



**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN VE İNSÜLİN DİRENCİ OLMAYAN
POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU (PKOS'LU) HASTALARDA
SERUM SALUSİN- β DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

**ESRA KARBUZ
1148205102**

**KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
DOÇ. DR. ALİ RIZA KIZILER**

**TEZ NO: 2018/32
2018-TEKİRDAĞ**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İNSÜLİN DİRENCİ OLAN VE İNSÜLİN DİRENCİ
OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU
(PKOS'LU) HASTALARDA SERUM SALUSİN- β
DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ**

ESRA KARBUZ

1148205102

KARDİYOVASKÜLER FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

DOÇ. DR. ALİ RIZA KIZILAR

**Bu Tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından
NKUBAP.02.YL.17.110 proje numarası ile desteklenmiştir.**

Tez No: 2018/32

2018- TEKİRDAĞ

KABUL ve ONAY

Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı

Çerçevesinde Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER danışmanlığında yürütülmüş bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

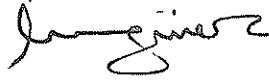
Tez Savunma Tarihi

24/05/2018

Prof. Dr. İbrahim GÜNER

İstanbul Üniversitesi

Jüri Başkanı



Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER

Namık Kemal Üniversitesi

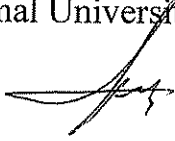
Jüri Üyesi




Dr. Öğretim Üyesi Murat MENGİ

Namık Kemal Üniversitesi

Jüri Üyesi



Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencisi Esra KARBUZ'un "İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Polikistik Over Sendrom'lu (PKOS'lu) Hastalarda Serum Salusin- β Düzeylerinin İncelenmesi" başlıklı tezi 24/05/2018 günü saat 10:00'da Namık Kemal Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.


Prof. Dr. Nilda TURGUT

Enstitü Müdür

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım sürecinde bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli hocam Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER'e,

Biyokimyasal analizlerde ve numune toplamada desteğini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Doç. Dr. Savaş GÜZEL'e ve Araş. Gör. Çiğdem Fidan'a,

İstatistiksel çalışmalarım da yardımını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Dr. Öğretim Üyesi Birol TOPÇU'ya,

Fikirleriyle çalışmamı planlamam da ve gerçekleştirmemde katkılarını esirgemeyen Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Dr. Öğretim Üyesi Erson AKSU'ya ve Tekirdağ Devlet Hastanesi Uzm. Dr. Ufuk TAŞDEMİR'e,

Her türlü fedakârlık ve desteğini benden esirgemeyen aileme, her konuda bana destek olan eşim İsmail KARBUZ'a ve biricik kızım Elif Defne'ye sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (NKUBAP.02.YL.17.110)

ÖZET

KARBUZ, E. İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Polikistik Over Sendrom'lu (PKOS'lu) Hastalarda Serum Salusin- β Düzeylerinin İncelenmesi, Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kardiyovasküler Fizyoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Tezi, Tekirdağ, 2018. PKOS; hipotalamus, hipofiz, over eksenini arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu reproduktif çağda oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ve kistik over bulgularıyla ortaya çıkan endokrin bozukluktur. İnsülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemi gibi faktörler PKOS'da kardiyovasküler hastalık riskini arttırmaktadır. Son çalışmalar salusinlerin kardiyovasküler sistemi etkileyen yeni bir düzenleyici peptid sınıfı oluşturabileceğini göstermektedir. Ayrıca salusin- β 'nin hipotansif ve ateroskleroza karşı koruyucu etkisi bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda salusin- α ve salusin- β düzeyleri yüksek bulunmuştur. Ancak insülin direnci olmayan PKOS ve insülin dirençli PKOS ile salusin- β arasında ilişki bilinmemektedir. Biz de çalışmamızda salusin- β 'nin insülin direnci olan PKOS ve insülin direnci olmayan PKOS'lu bireylere etkilerini araştırmayı amaçladık. Çalışmamıza PKOS tanısı almış 44 olgu ile 20 sağlıklı olgu dahil edildi. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR 2.7'den küçük olanlar "insülin direnci olmayan", HOMA-IR 2.7 ve üzeri olanlar "insülin direnci olan" olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri belirlendi. Tüm bireylerde serum glukoz, insülin, FSH, LH, total testosteron, DHEA-S, total kolesterol, TG, LDL, HDL düzeyleri incelendi. Salusin- β düzeyleri çalışıldı. Alt gruplar düzeyinde karşılaştırılmalar yapıldı.

Salusin- β düzeyi PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,01$). PKOS ile PKOS+IR grupları arasında salusin- β düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı. Sonuçların daha iyi olarak ortaya çıkarabilmesi için daha fazla sayıdaki gruplarla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over, Hiperandrojenizm, İnsülin Direnci, Salusin- β

Destekleyen Kurumlar: NKUBAP.02.YL.17.110

ABSTRACT

KARBUZ, E. Investigation of Serum Salusin- β Levels in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) with and without Insulin Resistance, Namık Kemal University Institute of Health Sciences Department of Cardiovascular Physiology Masters Thesis, Tekirdağ, 2018. PCOS is an endocrine disorder with findings of oligo/anovulation, hyperandrogenism and cystic ovarian symptoms in the reproductive period due to disrupted interaction between the hypothalamus, pituitary, ovarian axis. Factors like insulin resistance, hyperandrogenemia and dyslipidemia increase the cardiovascular risks of PCOS. Recent studies have shown that salusins form a new regulatory peptide class affecting the cardiovascular system. Additionally, it is known that salusin- β has protective effects against hypotension and atherosclerosis. One study found PCOS patients had higher salusin- α and salusin- β levels compared to a control group. However, there is no known relationship between PCOS without insulin resistance and insulin-resistant PCOS with salusin- β . In our study we aimed to research the effects of salusin- β in individuals with insulin-resistant PCOS and PCOS without insulin resistance. Our study included 44 cases with PCOS diagnosis and 20 healthy cases. The patient and control group were divided into two subgroups as those with HOMA-IR less than 2.7 in the “non-insulin resistant” and those with HOMA-IR above 2.7 in the “insulin-resistant” groups. The demographic characteristics of patient and control groups were determined. All individuals had serum glucose, insulin, FSH, LH, total testosterone, DHEA-S, total cholesterol, TG, LDL, and HDL levels investigated. Salusin- β levels were studied. Comparisons were made at subgroup level.

Salusin- β levels were found to be significantly high in PCOS cases compared to the control group ($p < 0.01$). There was no significant difference identified between the PCOS and PCOS+IR groups in terms of salusin- β levels. There is a need for prospective studies with higher numbers in the groups to better reveal these results.

Key words: Polycystic over, Hyperandrogenism, Insulin Resistance, Salusin- β

Supporting Institutions: NKUBAP.02.YL.17.110

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLULAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	2
2.1. Normal Overlerin Yapısı ve Fonksiyonu.....	2
2.1.1. Overlerin Anatomisi.....	2
2.1.2. Overlerin Fizyolojisi.....	3
2.1.3. Ovelerin Histolojisi.....	3
2.1.4. Folliküllerin Olgunlaşma Evreleri.....	4
2.1.5. Ovulasyon.....	5
2.1.6. Folliküler Atrezi.....	6
2.1.7. Korpus Luteum.....	6
2.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS).....	6
2.2.1. PKOS Tanımı.....	6
2.2.2. PKOS Tarihçesi.....	7
2.2.3. PKOS İnsidansı.....	7
2.2.4. PKOS Tanı Kriterleri.....	8

2.2.5. PKOS Klinik Bulgular.....	9
2.2.6. PKOS Etiyoloji ve Patofizyolojisi.....	12
2.2.7. PKOS Uzun Dönem Sağlık Riskleri.....	15
2.2.8. PKOS Tedavi.....	17
2.3. Salusin- α ve Salusin- β	18
3. MATERYAL VE METOD.....	22
3.1 Olguların Seçilmesi.....	22
3.1.1. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması.....	23
3.1.2. İnsülin Direncinin Hesaplanması.....	23
3.1.3. Bel-Kalça Oranı (BKO).....	23
3.2. Salusin- β Ölçümü.....	24
3.2.1. Reaktifler.....	24
3.2.2. Salusin- β Reaktiflerinin Hazırlanması.....	24
3.2.3. Analiz.....	26
3.2.4. Salusin- β Analizinin Özeti.....	26
3.3. Etik Kurul Onayı.....	27
3.4. İstatistiksel Yöntem.....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	39
KAYNAKÇA.....	41

EKLER

EK 1-Etik Kurul Onayı

EK 2-Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

AES: Androgen Excess Study

BKİ: Vücut Kitle İndeksi

BKO: Bel Kalça Oranı

BÇ: Bel Çevresi

cm: Santimetre

c-DNA: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit

°C: Santigrat Derece

DHEAS: Dihidroepiandrosteron Sülfat

DKB: Diastolik Kan Basıncı

dl: Desilitre

ESHRE: The European Society for Human Reproduction and Embryology

ELISA: Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay

FSH: Follikül Stimulan Hormon

FAİ: Serbest Androjen İndeksi

GnRH: Gonadotropin Serbestleştirici Hormon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein(High Density lipoprotein)

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment- Insulin Resistance

IR: İnsülin Direnci

IGF-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1

IU: Uluslararası Ünite

KÇ: Kalça çevresi

kg: Kilogram

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein(Low Density Lipoprotein)

LH: Luteinizan Hormon

L: Litre

m²:Metrekare

mg:Miligram

ml: Mililitre

mmHg: Milimetre Civa

µg: Mikrogram

µl: Mikrolitre

µIU: Mikro Uluslararası Ünite

ng: Nanogram

NIH: National Institutes of Health

NIHHD: National Institute of Child and Human Development

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PCOS: Polycystic ovary syndrome

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin(Sex Hormone Binding Globuline)

SKB: Sistolik Kan Basıncı

SPSS: Statistical Package For Social Sciences

USG: Ultrasonografi

TG: Trigliserit

VSMC: Vasküler Düz Kas Hücreleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 2.1. Kadın Üreme Sistemi ve İç Genital Organları.....	2
Şekil 2.2. Overler ve Başlıca Bileşenleri; Epiteyum Germinatium, Tunica Albuginea, Korteks Bölgesi, Medüller Bölge.....	3
Şekil 2.3. Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması.....	11
Şekil 2.4. Polikistik Over Görünümü.....	12
Şekil 2.5. Polikistik Over Sendromunda Hormonal Kısır Döngü ve Sonuçları.....	14
Şekil 2.6. Salusin- α 'nın Aminoasit Dizilimi.....	19
Şekil 2.7. Salusin- β 'nin Aminoasit Dizilimi.....	19
Şekil 3.1. Salusin- β Standart Çözeltilisinin Hazırlanması.....	25
Şekil 3.2. Salusin- β Kalibrasyon Eğrisi.....	27
Şekil 3.3. PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Obezite Oranları (%).....	30
Şekil 3.4. PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Hirşutizm Oranı (%).....	31
Şekil 3.5. Gruplar Arasında Salusin- β Değerlerinin Ortalamaları.....	33

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 3.1. Salusin- β Özellikleri.....	24
Tablo 4.1. Kontrol, Kontrol+IR, PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Demografik Ölçümleri.....	28
Tablo 4.2. Kontrol, Kontrol+IR, PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Biyokimyasal Ölçümleri.....	31



1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından ilk kez tanımlanmış olup, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. PKOS prevalansı % 6-10 arasındadır (Apridonidze ve ark. 2005, Barber ve ark. 2006, Nazouri ve ark. 2015). PKOS oligo/anovulasyon, hirsütizm ve obezite ile karakterizedir (Lane 2006). PKOS'la ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına karşın, etyolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'la ilgili yapılan çalışmalarda kilo alımına bağlı kalmaksızın insülin direnci geliştiği görülmüştür. PKOS'lu hastalarda, hiperinsülinemi hiperandrojenizme neden olabileceği için bu hastaların patogeneğinde hiperinsülinemi büyük rol oynadığı düşünülmektedir.

Uzun dönem PKOS'lu hastalarda tip2 diyabetüs mellitus, infertilite, endometriyal karsinom, dislipidemi, sistolik hipertansiyona bağlı kardiyovasküler hastalık gelişebilme riski vardır (Lane 2006). PKOS'da kardiyovasküler risk artışının, insülin direnci, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Bu hastalarda hiperandrojenizm ve obezite nedeniyle dislipidemi riski artar. Sonuçta oluşan ateroskleroz da kardiyovasküler hastalık riskini artırır.

Salusinler; c-DNA'nın biosentetik analizleri sonucu oluşan yeni grup peptidlerdir. Çok fonksiyonlu bu biyoaktif peptid idrarda, kanda ve dokularda 28 aminoasit salusin- α (Sal- α) ve 20 aminoasit salusin- β (Sal- β) olarak iki formda bulunmaktadır (Shichiri ve ark. 2003).

Salusin- β 'nin bradikardiye ve hızlı hipotansiyona neden olduğu açıklanmıştır. Bir çalışmada, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı bulunan hastalarda, plazma salusin- β düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur.

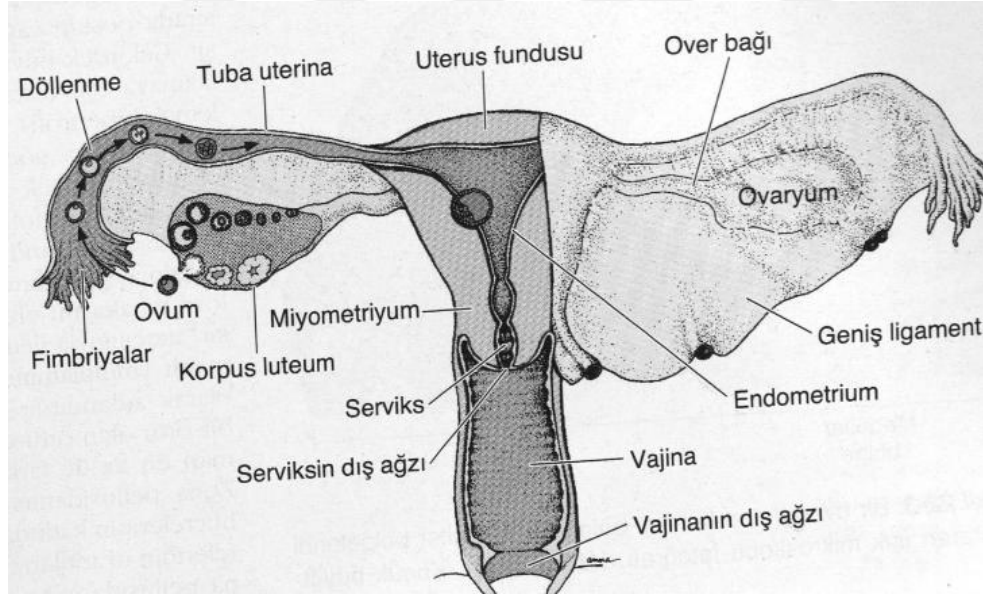
Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada PKOS ile salusin- α ve salusin- β düzeyleri araştırılmış, kontrol grubuna göre PKOS'lu olgularda salusin- α ve salusin- β düzeyi yüksek bulunmuştur (Çelik ve ark. 2013). Ancak insülin direnci olmayan PKOS ve insülin direnci olan PKOS ile salusin- β arasında ilişki bilinmemektedir. Bu çalışmadaki amacımız insülin direnci olmayan PKOS ve insülin direnci olan PKOS'da salusin- β 'nin rolünü araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Overlerin Yapısı ve Fonksiyonu

2.1.1. Overlerin Anatomisi

Overler; uterusun her iki yanında ligamentum latumun arkasında bulunan, boyu yaklaşık 3,5 cm, eni 2 cm, kalınlığı 1 cm boyutlarında badem biçiminde yapılar olup, germinal ve endokrin özellikte bir çift organdır (Şekil 2.1) (Junqueira ve Carneiro 2009, Tekin 2006). Overler pelvis duvarının lateralindeki fossa ovarica'da bulunur. Fossa ovarica, yukarıda iliaka eksterna, posteriorda üreter ve internal iliak arter, medialde ise tuba uterinanın fimbriyası ile sınırlıdır (Tekin 2006). Overler hillus bölgelerinden mesovarium ile ligamentum latum uteriye bağlanırlar. Overleri pelvis yan duvarlarına asan bağ ligamentum suspensorium ovarii'dir. Overleri uterusun cornusuna bağlayan bağlar ise ligamentum ovarii proprium'dur (Köylü 2014).



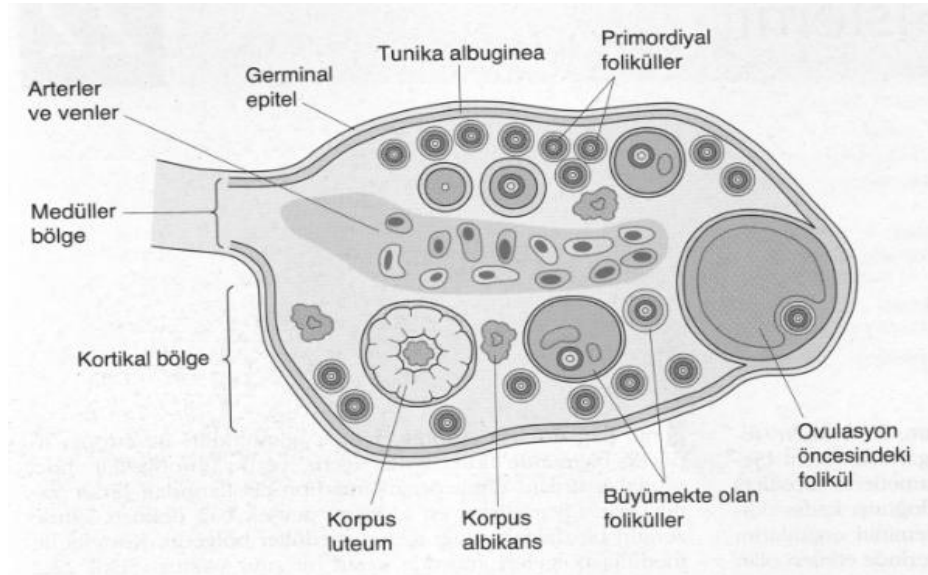
Şekil 2.1. Kadın Üreme Sistemi ve İç Genital Organları (Junqueira ve Carneiro 2009).

2.1.2. Overlerin Fizyolojisi

Overlerin iki önemli fonksiyonu vardır. Bunlardan ilki; kadınlarda puberteden sonra ovumun oluşması overlerde gerçekleşir. Oluşan bu ovum, menapoza kadar her menstrüel siklus döneminde, döllenmek üzere karın boşluğuna atılır. Overlerin diğer fonksiyonu ise östrojen ve progesteron salgılar. Salgılanan bu hormonlar pubertede cinsiyet organlarının olgunlaşmasını ve cinsiyet özelliklerinin gelişimi ve sürdürülmesinden sorumludur (Köylü 2014).

2.1.3. Overlerin Histolojisi

Overlerin yüzeyi epitelyum germinatum adı verilen tek katlı yassı ya da kübik epitelle örtülüdür. Epitelyum germinatum'un altında overlere beyazımsı rengi veren tunica albuginea adı verilen bir bağ dokusu tabakası bulunur (Junqueira ve Carneiro 2009). Overler yapıca birbirinden farklı iki bölgeye ayrır edilirler. Korteks bölgesi; oositleri içeren follüküllerin bol miktarda olduğu dış kısımdır. Medüller bölge ise gevşek bağ dokusu içinde zengin bir damar yatağı içeren iç kısımdır (Şekil 2.2). Korteks ile medulla arasındaki sınır kesin değildir (Junqueira ve Carneiro 2009).



Şekil 2.2. Overler ve Başlıca Bileşenleri; Epitelyum Germinatum, Tunica Albuginea, Korteks Bölgesi, Medüller Bölge (Junqueira ve Carneiro 2009) .

Foliküller; korteks bölgesindeki oositlerin ve çevresinde bulunan hücrelerle beraber oluşturdukları yapıyı ifade eder. Kadınlarda puberte döneminde, overlerde toplam oosit sayısı yaklaşık 300.000'dir. Bu oositlerin çoğu kadının üreme çağı boyunca atreziye uğrar ve 40-45 yaşlarında yaklaşık 8.000 oosit kalır (Junqueira ve Carneiro 2009).

2.1.4. Foliküllerin Olgunlaşma Evreleri

Ovulasyonun yani ovumun menstrüel siklus döneminde, döllenmek üzere karın boşluğuna atılması işleminin gerçekleşebilmesi için foliküllerin olgunlaşması gerekir. Foliküller üç evrede olgunlaşır. Bunlar; primordiyal follikül, gelişen follikül (sekonder-antral follikül) ve olgun (graaf) folliküldür (Köylü 2014).

Foliküller içinde en küçük ve en fazla olan, aynı zamanda fetal yaşam sırasında oluşan foliküller, primordiyal foliküllerdir. Bu foliküller overin periferinde, tunika albuginea'nın hemen altında ve kortikal bölgenin en üst katmanında yer alır (Köylü 2014, Junqueira ve Carneiro 2009). Her primordiyal follikül, bir primer oositi çevreleyen tek sıralı, yassı follikül hücrelerinden oluşur. Primordiyal follikül içindeki oosit yaklaşık 25µm çapında olup, büyük bir çekirdeği ve aynı zamanda belirgin bir çekirdekçiği bulunur (Junqueira ve Carneiro 2009).

Foliküler büyüme, puberte döneminden başlayarak, primordiyal foliküllerdeki oositler, granüloza hücreleri ve bu folikülleri çevreleyen stromadaki fibroblast hücrelerinin gelişimiyle gerçekleşir. Foliküllerin büyümesi, hipofizden salgılanan follikül uyarıcı hormon (FSH) tarafından uyarılır. Foliküler büyümenin birinci evresi oosit büyümesinin en hızlı olduğu dönemdir ve bu sırada oositin çapı yaklaşık 120 µm'dir. Follikül hücreleri mitoz bölünmeyle çoğalarak primer follikülü oluştururlar (Junqueira ve Carneiro 2009).

Foliküler büyüme devam ederken, follikülün etrafını saran ovarian stroma farklılaşarak teka follikülü oluşturur. Teka follikülü iki tabakaya ayrılır. Teka interna içteki tabaka olup, salgı yapan stromal hücreler ve zengin kapiller ağlarından oluşur, teka eksterna ise dıştaki tabaka olup kollajen lifler ve iç şekilli hücrelerden oluşmuştur. Teka interna hücreleri tamamen farklılaştığında bol miktarda düz endoplazmik retikulum, tübüler kristaya sahip mitokondriler ve çok sayıda lipid damlacıkları içererek, steroid üreten hücreler ile benzer yapı gösterirler. Teka hücreleri, bu farklılaşma sonucunda androstenedion sentezlemeye, bu androstenedion

da, granüloza hücrelerinin follikül uyarıcı hormon etkisiyle östrojene dönüşümü başlar (Junqueira ve Carneiro 2009, Edson ve ark. 2009).

Granüloza hücrelerinin boyut ve sayılarının artmasıyla, folliküler hücre büyümeye başlar ve hücreler arasında follikül sıvısı (likör folliküli) toplanmaya başlar, bu sıvı dolu boşluklar birleşerek tek bir kavite (antrum) oluşturur. Bu folliküller sekonder veya antral folliküller olarak tanımlanır. Follikül sıvısı plazma bileşenlerini ve follikül hücreleri tarafından salgılanan ürünleri içerir. Bunun yanında sıvıda glikozaminoglikanlar, steroid-bağlayıcı proteinler de dahil yüksek konsantrasyonda steroidler (progesteron, androjenler ve östrojenler) bulunur (Junqueira ve Carneiro 2009).

Olgun follikül (Graaf follikülü), ovulasyon öncesindeki follikülün son halidir ve yaklaşık 2,5 cm çapındadır. Over yüzeyinden dışarı doğru bir bombe oluşur ve ultrasonografik inceleme ile saptanabilir. Sıvı toplanması sonucunda, follikül boşluğunun genişliğinde artış meydana gelir ve granüloza hücreleri tarafından oluşturulan bir sap ile oosit follikül duvarına bağlanır (Junqueira ve Carneiro 2009).

2.1.5. Ovulasyon

Ovulasyon, olgun follikül duvarının rüptüre olması ve bu follikül içindeki oositin döllenmek üzere karın boşluğuna atılmasıdır. Ovulasyon, 28 gün kadar süren menstrüel döngünün ortalarına doğru yani 14. günü gerçekleşir. Normalde her menstrül döngüde overlerden sadece bir oosit serbest bırakılır, ancak bazen hiç oosit atılmaz (anovulatuvar dönem), bazen de iki ya da daha fazla oosit aynı anda serbest bırakılabilir (Köylü 2014). Ovulasyon için uyarıcıyı oluşturan hormon, ön hipofiz bezinden salgılanan luteinizan hormondur (LH). LH'nın kandaki ani artışından dakikalar sonra overlerin kanlanmasıyla bir artış görülür ve plazma proteinleri kapiller ve postkapiller venüllerden sızarak ödem oluştururlar. Tunika albugineadaki kollejen yıkımı, iskemi ve üstteki bazı hücrelerin ölmesi, follikül duvarının zayıflamasına yol açar, bu da folliküler sıvı basıncındaki artış ve muhtemel düz kas hücrelerinin kasılmasıyla follikül duvarının rüptürüne sebep olur ve ovulasyonu başlatır. Follikülün yırtılmasıyla oosit, oositi çevreleyen hücreler ve bir miktar antral sıvı overleri terk eder ve tuba uterinaya girmesi sağlanır. Oosit 24 saat içinde burada döllenebilir, eğer döllenme gerçekleşmezse oosit bozulur ve ortadan kaldırılır (Junqueira ve Carneiro 2009).

2.1.6. Folliküler Atrezi

Folliküler atrezi; memeli overlerindeki folliküllerin bir çoğu ovulasyon aşamasına gelemeyen dejenerasyon yoluyla elimine edilmesine denir. Atrezi, folliküler gelişimin herhangi bir aşamasında meydana gelebilir (Devine ve ark. 2000). Folliküler atrezi doğum öncesinden menapozun birkaç yıl sonrasına kadar devam eder. Ancak bazı dönemlerde (puberte, gebelik ve doğum sonrası dönemlerde) şiddetlenerek devam eder (Junqueira ve Carneiro 2009).

2.1.7. Korpus Luteum

Ovulasyondan sonra follikülün granuloza ve teka interna hücreleri, endokrin salgılayan bir yapı olan korpus luteuma dönüşür. Overlerin korteks bölgesine yerleşen korpus luteum, çok miktarda progesteron ve östrojen salgılar (Köylü 2014, Junqueira ve Carneiro 2009).

Ovulasyondan sonra granuloza hücreleri bölünmez, ancak boyutlarında büyük bir artış olur. Bunlara granuloza lutein hücreleri denir ve korpus luteum parenkimasının yaklaşık % 80'ini meydana getirir. Bu hücreler steroid salgısı yapan hücrelere benzerler ve bu durumları ovulasyon öncesi folliküldeki yapılarından tamamen farklıdır (Junqueira ve Carneiro 2009).

LH hormonunun uyarılması sonucunda, korpus luteum 10-12 gün boyunca hormon salgılar. Korpus luteum doğal olarak 14 günlük bir yaşam süresi vardır ve gebelik gerçekleşmediğinde, korpus luteumun 14. gününde progesteron seviyesi çok düşer, sonuç olarak korpus luteum apoptoz ile dejenere olur (Köylü 2014, Junqueira ve Carneiro 2009).

2.2. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.2.1. PKOS Tanımı

PKOS hipotalamus, hipofiz, over eksenindeki etkileşimlerin bozulması sonucu (Goodman ve ark. 2015, Bozdağ ve Yaralı 2008) reproduktif çağda oligo/anovulasyon, hirsütizm ve obezite bulgularıyla ortaya çıkan endokrin bozukluktur (Lane 2006).

PKOS'lu kadınların bazılarının klinikleri hafif seyrederken, bir kısmında reproduktif, endokrin ve metabolik birçok problem oluşabilir. PKOS'lu kadınların çoğu doktora menstrüel düzensizlik, hiperandrojenizme bağlı erkek tipi kıllanma ve

infertilite gibi şikayetlerle başvururlar. PKOS tanısı konmuş kadınların % 96'sında menstrüel düzensizlik, % 74'ünde hiperandrojenemi, % 59'unda infertilite şikayeti olduğu bildirilmiştir (Lane 2006). Uzun dönem PKOS'lu hastalarda tip2 diabetes mellitus, infertilite, endometriyal karsinom, dislipidemi, sistolik hipertansiyona bağlı kardiyovasküler hastalık gelişebilme riski vardır (Lane 2006).

2.2.2.PKOS Tarihçesi

PKOS 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından ilk kez tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal tarafından; amenore, obezite, hirsütizm ve kistik overleri olan 7 hastaya, her overin 1/2-3/4'ünü çıkardıkları bilateral ovarian wedge (kama) rezeksiyonu uygulanmış ve bu yöntemle ovulatuvar siklusun geri döndüğü belirtilmiştir. Ayrıca bu hastalardan 2'si gebe kalmıştır. Böylece "wedge" rezeksiyonun PKOS'a uygun bir tedavi yöntemi olduğu yayınlanmıştır (Stein ve Leventhal 1935, Speroff ve Fritz 2007). Söz konusu yazarlar bu çalışmalarında hastalığın sebebinin kalınlaşmış over yüzeyi olduğunu iddia etmişlerdir. Daha sonraki yıllarda PKOS'la ilgili çalışmalar büyük ilgiyle devam etmiştir.

İlk biyokimyasal bozukluğu, 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester; PKOS'lu kadınların idrarında, LH seviyelerinin yükselmiş olduğunu ortaya koyarak bildirmişlerdir (Gök 2014).

1970 ve 1980'lerde PKOS tanısında yükselmiş LH ve testosteron düzeyleri kullanılmaya başlanmıştır. 1980'li yıllarda LH ve FSH oranlarının (LH/FSH), LH lehine yükseldiği bildirilmiş ve aynı yıllarda Adams ve arkadaşları ultrasonografi ile polikistik over varlığının tanı kriteri olabileceğini açıklamışlardır (Van Santbrink ve ark. 1997).

2.2.3. PKOS İnsidansı

PKOS reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık % 6-10'unu etkileyen, aynı zamanda üreme çağında görülen en sık endokrinopatidir. (Apridonidze ve ark. 2005, Barber ve ark. 2006, Nazouri ve ark. 2015). PKOS'un tanısında kullanılan kriterlerde, evrensel uzlaşmaya varılamadığından dolayı, prevelansı kullanılan tanı kriterlerine göre farklılık gösterebilmektedir.

2.2.4. PKOS Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterleriyle ilgili günümüzde halen tam olarak fikir birliği sağlanamamıştır. Ancak genel olarak; hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve ultrasonografide polikistik overler tanı olarak kullanılmaktadır. PKOS'un tanı kriterlerinin aydınlatılmasına yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Bunlar;

“National Institutes of Health, (NIH)” 1990 Kriterleri PKOS tanısının belirlenmesine yönelik, ilk evrensel toplantıdır. 1990 yılında, National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında konsensus sağlanan aşağıdaki tanı kriterlerinden ikisi aynı anda bulunması gereklidir.

- 1) Hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal)
- 2) Over disfonksiyonu (Diamanti-Kandarakis ve ark. 1999, Bremer 2010)

İlgili olabilecek diğer patolojiler (Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, primer ovaryan yetmezlik, akromegali, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi) tanıdan uzaklaştırılmalıdır (Asunción ve ark. 2000, Bremer 2010).

Ultrasonografik incelemelerde polikistik over görüntüsü olası bir kriter olarak bildirilmiştir. Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, PKOS'un en önemli tanı kriteri olarak bildirilmiştir. Bunun yanında bazı PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi mevcut iken hiperandrojenizm bulguları olmayabilir veya hiperandrojenizm bulguları izlenirken beraberinde hiperandrojenemi gelişmeyebilir.

2003 yılında Rotterdam'da ESHRE (The European Society for Human Reproduction and Embryology) ve **ASRM** (The American Society for Reproductive Medicine) tarafından yapılan konsensüs konferansında, tanı kriterlerine polikistik overler dahil edilerek, NIH kriterlerinin genişletilmesi sağlanmıştır. Bu konferansda, diğer patolojik nedenler (Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, primer ovaryan yetmezlik, akromegali, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi) ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerden herhangi ikisinin bulunması, tanı için yeterli olacağı bildirilmiştir (Rotterdam and ASRM-Sponsored 2004, Bremer 2010).

- 1) Hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal)

2) Oligo ve/veya anovulasyon

3) Polikistik over morfolojisi (En az bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında, follikül bulunması ve/veya over volümünün <10ml olması) (Bremer 2010).

2006 yılında Androgen Excess Study (AES) tanı kriterleri değerlendirmesi sonucunda, hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal) bulgularıyla beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin bulunmasının gerekli olduğu bildirilmiştir. Bunlar;

1) Oligo-anovulasyon

2) Polikistik over morfolojisi (Bremer 2010)

AES'in tanı kriterlerine göre, hiperandrojenizmin diğer patolojik nedenleri (Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, primer ovaryan yetmezlik, akromegali, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi) mevcutsa hasta PKOS tanılması dışında kalmaktadır (Bremer 2010).

PKOS tanımında tartışmaların devam etmesi nedeniyle, **2009 yılında Androgen Excess and PCOS Society** tarafından tanı kriterleri yeniden düzenlenmiş olup; aşağıdaki kriterlerden, her ikisinin aynı anda bulunması gerektiği bildirilmiştir.

1) Hiperandrojenizm (Klinik ve/veya biyokimyasal)

2) Over disfonksiyonu (ovulasyon bozukluğu ve/veya polikistik over morfolojisi)

Diğer patolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerektiği belirtilmiştir (Bremer 2010).

Androgen Excess Society, Rotterdam kriterlerinin aksine hiperandrojenizm bulguları olmadan, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik overlerin varlığı ile PKOS kabul edilmeyeceğini savunmaktadır (Azziz ve ark. 2009).

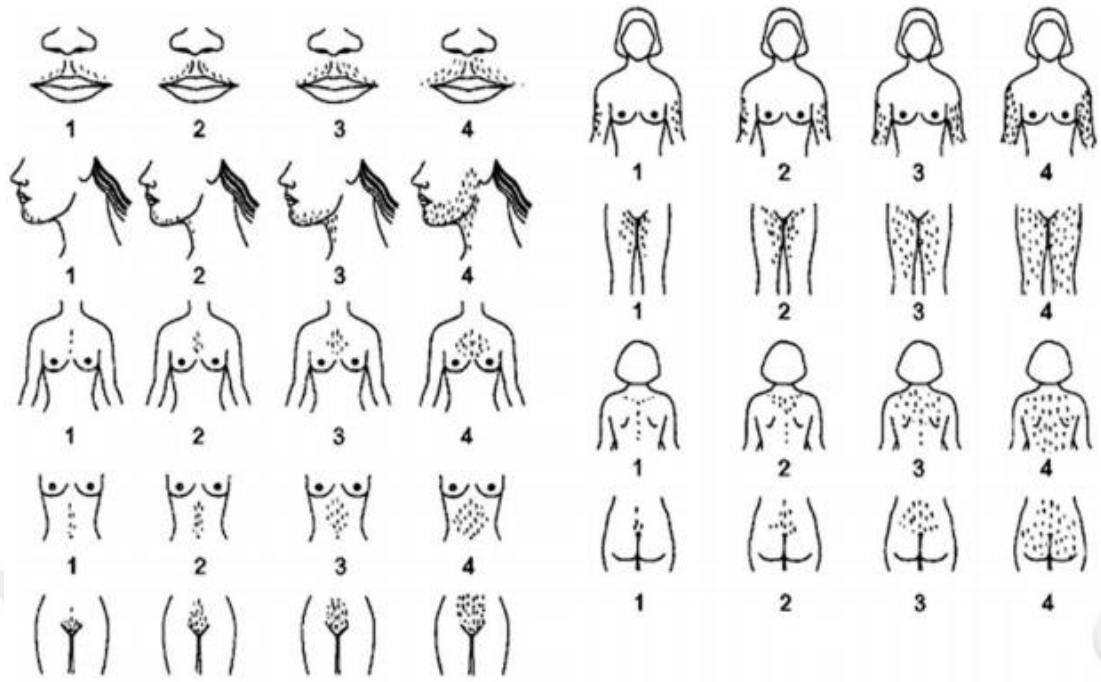
2.2.5. PKOS Klinik Bulgular

Kronik anovulasyon, klinik olarak karşımıza oligo-amenore şeklinde ortaya çıkmaktadır. Oligomenore; peripubertal başlangıçlı olup menarşdan itibaren, menstrual döngünün 35 günden fazla olması şeklinde tarif edilmiştir; amenore ise gebelik dışında, menstrual döngünün 90 günden fazla sürede olmasıdır (Stassek ve ark. 2015). Kronik anovulasyonun kısa ve uzun dönemlerde ciddi hastalıklara yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalıklar; disfonksiyonel uterus kanamaları (Azziz 2006, Speroff ve Fritz 2007), hirsütizm (Azziz ve ark. 2009, Azziz 2006, Speroff ve Fritz

2007), akne (Speroff ve Fritz 2007), androjenik alopesi (Cela ve ark. 2003, Speroff ve Fritz 2007), infertilite (Petersen ve ark. 2016, Azziz 2006, Carmina ve Lobo 1999, Speroff ve Fritz 2007, Legro ve ark. 1999), endometrial hiperlazi (Carmina ve Lobo 1999) ve kanser (Carmina ve Lobo 1999, Speroff and Fritz 2007), kalp-damar hastalıkları (Legro 2003, Carmina ve ark. 2005, Speroff ve Fritz 2007) ve tip 2 Diabettir (Azziz 2006). Bu kadar ciddi hastalıklara neden olduğu için anovulasyonlu hastalar tespit edilince en kısa zamanda tedaviye başlanmalıdır.

Hiperandrojenizmin klinik bulgusu olarak; akne, hirsütizm, androjenik alopesi, laboratuvar bulgusu olarak da androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır.

Klinik Hiperandrojenizm; PKOS'da hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusu hirsütizmdir. Hirsütizm, dolaşımda artmış androjen hormonunun etkisi ile kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımıdır (Azziz ve ark. 2009). Hirsütizm üreme çağındaki kadınların yaklaşık % 5-10'unda görülür (Azziz ve ark. 2000). Hirsütizimli hastaların tanı ve tedavisinde, standardizasyonu sağlamak amacıyla modifiye Ferriman-Gallwey metodu adı verilen, skora sistemini kullanılmaktadır (Ferriman ve Gallwey 1961, Williamson ve ark. 2001). Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımına göre 0-4 arasında derecelendirilir (Şekil 2.3) (Yildiz ve ark. 2009). Toplam 6'nın üzerindeki değerler hirsütizm olarak değerlendirilir (Azziz ve ark. 2001, Williamson ve ark. 2001).



Şekil 2.3. Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (Yildiz ve ark. 2009).

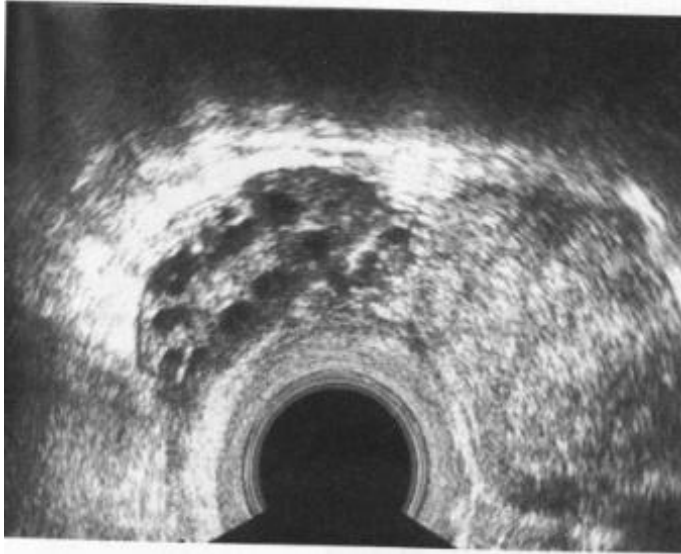
Hiperandrojenizme bağlı diğer klinik bulgular; akne, androjenik alopesidir (Azziz ve ark. 2009). Ancak PKOS'un tanısı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Ayrıca her PKOS'lu hastada etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak hirsütizm görülmeyebilir (Bozdağ ve Yaralı 2008).

Biyokimyasal Hiperandrojenizm; normal kadınlarda testosteron üretimi, erkeklerde bulunan testosteron konsantrasyonuna göre 15-20 kat daha düşüktür (Keevil 2014). Ancak PKOS'lu hastalarda aynı durum söz konusu değildir. PKOS'lu hastaların çoğunda testosteron üretimi artmakta, buna bağlı olarak hiperandrojenemi bulgusu gözlenmektedir. Androjen düzeyini belirlemede genellikle serum total testosteron ölçümü kullanılmakta, bunun yanında serbest androjen indeksi [FAI], androstenedion ve dihidroepiandrostenedion sülfat [DHEAS] ölçümü kullanılmaktadır (Duz 2016). Testosteronun prekürsörü olan androstenedion; overler, adrenal bezler ve periferel dokularda üretilmektedir (O'Reilly ve ark. 2014).

LH salınım frekansının ve amplitütünün artışına bağlı olarak PKOS'lu hastaların % 60'ında LH seviyeleri yüksek saptanırken (Van Santbrink ve ark. 1997), aynı zamanda LH / FSH oranı PKOS'lu hastaların % 95'inde yüksek olduğu (Taylor ve ark. 1997) belirtilmiştir (Rotterdam ve ASRM-Sponsored 2004). PKOS'lu

hastalarda serum LH düzeyinin yüksek olmasına rağmen, gonadotropin salınımlarının pulsatil ve siklusun değişik dönemlerinde değişken olması nedeniyle, serum LH düzeyinin veya LH/FSH oranının yüksek bulunması, PKOS'lu hastalarda tanı koydurucu değildir (Evliyaoğlu 2011).

Polikistik over; ultrasonografik görüntüde 2-9 mm çapında, 12 adet veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (<10ml) olarak tanımlanır (Şekil 2.4) (Balen ve ark. 2003, Hart ve ark. 2004, Rotterdam ve ASRM-Sponsored 2004, Eberhart Merz 2009). Bu bulgunun tek bir overde bulunması yeterli olup, folliküllerin dağılımı dikkate alınmaz. PKOS tanısı konmuş tüm hastalarda, polikistik over görünümü olmayacağı gibi sağlıklı kadınların % 20-30'unda polikistik overler izlenebilmektedir (Vrbikova ve Hainer 2009). Bunun için polikistik over varlığında, oligoamenore veya hiperandrojenizm bulguları yoksa PKOS olarak değerlendirilmemesi gerektiği bildirilmiştir (Rotterdam ve ASRM-Sponsored 2004).



Şekil 2.4. Polikistik Over Görünümü (Eberhart Merz 2009).

2.2.6. PKOS Etiyoloji ve Patofizyolojisi

Bir halk sağlığı problemi olan PKOS'la ilgili yüzlerce çalışma yapılmış olmasına karşın, etiolojisi ve patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalar sonucunda etiolojisinde çevresel ve genetik faktörlerin,

fizyopatolojisinde ise gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, insülin salınım ve etki bozuklukları ile birlikte genetik faktörlerin rol alabileceği belirtilmiştir.

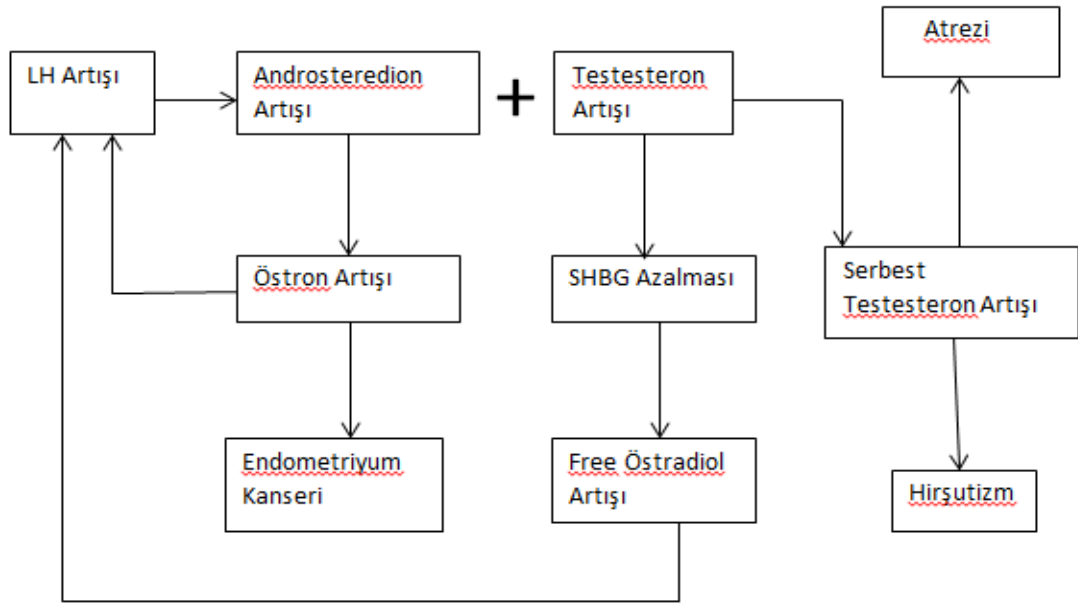
PKOS hipotalamus hipofiz over arasındaki etkileşimlerin bozulması olarak tanımlanmıştır (Goodman ve ark. 2015). Düzenli menstrüel siklusta, hipotalamustan pulsatil gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH), hipofizden de pulsatil FSH ve LH salınımına neden olur. PKOS’da LH pulslarının amplitüdü-frekansı ile ortalama serum LH seviyelerinde artış tespit edilmiş, bu değişikliğin nedeni ise GnRH pulse sıklığıının artışı (Bremer 2010), GnRH’ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu tahmin edilmektedir. PKOS’da GnRH salgılanmasının artması sonucu LH seviyesinde meydana gelen artış, overlerdeki teka hücrelerinin androjen üretmek için uyarılmasıyla sonuçlanmaktadır (Shannon ve Wang 2012). PKOS’da hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda düşük olduğu görülmüştür. Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte, kronik karşılanmamış östrojenin “negatif feedback” etkisi ve artmış GnRH pulsatilitesinin Lhb gen ekspresyonunu FSHb gen ekspresyonuna göre daha fazla artırması olduğu düşünülmektedir (Kaiser ve ark. 1995, Bozdağ ve Yaralı 2008).

Polikistik overlerde normal overlere göre primer, sekonder ve tersiyer folliküllerin sayısında artış olduğu belirtilmiş, ancak bu folliküler artışın nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Vendola ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada dişi Rhesus maymunlarına dihidrotestosterone verilmesi sonucu over hacmi ve follikül sayısında artış olduğu görülmüştür. Böylece folliküler artış nedeni, anormal androjen salınımı olabileceği belirtilmiştir (Vendola ve ark. 1998). Yapılan diğer çalışmalarda PKOS’lu kadınların follikül sayısı ile testosteron ve androstenedion seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon, bu hipotezi desteklemektedir (Welt ve ark. 2006).

PKOS’da FSH düzeylerinin tam baskılanamaması nedeniyle, sürekli olarak yeni follikül büyümesi uyarılmakta, fakat folliküller tam olgunluğa erişememekte ve ovulasyon oluşmamaktadır. Folliküller 2-8 mm çapında çok sayıda küçük follikül kistleri şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Folliküller yüksek LH’nın etkisiyle luteinize olmuş hiperplazik teka hücreleri ile çevrilmiştir. Folliküller atrezi sırasında granüloza tabakasında dejenerasyon olmakta ve sonuçta overin stroma dokusu artmaktadır. Stromal dokunun artması ile teka hücrelerinin ürünleri olan androstenedion ve testosteron sentezi artar (Yıldırım ve Memişoğulları 2011).

Şekil 2.5’de görüldüğü gibi LH düzeylerinin artmasıyla androjen salgısı hızlanmakta, yükselmiş androjen düzeyleri ile androjen-östrojen dönüşümü artmakta, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılanmakta ve sonuç olarak östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Ayrıca SHBG’deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır. Artmış androjenler, over içerisinde normal follikül gelişimini önler ve atreziye eğilimi artırır (Speroff ve Fritz 2007).

PKOS’da bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni ise artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır (Speroff ve Fritz 2007).



Şekil 2.5. Polikistik Over Sendromunda Hormonal Kısır Döngü ve Sonuçları (Speroff ve Fritz 2007).

PKOS patofizyolojisinde, insülin direncinin önemli katkısı olduğu tahmin edilmektedir. İnsülin direnci, dolaşımda yeterli düzeyde insülin bulunmasına karşın, vücudun kendi insülin hormonuna karşı, yeterli metabolik cevabın oluşmaması durumudur (Bozdağ ve Yaralı 2008). İnsülin direnci arttığında daha fazla insülin salgılanır, bunun sonucunda ise hiperinsülinemi ortaya çıkar. PKOS’lu kadınlarda,

hiperinsülinizm ve insülin direnci görülme sıklığı non-obezlerde % 30 iken, obez olanlarda % 75'tir (Acién ve ark. 1999). PKOS ile insülin direnci arasında ilişki ilk olarak 1980 yılında Burghen tarafından belirtilmiş olup daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bu tezi desteklemektedir (Bozdağ ve Yaralı 2008).

İnsülin, overlerde bulunan insülin reseptörlerini ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) reseptörlerini uyarır, bunun sonucunda steroidogenez, aromataz aktivitesi ve overyan gonadotropin reseptörleri artar. IGF-1'in artmasıyla, LH reseptörlerinin sayısı ve bağlanma gücü artar. İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) insülinle düzenlenir ve IGFBP-1, IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak, IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine etki etmesine neden olur. Böylece overdeki P450c17 α enzim sisteminde serin fosforilasyonu artırarak overyan androjen salınımı artar (Barnes ve Rosenfield 1989, Yıldırım ve Memişoğulları 2011). Ayrıca hiperinsülinemi karaciğerde üretilen seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini azaltarak, serbest testosteron düzeylerini artırır (Harwood ve ark. 2007). Bu etkiler PKOS'da hiperandrojenizmi de açıklamaktadır.

Yapılan birçok çalışmaya rağmen kalıtım şekli henüz gösterilememekle birlikte, PKOS'lu bireylerde hiperandrojenemi, anovulasyon ve polikistik overlerin ailesel olarak bir arada görülmesi kalıtsal bir bozukluk olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada cinsiyet, yaş gibi ölçütlere göre oluşturulmuş kontrol grupları ile PKOS'lu bireylerin akrabalarını karşılaştırmışlar, PKOS'lu bireylerin birinci derece akrabalarında insülin direncinin ve glukoz intoleransı daha sık olduğunu, ayrıca PKOS'lu bireylerin anne ve kız kardeşlerinde serum androjen hormon düzeyinde artış bulunduğunu bildirmişlerdir (Yıldız ve ark. 2003).

2.2.7. PKOS Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'lu bireyler diyabet gelişimi yönünden artmış risk altındadır (Legro ve ark. 1999). PKOS'da diyabet risk faktörleri olarak yaş, BKİ, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı ve birinci dereceden yakınlarında diyabet öyküsü olanlar (Legro ve ark. 1999) sayılabilir. Değişik çalışmalarda PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı % 35-40 arasında bulunmuştur. PKOS'da tanı almamış diyabet sıklığı % 10'dur (Bozdağ ve Yaralı 2008). Bu

nedenle PKOS, tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ehrmann ve arkadaşları PKOS'lu bireylerde periyodik olarak OGTT yapılmasını önermekte ve glukoz toleransındaki bozulma için yakından takip edilmesi gerektiğini bildirmektedirler (Ehrmann ve ark. 1999).

Dislipidemi PKOS'lu bireylerde çok yaygın metabolik anomaliliktir ve prevalansı % 70'e kadar çıkmaktadır (Kim ve Choi 2013). PKOS'lu bireyler benzer sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında Düşük Dansiteli Lipoprotein (LDL), total kolesterol ve trigliserit düzeyleri artmış (Wild ve ark. 1985), Total Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL) ve HDL-2 düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır (Talbot ve ark. 1995, Kim ve Choi 2013). Bu lipit profili birçok faktörden bağımsız olarak oluşsa da insülin direncinin bozulmuş lipit profilleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kim ve Choi 2013). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu bireylerde LDL-C'nin arttığı bildirilmekte, bu artışın nedeni hiperandrojenizm ve genetik faktörler ile ilişkili olabileceği bildirilmektedir (Kim ve Choi 2013).

PKOS'lu hastalarda görülen insülin direnci, hiperandrojenizm, glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve androjenik obezite nedeniyle bu hastalar kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (Bozdağ ve Yaralı 2008). Ancak PKOS'daki kardiyovasküler risk artışının nedeni obezite aracılığından mı yoksa vücut kitle indeksinden (BKİ) ve diğer metabolik faktörlerin sonucundan bağımsız olup olmadığı bilinmemektedir (Bickerton ve ark. 2005).

Yapılan bir çalışmada 40 yaş üstü PKOS'lu hastalar ve benzer kontrol grubunun karotid ultrasonografi ile intima media kalınlıkları karşılaştırılması yapılmıştır. PKOS da kontrollere göre kardiyovasküler hastalıklar ile doğrudan ilişkili olan intima media kalınlıkları önemli derecede arttığı bildirilmiştir (Guzick 1996). Talbot'un yapmış olduğu çalışmada, 45 yaş üzerindeki PKOS'lu hastalarda karotid intima-media duvar kalınlığı artmış olduğu bildirilmiştir (Talbot ve ark. 2000). Retrospektif çalışmada PKOS ile koroner kalp hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu, myokard enfarktüsü ile anlamlı ilişki bulunmadığı bildirilmiştir (Zhao ve ark. 2016).

PKOS'lu hastalarda sistolik kan basıncı düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Holte ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada, PKOS'lu hastalarda

24 saatlik kan basıncı takibi yapılmış ve sistolik kan basıncı düzeylerinin BKİ, insülin sensitivitesi ve vücut yağ dağılımı için ayarlama yapılması sonrasında da kontrollere göre yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Holte ve ark. 1996).

PKOS'lu hastalarda karşılanmamış östrojen etkisi endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttırabilir. Bir çalışmada PKOS'lu hastalarda endometriyal kanser riskinin üç kat arttığı, meme kanseri riskinde ise artış görülmediği bildirilmektedir (Chittenden ve ark. 2009). Vajinal, vulval, servikal veya over kanserlerinin gelişiminde PKOS'un etkisi kanıtlanamamıştır. (Chittenden ve ark. 2009).

PKOS kadınlardaki infertilitenin en yaygın nedenlerinden biridir. PKOS'da LH artışı ve hiperandrojenizm sonucunda, disfonksiyonel folliküler matürasyon ve yetersiz ovulasyon oluşmakta, buna bağlı olarak ise fertilitede azalma meydana gelmektedir (Goodarzi ve ark. 2011). PKOS'lu olan infertil kadınların başarılı bir şekilde gebe kalabilmeleri için genellikle yardımcı üreme teknikleri gerekmektedir. Ayrıca hem obez hem de infertil olan PKOS'lu kadınların, kilo vermesinin bu hastalarda gebe kalma ihtimalinin artışıyla ilişkili olduğu bilinmektedir (Alp 2014).

Obezite PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'sinde görülür. PKOS'lu kadınlarda genellikle karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi şeklinde meydana gelen android tipte obezite olur. Yağ dokusunun bu şekilde dağılması ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve estradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (Yıldırım ve Memişoğulları 2011).

Ancak obezite PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen netlik kazanmamıştır (Yıldırım ve Memişoğulları 2011).

2.2.8. PKOS Tedavi

PKOS'un etyopatogenezi tam olarak bilinmediği için standart bir tedavi şeması yoktur. Bunun için tedavi seçeneği hastanın semptomlarına göre belirlenir. Tedavinin amacı; hiperandrojenizmin normal seviyede olması, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi, fertilitenin sağlanması ve insülin rezistansı sonuçlarını önlemektir.

Oligomenore ve anovulasyonu mevcut olan PKOS'lu hastaların tedavisindeki ilk aşama, yaşam tarzı modifikasyonu kapsamındaki diyet ve egzersiz olabilir.

Sadece yaşam tarzı modifikasyonu bile % 40'lara varan ovulasyon sağlayabilir (Bozdağ ve Yaralı 2008). Menstrüel siklusun düzelmesi ve ovulasyonun gerçekleşmesi için hastaların vücut ağırlıklarının % 5'i kadar kilo vermesi klinik anlamda olumlu değişiklik sağlar (Badawy ve Elnashar 2011). Kilo verilmesiyle androjen seviyeleri geriler, SHBG seviyesi yükselir ve insülin rezistansı azalır (Gök 2014).

Yaşam tarzı değişikliği ile başarılı olunamayan vakalarda metformin gibi insülin hassaslaştırıcı ajanlar ilave edilebilir. Metformin; insülin düzeylerini düşürür ve overyan androjen üretimini azaltır (Mansfield ve ark. 2003). Metformin günlük 1000-1500 mg alınması ile tek başına % 30-40 oranında ovulasyon başarısı sağladığı gösterilmiştir (Bozdağ ve Yaralı 2008).

Klomifen sitrat; gebelik istemi olan PKOS'lu olgularda, ovulasyon indüksiyonu için kullanılan temel tedavidir (Nestler ve ark. 1998). Klomifen sitrat ile hastaların % 80'inde ovulasyon, % 40'ında gebelik sağlanmaktadır (Bozdağ ve Yaralı 2008).

Klomifen sitrata dirençli vakalarda ise diğer bir tedavi seçeneği olan gonadotropinlere geçilir. Gonadotropinlerin dezavantajı, çoklu follikül gelişimini provoke ederek over hiperstimülasyon sendromu ve çoklu gebelik riskini arttırmalarıdır (Badawy ve Elnashar 2011).

In vitro fertilizasyon teknikleri; klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri, metformin, gonadotropinler gibi ilaçlarla veya cerrahi olarak laparoskopik ovaryal drilling ile başarı sağlanamamış PKOS'lu hastalarda, gebelik elde etmenin son seçeneği olmaya devam edecektir (Badawy ve Elnashar 2011).

Gebe kalmak istemeyen PKOS'lu hastalarda düşük doz oral kontraseptif, daha düşük dozla androjen kullanmak, LH sekresyonu üzerinde negatif geri bildirim sağlayarak hirsutizmi azaltabilmektedir (Shannon ve Wang 2012).

2.3. Salusin- α ve Salusin- β

Salusinler; c-DNA'nın biosentetik analizleri sonucu oluşan yeni grup peptidlerdir ve ilk olarak Shichiri ve ark. tarafından keşfedilmiştir (Shichiri ve ark. 2003). Çok fonksiyonlu bu biyoaktif peptid idrarda, plazmada ve dokularda 28 aminoasit salusin- α (Sal- α) (Şekil 2.6) ve 20 aminoasit salusin- β (Sal- β) (Şekil 2.7) olarak iki formda bulunmaktadır (Shichiri ve ark. 2003, Aydın ve ark. 2014).

(Aydın ve ark. 2014). Salusinler insan dokularında ise kan damarları ve böbrek dahil olmak üzere salgılanır ve sentezlenir (Shichiri ve ark. 2003, Sato ve ark. 2009).

Salusin- β 'nin intravenöz uygulanması sonucu bradikardiye ve hızlı hipotansiyona neden olduğu açıklanmıştır (Izumiya ve ark. 2003, Wang ve ark. 2006). Diğer hipotansif peptidler hipotansiyonla birlikte bradikardiyi tetiklemezken, salusinlerin bradikardiyi tetiklediği bildirilmiştir. Son zamanlarda kardiyosit büyümesini desteklediği (Yu ve ark. 2004) ve kolinerjik mekanizma ile kardiyak kontraktiletiyi azalttığı gösterilmiştir (Izumiya ve ark. 2003, Takenoya ve ark. 2005). Bu veriler, salusin kardiyovasküler sistemi etkileyen yeni bir düzenleyici peptid sınıfı oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Salusinler hücre içi Ca^{2+} 'yi artırır, çeşitli genleri ve hücre mitojenezini uyarır. Salusin- β , sıçan hipofizinden arginin-vazopresinin salınmasını uyarır (Shichiri ve ark. 2003).

Salusin- β , insan vasküler düz kas hücreleri (VSMC) ve fibroblastlar üzerinde, salusin- α 'ya oranla daha güçlü mitojenik etkiye sahiptir. Salusin- β , insan makrofaj köpük hücre oluşumunun önemli ölçüde uyarır. Yapılan bir çalışmada; salusin- β , stent takılması sonrasında domuz koroner arterlerinde proliferatif neointimal lezyonlar olarak kendini göstermiştir. İnsan koroner ateroskleroz plaklarında ise salusin- α ve salusin- β immüno reaktivitesi görülmüş ve makrofaj köpük hücrelerinde, VSMC'lerinde ve fibroblastlarda salusin- β 'nin baskın olduğu bildirilmiştir (Watanabe ve ark. 2011).

Diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı bulunan hastalarda, plazma salusin- β düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur (Fujimoto ve ark. 2013). PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altındadır. Bu bilgilere dayanılarak, kardiyovasküler hastalıklar açısından salusin- β 'nin ölçümü PKOS'da klinik biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir.

Çelik ve ark. 2013'de PKOS'lu hastalarda salusin düzeylerini araştırmışlar ve kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda salusin- α ve salusin- β düzeyini yüksek bulmuşlardır (Çelik ve ark. 2013). Ancak insülin direnci olmayan PKOS ve insülin dirençli PKOS ile salusin- β arasında ilişki bilinmemektedir. Bizim çalışmamız da salusin- β ile ilgili mevcut çalışmalarını tamamlama, insülin direnci olmayan PKOS ve

insülin dirençli PKOS'da salusin- β 'nin rolünü araştırma adına özgün bir araştırma olacaktır.



3. MATERYAL VE METOD

3.1. Olguların Seçilmesi

Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine Ocak-2017 ile Temmuz-2017 tarihleri arasında başvuran ve PKOS tanısı konulan 18-40 yaş arası 44 kadın hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş grubundan 20 sağlıklı kadın çalışma kapsamına alındı.

PKOS tanı kriterleri olarak Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2003 kriterleri kullanıldı. Bu konferansda, diğer patolojik nedenler (Tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, primer ovaryan yetmezlik, akromegali, androjen salgılayan tümörler veya ilaca bağlı androjen fazlalığı gibi) ekarte edildikten sonra oligomenore-amenore, hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulgusu ve polikistik over morfolojisi bulgularından herhangi ikisinin bulunması, tanı için yeterli olacağı bildirilmiştir. Bu çalışmada PKOS grubu hastalarının tümü, overleri polikistik görünümde olan ve oligo-amenoreik menstürasyon anamnezi olan hastalardan seçildi.

Hastaların ultrasonografik ölçümleri, Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniği tarafından, trans vajinal veya trans abdominal USG kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü tanısı, en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya en az tek taraflı over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olduğunda konuldu.

Oligo-anovulasyon, klinik olarak oligo-amenore (yılda 6'dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe) varlığı ile belirlendi.

Hiperandrojenizm değerlendirilmesi için hirsütismus skorlaması yapıldı. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımına göre 0-4 arasında derecelendirildi. Toplam 6'nın üzerindeki değerler hirsütizm olarak kabul edildi.

Anormal tiroid fonksiyoları bulunan, aktif enfeksiyonu bulunan, sistemik veya kronik hastalık anamnezi bulunan ve herhangi bir nedenle ilaç kullanımını olan hastalar da çalışma grubuna alınmadı.

Tüm hastalara fizik muayene ve rutin laboratuvar testleri yapıldı; yaş, boy, kilo, BKİ, bel çevresi (BÇ), kalça çevresi (KÇ), bel/kalça oranı (BKO), sistolik (SKB) ve diastolik kan basıncı (DKB), Ferriman-Gallwey hirsutizm skoru değerlendirilmiştir. Kadınlardan venöz kan örnekleri, menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda, sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı. Glukoz, insülin, follikül uyarıcı hormon (FSH), lüteinize hormon (LH), total testesteron, dehidroepiandrosterone sülfat (DHEA-S), total kolesterol, trigliserit (TG), düşük-yoğunluklu lipoprotein (LDL), yüksek-yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyleri ölçüldü.

Araştırma kriterlerine uygun olan bu kişilerin venlerinden alınan kanlar, santrifüj edilmek üzere biyokimya laboratuvarında 10 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edildi, oluşan serumlar eppendorf tüplerinde çalışma zamanına kadar -80 derecede saklandı. Çalışma zamanı geldiğinde Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında uygun teknik ve eleman ile kanlar çalışıldı.

3.1.1. Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Vücut Kitle indeksi (body mass index-BMI), Quetelet indeksi kullanılarak hesaplandı.

Quetelet İndeksi= vücut ağırlığı (kg) / boy uzunluğunun karesi (m²)

3.1.2. İnsülin Direncinin Hesaplanması

HOMA-IR, olguların insülin duyarlılığının değerlendirilmesinde kullanıldı.

HOMA-IR: [Açlık serum glukozu (mg/dL) x açlık serum insülin (µIU/mL)] / 405 formülü ile hesaplandı. HOMA-IR'nin 2,7 üzerindeki değerleri insülin direnci olarak kabul edildi (Kara ve ark. 2012).

3.1.3. Bel-kalça oranı (BKO)

Bel-kalça oranı (BKO), kalça çevresinin bel çevresine bölünmesi ile elde edildi.

3.2. Salusin- β Ölçümü

Çalışmamızda Human Salusin- β ELISA Kiti kullanıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Salusin- β Özellikleri

Ürün adı	Human Salusin- β (Salusin Beta) ELISA Kit
Ürün Katolog No	E-EL-H5308
Paket	96T
Algılama Aralığı	31.25~2000pg/Ml
Duyarlılık	18.75pg/mL

3.2.1. Reaktifler

- Kullanıma hazır 96 kuyucuklu plate (1 adet)
- Referans standart (2 adet)
- Konsantre biyotinile deteksiyon Ab (1 x 120 μ l)
- Konsantre HRP konjugat (1 x 120 μ l)
- Referans standardı ve numune seyreltici (1 x 20mL)
- Biyotinile deteksiyon Ab seyreltici (1 x 10mL)
- HRP konjugat seyreltici (1 x 10mL)
- Konsantre dilüsyon tamponu (1 x 30mL)
- Substrat reaktifi (1 x 10mL)
- Stop solüsyonu (1 x 10mL)
- Plate kapağı (96 kuyucuk için) (5 adet)
- Kılavuz (1 adet)
- Analiz belgesi (1 adet)

3.2.2. Salusin- β Reaktiflerinin Hazırlanması

Kullanımdan önce kitin tüm bileşenleri oda sıcaklığına (18-25°C) alındı.

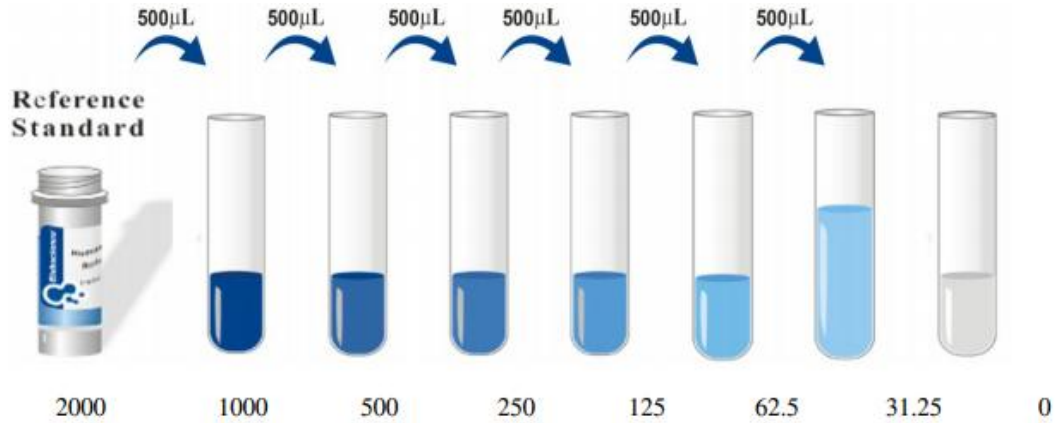
Dilüsyon tamponu - 750 mL dilüsyon hazırlamak için deiyonize veya distile su ile 30 mL konsantre dilüsyon solüsyonu seyreltik.

Standart - Standartı kullanmadan 15 dakika önce hazırlandı. 1 dakika boyunca 10,000 x g'de santrifüjlendi. Standart 1.0mL Referans Standartı ve Örnek Seyreltici ile sulandırıldı. Kapağı kapattıktan sonra 10 dk beklendi ve birkaç kez baş aşağı çevrildi. Tamamen çözüldükten sonra, bir pipet ile iyice karıştırıldı. Bu sulandırma ile 2000pg / mL'lik bir stok çözeltisi elde edildi. Daha sonra seri seyreltmeler yapıldı. Konsantrasyonlar şu şekildedir: 2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 0 pg/mL (Şekil 3.1). 1000pg / mL konsantrasyonunda standart bir çözelti yapmak için 2000mg / mL'de 0,5mL standart alındı ve bunu 0.5mL Referans Standartı ve Örnek Seyreltici ile bir ependorf tüpüne koyup karıştırıldı. Kalan konsantrasyonları hazırlama prosedürlerinin hepsi aynıdır. Seyreltilmemiş standart, en yüksek standart (2000pg / mL) olarak işlev görür. Referans Standartı ve Örnek Seyreltici sıfır (0 pg / mL) olarak işlev görür.

Biyotinile deteksiyon Ab - Deneyden önce gerekli miktar hesaplandı (50µL / kuyu). Kullanmadan önce stok tüpü santrifüj edildi, konsantre edilmiş Biyotinile deteksiyon Ab'ı, Biotinile deteksiyon Ab seyreltici (1: 100) kullanarak çalışma konsantrasyonuna kadar seyreltildi.

Konsantre HRP konjugat - Deneyden önce gerekli miktar hesaplandı (100µL / kuyu). Konsantre HRP konjugatını, HRP konjugat seyreltici (1: 100) kullanarak çalışma konsantrasyonuna kadar seyreltildi.

Substrat reaktifi: Işığa ve kontaminantlara karşı hassas olduğundan, ihtiyaç olana kadar şişe açılmadı.



Şekil 3.1. Salusin-β Standart Çözeltisinin Hazırlanması

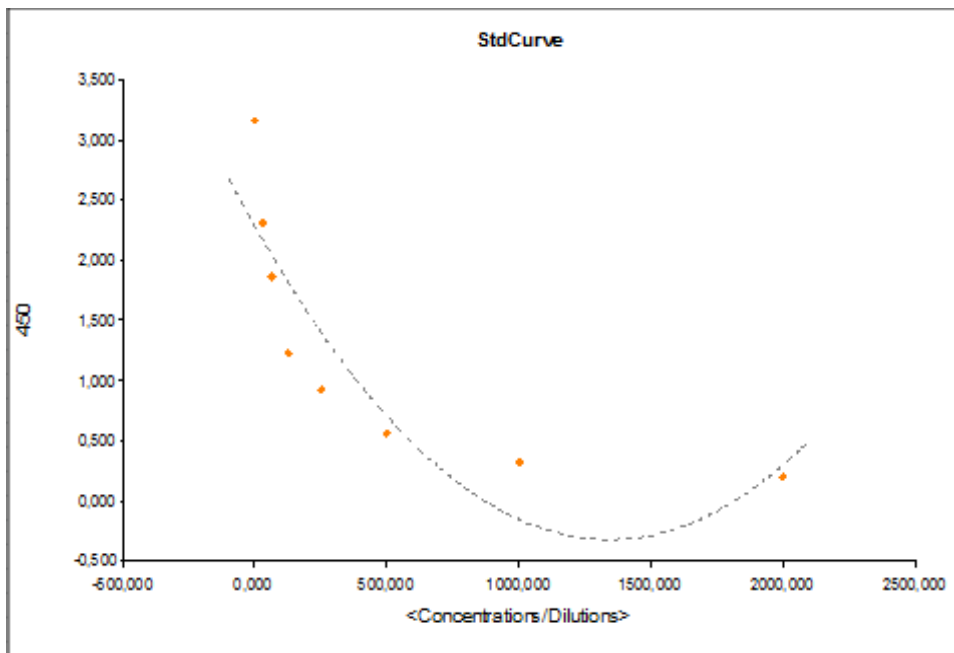
3.2.3. Analiz

Pleyttteki kuyucuklara sırasıyla şu işlemler uygulandı; ilgili kuyucuklara 50 μL örnek ve standart konuldu. Kuyucuklara 50 μL biotinile deteksiyon Ab konuldu. 37 °C’de 45 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 100 μL HRP konjugat konuldu ve 37 °C’de 30 dakika inkübasyon yapıldı. Kuyucuklar yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 90 μL substrat reaktifi konuldu ve 37 °C’de 15 dakika inkübasyon yapıldı. Reaksiyonu durdurmak için kuyucuklara 50 μL stop solüsyonu eklendi. Kuyucuklar bekletilmeden ELISA cihazında 450 nm’de ölçümleri yapıldı.

3.2.4. Salusin- β Analizinin Özeti

- 50 μL ilgili örnek ve standart
- 50 μL Biotinile deteksiyon Ab. 37 °C’de 45 dakika inkübasyon
- Yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkama
- 100 μL HRP konjugat. 37 °C’de 30 dakika inkübasyon
- Yıkama solüsyonu ile 5 kez yıkama
- 90 μL Substrat Reaktifi. 37 °C’de 15 dakika inkübasyon
- 50 μL Stop solüsyonu
- 450 nm’de ELISA cihazında okutma.

Çalışılan Salusin- β standartları ile kalibrasyon eğrisi oluşturuldu (Şekil 3.1).



Şekil 3.2. Salusin- β Kalibrasyon Eğrisi

Örneklerin değerleri hesaplandı ve kontrol düzeylerinin kit prospektüsünde verilen aralık içerisinde olduğu belirlendi.

3.3. Etik Kurul Onayı

Etik Kurul Onayı, çalışma öncesi Namık Kemal Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulu'nun onayı alındı. (Etik Kurul Onay Tarihi: 26.12.2016, Etik Kurul Karar No: 2016/131/11/12) (Bkz. EK:1). Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" ile yapılacaklar hakkında bilgi verildi ve gönüllü olduklarına ilişkin imzaları ile izinleri alındı (Bkz. EK:2).

3.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin bilgisayara aktarılmasında ve analizlerinde PASW (Predictive Analytics Soft Ware) Statistics 18 for Windows istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenler ortalama, standart sapma, frekans, yüzde ve grafik ile ifade edildi. Normal dağılıma sahip değişkenlerin karşılaştırılmasında Varyans Analizi (ANOVA) testi, alt grup karşılaştırmalarında ise Tukey testi kullanıldı. İstatistiksel olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu klinik çalışmaya PKOS tanısı almış 44 hasta ile kontrol grubunda yer alan 20 sağlıklı olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 64 idi. Kontrol grubu ve PKOS'lu grup insülin direncine göre alt gruplara ayrıldı. Bu gruplar;

Grup 1 (Kontrol) (n=11): İnsülin direnci olmayan ($< \text{HOMA-IR: 2.7}$) ve PKOS'lu olmayan hastalar.

Grup 2 (Kontrol+IR) (n=9): İnsülin direnci olan ($> \text{HOMA-IR: 2.7}$) ve PKOS'lu olmayan hastalar.

Grup 3 (PKOS) (n=20): İnsülin direnci olmayan ($< \text{HOMA-IR: 2.7}$) ve PKOS'lu hastalar.

Grup 4 (PKOS+IR) (n=24): İnsülin direnci olan ($> \text{HOMA-IR: 2.7}$) ve PKOS'lu hastalardır.

Kontrol, kontrol+IR, PKOS ve PKOS+IR gruplarının demografik ölçümleri tablo 4.1'de, biyokimyasal özellikleri tablo 4.2 'de gösterildi.

Tablo 4.1. Kontrol, Kontrol+IR, PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Demografik Ölçümleri

Değişken	Grup	X ± SS	p
Yaş (yıl)	Kontrol	32,09±6,26	0,00
	Kontrol+IR	31,11±7,11	
	PKOS	23,55±6,16 ^{b2,d2}	
	PKOS+IR	24,25±4,51 ^{c2,e2}	
Boy (cm)	Kontrol	1,63±0,071	0,171
	Kontrol+IR	1,67±0,044	
	PKOS	1,64±0,043	
	PKOS+IR	1,62±0,054	
Kilo (kg)	Kontrol	61,36±8,68	0,010
	Kontrol+IR	81,89±18,67 ^{a1}	
	PKOS	66,55±11,82	
	PKOS+IR	73,50±16,68	
BKİ (kg/m ²)	Kontrol	23,02±3,67	0,015
	Kontrol+IR	29,17±6,32 ^{a1}	
	PKOS	24,62±3,79	
	PKOS+IR	27,89±6,28	

Bel Çevresi (cm)	Kontrol	80,27±9,76	0,007
	Kontrol+IR	93±13,23	
	PKOS	80,15±9,44	
	PKOS+IR	91,04±15,29 ^{f2}	
BKO	Kontrol	0,80±0,075	0,015
	Kontrol+IR	0,82±0,046	
	PKOS	0,77±0,048	
	PKOS+IR	0,82±0,061 ^{f1}	
SKB (mmHg)	Kontrol	100,1±7	0,160
	Kontrol+IR	112,2±16,41	
	PKOS	105,5±9,98	
	PKOS+IR	106,6±10,90	
DKB (mmHg)	Kontrol	63,64±10,26	0,367
	Kontrol+IR	70±12,24	
	PKOS	65±6,88	
	PKOS+IR	67,50±8,96	
Hirşutizm	Kontrol	1,55±1,21	0,002
	Kontrol+IR	5,89±4,88	
	PKOS	7,70±4,10 ^{b1}	
	PKOS+IR	9,88±7,71 ^{c1}	

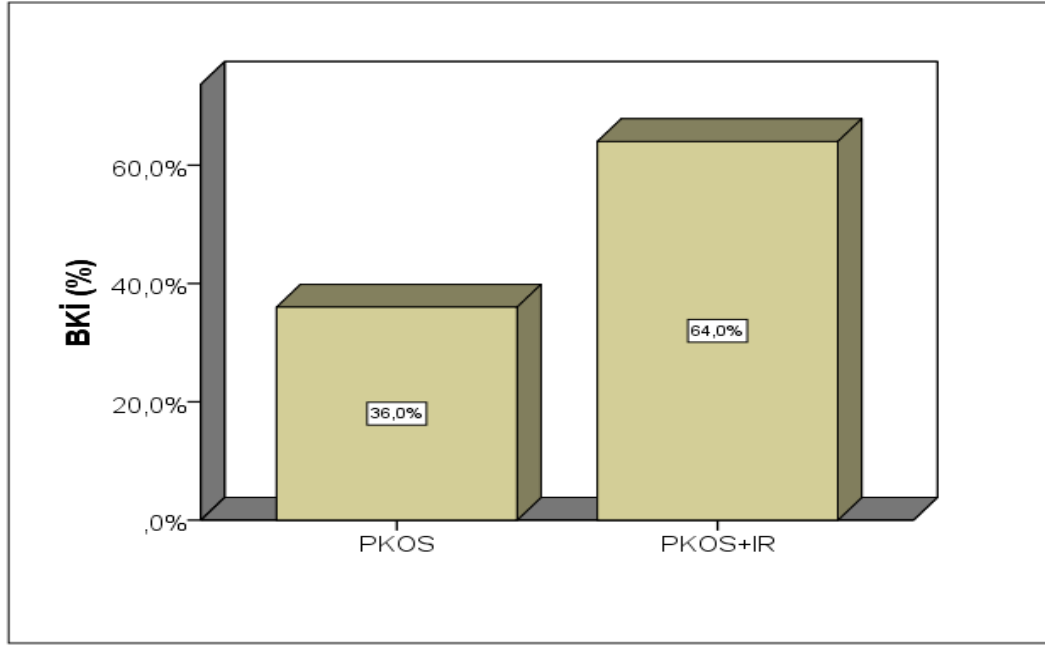
¹p < 0,05, ²p < 0,01, ^aKontrol-Kontrol+IR, ^bKontrol-PKOS, ^cKontrol-PKOS+IR, ^dKontrol+IR-PKOS, ^eKontrol+IR-PKOS+IR, ^fPKOS - PKOS+IR

Değişkenler karşılaştırıldığında; boy, SKB ve DKB'da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.1).

Değişkenler arasında yaş karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi (p < 0,01). Buna göre kontrol ve PKOS grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Yaş bakımından, kontrol ve kontrol+IR grubunun PKOS ve PKOS+IR'e grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,00) (Tablo 4.1).

Değişkenler arasında kilo ölçümleri karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi (p < 0,05). Buna göre kontrol ve kontrol+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Kilo bakımından, kontrol+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,010) (Tablo 4.1).

Değişkenler arasında BKİ karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi (p < 0,05). Buna göre kontrol ve kontrol+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. BKİ bakımından, kontrol+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,015) (Tablo 4.1). PKOS ve PKOS+IR grupları arasında BKİ bakımından anlamlı fark olmasa da, PKOS grubunun % 36'sı, PKOS+IR grubunun % 64'ü obez olduğu belirlenmiştir (Şekil 3.3).

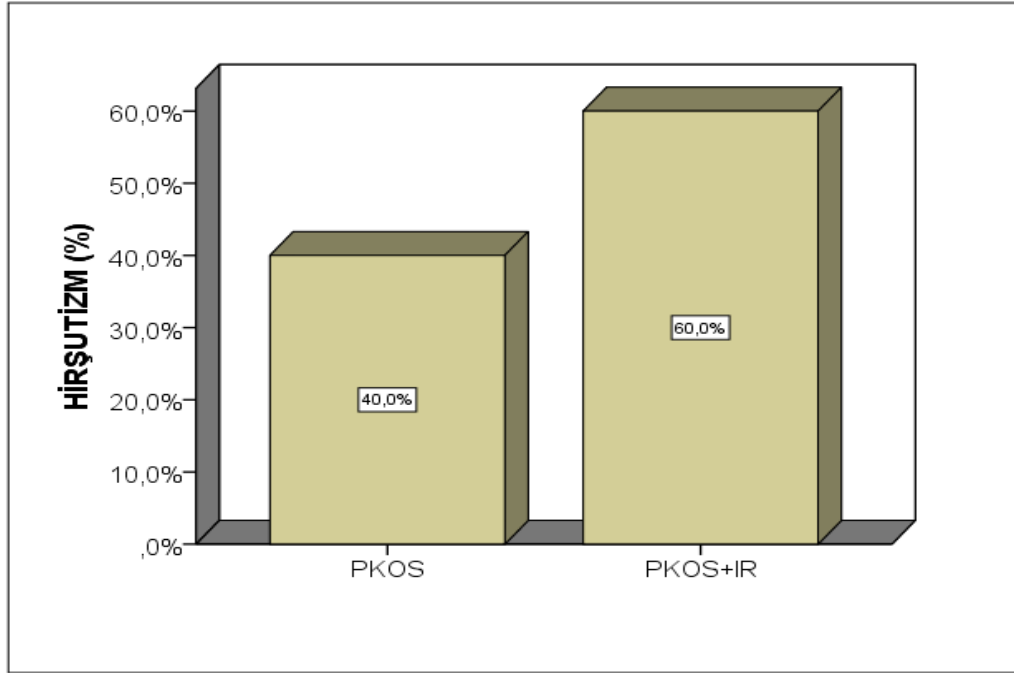


Şekil 3.3. PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Obezite Oranları (%)

Değişkenler arasında bel çevresi karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Buna göre PKOS ve PKOS+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Bel çevresi bakımından, PKOS +IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,007$) (Tablo 4.1).

Değişkenler arasında BKO karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,05$). Buna göre PKOS ve PKOS+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. BKO bakımından, PKOS+IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,015$) (Tablo 4.1).

Modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skorlarına baktığımızda değişkenler arasında en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Buna göre kontrol ve PKOS grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hirsütizm bakımından, PKOS grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,002$). Aynı şekilde kontrol ve PKOS+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Hirsütizm bakımından, PKOS+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,002$) (Tablo 4.1). Şekil 3.4.'de PKOS ve PKOS+IR gruplarının hirsütizm yüzdeleri verilmiştir.



Şekil 3.4. PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Hirsütizm Oranı (%)

Tablo 4.2. Kontrol, Kontrol+IR, PKOS ve PKOS+IR Gruplarının Biyokimyasal Ölçümleri.

Değişken	Grup	X ± SS	p
Glukoz (mg/dL)	Kontrol	88,27 ±7,22	0,00
	Kontrol+IR	105,7±13,58 ^{a2}	
	PKOS	89,55 ±5,82 ^{d2}	
	PKOS+IR	100±13,98 ^{c2,f2}	
İnsülin (µIU/mL)	Kontrol	7,72 ±2,90	0,014
	Kontrol+IR	34,26±31,04	
	PKOS	8,49 ±2,80	
	PKOS+IR	33,86±45,43 ^{f1}	
HOMA-IR	Kontrol	1,69±0,67	0,059
	Kontrol+IR	6,16±3,87	
	PKOS	1,87±0,60	
	PKOS+IR	9,39±16,01	
T.Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	186,6 ±40,24	0,798
	Kontrol+IR	182,4±23,21	
	PKOS	174,8 ±31,85	
	PKOS+IR	179,7±32,26	
TRG (mg/dL)	Kontrol	93,64±36,50	0,059
	Kontrol+IR	107,3±45,98	
	PKOS	87,10±60,95	
	PKOS+IR	140,8±87,52	

HDL (mg/dL)	Kontrol	59,64±16,94	0,219
	Kontrol+IR	61,56±36,14	
	PKOS	54,55±14,46	
	PKOS+IR	48,54±12,43	
LDL (mg/dL)	Kontrol	107,2±29,40	0,701
	Kontrol+IR	99,67±32,19	
	PKOS	96,35±33,29	
	PKOS+IR	106,3±31,32	
FSH (mIU/mL)	Kontrol	9,51±6,82	0,058
	Kontrol+IR	8,14±6,84	
	PKOS	6,35±2,09	
	PKOS+IR	5,74±1,35	
LH (mIU/mL)	Kontrol	5,48±1,57	0,085
	Kontrol+IR	5,53±4,02	
	PKOS	9,31±6,47	
	PKOS+IR	8,67±4,72	
T.Testesteron (ng/dL)	Kontrol	26,33±17,65	0,309
	Kontrol+IR	33,85±17,03	
	PKOS	37,18±15,98	
	PKOS+IR	38,96±21,71	
DHEAS (µg//dL)	Kontrol	209,1±167,0	0,941
	Kontrol+IR	235,2±132,0	
	PKOS	231,2±120,9	
	PKOS+IR	236,1±95,34	
Salusin-β (pg/mL)	Kontrol	638,9±37,76	0,00
	Kontrol+IR	642,0±27,09	
	PKOS	702,6±41,38 ^{b2,d2}	
	PKOS+IR	681,0±45,93 ^{c2}	

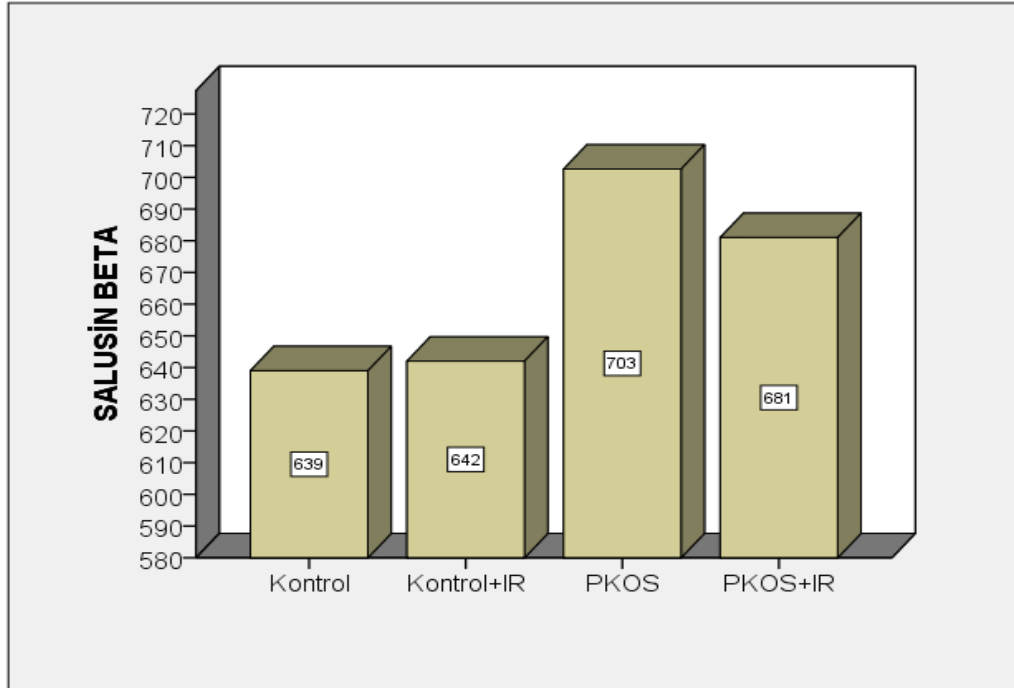
¹p < 0,05, ²p < 0,01, ^aKontrol-Kontrol+IR, ^bKontrol-PKOS, ^cKontrol-PKOS+IR, ^dKontrol+IR-PKOS, ^eKontrol+IR-PKOS+IR, ^fPKOS-PKOS+IR

Değişkenler arasında glukoz düzeyi karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi (p < 0,01). Buna göre kontrol ve kontrol+IR grupları arasında, kontrol+IR ve PKOS grupları arasında, kontrol ve PKOS+IR grupları arasında, PKOS ve PKOS+IR grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Glukoz düzeyi bakımından, kontrol+IR grubunun kontrol grubuna göre, kontrol+IR grubunun PKOS grubuna göre, PKOS+IR grubunun kontrol grubuna göre, PKOS+IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (p<0,00) (Tablo 4.2).

Değişkenler arasında insülin değerleri karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Buna göre PKOS ve PKOS+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. İnsülin değeri bakımından PKOS +IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,014$) (Tablo 4.2).

Değişkenler karşılaştırıldığında; HOMA-IR, T. Kolesterol, TRG, HDL, LDL FSH, LH, T.Testeteron ve DHEAS değerlerinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2).

Değişkenler arasında Salusin- β değerleri karşılaştırıldığında, en az bir grubun diğerlerinden farklı olduğu gözlemlendi ($p < 0,01$). Buna göre kontrol ve PKOS grupları arasında, kontrol+IR ve PKOS grupları arasında, kontrol ve PKOS+IR grupları arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. Salusin- β değeri bakımından PKOS grubunun kontrol grubuna göre, PKOS grubunun kontrol+IR grubuna göre, PKOS+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p < 0,00$) (Tablo 4.2). Şekil 3.5.'de gruplar arasında Salusin- β değerlerinin ortalamaları verilmiştir.



Şekil 3.5. Gruplar Arasında Salusin- β Değerlerinin Ortalamaları

5. TARTIŞMA

PKOS multisistem reproduktif, endokrin, metabolik hastalık olarak tanımlanır. İnsülin direnci, dislipidemi ve obezite PKOS'da bulunan metabolik bozukluklardır ve PKOS patofizyolojisinde hiperinsülinemi büyük rol oynamaktadır. PKOS'lu olgularda hiperinsülinemiye obezitenin etkileri eklenince ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet riski taşırılar.

PKOS'lu bireyler benzer sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında LDL, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri artmış (Wild ve ark. 1985), HDL ve HDL-2 düzeyleri ise belirgin olarak azalmıştır (Talbot ve ark. 1995, Kim ve Choi2013). Bu lipid profili birçok faktörden bağımsız olarak oluşsa da insülin direncinin bozulmuş lipid profilleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kim ve Choi 2013). Yapılan çalışmalarda LDL-kolesterolün aterojenik özellikleri bilinirken, HDL-kolesterolün düşük, trigliserit düzeyinin yüksek olması, kadınlarda koroner arter hastalığı için erkeklerden daha prediktif olabileceği bildirilmiştir. PKOS'da bulunan; insülin direnci, glukoz intoleransı, androjenik obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve hipertansiyon gibi faktörler kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür.

Yapılan çalışmalarda, karotis intima media kalınlığının, kardiyovasküler hastalıkların ön belirtecinin olduğu ve artmış karotis intima media kalınlığının ilerleyen yaş ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Pamuk ve ark. 2015). Guzick ve arkadaşlarının 1996'da, 40 yaş üstü PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS'lu hastaların ve benzer kontrol grubunun karotid ultrasonografi ile intima media kalınlıkları karşılaştırmıştır. Araştırma sonucunda, 40 yaş üstü PKOS'lu olgular da kontrollere göre kardiyovasküler hastalıklar ile doğrudan ilişkili olan intima media kalınlıkları önemli derecede arttığını bildirilmiştir (Guzick ve ark. 1996). Talbot ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı benzer bir çalışmada ise kontrol grubuna göre, 45 yaş üzerindeki (postmenopozal kadınlardaki) PKOS'lu hastalarda, karotid intima media duvar kalınlığı artmış olduğu bildirilmiştir (Talbot ve ark. 2000). Guzick ve arkadaşları ile Talbot ve arkadaşlarının çalışma sonucuna dayanarak, perimenopoza kadar subklinik aterosklerozun PKOS'da saptanamadığı belirtilmiştir (Pamuk ve ark. 2015).

Zhao ve arkadaşlarının 2016'da yaptığı, retrospektif çalışmada PKOS ile koroner kalp hastalığı arasında anlamlı ilişki olduğu, myokard enfarktüsü ile anlamlı ilişki bulunmadığını bildirmiştir (Zhao 2016).

PKOS'lu hastalarda sistolik kan basıncı düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir. Holte ve ark. yapmış olduğu çalışmada PKOS'lu hastalarda, 24 saatlik kan basıncı takibi yapılmış ve sistolik kan basıncı düzeylerinin VKİ, insülin sensitivitesi ve vücut yağ dağılımı için ayarlama yapılması sonrasında da kontrollere göre yüksek düzeyde olduğu bildirilmiştir (Holte ve ark. 1996).

Salusin- β 'nin bradikardiye ve hızlı hipotansiyona neden olduğu bilinmektedir. Salusinlerin kardiyosit büyümesini desteklediği ve kolinerjik mekanizma ile kardiyak kontraktiletiyi azalttığı gösterilmiştir. Fujimoto ve arkadaşları diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalığı bulunan hastalarda, plazma salusin- β düzeyi sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak daha yüksek bulmuşlardır (Fujimoto ve ark. 2013). Bu veriler, salusin kardiyovasküler sistemi etkilediğini açıklamaktadır.

Yapılan çalışmalar sonucunda, PKOS'lu olguların kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında olduğu düşünülmektedir. Bu bilgilere dayanılarak, kardiyovasküler hastalıklar açısından salusin- β 'nin ölçümü PKOS'da klinik biyokimyasal bir belirteç olarak kullanılabilir.

Öncelikle çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir yaş farkı bulunmuş olsa da, grupların hepsi üreme çağı sınırlarında olmasından dolayı yaş farkının sonuçlarımıza önemli bir etkisinin olmayacağı görüşündeyiz (Tablo 4.1).

Obezite, özellikle de merkezi veya visseral tip, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gelişiminde predispozan bir faktördür ve insülin direnci ile ilişkilidir (Sowers 2003). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastaların % 50'sinin obez olduğu bildirilmiştir (Yıldırım ve Memişoğulları 2011). Çalışmamızda PKOS grubunun % 36'sı, PKOS+IR grubunun % 64 'ü obezdi (Şekil 3.3). Bizim çalışma sonuçlarımızın literatürle uyumlu olduğunu gördük. Çalışmamızda değişkenler arasında kilo ölçümleri ve BKİ karşılaştırıldığında, kontrol+IR grubunun, kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Kontrol+IR'e grubunda kilo ve BKİ'nin yüksek olmasının nedeni obezite ile insülin direnci arasında pozitif bir ilişki olmasından kaynaklanabilir. Çalışmamızda kontrol grubu

ile PKOS grubu arasında ise kilo ve BKI bakımından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.1). Sonuçların anlamlı olmamasının nedeni düşük örneklem seviyesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Visseral yağ depolanması dislipidemi ve hiperinsülinemi ile yakın ilişkilidir ve visseral dokularda yağ birikimi, kliniğe BKO artması şeklinde yansır. Çalışmamızda değişkenler arasında BKO karşılaştırıldığında PKOS+IR grubunun, PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. PKOS+IR grubunda BKO yüksekliğinin nedeni hiperinsülinemiye bağlı olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda kontrol grubu ve PKOS grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1). Benzer sonuçlar Shroff ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir (Shroff ve ark. 2007). Talbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise PKOS'lu olgularda artmış BKO göstermişlerdir (Talbott ve ark. 1995).

Değişkenler arasında bel çevresi karşılaştırıldığında PKOS+IR grubunun, PKOS grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.1). PKOS'lu hastalarda android tipte yağ dağılımının olduğunu gösteren çalışmalar olmakla beraber (Douchi ve ark. 1995), olmadığını gösteren çalışmada bulunmaktadır (Good ve ark. 1999).

Çalışmamızda değişkenler arasında sistolik ve diyastolik kan basıncı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1). Zimmermann ve arkadaşları 24 saat sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü ve sol ventrikül kütlesi ekokardiyografi ile değerlendirilmesi sonucu, PKOS+IR ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (Zimmermann ve ark. 1992). Bizim çalışma sonuçlarımızda literatürle uyumlu olduğunu gördük. Talbott ve arkadaşları ise obez PKOS'lu olgularda artmış sistolik kan basıncını bulmuşlardır (Talbott ve ark. 1995). Ancak bizim çalışmamızda değişkenler BKI açısından farklılık taşımamaktaydı.

Münzker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS hastalarında kontrol grubuna göre testosteron ve DHEAS'ın yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Münzker ve ark. 2015). Bizim çalışmamızda değişkenler arasında testosteron ve DHEAS istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır (Tablo 4.2). Sonuçların anlamlı olmamasının nedeni düşük örneklem seviyesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda günümüzde serbest androjen ölçümünde bilinen sorunlardan dolayı,

hirsutizmi olan ama kan androjen seviyeleri normal olan kadınlarda altta yatan bir hiperandrojeneminin varlığı kabul edilebilir (Bozdağ ve Yaralı 2008).

Tekiş ve arkadaşları hirsutizm nedeniyle kliniğe başvuran 40 hastanın % 67,5'inde PKOS olduğunu bildirmişlerdir (Tekiş ve ark. 2014).

PKOS'da hiperandrojenizmin en sık klinik bulgusu hirsutizmdir. Bizim çalışmamızda, PKOS ve PKOS+IR grubunun hirsutizm değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (Tablo 4.1). Ayrıca PKOS grubunun % 40'ı, PKOS+IR grubunun % 60'ı hirsut idi (Şekil 3.3). Bu bulgular literatür bilgileriyle uyumludur.

Wild ve arkadaşları, PKOS'lu olgularda benzer sağlıklı kontrollere göre HDL düzeyinin daha düşük, total kolesterol, TG ve LDL düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermiştir (Wild ve ark. 1985). Çalışmamızda değişkenler arası kan lipid düzeyleri karşılaştırıldığında sonuçların benzer olduğunu ve anlamlı bir fark olmadığını gördük (Tablo 4.2). Benzer sonuçlar Tosi ve arkadaşları (Tosi ve ark. 2009), Shroff ve arkadaşları (Shroff ve ark. 2007), Welt ve arkadaşları (Welt ve ark. 2006) tarafından da bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda değişkenler arasında lipid tablosu açısından anlamlı farklılık bulunmamasının nedeni, toplumumuzun beslenme alışkanlıklarıyla ve erken dönem PKOS tanısı konulmuş hastalar ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubunu insülin direncine göre alt gruplara ayırdık. Dolayısıyla PKOS+IR ve kontrol+IR grubunda glukoz, insülin ve HOMA-IR oranı daha yüksektir. İnsülin direnci olan gruplarda glukoz düzeyi bakımından anlamlı yükseklik vardır. İnsülin direnci olan gruplarda HOMA-IR bakımından yükseklik anlamlı düzeyde değildir. İnsülin düzeyi bakımından ise PKOS+IR'nin PKOS grubuna göre anlamlı yükseklik vardır, ancak diğer değişkenler arasındaki fark anlamlı değildir (Tablo 4.2). Shroff ve arkadaşlarının PKOS grubunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede glukoz/insülin oranlarının düşük, insülin değerlerinin ise anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirilmiştir (Shroff ve ark. 2007). Bu sonuçların bizim çalışma sonuçlarımızdaki bulgularla uyumlu olmadığı görülmektedir. Başka bir çalışmada De Ugarte ve arkadaşları PKOS+IR'i olan hastaların HOMA değerini 6.1 ± 4.6 olarak bulurken, sadece PKOS olan hastalarda ise HOMA değerini 2.6 ± 2.2 olarak bulmuşlardır (DeUgarte ve ark. 2005). Bizim

çalışmamızda PKOS+IR olan hastalarda HOMA değeri $9,39\pm 16,01$ olarak bulundu, sadece PKOS olan hastalarda ise HOMA değeri $1,87\pm 0,60$ olarak bulundu (Tablo 4.2). Bizim sonuçlarımız ile De Ugarte ve arkadaşlarının sonuçları uyumluydu.

Santbrink ve arkadaşları PKOS hastalarının % 60'ında LH seviyelerini yüksek bulmuşlardır (Van Santbrink ve ark. 1997). Taylor ve arkadaşları da LH / FSH oranı PKOS'lu hastaların % 95'inde yüksek olduğunu belirtmiştir (Taylor ve ark. 1997). Bizim çalışmamızda PKOS'lu olgular kontrol grubuna göre FSH düzeyi azalmış, LH düzeyi ise artmıştır (Tablo 4.2). Ancak veriler anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. Bunun da olgu sayısının düşük olmasına bağlı olduğu tahmin edilmektedir.

Çelik ve arkadaşları 2013'de PKOS olgularında salusin düzeylerini değerlendiren ilk çalışmayı yapmışlar ve kontrol grubuna göre PKOS'lu hastalarda salusin- β ve salusin- α düzeylerini yüksek bulmuşlardır (Celik ve ark. 2013).

PKOS etyolojisinde insülin direncinin büyük rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca kardiyovasküler hastalıklar açısından, insülin direnci bir risk faktörüdür. Ancak, PKOS'da salusin- α ve salusin- β düzeylerindeki artış insülin direnci aracılı veya diğer metabolik faktörlerin sonucu olup olmadığını bilinmemektedir. Çelik ve arkadaşları salusin- α ve salusin- β konsantrasyonları sırasıyla açlık insülin ve HOMA-IR ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmiştir. Çelik ve arkadaşlarının bu sonucuna göre PKOS hastalarında serum salusin- β düzeylerinin belirlenmesinde insülin direnci varlığının rol oynayabileceğini düşünülmektedir.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol gruplarını insülin direncine göre alt gruplara ayırdık. Böylece PKOS ve kontrol gruplarında, insülin direncinin salusin- β düzeyi üzerine nasıl etkisi olduğunu araştırdık.

Çalışmamızın sonucunda salusin- β düzeyi PKOS'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde arttığını gördük (Tablo 4.2). Bizim sonuçlarımız Çelik ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla uyumluydu. Çalışmamızın asıl amacı PKOS ile PKOS+IR grupları arasında salusin- β düzeyinde bir farklılık olup olmadığını araştırmaktı. Yani PKOS'lu hastalarda salusin- β düzeyinin yüksek çıkmasının, insülin direnciyle alakalı olup olmadığını araştırmaktı. Çalışmamızın sonucunda PKOS ile PKOS+IR grupları arasında salusin- β düzeyi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2).

6. SONUÇLAR

Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ocak-2017 ile temmuz-2017 tarihleri arasında başvuran toplam 64 jinekoloji olgusu çalışma kapsamına alındı.

- 1) Çalışma kapsamına alınan 64 olgunun, 11'i Kontrol, 9'u Kontrol+IR, 20'si PKOS, 24'ü PKOS+IR olgularından oluşmaktaydı.
- 2) Olgular yaşlarına göre değerlendirildiğinde; kontrol grubu PKOS grubuna göre daha yaşlı popülasyondan oluşmaktaydı ($p<0,00$).
- 3) Kan basınçları açısından değerlendirildiğinde; olgular arasında SKB ve DKB istatistiksel olarak aralarındaki fark anlamlı değildi.
- 4) Kilo bakımından değerlendirildiğinde, kontrol+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,010$).
- 5) Olgular arasında BKİ karşılaştırıldığında, kontrol+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,015$).
- 6) Olgular arasında bel çevresi karşılaştırıldığında, PKOS+IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,007$).
- 7) Olgular arasında BKO karşılaştırıldığında, PKOS+IR grubunun PKOS grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,015$).
- 8) Modifiye Ferriman Gallwey hirsütizm skorlarına baktığımızda, hirsütizm bakımından, PKOS ve PKOS+IR grubunun kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0,002$).
- 9) Olgular hormon profili açısından değerlendirildiğinde; olgular arasında FSH, LH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 10) Lipid profiline göre değerlendirildiğinde; olgular arasında Total kolesterol, HDL, LDL, TRG açısından aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 11) Olgular arasında HOMA-IR, T.Testeteron ve DHEAS değerlerinde aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
- 12) Olgular arasında Salusin- β düzeyi değerleri karşılaştırıldığında, kontrol grubuna göre PKOS grubunda anlamlı artış olduğunu gördük. Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma ve bizim çalışma sonuçlarımıza göre kardiyovasküler hastalıklar

açısından risk altında olan PKOS'lu olgularda, salusin- β düzeyinin bireyi korumak amaçlı artabileceği düşünülmektedir.

13) Çalışmamızın asıl amacı PKOS ile PKOS+IR grupları arasında salusin- β düzeyini belirlemektir. Çalışmamızda PKOS ile PKOS+IR grupları arasında salusin- β düzeyi açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Sonuçların daha iyi olarak ortaya çıkarabilmesi için daha fazla sayıdaki gruplarla prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKÇA

- ACIEN, P., QUEREDA, F., MATALLÍN, P., VILLAROYA, E., LOPEZ-FERNANDEZ, J. A., ACIEN, M., MAURÍ, M., ALFAYATE, R. 1999. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 72(1): 32-40.
- APRİDONİDZE, T., ESSAH, P. A., JOHN, M. A., NESTLER, J. E. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(4): 1929-1935.
- ALP, E. 2014. Polikistik Over Sendromu Hastalarında Nesfatin-1 Düzeyleri ve Metabolik Sendromla İlişkili Parametreler. *Yüksek Lisans Tezi*. Syf: 23
- ASUNCIÓN, M., CALVO, R. M., SAN MILLAN, J. L., SANCHO, J., AVILA, S., ESCOBAR-MORREALE, H. F. 2000. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected caucasian women from spain 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 85(7): 2434-2438.
- AYDIN, S., EREN, M. N., AYDIN, S. 2014. Kardiyovasküler Sistemde Salusin- α ve Salusin- β 'nin Fizyolojisi ve Klinik Rolü. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci*;26(1)
- AZZİZ, R. 2006. Diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91(3): 781-785.
- AZZİZ, R., CARMİNA, E., SAWAYA, M. E. 2000. İdiopathic hirsutizm. *Endocr Rev* 21: 347-362.
- AZZİZ, R., CARMİNA, E., DEWAILLY, D., DIAMENTİ-KANDARAKİS, E., ESCOBAR-MORREALE, H. F., FUTTERWEİT, W., JANSSEN, O. E., LEGRO, R. S., NORMAN, R. J., TAYLOR, A. E., WİTCHEL, S.F. 2009. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 91(2): 456-488.
- AZZİZ, R., EHRMANN, D., LEGRO, R. S., WHİTCOMP, R. W., HANLEY, R., FERESHETİAN A. G., O'KEEFE, M., GHAZZİ, M. N. 2001. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(4): 1626-1632.
- BADAWY, A., ELNASHAR, A. 2011. Treatment Options For Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Women's Health* 25-35
- BALEN, A. H., LAVEN, J. S., TAN, S. L., DEWAILLY, D. 2003. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9(6): 505-514.
- BARBER, T. M., MCCARTHY, M. I., WASS, J. A., FRANKS, S. 2006. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65(2): 137-145.
- BARNES, R. M. D., ROSENFİELD, R. L. 1989. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med* 110(5): 386-399.

- BİCKERTON, A. S. T., CLARK, N., MEEKING, D., SHAW, K. M., CROOK, M., LUMB, P., TURNER, C., CUMMINGS, M. H. 2005. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 58(2): 151–154.
- BOZDAĞ, G., YARALI H. 2008. Polikistik Over Sendromu. *TEMEL KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM BİLGİSİ*. Editörler: AYHAN, A., DURUKAN, T., GÜNALP, S., GÜRGAN, T., ÖNDEROĞLU, L. S., YARALI, H., YÜCE, K. Güneş Tıp Kitapevleri; 2. Baskı. sy. 1577-1587
- BREMER, A. A. 2010. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* 8(5): 375-394.
- CARMİNA, E., LOBO, R. A. 1999. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(6): 1897-1899.
- CARMİNA, E., CHU, M. C., LONGO, R. A., RİNİ, G. B., LOBO, R. A. 2005. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(5): 2545-2549.
- CELA, E., ROBERTSON, C., RUSH, K., KOUSTA, E., WHITE, D. M., WILSON, H., LYONS, G., KINGSLEY, P., MCCARTHY, M. I., FRANKS, S. 2003. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *European Journal of Endocrinology* 149(5): 439-442.
- CELİK, Ö., YILMAZ, E., CELİK, N., MİNARECİ, Y., TURKUCUOĞLU, I., SİMSEK, Y., CELİK, E., KARAER, A., AYDIN, S. 2013. Salusins, newly identified regulators of hemodynamics and mitogenesis, increase in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology* 29(1): 83–86
- CHİTTENDEN, B. G., FULLERTON, G., MAHESHWARİ, A., BHATTACHARYA, S. 2009. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 19(3):398- 405
- DEUGARTE C. M., BARTOLUCCI, A. A., AZZİZ, R. 2005. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 83(5): 1454- 1460.
- DEVİNE, P. J., PAYNE, C. M., MCCUSKEY, M. K., HOYER, P. B. 2000. Ultrastructural evaluation of oocytes during atresia in rat ovarian follicles. *Biol Reprod* 63(5): 1245-1252.
- DİAMENTİ-KANDARAKİS, E., KOULİ, C. R., BERGİLE, A. T., FİLANDRA, F. A., TSİANATELİ, T. C., SPİNA, G. G., ZAPANTİ, E. D., BARTZİS, M. I. 1999. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(11): 4006-4011.
- DUZ, S. A. 2016. Polycystic Ovary Syndrome [Polikistik Over Sendromu]. *Medicine* 2016;5(2):583-95
- DOUCHİ, T., IJUİN, H., NAKAMURA, S., OKİ, T., YAMAMOTO, S., NAGATA, Y. 1995. Body fat distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and J Clin Endocrinol Metab.gynecology* 86(4 Pt 1):516-519.
- EBERHART MERZ, M. D. 2009. *OBSTETRİK ve JİNEKOLOJİDE ULTRASON*. Çeviri Editörü: ÖZDEN, S. Doğan Kitapevi Yayınları; sy. 122-123

- EDSON, M. A., NAGARAJA, A. K., MATZUK, M. M. 2009. The mammalian ovary from genesis to revelation. *Endocr Rev* **30**(6): 624-712.
- EHRMANN, D. A., BARNES, R. B., ROSENFELD, R. L., CAVAGHAN, M. K., IMPERIAL, J. 1999. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* **22** (1): 141-146
- EVLİYAĞLU, O. 2011. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutizm. *Türk Ped Arş.* **46** Özel Sayı: 97-102
- FERRİMAN, D., GALLWEY, J. 1961. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **21**(11): 1440-1447.
- FUJIMOTO, K., HAYASHI, A., KAMATA, Y., OGAWA, A., WATANABE, T., ICHIKAWA, R., ISO, Y., KOBAYASHI, Y., KOYAMA, T., SHICHIRI, M. 2013. Circulating levels of human salusin-beta, a potent hemodynamic and atherogenesis regulator. *PLoS ONE* **8**: e76714.
- GUZICK, D. S., TALBOT, E. O., SUTTON-TYRELL, K., HERZOG, H. C., KULLER, L. H., WOLFSON, S. K. 1996. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome : Initial results from a case control study . *Am J Obstetric Gynecol* **174**:1224-1229
- GOOD, C., TULCHINSKY, M., MAUER, D., DEMERS, L. M., LEGRO, R. S. 1999. Bone mineral density and body composition in lean women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* **72**(1): 21-25.
- GOODMAN, N. F., COBİN, R. H., FUTTERWEIT, W., GLUECK, J. S., LEGRO, R. S., CARMİNA, E. 2015. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome-Part2. *Endocrine Practice* **21**(12): 1415-1426.
- GOODARZI, M. O., DUMESIC, D. A., CHAZENBALK, G., AZZIZ, R. 2011. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol* **7**: 219–231.
- GÖK, S. 2014. Polikistik Over Sendrom'lu Hastalarda Adropin ve Lipokalin Düzeylerinin İncelenmesi. *Uzmanlık Tezi.* Syf: 4
- HART, R., HICKEY, M., FRANKS, S. 2004. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* **18**(5): 671-683.
- HARWOOD, K., VUGUİN, P., DİMARTİNO-NARDİ, J. 2007. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* **68**:209–217.
- HOLTE, J., GENNARELLI, G., LITHELL, H., BERNE, C. 1996. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *Human Reproduction* vol.11 no.1 pp.23-28, 1996
- KAİSER, U. B., SABBAGH, E., KATZENELLENBOGEN, R. A., CONN, P. M., CHİN, W. W. 1995. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **92**(26): 12280-12284.

- KARA, M., GENÇ, H., DOĞRU, T., BAĞCI, S. 2012. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığında asimetrik dimetil arjinin ve karotis intima-mediya kalınlığı ile hemoglobin düzeylerinin karşılaştırılması. *Gülhane Tıp Derg* 54: 40-48
- KEEVİL, B. G. 2014. How do we measure hyperandrogenemia in patients with PCOS? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(3): 777-779.
- KİM, J. J., CHOİ, Y. M. 2013. Dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Sci* 56(3): 137-142.
- KÖYLÜ, H. 2014. *TIBBİ FİZYOLOJİ*. Nobel Tıp Kitapevleri; sy. 475-494.
- IZUMİYAMA, H., TANAKA, H., EGİ, K., SUNAMORİ, M., HİRATA, Y., SHİCHİRİ, M. 2005. *Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. Hypertension* 45: 419-425.
- JUNQUEIRA, L. C., CARNEIRO, J. 2009. Dişi Üreme Sistemi. *TEMEL HİSTOLOJİ*. Çeviri Editörleri: SOLAKOĞLU, S., AYTEKİN, Y. Nobel Tıp Kitapevleri; sy. 435-442
- LANE, D. E. 2006. Polycystic ovary syndrome and its differential diagnosis. *Obstet Gynecol Surv* 61(2): 125-135.
- LEGRO, R. S. 2003. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 24(3): 302-312.
- LEGRO, R. S., KUNSELMAN, A. R., DODSON, W. C., DUANİF, A. 1999. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 84(1): 165-169.
- MANSFIELD, R., GALEA, R., BRİNCAT, M., HOLE, D., MASON, H. 2003. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril.* 79: 956-962.
- MÜNZKER, J., HOFER, D., TRUMMER, C., ULBİNG, M., HARGER, A., PİEBER, T., OWEN, L., KEEVİL, B., BRABANT, G., LERCHBAUM, E., OBERMAYER-PİETSCH, B. 2015. Testosterone to dihydrotestosterone ratio as a new biomarker for an adverse metabolic phenotype in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(2):653-660.
- NAZOURİ, A. S., KHOSRAVİFAR, M. AKHLAGHİ, A. A., SHİVA, M., AFSHARİAN, P. 2015. No relationship between most polymorphisms of steroidogenic acute regulatory (StAR) gene with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 13(12): 771-778.
- NESTLER, J. E., JAKUBOWICZ, D. J., EVANS, W. S., PASQUALI, R. 1998. Effects of Metformin on Spontane and Clomiphene-Induced Ovulation In The Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 1876-1880
- O'REİLLY, M. W., TAYLOR, A. E., CRABTREE, N. J., HUGHES, B.A., CAPPER, F., CROWLEY, R. K., STEWART, P. M., TOMLİNSON, J. M., ARLT, W. 2014. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99(3): 1027-1036.
- PAMUK, G., PAMUK, B. Ö., CAN, H. 2015. Polikistik Over Sendromu ve Kardiyovasküler Hastalık İlişkisi. *Turkish Family Physician* Cilt: 6 Sayı: 1 / e-ISSN 2148-550X
- PETERSEN, K. B., PEDERSEN, N. G., PEDERSEN, A. T., LAURİTSEN, M. P., FREİESLEBEN, N. 2016. Mono-ovulation in women with polycystic ovary

syndrome: a clinical review on ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 32(6):563-583.

- ROTTERDAM, E., ASRM-SPONSORED, P. 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction (Oxford, England)*19(1): 41.
- SATO, K., SATO, T., SUSUMU, T., KOYAMA, T., SHĪCHĪRĪ, M. 2009. Presence of immunoreactive salusin- β in human plasma and urine. *Regulatory Peptides* 158(1-3): 63-67
- SHĪCHĪRĪ, M., ISHĪMARU, S., OTA, T., NĪSHĪKAWA, T., ISOGAĪL, T., HĪRATA, Y. 2003. Salusins: newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med* 9: 1166–1172.
- SOWERS, J. R. 2003. Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med.* 115: 37-41
- SHROFF, R., KERCHNER, A., MAFELD, M., VAN BEEK, E. J., JAGASĪA, D., DOKRAS, A. 2007. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(12):4609-4614.
- SHANNON, M., WANG, Y. 2012. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *Journal of Midwifery & Women's Health*57(3): 221-230.
- SHROFF, Y., KERCHNER, A., MAFELD, M., VAN BEEK, E. J. R., JAGASĪA, D., DOKRAS, A. 2007. Young Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Evidence of Early Coronary Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(12):4609–4614
- SPEROFF, L., FRITZ, M. A. 2007. Anovulasyon ve Polikistik Over.Çeviri Editörleri: ERK. A., GÜNALP, S. *KLİNİK JİNEKOLOJİK ENDOKRİNOLOJİ İNFERTİLİTE*. Güneş Tıp Kitapevleri; 7. Baskı. sy.465-487
- STASSEK, J., OHNOLZ, F., HANUSCH, Y., SCHMĪDMAYR, M., BERG, D., KĪECHLE, M., SEĪFERT-KLAUSS, V. R. 2015. Do Pregnancy and Parenthood Affect the Course of PCO Syndrome? Initial Results from the LIPCOS Study (Lifestyle Intervention for Patients with Polycystic Ovary Syndrome [PCOS]). *Geburtshilfe Frauenheilkd*75(11): 1153.
- STEĪN, I. F., LEVENTHAL M. L. 1935. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.*
- TAKENOYA, F., HORĪ, T., KAGEYAMA, H., FUNAHASHĪ, H., TAKEUCHĪ, M., KĪTAMURA, Y., SHĪCHĪRĪ, M., SHĪODA, S. 2005. Coexistence of salusin and vasopressin in the rat hypothalamo-hypophyseal system. *Neurosci Lett.* 9;385(2):110-3.
- TALBOTT, E., GUZĪCK, D., CLERĪCĪ, A., BERGA, S., DETRE, K., WEĪMER, K., KULLER, L. 1995. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*15: 821–826.
- TALBOTT, E. O., GUZĪCK, D. S., SUTTON-TYRRELL, K., MCHUGH-PEMU, K. P., ZBOROWSKĪ, J. V., REMSBERG, K. E., KULLER, L. H. 2000. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*20(11): 2414-2421.
- TAYLOR, A. E., MCCOURT, B., MARTĪN, K. A., ANDERSON, E. J., ADAMS, J. M., SCHOENFELD, D., HALL, J. E. 1997. Determinants of Abnormal Gonadotropin

Secretion in Clinically Defined Women with Polycystic Ovary Syndrome 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **82**(7): 2248-2256.

- TEKİN, Y. 2006. Kadın Genital Sistem Anatomisi. *KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM*. Klinisyen Tıp Kitapevi; sy.435-436
- TEKİŞ, Z. İ., DOKUYUCU, R., ÜSTÜN, İ., GÖKÇE, C., ÇELİK, M., SERARSLAN, G., UÇAR, E., DOLAPÇIOĞLU, K., ÖZTÜRK, H., DAVRAN, R., ERTEKİN, F., RIZAOĞLU, H., KAYA, H. 2014. Hirsutizm nedeniyle başvuran hastaların tanılma açısından değerlendirilmesi. Diagnostic evaluation of patients presenting with hirsutism. *JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations* **5** (1): 69-75
- TOSİ, F., DORİZZİ, R., CASTELLO, R., MAFFEİS, C., SPİAZZİ, G., ZOPPİNİ, G., MUGGEO, M., MOGHETTİ, P. 2009. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* **161**(5):737-745.
- VAN SANTBRINK, E. J., HOP, W. C., FAUSER, B. C. 1997. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **67**(3): 452-458.
- VENDOLA, K. A., ZHOU, J., ADESANYA, O. O., WEİL, S. J., BONDY, C. A. 1998. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *Journal of Clinical Investigation* **101**(12): 2622.
- VRBÍKOVA, J., HAİNER, V. 2009. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity facts* **2**(1): 26-35.
- YILDIRIM, A. MEMİŞOĞULLARI, R. 2011. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi* (1): 42-48.
- YILDIZ, B. O., BOLOUR, S., WOODS, K., MOORE, A., AZZİZ, R. 2009. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* **15**(1): 51-64
- YILDIZ, B. O., Yaralı, H., Oğuz, H., Bayraktar, M. 2003. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with PCO. *J Clin Endocrinol Metab* **88**(5): 2031- 2036.
- YU, F., ZHAO, J., YANG, J., GEN, B., WANG, S., FENG, X., TANG, C., CHANG, L. 2004. Salusins promote cardiomyocyte growth but does not affect cardiac function in rats, *Regul. Pept* **122**: 191-197
- ZİMMERMAN, S., PHİLLİPS, R. A., WİKENFELD, C., DUNAİF, A., FİNEGOOD, D., ARDELJAN, M., GORLİN, R., KRAKOFF, L. R. 1992. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 508-513.
- ZHAO, L., ZHU, Z., LOU, H., ZHU, G., HUANG, W., ZHANG, S., LİU, F. 2016. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the risk of coronary heart disease (CHD): a meta-analysis. *Oncotarget* **7**(23): 33715-33721.
- WATANABE, T., SATO, K., ITOH, F., ISO, Y., NAGASHİMA, M., HİRANO, T., SHİCHİRİ, M. 2011. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *Journal of the American Society of Hypertension* **5**(5): 359-365.
- WANG, Z., TAKAHASHİ, T., SAİTO, Y., NAGASAKİ, H., LY, N. K., NOTHACKER, H. P., REİNSCHEİD, R. K., YANG, J., CHANG, J. K., SHİCHİRİ, M., CİVELLİ,

- O. 2006. Salusin β is a surrogate ligand of the mas-like G protein-coupled receptor MrgA1. *Eur J Pharmacol.* 13;539(3):145-150.
- WELT, C. K., GUDMUNDSSON, J. A., ARASON, G., ADAMS, J., PALSDOTTIR, G., GUDLAUGSDOTTIR, G., INGADOTTIR, G., CROWLEY, W. F. 2006. "Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **91**(12): 4842-4848.
- WILD, R. A., PAINTER, P. C., COULSON, P. B., CARRUTH, K. B., RANNEY, G. B. 1985. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 946-951.
- WILLIAMSON, K., GUNN, A. J., JOHNSON, N., MILSOM, S. R. 2001. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* **41**(2): 202-206.





T.C
NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı: 2016/

26/12/2016

Sayın: Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER

Namik Kemal Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna sunmuş olduğunuz “İnsülin Direnci Olan Ve İnsülin Direnci Olmayan Polistik Over Denrom’lu (PCOS’lu) Hastalarda Serum Salusin B Düzeylerinin İncelenmesi” başlıklı ve 2016/131/11/12 nolu araştırmanız incelenmiş olup, yürütülmesine etik açıdan herhangi bir sakınca olmadığına oybirliği/oyçokluğu ile karar verilmiştir.

NKÜ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
	Var	Yok	Evet	Hayır	
Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nicel TAŞDEMİR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Savaş GÜZEL	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna ERDAL YILDIRIM	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Birol TOPÇU	V <input checked="" type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Demet ÖZKARAMANLI GÜR	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Gündüz YÜMÜN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sonat Pınar KARA	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ufuk ÇOŞKUNKAN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Zeynep KURTULUŞ TOSUN	V <input type="checkbox"/>	Y <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

Başkanın Unvanı /Adı/ Soyadı /İmza: Prof. Dr. Ebru YEŞİLDAĞ

CALIŞMANIN ADI

“İnsülin Direnci Olan ve İnsülin Direnci Olmayan Polikistik Over Sendrom’lu (PKOS’lu) Hastalarda Serum Salusin- β Düzeylerinin İncelenmesi”

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Sorumlu Araştırmacı: Doç. Dr. Ali Rıza KIZILER

Araştırmanın Amacı: Polikistik over sendromu (PKOS); üreme çağındaki kadınlarda görülen, adet düzensizliği, obezite, yumurtalıkta kistlerle karakterizedir. PKOS’la ilgili birçok çalışma yapılmış ancak henüz tedavi şekli ve PKOS riski olan hastaların belirlenmesi için etkili bir yöntem bulunamamıştır.

Bu çalışmada; belirtilen hastalık ile kanda salusin- β isimli maddenin seviyesi incelenerek, sağlıklı kişiler ile farkına bakılacaktır.

Araştırmada İzlenecek Yöntem:

Tekirdağ Devlet Hastanesi ve Namık Kemal Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine adet düzensizliği, erkek tipi kılınma, infertilite, vs. gibi şikayetlerle başvuran 18- 40 yaş arası, kronik hastalığı olmayan, gönüllü olan hastalar araştırmamıza dahil edilecektir.

Çalışmamız 4 grup şeklinde yapılacaktır.

Grup 1 (Kontrol): Rutin kan tetkikleri sonucu insülin direnci olmayan ve PKOS’lu (Polikistik over sendrom’lu) olmayan hastalar dahil edilecektir.

Grup 2 (Kontrol+ İnsülin Direnci): Rutin kan tetkikleri sonucu insülin direnci olan ancak PKOS’lu olmayan hastalar dahil edilecektir.

Grup 3 (PKOS): Rutin kan tetkikleri sonucu insülin direnci olmayan PKOS’lu hastalar dahil edilecektir.

Grup 4 (PKOS + İnsülin Direnci): Rutin kan tetkikleri sonucu insülin direnci olan PKOS’lu hastalar dahil edilecektir.

Rutin kanları alınmış, kronik hastalığı olmayan, araştırma kriterlerine uygun olan ve rızaları alınmış bu kişilerden bir tüp kan alınıp, santrifüj edilmek üzere biyokimya laboratuvarında 10 dakika boyunca 4000 devirde santrifüj edilecek, oluşan serumlar ependorf tüplerinde çalışma zamanına kadar -80 derecede saklanacaktır. Çalışma zamanı geldiğinde Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi biyokimya laboratuvarında uygun teknik ve eleman ile çalışılacaktır. Serum salusin- β düzeyleri Elisa (enzym-linked immunosorbent Assay) ile saptanacaktır.

Bu araştırmanın protokolü, Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi etik değerlendirme komitesi tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır. Helsinki beyannamesinde ortaya konan etik prensiplere riayet edilecektir. Bu formun bir kopyası size saklamanız için verilecektir.

Alternatif Tedavi veya Girişimler: Bulunmamaktadır.

Araştırma Sırasında Karşılaşılabilecek Riskler: Yoktur.

Araştırma İlacının Olası Yan Etkileri: Araştırmamızda ilaç verilmeyecektir.

Araştırma Süresince 24 Saat Ulaşılabilir Kişi Adı / Soyadı / Telefonu:

Esra KARBUZ / 05320506011

Bu araştırmaya katılmanız tamamen gizli tutulacaktır. Sizin araştırmaya katılmanıza ilişkin bilgisi olan tek kişi doktorunuz olacaktır. Doktorunuza verdiğiniz bilgiler kadar klinik bilgilerde gizli tutulacaktır. Bununla birlikte yetkili kurumların müfettişleri araştırmanın geçerli yasalar ve sağlık makamları mevzuatına uygun olarak yürütülmesini garantilemek üzere araştırmaya ilişkin kayıtlarınızı incelemekle yükümlü olabilirler. Kayıtlarınızdaki bilgiler sadece bu araştırma amacıyla ve bu araştırmayı izleyen yayınlar için kullanılacaktır. Her durumda kimliğiniz saklanacaktır. Her durumda kimliğiniz diğer amaçlar için kullanılmayacak veya üçüncü şahıslara açıklanmayacaktır. Muayeneleriniz ve diğer işlemler için sizden ücret alınmayacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**Açıklamaları Yapan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih****Gerekliyse Olur İşlemine Tanık Olan Kişinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih****Gerekliyse Yasal Temsilcinin Adı / Soyadı / İmzası / Tarih**