A. Young, A. Acena, M.F. Morton, T.D. Barrett and N.P. Shankley. Obestatin reduces food intake and suppresses body weight gain in rodents, *Biochem*

Biophys Res Commun 2007; 357: 264–269.

161. Pénicaud L, C. Leloup, X. Fioramonti, A. Lorsignol and A. Benani. Brain glucose sensing: a subtle mechanism, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9: 458–462.
162. Broglio F, Gottero C, Benso A, Prodam F, Destefanis S, Gauna C., et al. Effects of ghrelin on the insulin and glycemic responses to glucose, arginine, or free fatty acids load in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 4268–4272.
163. Salehi A, Dornonville de la Cour C, Håkanson R, Lundquist I. Effects of ghrelin on insulin and glucagon secretion: a study of isolated pancreatic islets and intact mice, *Regul Pept* 2004;118: 143–150.
164. Gauna C, Delhanty P.J, Hofland L.J, Janssen J.A, Broglio F, Ross R.J., et al. Ghrelin stimulates, whereas des-octanoyl ghrelin inhibits, glucose output by primary hepatocytes, *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1055–1060.
165. Murata M, Okimura Y, Iida K, Matsumoto M, Sowa H, Kaji H., et al. Ghrelin modulates the downstream molecules of insulin signaling in hepatoma cells, *J Biol Chem* 2002; 277: 5667–5674
166. Qader SS, Håkanson R, Rehfeld JF, Lundquist I, Salehi A. Proghrelin-derived peptides influence the secretion of insulin, glucagon, pancreatic polypeptide and somatostatin: a study on isolated islets from mouse and rat pancreas. *Regul Pept.*(Epub ahead of print).
167. Heijboer A.C, Van den Hoek A.M, Parlevliet E.T, Havekes L.M, Romijn J.A, Pijl H. et al. Ghrelin differentially affects hepatic and peripheral insulin sensitivity in mice, *Diabetologia* 2006; 49: 732–738.
168. Patel A.D, Stanley S.A, Murphy K.G, Frost G.S, Gardiner J.V, Kent A.S., et al.(2006) Ghrelin stimulates insulin-induced glucose uptake in adipocytes, *Regul Pept* 134. pp. 17–22.
169. Granata R, Settanni F, Gallo D, Trovato L, Biancone L, Cantaluppi V., et al. Obestatin promotes survival of pancreatic -cells and human islets and induces expression of genes involved in the regulation of cell mass and function. *Diabetes* 2008; 57: 967 - 979.
170. Barazzoni R, Bosutti A, Stebel M, Cattin M.R, Roder E and Visintin L., et al. Ghrelin regulates mitochondrial-lipid metabolism gene expression and tissue fat distribution favoring triglyceride deposition in liver but not skeletal muscle, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 288: 228–235.
171. Tena-Sempere M, Huhtaniemi I. Gonadotropins and gonadotropin receptors, *Reproductive Medicine, Molecular, Cellular and Genetic Fundamentals*, New York,

NY: Parthenon Publishing 2003; pp. 225–244.

172. Gaytan F, Barreiro ML, Chopin LK, Herington AC, Morales C, Pinilla L, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M. Immunolocalization of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in the cyclic human ovary. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 879–887.
173. Gaytan F, Morales C, Barreiro ML, Jeffery P, Chopin LK, Herington AC, Casanueva FF, Aguilar E, Dieguez C & Tena-Sempere M Expression of growth hormone secretagogue receptor type 1a, the functional ghrelin receptor, in human ovarian surface epithelium, mullerian duct derivatives, and ovarian tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90 :1798 –1804.
174. Van der Lely AJ, Tschop M, Heiman ML & Ghigo E Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocrine Reviews* 20 04; 25: 426–457.
175. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V, Heiman ML, Tschop M & Pasquali R. Plasma ghrelin, obesity, and the polycystic ovary syndrome: correlation with insulin resistance and androgen levels. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 5625–5629.
176. Fernandez-Fernandez R, Tena-Sempere M, Navarro V.M, Barreiro M.L, Castellano J.M, Aguilar E., et al. Effects of ghrelin upon gonadotropin-releasing hormone and gonadotropin secretion in adult female rats: In vivo and in vitro studies, *Neuroendocrinology* 2005; 82: 245–255.
177. Lanfranco F, Boneli L, Broglio F, Me E, Baldi M, di Bisceglie C, et al., Ghrelin inhibits LH pulsatility in humans, *Proceedings of the 88th Endocrine Society Meeting (ENDO2006) Boston (2006)*, pp. P3–P807.
178. Rak A, Gregoraszczuk EL. Local feedback loop of ghrelin -GH in the pig ovary: action on estradiol secretion, aromatase activity and cell apoptosis. *Growth Horm IGF Res* 2007 (Epub ahead of print).
179. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, Kodama H, Kumagai J, Tanikawa H, et al., Ghrelin inhibits the development of mouse preimplantation embryos in vitro, *Endocrinology* 2003;144: 2623–2633.
180. Hehir MP, Glavey SV, Morrison JJ. Uterorelaxant effect of ghrelin on human myometrial contractility. *Am J Obstet Gynecol* 2008 (Epub ahead of print).
181. Schubring C, Blum WF, Kratzsch J, et al., Leptin, the ob gene product, in female health and disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 88:121 -7.

182. Martini A.C, Fernandez-Fernandez R, Tovar S, Navarro V.M, Vigo E, Vazquez M.J., et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and un-acylated ghrelin upon luteinizing hormone secretion in male rats, *Endocrinology* 2006;147: 2374–2382.
183. Mészárosová M, Sirotkin AV, Grossmann R, Darlak K, Valenzuela F. The effect of obestatin on porcine ovarian granulosa cells. *Anim Reprod Sci* 2007 (Epub ahead of print).
184. Zhang Z, Zou D.J , Chen Y, Wang M, Wu J, Guo Z.F. Obestatin inhibits proliferation and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes, *Acad J Second Mil Med Univ* 2007; 28 (9): 929–932.
185. Schofl C, Horn R, Schill T, Schlosser HW, Muller MJ and Brabant G. Circulating ghrelin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4607–4610.
186. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Wittert GA, Tomlinson L, Galletly C, Luscombe ND and Norman RJ. Ghrelin and measures of satiety are altered in polycystic ovary syndrome but not differentially affected by diet composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3337–3344.
187. Wasko R, Komarowska H, Warenik-Szymankiewicz A and Sowinski J. Elevated ghrelin plasma levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Horm Metab Res* 2004; 36:170–173.
188. Orio F Jr, Lucidi P, Palomba S, Tauchmanova L, Cascella T, Russo T, Zullo F, Colao A, Lombardi, De Feo P. Circulating ghrelin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 942–945.
189. Gambineri A, Pagotto U, Tschop M, Vicennati V, Manicardi E, Carcello A, Cacciari M, De Iasio R and Pasquali R. Anti-androgen treatment increases circulating ghrelin levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:629–634.
190. Panidis D, Farmakiotis D, Koliakus G, Rouso D, Kourtis A, Katsikis I, Asteriadis C., et al. Comparative study of plasma ghrelin levels in women with polycystic ovary syndrome, in hyperandrogenic women and in normal controls. *Hum Reprod.* 2005;20(8):2127-32.
191. Ozbay y, Aydin s, Dagli AF, Akbulu M, Dagli N, Kiliç N, Rahman A., et.al. Obestatin is present in saliva: alterations in obestatin and ghrelin levels of saliva and serum in ischemic heart disease. *BMP Rep* 2008; 31; 41(1):55-61
192. Glintborg D, Andersen M, Hagen C, Frystyki J, Hulstrøm V, Flyvbjerg A, Hermann AP. Evaluation of metabolic risk markers in polycystic ovary syndrome

- (PCOS). Adiponectin, ghrelin, leptin and body composition in hirsute PCOS patients and controls *European Journal of Endocrinology* 2006;155:337–345
193. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18:1202–1215
194. Yen SS, Vela P, Rankin J 1970 Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30:435–442
195. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2343–2349
196. Chang RJ, Laufer LR, Meldrum DR, DeFazio J, Lu JK, Vale WW, Rivier JE, Judd HL Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56:897–903
197. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 904–910
198. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2854–2864
199. Furuta M, Funabashi T, Rimura F. Intracerebroventricular administration of ghrelin rapidly suppresses pulsatile luteinizing hormone secretion in ovariectomized rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2001;288:780–785
200. Iqbal J, Kurose Y, Canny B, Clarke IJ. Effects of central infusion of ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, and cortisol secretion in sheep. *Endocrinology* 2006;147:510–519.
201. Kluge M, Schüssler P, Uhr M, Yassouridis A, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3202–3205
202. Vulliémoz NR, Xiao E, Xia-Zhang L, Germond M, Rivier J, Ferin M Decrease in luteinizing hormone pulse frequency during a five-hour peripheral ghrelin infusion in the ovariectomized rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5718–5723
203. Lanfranco F, Boneli L, Baldi M, Me E, Broglio F, Ghigo E. Acylated ghrelin

inhibits spontaneous LH and responsiveness to naloxone, but not that to GnRH in young men: for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun 17. [Epub ahead of print]

6. ÖZGEÇM

1972'de Kayseri'de doğdum. İlk, orta ve lise eğitimimi Kayseri'de tamamladım. 1991 yılında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesine başladım ve 1998 yılında mezun oldum. 2 yıl Kayseri Tomarza Devlet Hastanesinde, 1 yıl Kayseri Yahyalı Devlet Hastanesinde, 1 yıl Mersin Merkez Emirler Sağlık Ocağında çalıştıktan sonra Tıpta Uzmanlık Sınavını kazanarak 2003 yılı Haziran ayında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım. Halen eğitimime devam etmekteyim.