

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**SERUM ELEBELA SEVİYELERİ İLE POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU BİREYLERİN ENDOKRİN VE METABOLİK
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİKE DUYAN

Tez Danışmanı

PROF.DR. MUHAMMED FEVZİ POLAT

İkinci Tez Danışmanı

DOÇ.DR. DEMET AYDOĞAN KIRMIZI

YOZGAT – 2022

T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

**SERUM ELEBELA SEVİYELERİ İLE POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU BİREYLERİN ENDOKRİN VE METABOLİK
PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

MELİKE DUYAN

Tez Danışmanı

PROF.DR. MUHAMMED FEVZİ POLAT

İkinci Tez Danışmanı

DOÇ.DR. DEMET AYDOĞAN KIRMIZI

YOZGAT – 2022



YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ LİSANSÜSTÜ TEZ ONAY FORMU

T.C. YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

Enstitümüzün TIBBİ BİYOKİMYA Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans/Doktora Programı 90110519005 numaralı öğrencisi Melike DUYAN 'nın hazırladığı “**Serum Elabela seviyeleri ile Polikistik over sendromlu bireylerin endokrin ve metabolik parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi**” başlıklı tezi ile ilgili tez savunma sınavı, Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri gereğince 30/06/2022 perşembe günü saat 10.00 'da yapılmış, tezin onayına oy birliği ile karar verilmiştir.

Başkan :

Jüri Üyesi :

(Danışman)

Jüri Üyesi :

Jüri Üyesi :.....

Jüri Üyesi :.....

ONAY:

Bu tezin kabulü, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih vesayılı Enstitü Yönetim Kurulu Kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Ümit Budak

İmza

TEZ BEYANI

Bu tezin yazılmasında tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin içerdiği sonuç ve yeniliklerin başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan eder, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Melike DUYAN

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

SERUM ELEBELA SEVİYELERİ İLE POLİKİSTİK OVER SENDROMLU BİREYLERİN ENDOKRİN VE METABOLİK PARAMETRELERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

MELİKE DUYAN

YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA

TEZ DANIŞMANI: PROF.DR.MUHAMMED FEVZİ POLAT
İKİNCİ DANIŞMAN: DOÇ.DR. DEMET AYDOĞAN KIRMIZI

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda %5-%20 arasında görülen, patofizyolojisi oldukça kompleks ve endokrinolojik hastalıktır. Heterojen bir hastalık olan PCOS; genetik, intrauterin ve çevresel birçok faktörün etkileşimi ile oluşur. Apelin ve Elabela'dan oluşan Apelinerjik sistem (APJ) vazodilatör, kardiyoprotektif ve anjiyogenik etkilere aracılık etmektedir. PKOS tanısı almış hastalar ile PKOS tanısı almamış hastalar arasında serum apelin ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmanın amacı, PKOS tanılı hastalar ile PKOS tanısı olmayan hastaların serum Elabela düzeylerini karşılaştırmaktır. Çalışmanın tipi vaka kontroldür. Çalışma, 01.04.2021-28.06.2021 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde yürütülmüştür. Çalışmaya Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış 44 kadın hasta (deney grubu) ile ve PKOS tanısı almamış 44 kadın hasta (kontrol grubu) çalışmaya alınmıştır. Çalışmanın verileri kişisel bilgi formu (BMİ, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, sistemik hastalık) ve hastalardan alınan rutin kanlardan toplanmıştır. Kan uygun koşullarda saklandıktan sonra ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiş olup, laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması kontrol grubunda $27,4 \pm 5,8$ iken, deney grubunda $26,4 \pm 6,1$ 'dir. Kişisel bilgilerin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p > 0,05$). Vaka grubu hastaların kontrol grubu hastalara göre serum elabela, insülin ve HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,018$; $< 0,001$; $< 0,001$). Çalışmanın sonucunda, PKOS tanısı alan hastalarda serum Elabela seviyesi yüksek bulunmuştur. Ayrıca, serum Elabela seviyesi İnsülin ve HOMA-IR ile korelasyon göstermektedir. Sonuç olarak, PKOS tanısı alan hastalarda serum Elabela seviyesi metabolik sorunları öngören bir parametre olarak değerlendirilebilir.

2022, 55 SAYFA

ANAHTAR KELİMELER: PolikistikOver, Apelinerjik sistem APJ, Apelin , Elabela

ABSTRACT

MASTER THESIS

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ELEBELA LEVELS AND ENDOCRINE AND METABOLIC PARAMETERS OF INDIVIDUALS WITH POLYCYSTIC OVER SYNDROME

MELİKE DUYAN

**YOZGAT BOZOK UNIVERSITY
SCHOOL OF GRADUATES STUDIES**

MEDICAL BIOCHEMISTRY

**SUPERVISOR: PROF.DR.MUHAMMED FEVZİ POLAT
CO-SUPERVISOR: DOÇ.DR.DEMET AYDOĞAN KIRMIZI**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrinological disease with a very complex pathophysiology and seen in 5%-20% of women of reproductive age. PCOS is a heterogeneous disease; It is formed by the interaction of many genetic, intrauterine and environmental factors. The Apelinergic system (APJ), consisting of Apelin and Elabela, mediates vasodilator, cardioprotective and angiogenic effects. The relationship of serum apelin between patients diagnosed with PCOS and patients not diagnosed with PCOS is unknown. The aim of the research is to compare serum Elabela levels of patients with PCOS and those without PCOS. The type of research is case control. The research was carried out between 01.04.2021 and 28.06.2021 in Yozgat Bozok University Research and Application Hospital, Gynecology and Obstetrics Polyclinic. Forty-four female patients (experimental group) diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria and 44 female patients not diagnosed with PCOS (control group) were included in the research. The data of the research were collected from "the Personal Information Form (BMI, smoking, alcohol use habits, drugs used, systemic disease)" and routine blood taken from the patients. After the blood was stored under appropriate conditions, it was evaluated by ELISA method and laboratory data were obtained from the hospital automation system. While the mean age of the patients included in the research was 27.4 ± 5.8 in the control group, it was 26.4 ± 6.1 in the experimental group. No statistical significance was found in the intergroup comparison of personal information ($p > 0.05$). Serum elabela, insulin and HOMA-IR levels of the patients in the case group were found to be statistically significant and higher compared to the patients in the control group ($p = 0.018$; < 0.001 ; < 0.001 , respectively). As a result of the research, serum Elabela level was found to be high in patients diagnosed with PCOS. Also, serum Elabela level correlates with Insulin and HOMA-IR. In conclusion, serum Elabela level is a parameter that predicts metabolic problems in patients diagnosed with PCOS.

2022, 55 PAGE

KEYWORDS: Polycystic Ovary, Apelinergic system, APJ, Apelin, Elabela

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY	i
TEZ BEYANI	ii
ABSTRACT	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ÖNSÖZ	xi
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Polikistik Overin Tanımı ve Tarihçesi	2
2.2. Prevelans.....	2
2.3. Etiyopatogenezi	3
2.4. Klinik özellikler/belirti ve semptomlar	4
2.5.Uzun Dönem Sağlık Riskleri.....	6
2.5.1. Obezite ve PKOS.....	6
2.5.2. İnsülin Direnci ve PKOS	7
2.5.3. Primer Nöroendokrin Defekt ve PKOS	7
2.5.4. Genetik ve PKOS	7
2.5.5. Hirsutizm ve PKOS	8
2.5.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve PKOS.....	8
2.5.7. Kanser ve PKOS	9

2.7. Apelin Sistem.....	9
2.7.1.Apelinin biyokimyasal yapısı	10
2.7.2. Apelin Reseptörü.....	10
2.8.Elabela.....	13
2.8.1. İnsan, Sıçan ve Fare Dokularında Elabela/Bebek Dağılımı.....	14
3.MATERYAL YÖNTEM	16
3.1.Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı	16
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	16
3.3.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler	16
3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	17
3.4. Çalışma Grubu	17
3.5. Yöntem.....	18
3.6.İstatistiksel Analiz.....	18
4. BULGULAR.....	19
5. TARTIŞMA.....	24
6.SONUÇLAR.....	27
7. KAYNAKLAR	28
8. EKLER	39
EK 1: Etik Kurulu Raporu	39
ÖZGEÇMİŞ	

TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo Adı</u>	<u>Sayfa Numarası</u>
Tablo 2.1. Apelin ve APJ mRNA' sının İnsan, Sıçan ve Fare Dokularındaki Dağılımı.....	12
Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	19
Tablo 4.2. Gruplar Arasındaki Endokrin ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması ..	20
Tablo 4.3. Katılımcıların Kreatinin, AST, ALT, LDL, HDL, Üre, Kolesterol Değerleri	22
Tablo 4.4. Korelasyon Analizi	23

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil Adı</u>	<u>Sayfa Numarası</u>
Şekil: 2.1. Yumurtalık ve Polikistik Over Sendromu Olan Yumurtalık	5
Şekil: 2.2. Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru (mFG skoru 10)	5
Şekil: 2.3.Elabelanın Biyokimyasal Yapısı.....	14



SİMGELER VE KISALTMALAR

Kısaltmalar	Açıklamalar
ADH	:Antidiüretik Hormonu
APELA	:Apelin Reseptörü Erken Endojen Ligandı
AES	: Androgen Excess Society (Avrupa Androjen Topluluğu)
ALT	: Alanin Aminotransferaz
APJ	:Apelin Reseptörü
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BKO	: Bel Kalça Oranı
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
E2	: Estradiol
ELA	: Elabela
FG	:Ferriman Gallwey
FSH	: Follicle Stimulating Hormone
GNRH	: Gonodotropin Hormone
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGNC	:HUGO Gen Adlandırma Komitesi
HIV	:Human Immunodeficiency Virus
ICV	:İntraserebroventriküler
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormone
NIH	: National Institutes of Health(Amerikan Ulusal Sağlık Örgütü)
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin

T2DM : Tip 2 Diabetes Mellitus



ÖNSÖZ

Yüksek lisans çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek olan danışman hocam sayın Prof. Dr. Muhammed Fevzi POLAT'a teşekkür ederim. Tezimin hazırlanma sürecinin her aşamasında değerli bilgilerini ve zamanını benden esirgemeyerek her fırsatta çalışmamla yakından ilgilenen ve beni her zaman motive eden Doç. Dr. Demet Aydoğan KIRMIZI'ya, ayrıca çalışmamın istatistiksel analizinde desteğini esirgememiş olan Doç. Dr. Emre BAŞER'e teşekkür ederim.

Sevgi ve destekleriyle yanımda olduklarını her zaman hissettiren canım aileme sonsuz teşekkür ederim.

Melike DUYAN

YOZGAT, 2022

1.GİRİŞ

Kelime anlamı olarak çok sayıda kist içermekte olan yumurtalık dokusu anlamına gelen polistik over yumurtalık dokusunda birden fazla kistin bulunması durumudur. Buna ek olarak polistik over sendromu (PKOS) ile polistik over durumu aynı kavramlar değildir.

Ultrasonografik yumurtalık incelemesinde 2-8 mm çapında çok sayıda küçük yumurta kistin bulunması polistik over durumudur. Polistik over sendromu ise bunlara ek olarak ovulasyon bozukluğu, menstrual düzensizlik ve androjen artışıyla karakterize durumu ifade etmektedir(Sirmans ve Pate, 2013).PKOS genellikle üreme dönemindeki kadınların %4-8'ini etkileyen bir endokrin hastalığı ifade etmektedir(Ricardo Azziz vd., 2004). Bu endokrin bozukluk 18-44 yaş altı kadınları etkiler (Teede, Deeks, ve Moran, 2010). Küresel olarak kadınların %5-15'ini etkiler (R. Azziz vd., 2016). PKOS, üreme anormalliklerinin yanı sıra, hepatik steatoz, glukoz intoleransı, dislipidemi, diabetes mellitus tip II (T2DM) ve hipertansiyon gibi çok çeşitli metabolik bozukluklarla da güçlü bir şekilde ilişkilidir (A. L. Liu vd., 2017). Polistik over sendromu (PKOS) tipik olarak ergen popülasyonunda menstrüel disfonksiyon ve hiperandrojenizm kombinasyonu ile kendini gösterir. İnsülin salgılanması ve etkisindeki, androjen sentezi ve etkisindeki, nispi gonadotropin oranlarındaki, yumurtlama işlevindeki ve pro- ve antioksidan sistemlerin dengesindeki düzensizlikler ile ilişkilidir. PKOS yaşam boyu süren bir hastalıktır ve bu sendromun metabolik ve üremeyle ilgili sonuçları yaşamın tüm evrelerinde iyi belgelenmiştir. PKOS'lu kadınlar sıklıkla obezdir ve belirgin karın veya merkezi obeziteye sahiptir ve bu da insülin direncini şiddetlendirir.

Bu kadınların daha sonraki yaşamlarında bozulmuş glukoz toleransı (IGT), T2DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, hipertansiyon ve nihayetinde metabolik sendrom geliştirme riski daha yüksektir (Teede vd., 2010). Fakat hastalıkla ilişkili metabolik sorunlar öngörülememektedir. Bu nedenle PCOS'lu hastalarda bir çok farklı marker araştırılmakta ve konuyla ilgili sayısız çalışmalar yapılmaktadır. Bu projenin temel amaçlarından biri de literatüre bu konuda katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Overin Tanımı ve Tarihçesi

PKOS; kronik anovulasyon ve androjen artışı ile karakterize olup genetik ve diğer faktörlerin (çevre vb) etkili olduğu endokrin bozukluğu ifade etmektedir (Teede vd., 2010). Genellikle üreme dönemindeki kadın bireylerin %5-10'unda görüldüğü bildirilmiştir. Klinik olarak oligoanovulasyon, menstrual siklusa bozukluk ve hirsutizm (kadınlarda aşırı miktarda kıllanmanın olması) şeklinde karakterize olurken ne sebebli ortaya çıktığı ve etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır (Tasali, Van Cauter, ve Ehrmann, 2008; Teede vd., 2010). PKOS; sadece üreme sistemine ait problemlere sebep olmamış aynı zamanda böbreküstü bezi, hipofiz bezi, santral sinir sistemini etkileyerek birçok doku ve organda bozukluğa yol açmış ve yaşam kalitesinin önemli ölçüde bozulmasına sebep verdiği bildirilmiştir. Üreme döngüsündeki kadınların yaşamının herhangi bir zamanında ortaya çıkabilen PKOS; 1935 yılında obezite çalışmaları sırasında ortaya çıkmıştır. “Hirsutizm ve obezitenin görüldüğü yedi kadın üzerinde yaptıkları araştırma sonucunda bu kişilerde overlerin normalden daha büyük olduğu gözlenmiş, tunika tabakasının daha kalın olduğunu belirlemişler ve bu hastalığa Stein-Leventhal Sendromu” adı vermişlerdir (Asuncion vd., 2000; Dunaif, Xia, Book, Schenker, ve Tang, 1995). Burghen vd. (1980)'li yıllarda PKOS ile insülin direnci arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.

Bu hastalığa sendrom denilmesinin temel sebebi tek bir tanı testinin olmayışından dolayıdır. Hatta çoğu araştırmacılar hastaların birçoğundakilo fazlalığının görüldüğünü belirtmişlerdir (Blay vd., 2016).

2.2. Prevelans

PKOS genellikle yaşanan bölgelere ve ırka göre farklılık göstermekle birlikte, tanı kriterleri ve yaşa göre de değişiklik göstermektedir. Özellikle yaş faktörü PKOS üzerinde önemli bir yere sahiptir ve genellikle 35 yaş üstü kadınlarda daha sık görülmektedir. İlk yıllarda endokrin ve metabolik parametreler ve klinik seyir tablosu göz önünde bulundurularak yapılan çalışmalarda “PKOS'un görülme sıklığının %6-10 arasında olduğu” belirtilmiştir (Blay vd., 2016). Ultrasonografik değerlendirmelerin genişletilmesi ve tanı yöntemlerinin artmasıyla bu oranın %26'lara çıktığı ifade edilmiştir (Kahn vd., 1993). Yapılan çalışmalar siyahi ırka sahip kadınlarda bu oranın %4, Avrupa'da yapılan

Çalışmalarda yaygınlığın % 60'lara çıktığı belirtilmiştir(Kahn vd., 1993). Her ne kadar her grupta da farklı sonuçlar ortaya çıkmış olsada henüz kesinleşmiş bir prevalansa sahip olduğu belirtilmemiştir.

Türkiye'de yapılan çalışmada her 10 kişiden birinin PKOS hastası olduğu tespit edilmiştir (Burghen, Givens, ve Kitabchi, 1980).

2.3. Etiyopatogenezi

Çok yaygın görülen bir endokrin problem olması klinik seyir tablosunun geniş olmasına karşın PKOS'un etiyolojisi ve patogenezi kesin bir şekilde aydınlatılamamıştır(Asuncion vd., 2000).

Gonodotropin salınımındaki bozukluk; Hipotalamustan sentezlenen gonodotropin hormonu (GnRH); hipofizden luteinizan hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını aktive etmektedir. PKOS hastalarında ise; progesteronun az sentezlenmesine bağlı olarak GnRH salınımı yükselmekte LH seviyesininin de artmasına sebep olmaktadır (Baron, 2002).

Genetik Faktörler; PKOS'lu hastaların aile geçmişleri dışlandığında anne ya da kız kardeşlerinde menstrual disfonksiyon, hiperandrojenizmin varlığı tespit edilmiş, baba ve erkek kardeşlerde ise serum androjen seviyelerinin artmış olduğu grlmştir (Legro vd., 1998). Tüm bunlara ek olarak adrenal androjenin üretilmesiyle meydana gelen aksiller ve pubik kıllanma, hiperinsülinemi ile ovaryumların teka hücrelerinde androjen seviyesi artmaktadır. Yapılan alışmalar bu sendromun çözümü g ve birden fazla genin etkisi sonucu ortaya çıkan bir bozukluk olduğunu ileri srmştir (Yildiz, Yarali, Oguz ve Bayraktar, 2003).

2.4. Klinik özellikler/belirti ve semptomlar

PKOS hastalarının yumurtalık kesesinde 8 mm boyutunda çok sayıda kist vardır. Yumurtalıkta 12'den fazla kist mevcuttur. Kadınların yaklaşık %70'i bu durumdan dolayı kısırdır (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). Bu durum, düzensiz adet döngüsü, yüksek androjen seviyesi, kistlerin varlığı gibi Rotterdam kriterleri temelinde teşhis edilebilir (ESHRE ve Group, 2004). PKOS'un tanı kriterleri şu şekilde gösterilmektedir

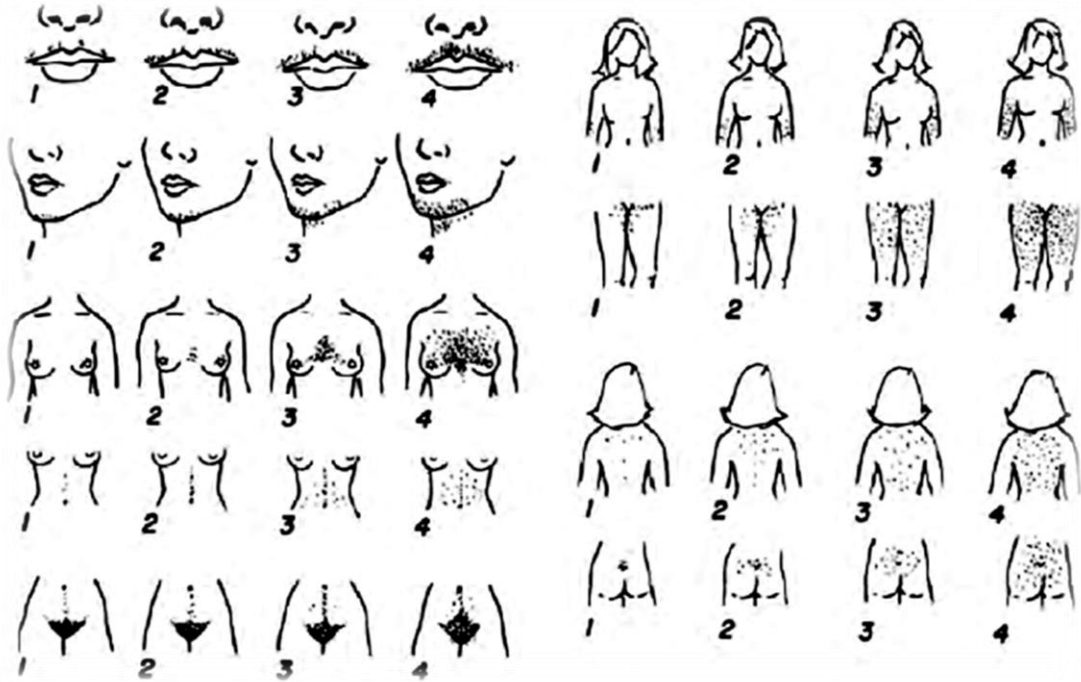
1. Oligoanovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandronejizm
3. PKOS overleri ve diğer olası etiyolojilerin dışlanması
4. Üç kriterden ikisinin saptanması

Anovülasyon veya oligovülasyon, PKOS'un yaygın bir semptomudur. Kistlerin bazıları androjenler üretir, bu da dişilerde virilizasyona veya erkek benzeri karakterlerin ifadesine neden olur. Bu nedenle PKOS, erkekse semptomlar veya hiperandrojenizmin ortaya çıkmasına neden olur. Görünür hiperandrojenizm belirtileri arasında kilo alımı, karın ve deri altı yağı, hirsutizm (yüz ve vücut kılları), erkek tipi alopesi (saç dökülmesi), klitoromegali (klitoris büyümesi), derin ses, sebore (yağlı cilt), akne vb. (Madnani vd., 2013). Bu morfolojik özelliklerin dışında metabolik profilde de değişiklik meydana gelir. İnsülin direnci, PKOS'un önemli bir belirtisidir. Hiperinsülinemi ile sonuçlanır ve diabetes mellitusu yol açabilir (Sirmans ve Pate, 2013; Teede vd., 2010). Yüksek İnsülin seviyesi, karın veya merkezi yağlanma çevresinde yağ birikmesinden sorumludur. Kadınlar için sağlıklı bir kan basıncı 120'nin üzerinde 80 veya daha azdır. PKOS hastaları erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından yüksek risk altındadır (Tasali vd., 2008). Fiziksel etkilerinin yanı sıra, PKOS bir hastanın yaşamının psikiyatrik yönlerini de etkileyebilir. Anksiyete, depresyon, tıknırcasına yeme bozukluğu ve bipolar bozukluk PKOS morbiditeleri olarak gözlenmiştir (Blay vd., 2016). Ultrasonik bulgularında kapsülün kalınlaşması ve kalınlaşmış kapsül altına dizilmiş foliküller ile over hacminin arttığı gözlemlenmiştir. PKOS'un diğer klinik bulgusu ise hiperandrojenizme bağlı olarak gelişen vücutta görülen aknelar ve hirsutizme bağlı gelişen aşırı kıllanmalardır. PKOS'da hirsutizmden %75-80 etkilenme olduğu ileri sürülmektedir (Harwood vd., 2007). Kıllanmanın aktif olduğu bölgeler FerrimanGallwey skorlama sistemi ile değerlendirilmektedir (Şekil 2.2.). Genel olarak vücut dokuz bölgeye ayrılarak ve

kıllanmanın fazla olduğu bölgelerde 0-4 arası puan verilmesidir. Hırşutizm tanısı alabilmesi için de bu skorun 8’ den büyük olması gerekmektedir(Asuncion vd., 2000).



Şekil2.1. Yumurtalık ve Polikistik Over Sendromu Olan Yumurtalık



Şekil2.2. Modifiye Ferriman-Gallwey Skoru (mFG skoru 10)

2.5.Uzun Dönem Sağlık Riskleri

PKOS'lu hastaların en sık yaşadığı sağlık problemlerinden biri obezitedir. Yağlanma daha çok mezenterik bölge ile visseral dokularda ortaya çıkmaktadır(Döner ve Ekmekçi, 2013).

PKOS'ta obezite, insülin direnci ve kan basıncının artmasına bağlı olarak hipertansiyon riski yüksektir. Daha önce bahsedilmiş olan hastalıkların haricinde PKOS'lu kadınlarda kalp damar hastalıkları, kanser buna ek olarak birçok endokrin ve metabolik hastalıkların görülme oranının oldukça yüksektir(MukherjeeveMaitra, 2010).

2.5.1. Obezite ve PKOS

PKOS multifaktöriyel bir hastalıktır. Genetik veya yaşam tarzı hataları ve bunların kombinasyonları PKOS'a neden olabilir. Bununla birlikte PKOS hastalarının yüzde 70 inde insülin direnci görülmektedir. İnsülin direnci hücrelerin insüline karşı dirençli olduğu, bu nedenle vücudun daha yüksek düzeyde insülin üretmek zorunda kaldığı bir durumdur. Yüksek insülin seviyeleri yumurtalıkların daha fazla androjen üretmesine neden olduğu için de bir kısır döngü ortaya çıkmaktadır. Obezite insülin direncinin risk faktörleri arasındadır Bu nedenle de kilo fazlalığı bulunan PKOS hastalarında kilo vermek yapılacaklar listesine ilk sıradadır.

Obezite PKOS tanısı almış kadınlarda sık karşılaşılmaktadır. Bu durumun bireylerin genetik durumu, bireylerin genel fizik aktiviteleri ve beslenme alışkanlığı ile bir ilişkisi olabildiği öngörülmektedir. Obeziteye PKOS mu neden oluyor yoksa obezitenin bir sonucu mu bu konuda ki tartışmalar hala devam etmektedir.

PKOS'lu obez kadınlarda zayıf kadınlara oranla menstrüel siklusa bozukluklar ve infertilite görülme sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür(Kiddy vd., 1990). Obez PKOS' lu hastalarda hirsutizm, düşük SHBG düzeyleri ve yüksek serbest testosteron düzeyleri daha belirgin olduğu görülmüştür(Kiddy vd., 1990). Sonuç olarak obezite, kesin olarak bilinmeyen bir sistem ile PKOS' da hormonal bozukluklara sebep olmaktadır. Obez ve PKOS' tanısı alan bireylerde kilo vermek ilk yapılması gereken yaklaşımlarından biridir. %15 kilo kaybı ile androjen düzeyleri aşağılara çekilebilir ve ovulasyon normale dönebilir.

2.5.2. İnsülin Direnci ve PKOS

İnsülin, pankreas β hücrelerinden salgılanan ve 51 aminoasitten oluşan polipeptid yapıda bir hormondur. İnsülinin salgılandıktan sonra hedef dokulara ulaşarak hücrelerin membranlarında bulunan reseptörleri ile ilişkiye girmesi gerekmektedir. İnsülin direnci görülme sıklığı, sağlıklı toplumda %10-25 , PKOS olan hastalarda ise %50-60 oranındadır(Bonora vd., 1998). PKOS 'ta insülin direnci ve hiperinsülinemi, ilk olarak 1980 yılında Burghenvd (1980) tarafından ileri sürülmüştür(Burghen vd., 1980). İnsülin direncinin endotel disfonksiyonuna yol açtığı ve buna bağlı olarak kardiyovasküler hastalıklar için bir risk oluşturduğu bilinmektedir(Baron, 2002; Petrie, Ueda, Webb, Elliott ve Connell, 1996). PKOS tanısı almış kadınlarda yapılan birçok çalışmada, hiperandrojenemi ve vasküler fonksiyonlarda görülen hasarın bir ilişkisi olduğu öne sürülmüştür(Paradisi vd. 2001; Tarkun vd., 2004).

2.5.3. Primer Nöroendokrin Defekt ve PKOS

PKOS vakalarında yüksek LH ve normal ya da düşük FSH düzeyleri görülür. Artmış LH düzeylerine cevap olarak androjen salgısı hızlanmaktadır. Daha sonra bir kısır döngü ile, yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraglandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten SHBG'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır (L Speroff ve Anovulasyon, 2007).

2.5.4. Genetik ve PKOS

PKOS tanısı almış bireylerin ailesel görülme sıklığının olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur (Legro vd., 1998). PCOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir(Yildiz vd., 2003).

Sonuç olarak PKOS, heterojenik çok sayıda endokrin organları ilgilendiren multi-sistemik endokrin-metabolik bir patolojidir. Hastalar, uzun dönemde özellikle yaşam tarzı değişiklikleri, medikal ve/veya gerektiğinde cerrahi tedavi ile sendromun getirmiş olduğu

patolojik durumlar düzeltilmezse, kardiyovasküler hastalıklar, endometrium kanseri, Tip 2 DM, hipertansiyon, tromboembolik olaylar, infertilite gibi problemlerle karşılaşılabilir.

2.5.5. Hirsutizm ve PKOS

Hirsutizm normalde kıllanmanın olmadığı bölgelerde koyu renkli sert kılların oluşumudur (Özberk, Kutlu ve Görkemli, 2019). Görülme sıklığı genel popülasyonda %5-15 arasında değişmektedir.

Hirsutizmin saptanmasında ucuz, kabul görmüş ve uygulama kolaylığı olan FerrimanGallwey (FG) skorum sistemi kullanılmaktadır. Kadınlarda FG skorunun, 8 ve üzerinde olması hirsutizm lehine kabul görmektedir (Döner ve Ekmekçi, 2013).Hirsutizmin en sık sebebi PKOS'dur (Döner ve Ekmekçi, 2013). PKOS genel olarak pubertal dönemden itibaren başlayan oligoamenore gibi menstrüel düzensizlikler, akne, hirsutizm, androjenik alopesi gibi androjen artışı bulguları ve infertilite gibi bulgularla ortaya çıkmaktadır(Amiri vd., 2017).

PKOS'un etyolojisinde insulin direnci en önemli etken gibi görünmekte ve obeziteden hariç olmak üzere yaklaşık %50-70 olguda görülmektedir. İnsülin direnci sonrası artan insülin salınımı androjen seviyesini artırır, artan androjen ise adet düzensizliğine, over kistlerinin oluşumuna ve hirsutizme sebep olmaktadır (Mukherjee ve Maitra, 2010). Obez bireylerde östrojen/androjen oranında yükselme, bir yandan seks hormon bağlayıcı globulinde (SHBG) düşme oluşur. Bunun sonucunda androjen sentezi yükselir ve serbest östrojen ve testosteron düzeyleri yükselir(DA, 2015).

2.5.6. Kardiyovasküler Hastalıklar ve PKOS

PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin arttığında kan yağları yükselmektedir. Kanda trigliserit ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) oranında bir artış, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) oranında da bir düşme söz konusu olmaktadır. Buna bağlı olarak PKOS hastası kadınlarda damarlarda sertleşme (ateroskleroz) riski ortaya çıkmakta ve bu durum PKOS' lu kadınlarda kalp krizi ve inme riskini arttırmaktadır. Ayrıca ileri yaşlarda hipertansiyon riskini de arttırmaktadır. Özellikle insülin direncine ait mekanizmalar genel anlamda kanda pıhtılaşma eğilimi ve damar tıkanıklığı riskini arttırmaktadır(Daniilidis ve Dinas, 2009; Wild vd., 2010).

2.5.7. Kanser ve PKOS

PKOS'lu kadınlar hem tip 2 diyabet ve hipertansiyon riskleri açısından hem menstrual siklusun bozuk olması sebebiyle adet kanamasının görülmemesi, yüksek östrojen ve yumurtlama olmamasının sonucu olarak progesteron salgılanmaması sebebiyle kanser riski artmaktadır. PKOS'da endometriyum kanser riski artmaktadır. Bunun sebebi uzun süre yumurtlamanın olmamasıdır (Barry, Azizia, ve Hardiman, 2014).

Tedavisi; tedavinin öncelikle hedefi bireylerin hayat kalitesini yükseltmektir. Hastanın isteği ve endokrin disfonksiyonun şiddetine göre tedavi seçeneği değişmektedir. Örneğin; gebelik isteyen bireylere ilk olarak infertilite tedavisi uygulanırken adolesanlara akne ve menstrual siklusu düzenlemeye yönelik tedavi uygulanmaktadır. Medikal olarak asıl tedavi amacı; androjen seviyesini azaltarak endometriumun histolojik ve anatomik yapısının korunması, obezitenin önüne geçerek uzun dönem sağlık riskleri olan metabolik, kardiyovasküler, endokrin rahatsızlıkların önlemektir(DA, 2015).

PKOS'lu bireylere kilo kontrolünü sağlayarak egzersize yöneltmek sağlıklı beslenme alışkanlığı kazandırmak yaşam kalitesini artırmaya yönelik hedefler arasındadır.

2.7. Apelin Sistem

Bağ dokusunun özel bir tipi olan adipoz doku, yetişkin memelilerde adiposit olarak bilinen lipid dolu hücrelerin zayıf kimyasal etkileşimleri sonucu ortaya çıkmıştır. Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağı olarak bilinmekle birlikte, enerjinin yağ hücresinde depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilmektedir (Altunkaynak ve Özbek, 2005).

Yapılan çalışmalar, apelinin kardiyovasküler fonksiyonlar (Katugampola ve Davenport, 2003)ön hipofiz fonksiyonları ve sıvı homeostazisin düzenlenmesi üzerinde rolünün olduğunu (Reaux vd., 2001)ayrıca apoptozun baskılanmasında görev aldığını (Tang vd., 2007) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonunda da bir koreseptör olarak işlev gördüğünü ortaya koymuştur (Cayabyab vd., 2000).

2.7.1. Apelinin biyokimyasal yapısı

Apelin “ters farmakoloji” ile keşfedilmiş bir adipokindir. İlk olarak 1993 yılında reseptörü tespit edilmiş, ardından 1998 yılında bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir(Beltowski, 2006). Apelinin etkileri formlarına göre farklılık göstermektedir. 36 aminoasit içeren apelin formunun 13 ve 17 aminoasitten oluşan apelin formundan daha zayıf bir biyolojik aktivitede olduğu kabul görmüştür(Tatemoto vd., 1998).

2.7.2. Apelin Reseptörü

O'Dowd ve ark. tarafından 1993 yılında Anjiyotensin II tip I reseptör geniyle benzer dizilime sahip bir gen keşfedildi (O'Dowd vd., 1993). Bu gen APJ olarak adlandırıldı ve 1998 yılında Tatemoto vd. (1998) tarafından endojen ligandı tanımlanincaya kadar orfan reseptör olarak kabul edildi(Tatemoto vd., 1998).

2.7.3. APJ'nin Lokalizasyonu

İnsan, sıçan ve fareler üzerinde yapılan deneylerde apelin ve APJ'nin varlığı birçok dokuda gösterilmiştir. Apelin ve APJ mRNA'larının serebellum, damar endoteli, kalp, akciğer ve böbrek gibi dokularda daha yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (Kawamata vd., 2001; Tatemoto vd., 1998; Tatemoto vd., 2001). İnsanlarda APJ mRNA'ı dalak, timus, prostat, testis, yumurtalık, bağırsak, kalp ve meme bezi gibi birçok periferik dokuda belirlenmiştir (Edinger vd., 1998; Medhurst vd., 2003; Saint-Geniez, Argence, Knibiehler, ve Audigier, 2003).

2.7.4. Apelinin Etkileri

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri; Apeline ait çalışmalar genellikle kardiyovasküler sistem üzerine gerçekleşmiştir (Falcao-Pires ve Leite-Moreira, 2005). Kalp, damarlar ve periferik dokularda İnsan ve sıçan apelin ve APJ mRNA'larının yoğun seviyede bulunduğu gözlenmiştir (Devic, Rizzoti, Bodin, Knibiehler, ve Audigier, 1999; Hosoya vd., 2000; Saint-Geniez vd., 2003). Kardiyovasküler sistemde önemli ve büyük rollere sahip olduğu bilinen apelinin insanlarda arter, ven ve küçük damarlarda bulunması ve sıçan endotel hücrelerde de bulunması bu fikri destekler niteliktedir(Kleinz ve

Davenport, 2005; Tatemoto vd., 2001). Apelin-13'ün sıçanlara intravenöz (iv) infüzyonu ile kan basıncında önemli ölçüde düşüşün olması, apelinin kardiyovasküler sistemdeki fonksiyonları için ilk belirtileri göstermiştir(Lee vd., 2000). Sonuç olarak apelinin düşük dozlarda uygulandığında arteriyel basıncı önemli bir cevap oluşturmadığı, yüksek dozlarda ise önce hipertansiyon sonrada hipotansiyon etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Charles, Rademaker, ve Richards, 2006).

Peptidin hipotansif etkilerini belirlemiş, Tatemoto vd (2001)'de bu etkinin nitrik oksit (NO) aracılı olabileceğini ileri sürmüştür(Devic vd., 1999; Tatemoto vd., 2001). Sıçanlara intraserebroventriküler (icv) apelin enjeksiyonu, ortalama kan basıncı üzerinde bir etkiye sebep olmazken, iv olarak verilmesi ortalama arteriyel basınçta düşmelere neden olmuştur (Lee vd., 2000; Reaux vd., 2001).

Raux vd (2001) yaptığı bir çalışmada apelin-13 susuz bırakılan farelere icv olarak uygulanmış bu uygulamanın ardından su alımında artış olduğunu gözlemlenmiş ve bu uygulama apelin-13'ün sıvı elektrolit dengesini düzenleyici bir işlevi olabileceğini düşündürmektedir(Reaux vd., 2001).

Sindirim sistemi üzerine etkileri; APJ'nin mide enterokromafin hücrelerinde (Lambrecht, Yakubov, Scott, ve Sachs, 2005; G. Wang vd., 2004), pankreas hücrelerinde (Sorhede Winzell, Magnusson, ve Ahren, 2005)ve kolon epitel hücrelerinde (G. Wang vd., 2009)bulunması; barsaklarda ve mide fundusunda apelin ekspresyonun gösterilmesi (G. Wang vd., 2004), apelinin gastrointestinal sistemde de rollerinin olabileceğini düşündürmektedir.

Tablo 2.1. Apelin ve APJ m RNA' sının İnsan, Sıçan ve Fare Dokularındaki Dağılımı

	APJ			APELİN		
	Sıçan	Fare	İnsan	Sıçan	Fare	İnsan
Beyin	++	+	+++	+	+++	++
Serebellum	+		+	+		+
Hipofiz	+		+	+		++
Spinal Kord	+++	++	+	++	-	++
Adrenal bez	+			+		
Tiroid	++					
Dalak	-	+	+++	-	+	
Timus		+	+		-	
Kalp	++	+++	+	++	++	+
Akciğer	+++	++	++	+++	++	+
Mide	+		+	+		-
İnce bağırsak	+		++	+		
Kalın bağırsak	+		++	+		
Karaciğer	+	+		-	-	-
Pankreas	-		+	-		+
Böbrek	+	+	+	+	+	+
Testis	+	+	+	+	++	+
Ovaryum	+	+	+	+	+	
Uterus	+	+	+	+	-	-
Plasenta	++		++			+++
Adipoz doku	++	++	+	+	+	-

Üreme sistemi üzerine etkileri; Apelin ve APJ'nin, özellikle SON ve PVN gibi beyin alanlarında; insan, sıçan farelerin testis ve ovaryum dokularında yoğun olarak bulunması, apelinin üreme sistemi üzerinde etkinliğinin bulunabileceğini ve bazı süreçlerin apelin ve APJ aracılığıyla düzenlenebileceğini düşündürmektedir. Habata vd(1999)' da sıçan ovaryum dokusunda apelin ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda, fetüs ve plasentada apelin konsantrasyonun yüksek bulunması, intrauterin büyümede apelinin etkisinin olabileceğini düşündürmektedir (Malamitsi-Puchner vd., 2007).

Taheri vd.(2002) tarafından apelin uygulamasının plazma FSH ve LH seviyelerini azaltıcı yönde etki ettiği bildirilmiştir (Taheri vd., 2002). Apelin hormonu vasküler metabolik ve insülin duyarlılığı üzerinde birden çok etkiye sahip olması açısından önem teşkil etmektedir. Ancak bu etki mekanizmaları henüz açıklayıcı düzeye sahip değildir. Fizyolojik mekanizmalara açıklık getirmeye yönelik mevcut literatür kısıtlıdır ve fizyolojik mekanizmalarla ilgili çalışma yapılması ve artırılması gerektiği açıktır.

2.8.Elabela

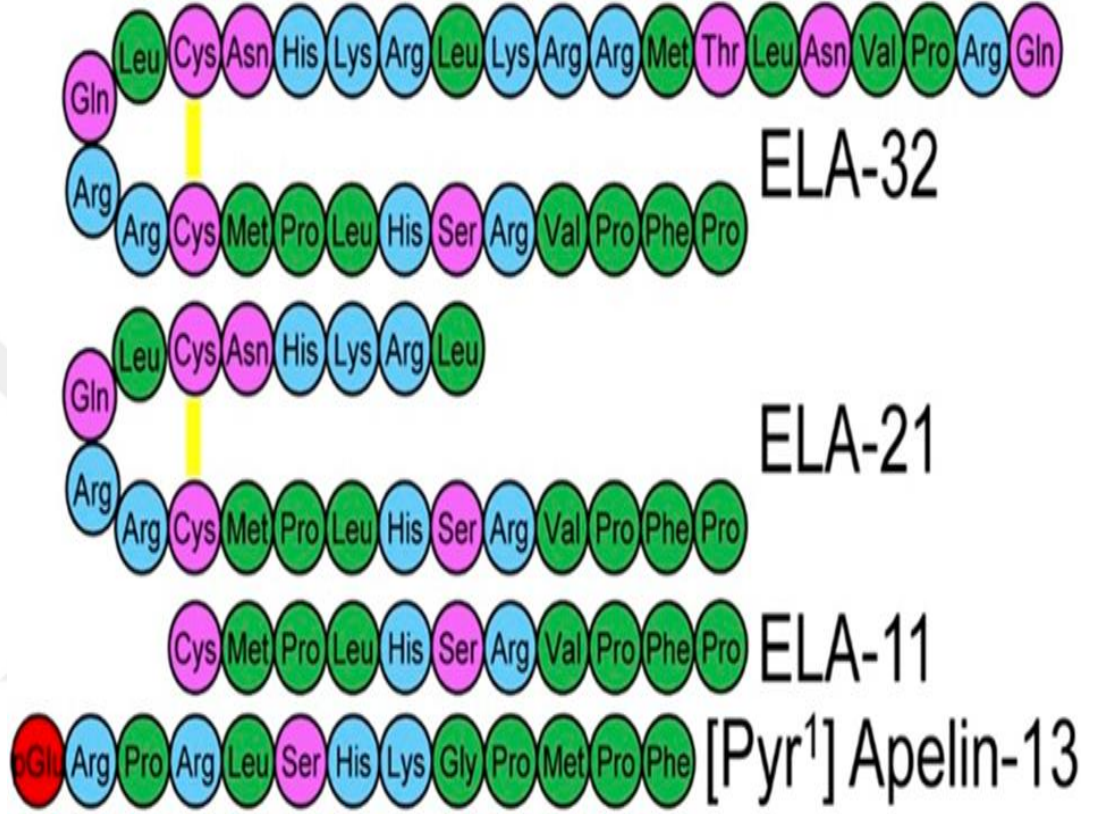
Elabela /Toddler; endojenagonist ELA, 2013 yılında (Chng, Ho, Tian, ve Reversade, 2013) ortaya atıldı. Ayrıca gastrulasyon sırasında bir motogen olarak tanımlandıktan sonra bağımsız olarak “Toddler” adı verildi(Pauli vd., 2014). Daha önce, fare endoderminin gelişiminde rol oynayan yeni bir transkript olarak çalışıldığında peptitleri kodlayan gen Ende olarak adlandırılmıştı (Hassan, Hou, Wei, ve Hoodless, 2010). O zamandan beri peptidi kodlayan gen , HUGO Gen Adlandırma Komitesi (HGNC, bölüm II) tarafından APELA (apelin reseptörü erken endojen ligandı) olarak yeniden adlandırılmıştır.

İlginç bir şekilde, ELA, genomun önceden belirlenmiş kodlamayan bir bölgesinde tanımlandı, ancak apelin ve apelin reseptör mutasyonları arasındaki farklılıklar nedeniyle peptidin varlığı önceden tahmin edilmişti (Charo vd., 2009). Özellikle, farelerde apelin reseptörünün devre dışı bırakılması, doğum öncesi ölümlere neden olmuştur(Charo vd., 2009), (Ishida vd., 2004), (Roberts vd., 2009), (Kang vd., 2013; Scimia vd., 2012). İkel veya kalpsiz kalp gelişimi ile bozulur (Kang vd., 2013). Buna karşılık, apelin nakavtları normal kalp gelişimine sahipti(Charo vd., 2009; Kidoya vd., 2008). Yaşa bağlı ve indüklenen hastalıktan daha büyük risk altında olmalarına rağmen (Kuba vd., 2007). Zebra balıklarında ELA nakavtlarını araştıran çalışmalar, bunların apelin reseptör mutasyonlarını fenokopiye ettiğini bulmuştur (Chng vd., 2013; Pauli vd., 2014). Ayrıca, geliştirme sırasında apelin reseptörünün gastrulasyon sırasında ELA ile aynı zamanda ifade edildiği, apelinin ise gastrulasyonun sonuna kadar ifade edilmediği gösterilmiştir(Pauli vd., 2014; Scott vd., 2007).

Bu ligand ilk olarak zebra balığı embriyolarında kalp gelişiminde rol oynayan bir faktör olarak keşfedilmiş olsa da, o zamandan beri yetişkin memeli sistemlerinde aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Murza vd., 2016; Perjes vd., 2016; Yang vd., 2017).

Zebra balığı gelişimindeki keşfi sırasında, ELA'nın 32 amino asitli olgun salgılanmış bir protein üretmek üzere parçalanan 54 amino asitli bir peptit olduğu bulundu. Bu olgun proteinin sırayla, tümü Yang tarafından farmakolojik olarak karakterize edilen 21 ve 11 amino asit uzunluğunda iki parça daha üretmek için furin tarafından bölünmeye maruz kalacağı tahmin edildi (Chng vd., 2013; Murza vd., 2016; Pauli vd., 2014; Yang vd., 2017). Ayrıca potansiyel bir 23 amino asit varyantına sahip 22 ve 14 amino asitlik fragmanlar önermiştir. 11-amino asit parçasının türler arasında değişmez olması, güçlü

evrimsel korumayı düşündürür. İlginç bir şekilde ELA, apelinden daha güçlü pozitif yüklüdür ve aynı zamanda, karşılık gelen parça boyutlarında reseptöre daha yüksek bağlanma afiniteleri gösterir ve bağlanma için kritik olan iyonik bir etkileşime destek verir.



Şekil2.3. Elabelanın Biyokimyasal Yapısı

Kardiyovasküler sistemdeki baskın apelin izoformu olan [Pyr¹]apelin-13 ile karşılaştırıldığında, tahmini bölünmüş ELA fragmanlarının amino asit dizileri . ELA ve apelin fragmanları arasında çok az dizi benzerliği vardır; bununla birlikte, yüklü kalıntıların konumlandırılmasında bazı benzerlikler vardır. Disülfid köprüleri sarı çizgilerdir, hidrofobik amino asitler yeşil, yüksüz polar amino asitler pembe, bazik amino asitler mavi ve piroglutamat kırmızı olarak gösterilmiştir (Yang vd., 2017).

2.8.1. İnsan, Sıçan ve Fare Dokularında Elabela

ELA yeni bir keşif olduğundan, *APEL* mRNA ve peptidin insan ve kemirgen dokularındaki dağılımı henüz tam olarak araştırılmamıştır. Bununla birlikte, ELA mRNA'nın, en yüksek ekspresyonu gösteren blastosistin iç hücre kütlesi ile gelişimsel

olarak düzenlendiği ve farklılaşma üzerine düzenlendiği gösterilmiştir(Ho vd., 2015). İlk çalışmalar, embriyonik gelişim sırasında ifadesinin yanı sıra, yetişkin insan böbrek ve prostat dokularında da ifade edildiğini bulmuştur (Chng vd., 2013; Z. Wang vd., 2015).

APELA transkriptler insan kan damarlarında rapor edilmiştir, damarlara kıyasla atardamarlarda saptanabilen en yüksek seviyelerde ve insan kalbi ve akciğer dokusundaki daha düşük seviyelerdedir(Yang vd., 2017). Farelerde çok düşük seviyelerde apelin , apelin reseptörü ile karşılaştırıldığında, ELA'nın yalnızca yetişkin böbreğinde eksprese edildiğini göstermiştir (Deng, Chen, Yang, Feng, ve Hsueh, 2015).

Son zamanlarda yetişkin sıçan kalbinde ELA mRNA'nın saptanabilir olmasına rağmen (apelin ile karşılaştırıldığında çok düşük seviyelerde olsa da), bu ifadenin esas olarak kardiyomiyositlerde, özellikle endotelial hücrelerde ve fibroblastlarda lokalize olduğunu göstermiştir(Perjes vd., 2016).

3.MATERYAL YÖNTEM

3.1.Araştırma Tipi, Yeri ve Zamanı

Yozgat Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanan (14. 04.2021 toplantı tarihli, 2021-03-75 dosya kayıt numaralı, 2017-KAEK-189_2021.04.14_01 karar nolu) bu çalışma Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya ve Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dallarında yapıldı.

3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Çalışmamız tek merkezli vaka kontrol çalışması olup 01.04.2021-28.06.2021 tarihleri arasında Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran Rotterdam kriterleri ve Batın usg sonrası Polikistik Over(PKOS) tanısı almış 44 kadın hasta ve yine başka sebeplerle Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran pcos tanısı almamış 44 sağlıklı kadından değerlendirme sırasında alınan rutin kandan kalan artık kanlar uygun koşullarda saklandıktan sonra ELİSA yöntemiyle değerlendirilmiştir. Aynı zamanda tüm katılımcıların (sağlıklı/hasta) demografik özellikleri, BMI, sigara alkol kullanım alışkanlıkları, kullandığı ilaçlar, sistemik hastalık yönünden sorgulanmış olup çalışmamızda kullandığımız laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir.

3.3. Gereçler

3.3.1. Biyokimyasal Ölçümlerde Kullanılan Kimyasallar ve Gereçler

Çalışmamız sırasında soğutmalı santrifüj(nuve NF 1200 R),buzdolabı(Arçelik) çeşitli ölçülerde otomatik pipetler, sarı kapaklı jelli tüp, ependorf, Human Elebela (ELA) ELISA Kitle (Katalog no:201-12-2015, Sunred BİO) kullanıldı.

3.1.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Çalışmamız sırasında gönüllü katılımcılardan en az 8 saat açlık sonrası sabah kanları alındı. Kan örnekleri yapılacak analizlere uygun şekilde sarı kapaklı jelli tüplere alındı. Sarı kapaklı jelli tüplere alınan venöz kan örnekleri, +4°C’de 10 dakika 4000 rpm’de santrifüj edilerek serum elde edildi. Numuneler Serum Elebala ölçümleri için analiz edileceği güne kadar -20°C’ de muhafaza edildi.

3.4. Çalışma Grubu

Hasta Grubu: Yozgat Bozok Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine başvuran ve Polikistik Over tanısı konulan, yaş ortalaması 26.4±6.1 olan 44 kadın hasta katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Kontrol Grubu: Başka bir amaçla KHD kliniğine gelen ve Pcos tanısı olmayan, yaş ortalaması 27.4±5.8 olan 44 sağlıklı kadın katılımcı çalışmaya dahil edildi.

Hasta grubu ve kontrol grubu için çalışmaya dahil olma ölçütleri; $\geq 18-45 \leq$ yaş arası sağlıklı ve hasta kadın bireyler olup çalışmaya katılmayı kabul etmek ve aşağıda belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmamak;

1. 18 yaşından küçük olmak
2. 45 yaşından büyük olmak
3. Verilerine ulaşılmayan gönüllüler
4. Psikolojik tedavi alıyor olmak
5. Malign hastalık
6. Çalışma sonuçlarını etkileyebilecek ilaç kullanıyor olması
7. Rotterdam tanı kriterlerine uygun olmayan hasta gönüllüler
8. Çalışmaya katılmayı kabul etmemek

Gönüllü katılımcılara bu çalışma hakkında bilgi verilmiş ve gönüllü olur formları alınmıştır.

Bu çalışmamız Helsinki Bildirgesinin belirlediği etik standartlara uygun olarak yapılmış ve Yozgat Bozok Üniversitesi Rektörlüğü Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.5. Yöntem

Çalışmaya katılan bireylerden alınan kanlardan serumlar elde edildi. Serumlar, Human Elebela (ELA) ELISA Kitle (Katalog no:201-12-2015, Sunred BİO) belirtilen protokole göre çalışıldı. Sonuçlar ELISA reader cihazında 450 nm de ölçüldü. Değerler ng/L olarak verildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc; Chicago , IL USA) versiyon 20.0 yazılımı kullanılarak analiz edilmiştir. Değişken verilerin dağılımı görsel(histograms,probability plots) ve analitik metodlar(Kolmogorav- Simirnov/Shapiro-Wilk's test) kullanılarak belirlenmiştir. Veriler tablolarda ve ana text içinde ortalama $\pm$ standart deviasyon ve yüzde şeklinde verilmiştir. Dağılımı normal olan sayısal veriler student t-test , normal dağılmayanlar ise Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik veriler ki-kare test kullanılarak değerlendirilmiştir. $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamızda yer alan bireylerin yaş ortalaması kontrol grubunun $27,4 \pm 5,8$ yıl, deney grubunun $26,4 \pm 6,1$ yıl bulunurken, BKİ tüm hastaların $23,6 \pm 2,6$ (normol kilolu) olduğu, %40,9'unun sigara kullandığı, %95,4'ünün alkol kullanmadığı, %64,7'sinin evli olduğu, %68,1'inin ekonomik durumunun $>5,000$ üzeri olduğu saptandı. Gruplar arası karşılaştırmada yaş, bki, sigara ve alkol kullanım durumu, medeni ve ekonomik durum açısından istatistiksel fark bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmaya dahil edilen hastaların bel kalça oran ortalamasının kontrol grubunda $0,67 \pm 0,006$, deney grubunda $0,72 \pm 0,05$ olduğu, yapılan gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel fark olduğu belirlendi ($p < 0,001$).

Tablo 4.1. Katılımcıların Demografik Özellikleri

	Kontrol	Deney	p
Yaş (yıl) (x ± ss)	27,4 ± 5,8	26.4 ± 6.1	P: 0.398
BMI (x ± ss)	23.4 ± 2.5	23.8 ± 2.8	P:0.481
Sigara kullanım durumu (n,%)			
Yok	26 (59.1)	26 (59.1)	P:1.000
Var	18 (40.9)	18 (40.9)	
Alkol kullanım durumu (n,%)			
Yok	41 (93.2)	43 (97.7)	P: 0,306
Var	3 (6.8)	1 (2.3)	
Medeni durum(n,%)			
Bekar	13 (29.5)	18 (40.9)	P:0,265
Evli	31 (70.5)	26 (59.1)	
Ekonomik durum (n,%)			
3000-5000 (düşük)	11 (25,0)	17 (38.6)	P:0,170
>5000 (orta)	33 (75.0)	27 (61.4)	
Bel kalça	0.67 ± 0.006	0.72± 0.05	P<0,001

Tablo 4.2. Gruplar Arasındaki Endokrin ve Metabolik Parametrelerin Karşılaştırılması

Parametreler	<i>Kontrol</i>	<i>Deney</i>	<i>P</i>
Glukoz(mg/dL)	87.9 ± 8.1	89.7 ± 9.7	0.812
Insulin(uU/mL)	7 ± 10.4	10.4 ± 3.4	0.000
Fsh (U/L)	6.6 ± 5.4	9.9 ± 23.8	0.548
Lh (U/L)	5.8 ± 3.1	11.8 ± 12.3	P<0.000
Estradiol (pq/mL)	46.2 ± 15.7	54.8 ± 47.6	0.193
Prolaktin (ng/Ml)	16.1 ± 10.2	12.5 ± 10.1	0.155
Tsh (μIU/L)	2.2 ± 1.1	2.1 ± 0.9	0.957
T3 (pg/ml)	0.5 ± 0.6	8.4 ± 53.6	0.518
T4 (pg/ml)	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.457
Homair(mg/dL)	1.5 ± 2.3	2.3 ± 0.9	P<0.000
Elabela	70.8 ± 56.7	98.2 ± 58.6	P<0.018

Deney grubundaki katılımcıların glukoz değerleri ile kontrol grubundaki katılımcıların glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p=0,812). Deney grubundaki katılımcıların insülin değerleri kontrol grubundaki katılımcıların insülin değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksekti(p=0,000). Deney grubundaki katılımcıların FSH değerleri kontrol grubundaki katılımcıların FSH değerlerinden yüksekti. Ancak

istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,548$). Deney grubundaki katılımcıların LH değerleri kontrol grubundaki katılımcıların LH değerlerinden yüksekti ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,000$).

Deney grubundaki katılımcıların estradiol değerleri kontrol grubundaki katılımcıların estradiol değerlerinden yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,193$). Deney grubundaki katılımcılar ve kontrol grubundaki katılımcıların prolaktin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,155$).

Gruplar arasında katılımcıların TSH değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,957$). Deney grubundaki katılımcıların T3 değerleri kontrol grubundaki katılımcıların T3 değerlerinden yüksekti. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,518$). Deney grubundaki katılımcıların T4 değerleri ile kontrol grubundaki katılımcıların T4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,457$). Deney grubundaki katılımcıların HOMA-IR değerleri kontrol grubundaki katılımcıların HOMA-IR değerlerinden yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,000$). Deney grubundaki katılımcıların serum ELABELA değerleri kontrol grubundaki katılımcıların serum ELABELA değerlerinden yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p=0,018$) (Tablo 4.2.).

Tablo 4.3. Katılımcıların Kreatinin, AST, ALT, LDL, HDL, Üre, Kolesterol Değerleri

	Kontrol	Deney	P
Kreatinin(mg/dl)	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,11
Ast(U/L)	15,2±5,5	16,3±6,9	0,52
Alt(U/L)	17,3 ± 4	16,3±4,1	0,45
Ldl(mg/dl)	85,8±22,3	92,6±25,3	0,06
Hdl(mg/dl)	46,7±8,1	51,9 ± 9,7	0,18
Üre(mg/dl)	21,5±5,1	20,5 ± 4,2	0,10
Kolesterol(mg/dl)	186,2± 31,2	196,1±38	0,21

Deney grubundaki katılımcıların kreatinin değerleri kontrol grubundaki katılımcıların kreatinin değerleri ile eşitti ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p=0,11). Deney grubundaki katılımcıların AST değerleri kontrol grubundaki katılımcıların AST değerlerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.(p=0,52). Deney grubundaki katılımlar ile kontrol grubundaki katılımcıların ALT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,45). Deney grubundaki katılımcıların LDL değerleri kontrol grubundaki katılımcıların LDL değerlerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,06).

Deney grubundaki katılımcıların HDL değerleri kontrol grubundaki katılımcıların HDL değerlerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,18). Çalışma grubundaki katılımcılar ile kontrol grubundaki katılımcıların üre değerleri arasında istatistiksel anlamda bir ilişki olmadığı saptandı (p=0,10). Çalışma grubundaki katılımcıların kolesterol değerleri kontrol grubundaki katılımcıların kolesterol değerlerinden yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,21). (Tablo 4.3.).

Tablo 4.4. Korelasyon Analizi

Elabela	R	P
Insulin(uU/mL)	0,231	0,030
Homair(mg/dL)	0,218	0,041
Yaş(yıl)	0,090	0,407
Bel kalça oranı	0,096	0,373

ELABELA ile İNSÜLİN değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon mevcut olup insülin değerleri arttıkça elabela değerleri artmaktadır (p=0,030). ELABELA ile HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönlü bir korelasyon mevcut olup homa-ir değerleri arttıkça elabela değerleri artmaktadır (p=0,041). ELABELA ile YAŞ arasında pozitif yönlü bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,407). ELABELA ile bel kalça oranı arasında pozitif yönlü bir ilişki olmadığı saptanmıştır (p=0,373) (Tablo 4.4).

5. TARTIŞMA

Sirmans vd. (2013) de Polikistik over durumunu kadının ultrasonografik yumurtalık incelemesinde, 2-8 mm çapında çok sayıda küçük yumurta kesesinin (kistinin) olması şeklinde Polikistik over sendromunu ise androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren düzensizlik şeklinde ifade etmiştir(Sirmans vd Pate, 2013).

Ricardo vd. (2004) ise Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların %4-8'ini etkileyen bir endokrin hastalıktır şeklinde ifade etmiştir(Ricardo Azziz vd., 2004).

Çalışmamızda bu tanımlamaların ışığında tanı kriterleri ve ultrasonografik değerlendirmeler sonucunda ve Polikistik over sendromu tanısı almış bireyler ve sağlıklı bireylerden alınan kanlardan serum elebela aktiviteleri ölçülmüştür. Ayrıca her iki gruptaki bireylerin glukoz, insülin, FSH, LH, TSH,T3-T4,ALT,AST, HDL ve LDL değerlerine bakılmıştır.

Araştırmaya katılan hasta bireylerin özellikleri incelendiğinde; bireylerin yaş ortalamasının 26.4 olduğu saptanmıştır. Araştırmalarda yaşın PKOS üzerinde belirleyici bir risk faktörü olmadığını göstermektedir. Çalışmamızda da yaşın PKOS üzerinde bir risk faktörü olmadığı görülmektedir. PKOS hastalarında sık araştırılan ve tartışılan konulardan biri obezitedir. PKOS hastalarında obezite arttıkça ovulasyon sorunu artmaktadır. Ovulasyon sorunundaki artışla birlikte ise kilo vermek güçleşmektedir. Obezitenin ne zaman ve nasıl başladığı ve neden her PKOS'lu kadında obezite olmadığı yapılan çalışmalarla aydınlığa çıkarılmaya çalışılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda obezitenin bir sebebi olarak yağ hücrelerinden salınan leptin hormon seviyesinin yüksek olduğu belirtilmiştir. PKOS'lu kadınlarda obeziteye neden olan başka bir neden ise glikoz intoleransı ve insülin direnci olduğu saptanmıştır.

Costello vd (2012) de obezitenin tek başına PKOS'un sebebi olmasa da bu döngüye katkı sağladığını bildirmiştir. PKOS hastası obez kadınlarda kilo kaybının önemli bir yere sahip olduğu bununla birlikte insülin düzeyinin normal seviyelere döndüğü ve buna bağlı olarak da androjen seviyesinin düşmesine bağlı olarak ovulasyonun gerçekleştiği gözlemlenmiştir(Costellovd.,2012;Gambineri,2002). Çalışmamızda bel/kalça değerlerinin

hasta grubunda yüksek olması ve p değerinin 0.000 olmasından dolayı obezitenin PKOS için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır.

Daniilidis vd. (2009)' de PKOS'ta olduğu gibi Tip 2 diyabet hücrelerin insüline karşı duyarsız olmasının sonucu oluştuğunu belirtmiştir. Görevini etkin bir şekilde yerine getiremeyen insülin glikoz miktarını kanda hızla artmakta ve sonuç olarak bütün hücreler için zarar teşkil ettiğini belirtmiş; bu nedenle PKOS hastası kadınlarda riskin yüksek olduğu ve %35-40' ında tip 2 diyabet görüldüğünü belirtmiştir(Daniilidis vd Dinas, 2009). Çalışmamızda da literatüre uyumlu olarak insülin değerleri yüksek bulunmuştur.

Leon vd. (2005)' de PKOS'un patogeneğinde hastalığın folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına sebep olduğunu belirtmişlerdir. LH overdeki teka hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına sebep olduğunu bildirilmiştir. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur ve LH, FSH'ye göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artırdığını ileri sürülmüştür(Leon Speroff ve Fritz, 2005). Çalışmamızda PKOS hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında LH değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş ve literatürle uyumludur.

Acien vd. (1999)'de nonobez PKOS' lu kadınların % 30'u, obez PKOS'lu kadınların ise % 75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görüldüğünü belirtmiştir(Acién vd., 1999). İnsülin rezistansı: $HOMA-IR = \frac{Açlık\ glukoz\ (mmol/Lt) \times açlık\ insülin}{22,5}$ olarak tanımlanmaktadır. $HOMA-IR > 2,5$ insülin rezistansının arttığını gösterir.

Leon vd. (2005)' de insülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabileceğini belirtmişlerdir(Leon Speroff ve Fritz, 2005).

Taylor vd. (2008)'de PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (Taylor, 1998).

Çalışmamızda PKOS hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında HOMA-İR değerleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ve HOMA-İR aktivitesinin PKOS ve metabolik sendrom için önemli bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır.

Daniilidis vd.(2009) PKOS’lu kadınlarda artmış insülin direnci kan yağlarının yükselmesine sebep olmakta, kanda düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) oranında artış, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) oranında bir azalma görüldüğünü belirtmiştir. PKOS hastası kadınlarda damarlarda sertleşme (ateroskleroz) riski ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak bu durumun kadınlarda kalp krizi ve inme riskini arttırdığı ileri sürülmüştür. Özellikle insülin direnci mekanizmasının genel olarak kanda pıhtılaşma eğilimi ve damar tıkanıklığı riskini artırdığını ileri sürmüştür(Daniilidis ve Dinas, 2009; Wild vd., 2010).

Ishida vd. (2004)’ de Apelinerjik sistemin apelin reseptörü (APJ), apelin ve elabela (apela, toddler, ELA)’dan meydana geldiğini bildirmiştir. Kardiyak ve vasküler kontraktile, arteryel kan basıncı, enerji metabolizması, vücut-sıvı homeostazı, anjiyogenez, nöroendokrin stres cevabı, besin alımı, gastrointestinal motilite ve salgı düzenlenmesi gibi çok sayıda fizyolojik süreçte önemli rolleri olan apelin ve elabela ayrıca kalp yetmezliği, hipertansiyon, kanser ve diyabet gibi çeşitli patolojik süreçlere de katıldığını ileri sürmüştür(Ishida vd., 2004; Reaux vd., 2001).

Çalışmamızda da ELABELA nın patolojik yönünü ele almış olup PKOS hastaları sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında serum ELABELA seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ELABELA nın PKOS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında önemli bir fark olması PKOS un kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Buna ek olarak elde ettiğimiz verilere dayanarak ELABELA aktivitesinin PKOS hastalarının ve sağlıklı kontrol grubu içerisinde kardiyovasküler sistem üzerine belirleyici bir faktör olabileceği sonucunu çıkarabiliriz. Sonuç olarak ELABELA ve PKOS arasında anlamlı bir ilişki bulunması literatüre katkı sağlaması ve PKOS ve ELABELA arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir. Bu çalışmayı doğrulamak için daha büyük örnek sayılarına sahip araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

6.SONUÇLAR

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere dayanarak aşağıdaki sonuçlara ulaşılmıştır PKOS hastalarında sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında ELABELA aktivitelerinde anlamlı bir fark bulunmuştur.

Hasta gruplar ile sağlıklı gruplar arasında yaş FSH,TSH,T3, T4, Kreatinin ,Estradiol,ALT, AST, HDL ve LDL düzeylerinde önemli değişiklikler gözlenmezken Bel/Kalça, İnsülin,Homa-ir, LH, değerlerinde önemli derecede artışlar gözlemlendi.

Elabela aktivitesinin bir grup çalışmacının verilerine dayanarak pozitif inotropik etki gösterdiğini ve tedavi amacıyla kullanılabileceğini öne sürmeleri diğer yandan başka bir grup çalışmacının ise kardiyak hastalıkların patolojik süreçlere katıldığını öne sürmesi elebelanın etki mekanizması üzerine net bir fikrin olmadığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise elabela değerlerinin PKOS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında önemli bir fark olması buna ilaveten Homair ve bel kalça oranlarının yine deney grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı bir fark olması PKOS'un kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir. Elde ettiğimiz veriler ışığında ELABELA aktivitesinin PKOS hastalarının ve sağlıklı kontrol grubu içerisinde kardiyovasküler sistem üzerine belirleyici bir faktör olabileceği sonucunu çıkarabiliriz.

Sonuç olarak ELABELA ile PKOS arasında anlamlı ilişki bulunması litaratüre katkı sağlaması ve ELABELA ve PKOS arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir. PKOS ile ELABELA arasındaki ilişkiyi doğrulamak için daha büyük örnek sayılarına araştırmaların yapılması yararlı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

- Acién, P., Quereda, F., Matallín, P., Villarroja, E., López-Fernández, J. A., Acién, M., . . . Alfayate, R. o. (1999). Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and sterility*, 72(1), 32-40.
- Akcilar, R., Turgut, S., Caner, V., Akcilar, A., Ayada, C., Elmas, L., & Ozcan, T. O. (2013). Apelin effects on blood pressure and RAS in DOCA-salt-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*, 35(7), 550-557. doi:10.3109/10641963.2013.764889
- Altunkaynak, B. Z. B., & Özbek, E. (2005). Yağ dokusu endokrin bir organ mıdır. *Dicle Tıp Dergisi*, 32(4), 211-217.
- Amiri, M., Ramezani Tehrani, F., Nahidi, F., Bidhendi Yarandi, R., Behboudi-Gandevani, S., & Azizi, F. (2017). Association between biochemical hyperandrogenism parameters and Ferriman-Gallwey score in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-regression analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 87(3), 217-230. doi:10.1111/cen.13389
- Asuncion, 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. *J Clin Endocrinol Metab*, 85(7), 2434-2438. doi:10.1210/jcem.85.7.6682
- Azziz, R., Carmina, E., Chen, Z., Dunaif, A., Laven, J. S., Legro, R. S., . . . Yildiz, B. O. (2016). Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2, 16057. doi:10.1038/nrdp.2016.57
- Azziz, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2745-2749.
- Baron, A. D. (2002). Insulin resistance and vascular function. *J Diabetes Complications*, 16(1), 92-102. doi:10.1016/s1056-8727(01)00209-4
- Barry, J. A., Azizia, M. M., & Hardiman, P. J. (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 20(5), 748-758. doi:10.1093/humupd/dmu012

- Beltowski, J. (2006). Apelin and visfatin: unique "beneficial" adipokines upregulated in obesity? *Med Sci Monit*, 12(6), RA112-119.
- Blay, S. L., Aguiar, J. V., & Passos, I. C. (2016). Polycystic ovary syndrome and mental disorders: a systematic review and exploratory meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 12, 2895-2903. doi:10.2147/NDT.S91700
- Bonora, E., Kiechl, S., Willeit, J., Oberhollenzer, F., Egger, G., Targher, G., . . . Muggeo, M. (1998). Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes*, 47(10), 1643-1649. doi:10.2337/diabetes.47.10.1643
- Boucher, J., Masri, B., Daviaud, D., Gesta, S., Guigne, C., Mazzucotelli, A., . . . Valet, P. (2005). Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology*, 146(4), 1764-1771. doi:10.1210/en.2004-1427
- Burghen, G. A., Givens, J. R., & Kitabchi, A. E. (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 50(1), 113-116. doi:10.1210/jcem-50-1-113
- Cayabyab, M., Hinuma, S., Farzan, M., Choe, H., Fukusumi, S., Kitada, C., . . . Sodroski, J. (2000). Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol*, 74(24), 11972-11976. doi:10.1128/jvi.74.24.11972-11976.2000
- Chang, R. J., Nakamura, R. M., Judd, H. L., & Kaplan, S. A. (1983). Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 57(2), 356-359. doi:10.1210/jcem-57-2-356
- Charles, C. J., Rademaker, M. T., & Richards, A. M. (2006). Apelin-13 induces a biphasic haemodynamic response and hormonal activation in normal conscious sheep. *J Endocrinol*, 189(3), 701-710. doi:10.1677/joe.1.06804
- Charo, D. N., Ho, M., Fajardo, G., Kawana, M., Kundu, R. K., Sheikh, A. Y., . . . Quertermous, T. (2009). Endogenous regulation of cardiovascular function by apelin-APJ. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 297(5), H1904-1913. doi:10.1152/ajpheart.00686.2009
- Chng, S. C., Ho, L., Tian, J., & Reversade, B. (2013). ELABELA: a hormone essential for heart development signals via the apelin receptor. *Dev Cell*, 27(6), 672-680. doi:10.1016/j.devcel.2013.11.002
- Costello, M. F., Misso, M. L., Wong, J., Hart, R., Rombauts, L., Melder, A., . . . Teede, H. J. (2012). The treatment of infertility in polycystic ovary syndrome: a brief update.

- Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 52(4), 400-403.
- Crosignani, P. G., & Nicolosi, A. E. (2001). Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*, 7(1), 3-7. doi:10.1093/humupd/7.1.3
- DA, S. (2015). Obezite ve Jinekolojik Hastalıklar. *Türkiye Klinikleri J Fam Med-Special Topics*, 6, 74-78.
- Daniilidis, A., & Dinas, K. (2009). Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia*, 13(2), 90-92.
- Deng, C., Chen, H., Yang, N., Feng, Y., & Hsueh, A. J. (2015). Apela Regulates Fluid Homeostasis by Binding to the APJ Receptor to Activate Gi Signaling. *J Biol Chem*, 290(30), 18261-18268. doi:10.1074/jbc.M115.648238
- Devic, E., Rizzoti, K., Bodin, S., Knibiehler, B., & Audigier, Y. (1999). Amino acid sequence and embryonic expression of msr/apj, the mouse homolog of Xenopus X-msr and human APJ. *Mech Dev*, 84(1-2), 199-203. doi:10.1016/s0925-4773(99)00081-7
- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*, 33(6), 981-1030.
- Döner, N., & Ekmekçi, T. R. (2013). Criticising Modified Ferriman-Gallwey Scoring System in the Evaluation of Hirsutism in 1034 Turkish Women/1034 Türk Kadınında Modifiye Ferriman-Galwey Skorlama Sisteminin Hirsutizmin Degerlendirilmesinde Kritik Edilmesi. *Türkiye Klinikleri. Tip Bilimleri Dergisi*, 33(2), 314.
- Dunaif, A., & Finegood, D. T. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 81(3), 942-947. doi:10.1210/jcem.81.3.8772555
- Dunaif, A., Xia, J., Book, C. B., Schenker, E., & Tang, Z. (1995). Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*, 96(2), 801-810. doi:10.1172/JCI118126
- Edinger, A. L., Hoffman, T. L., Sharron, M., Lee, B., Yi, Y., Choe, W., . . . Doms, R. W. (1998). An orphan seven-transmembrane domain receptor expressed widely in the brain functions as a coreceptor for human immunodeficiency virus type 1 and

- simian immunodeficiency virus. *J Virol*, 72(10), 7934-7940. doi:10.1128/JVI.72.10.7934-7940.1998
- ESHRE, T. R., & Group, A.-S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25.
- Falcao-Pires, I., & Leite-Moreira, A. F. (2005). Apelin: a novel neurohumoral modulator of the cardiovascular system. Pathophysiologic importance and potential use as a therapeutic target. *Rev Port Cardiol*, 24(10), 1263-1276.
- Gambineri, A. (2002). Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, and Pasquali R. *Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord*, 26, 883-896.
- Gimble, J. M. (2003). Adipose tissue-derived therapeutics. *Expert Opin Biol Ther*, 3(5), 705-713. doi:10.1517/14712598.3.5.705
- Habata, Y., Fujii, R., Hosoya, M., Fukusumi, S., Kawamata, Y., Hinuma, S., . . . Fujino, M. (1999). Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta*, 1452(1), 25-35. doi:10.1016/s0167-4889(99)00114-7
- Harwood, K., Vuguin, P., & DiMartino-Nardi, J. (2007). Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res*, 68(5), 209-217. doi:10.1159/000101538
- Hashimoto, T., Kihara, M., Ishida, J., Imai, N., Yoshida, S., Toya, Y., . . . Umemura, S. (2006). Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(6), 1267-1272. doi:10.1161/01.ATV.0000218841.39828.91
- Hassan, A. S., Hou, J., Wei, W., & Hoodless, P. A. (2010). Expression of two novel transcripts in the mouse definitive endoderm. *Gene Expr Patterns*, 10(2-3), 127-134. doi:10.1016/j.gep.2010.02.001
- Hehir, M. P., & Morrison, J. J. (2012). The adipokine apelin and human uterine contractility. *Am J Obstet Gynecol*, 206(4), 359 e351-355. doi:10.1016/j.ajog.2012.01.032
- Ho, L., Tan, S. Y., Wee, S., Wu, Y., Tan, S. J., Ramakrishna, N. B., . . . Reversade, B. (2015). ELABELA Is an Endogenous Growth Factor that Sustains hESC Self-Renewal via the PI3K/AKT Pathway. *Cell Stem Cell*, 17(4), 435-447. doi:10.1016/j.stem.2015.08.010

- Hosoya, M., Kawamata, Y., Fukusumi, S., Fujii, R., Habata, Y., Hinuma, S., . . . Fujino, M. (2000). Molecular and functional characteristics of APJ. Tissue distribution of mRNA and interaction with the endogenous ligand apelin. *J Biol Chem*, 275(28), 21061-21067. doi:10.1074/jbc.M908417199
- Ishida, J., Hashimoto, T., Hashimoto, Y., Nishiwaki, S., Iguchi, T., Harada, S., . . . Fukamizu, A. (2004). Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem*, 279(25), 26274-26279. doi:10.1074/jbc.M404149200
- Kahn, C. R., White, M. F., Shoelson, S. E., Backer, J. M., Araki, E., Cheatham, B., . . . vd. (1993). The insulin receptor and its substrate: molecular determinants of early events in insulin action. *Recent Prog Horm Res*, 48, 291-339. doi:10.1016/b978-0-12-571148-7.50015-4
- Kang, Y., Kim, J., Anderson, J. P., Wu, J., Gleim, S. R., Kundu, R. K., . . . Chun, H. J. (2013). Apelin-APJ signaling is a critical regulator of endothelial MEF2 activation in cardiovascular development. *Circ Res*, 113(1), 22-31. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301324
- Katugampola, S., & Davenport, A. (2003). Emerging roles for orphan G-protein-coupled receptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci*, 24(1), 30-35. doi:10.1016/s0165-6147(02)00007-x
- Kawamata, Y., Habata, Y., Fukusumi, S., Hosoya, M., Fujii, R., Hinuma, S., . . . Fujino, M. (2001). Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta*, 1538(2-3), 162-171. doi:10.1016/s0167-4889(00)00143-9
- Kiddy, D. S., Sharp, P. S., White, D. M., Scanlon, M. F., Mason, H. D., Bray, C. S., . . . Franks, S. (1990). Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 32(2), 213-220. doi:10.1111/j.1365-2265.1990.tb00857.x
- Kidoya, H., Ueno, M., Yamada, Y., Mochizuki, N., Nakata, M., Yano, T., . . . Takakura, N. (2008). Spatial and temporal role of the apelin/APJ system in the caliber size regulation of blood vessels during angiogenesis. *EMBO J*, 27(3), 522-534. doi:10.1038/sj.emboj.7601982
- Kleinz, M. J., & Davenport, A. P. (2005). Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*, 107(2), 198-211. doi:10.1016/j.pharmthera.2005.04.001

- Kourtis, A., Gkiomisi, A., Mouzaki, M., Makedou, K., Anastasilakis, A. D., Toulis, K. A., . . . Agorastos, T. (2011). Apelin levels in normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 75(3), 367-371. doi:10.1111/j.1365-2265.2011.04061.x
- Kuba, K., Zhang, L., Imai, Y., Arab, S., Chen, M., Maekawa, Y., . . . Penninger, J. M. (2007). Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. *Circ Res*, 101(4), e32-42. doi:10.1161/CIRCRESAHA.107.158659
- Ladeiras-Lopes, R., Ferreira-Martins, J., & Leite-Moreira, A. F. (2008). The apelinergic system: the role played in human physiology and pathology and potential therapeutic applications. *Arq Bras Cardiol*, 90(5), 343-349. doi:10.1590/s0066-782x2008000500012
- Lambrecht, N. W., Yakubov, I., Scott, D., & Sachs, G. (2005). Identification of the K efflux channel coupled to the gastric H-K-ATPase during acid secretion. *Physiol Genomics*, 21(1), 81-91. doi:10.1152/physiolgenomics.00212.2004
- Lee, D. K., Cheng, R., Nguyen, T., Fan, T., Kariyawasam, A. P., Liu, Y., . . . O'Dowd, B. F. (2000). Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*, 74(1), 34-41. doi:10.1046/j.1471-4159.2000.0740034.x
- Legro, R. S., Spielman, R., Urbanek, M., Driscoll, D., Strauss, J. F., 3rd, & Dunaif, A. (1998). Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. *Recent Prog Horm Res*, 53, 217-256.
- Liu, A. L., Xie, H. J., Xie, H. Y., Liu, J., Yin, J., Hu, J. S., & Peng, C. Y. (2017). Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*, 18(1), 89. doi:10.1186/s12881-017-0452-1
- Liu, Y., Song, C. Y., Wu, S. S., Liang, Q. H., Yuan, L. Q., & Liao, E. Y. (2013). Novel adipokines and bone metabolism. *Int J Endocrinol*, 2013, 895045. doi:10.1155/2013/895045
- Madnani, N., Khan, K., Chauhan, P., & Parmar, G. (2013). Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 79(3), 310-321. doi:10.4103/0378-6323.110759
- Malamitsi-Puchner, A., Gourgiotis, D., Boutsikou, M., Baka, S., Hassiakos, D., & Briana, D. D. (2007). Circulating apelin concentrations in mother/infant pairs at term. *Acta Paediatr*, 96(12), 1751-1754. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00565.x

- Medhurst, A. D., Jennings, C. A., Robbins, M. J., Davis, R. P., Ellis, C., Winborn, K. Y., . . . Darker, J. G. (2003). Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem*, 84(5), 1162-1172. doi:10.1046/j.1471-4159.2003.01587.x
- Mukherjee, S., & Maitra, A. (2010). Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res*, 131, 743-760.
- Murza, A., Sainsily, X., Coquerel, D., Cote, J., Marx, P., Besserer-Offroy, E., . . . Marsault, E. (2016). Discovery and Structure-Activity Relationship of a Bioactive Fragment of ELABELA that Modulates Vascular and Cardiac Functions. *J Med Chem*, 59(7), 2962-2972. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b01549
- Nestler, J. E., Powers, L. P., Matt, D. W., Steingold, K. A., Plymate, S. R., Rittmaster, R. S., . . . Blackard, W. G. (1991). A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 72(1), 83-89. doi:10.1210/jcem-72-1-83
- O'Dowd, B. F., Heiber, M., Chan, A., Heng, H. H., Tsui, L. C., Kennedy, J. L., . . . Nguyen, T. (1993). A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene*, 136(1-2), 355-360. doi:10.1016/0378-1119(93)90495-o
- Özberk, D., Kutlu, R., & Görkemli, H. (2019). Hirsutizmi olan kadınlarda tanı, insülin direnci ve beden kitle indeksi arasındaki ilişki. *Cukurova Medical Journal*, 44(1), 72-79.
- Paradisi, G., Steinberg, H. O., Hempfling, A., Cronin, J., Hook, G., Shepard, M. K., & Baron, A. D. (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*, 103(10), 1410-1415. doi:10.1161/01.cir.103.10.1410
- Pauli, A., Norris, M. L., Valen, E., Chew, G. L., Gagnon, J. A., Zimmerman, S., . . . Schier, A. F. (2014). Toddler: an embryonic signal that promotes cell movement via Apelin receptors. *Science*, 343(6172), 1248636. doi:10.1126/science.1248636
- Perjes, A., Kilpio, T., Ulvila, J., Magga, J., Alakoski, T., Szabo, Z., . . . Kerkela, R. (2016). Characterization of apela, a novel endogenous ligand of apelin receptor, in the adult heart. *Basic Res Cardiol*, 111(1), 2. doi:10.1007/s00395-015-0521-6
- Petrie, J. R., Ueda, S., Webb, D. J., Elliott, H. L., & Connell, J. M. (1996). Endothelial nitric oxide production and insulin sensitivity. A physiological link with implications for pathogenesis of cardiovascular disease. *Circulation*, 93(7), 1331-1333. doi:10.1161/01.cir.93.7.1331

- Pitkin, S. L., Maguire, J. J., Bonner, T. I., & Davenport, A. P. (2010). International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXIV. Apelin receptor nomenclature, distribution, pharmacology, and function. *Pharmacol Rev*, 62(3), 331-342. doi:10.1124/pr.110.002949
- Reaux, A., De Mota, N., Skultetyova, I., Lenkei, Z., El Messari, S., Gallatz, K., . . . Llorens-Cortes, C. (2001). Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem*, 77(4), 1085-1096. doi:10.1046/j.1471-4159.2001.00320.x
- Roberts, E. M., Newson, M. J., Pope, G. R., Landgraf, R., Lolait, S. J., & O'Carroll, A. M. (2009). Abnormal fluid homeostasis in apelin receptor knockout mice. *J Endocrinol*, 202(3), 453-462. doi:10.1677/JOE-09-0134
- Saint-Geniez, M., Argence, C. B., Knibiehler, B., & Audigier, Y. (2003). The msr/apj gene encoding the apelin receptor is an early and specific marker of the venous phenotype in the retinal vasculature. *Gene Expr Patterns*, 3(4), 467-472. doi:10.1016/s1567-133x(03)00062-0
- Scimia, M. C., Hurtado, C., Ray, S., Metzler, S., Wei, K., Wang, J., . . . Ruiz-Lozano, P. (2012). APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy. *Nature*, 488(7411), 394-398. doi:10.1038/nature11263
- Scott, I. C., Masri, B., D'Amico, L. A., Jin, S. W., Jungblut, B., Wehman, A. M., . . . Stainier, D. Y. (2007). The g protein-coupled receptor agtr1b regulates early development of myocardial progenitors. *Dev Cell*, 12(3), 403-413. doi:10.1016/j.devcel.2007.01.012
- Shimizu, T., Kosaka, N., Murayama, C., Tetsuka, M., & Miyamoto, A. (2009). Apelin and APJ receptor expression in granulosa and theca cells during different stages of follicular development in the bovine ovary: Involvement of apoptosis and hormonal regulation. *Anim Reprod Sci*, 116(1-2), 28-37. doi:10.1016/j.anireprosci.2009.01.009
- Sirmans, S. M., & Pate, K. A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol*, 6, 1-13. doi:10.2147/CLEP.S37559
- Sorhede Winzell, M., Magnusson, C., & Ahren, B. (2005). The apj receptor is expressed in pancreatic islets and its ligand, apelin, inhibits insulin secretion in mice. *Regul Pept*, 131(1-3), 12-17. doi:10.1016/j.regpep.2005.05.004

- Speroff, L., & Anovulasyon, F. M. (2007). polikistik over (çeviri: Üstün M.). *Erk A, Günel S.(Editörler). Klinik Jinekolojik Endokrinoloji İnfertilite Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri*, 465-498.
- Speroff, L., & Fritz, M. A. (2005). *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*: lippincott Williams & wilkins.
- Szokodi, I., Tavi, P., Foldes, G., Voutilainen-Myllyla, S., Ilves, M., Tokola, H., . . . Ruskoaho, H. (2002). Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res*, 91(5), 434-440. doi:10.1161/01.res.0000033522.37861.69
- ŞAHİNTÜRK, S., & İŞBİL, N. Apelinerjik Sistem ve Miyokardiyal Kontraktilite. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 46(1), 129-134.
- Taheri, S., Murphy, K., Cohen, M., Sujkovic, E., Kennedy, A., Dhillon, W., . . . Bloom, S. (2002). The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 291(5), 1208-1212. doi:10.1006/bbrc.2002.6575
- Tang, S. Y., Xie, H., Yuan, L. Q., Luo, X. H., Huang, J., Cui, R. R., . . . Liao, E. Y. (2007). Apelin stimulates proliferation and suppresses apoptosis of mouse osteoblastic cell line MC3T3-E1 via JNK and PI3-K/Akt signaling pathways. *Peptides*, 28(3), 708-718. doi:10.1016/j.peptides.2006.10.005
- Tarkun, I., Arslan, B. C., Canturk, Z., Turemen, E., Sahin, T., & Duman, C. (2004). Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab*, 89(11), 5592-5596. doi:10.1210/jc.2004-0751
- Tasali, E., Van Cauter, E., & Ehrmann, D. A. (2008). Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*, 3(1), 37-46. doi:10.1016/j.jsmc.2007.11.001
- Tatemoto, K., Hosoya, M., Habata, Y., Fujii, R., Kakegawa, T., Zou, M. X., . . . Fujino, M. (1998). Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*, 251(2), 471-476. doi:10.1006/bbrc.1998.9489
- Tatemoto, K., Takayama, K., Zou, M. X., Kumaki, I., Zhang, W., Kumano, K., & Fujimiya, M. (2001). The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept*, 99(2-3), 87-92. doi:10.1016/s0167-0115(01)00236-1

- Taylor, A. E. (1998). Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 27(4), 877-902.
- Teede, H., Deeks, A., & Moran, L. (2010). Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*, 8, 41. doi:10.1186/1741-7015-8-41
- Tobin, V. A., Bull, P. M., Arunachalam, S., O'Carroll, A. M., Ueta, Y., & Ludwig, M. (2008). The effects of apelin on the electrical activity of hypothalamic magnocellular vasopressin and oxytocin neurons and somatodendritic Peptide release. *Endocrinology*, 149(12), 6136-6145. doi:10.1210/en.2008-0178
- Wang, G., Anini, Y., Wei, W., Qi, X., AM, O. C., Mochizuki, T., . . . Greeley, G. H., Jr. (2004). Apelin, a new enteric peptide: localization in the gastrointestinal tract, ontogeny, and stimulation of gastric cell proliferation and of cholecystokinin secretion. *Endocrinology*, 145(3), 1342-1348. doi:10.1210/en.2003-1116
- Wang, G., Kundu, R., Han, S., Qi, X., Englander, E. W., Quertermous, T., & Greeley, G. H., Jr. (2009). Ontogeny of apelin and its receptor in the rodent gastrointestinal tract. *Regul Pept*, 158(1-3), 32-39. doi:10.1016/j.regpep.2009.07.016
- Wang, Z., Yu, D., Wang, M., Wang, Q., Kouznetsova, J., Yang, R., . . . Gong, D. W. (2015). Elabela-apelin receptor signaling pathway is functional in mammalian systems. *Sci Rep*, 5, 8170. doi:10.1038/srep08170
- Wild, R. A., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E., Dokras, A., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., . . . Dumesic, D. A. (2010). Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(5), 2038-2049. doi:10.1210/jc.2009-2724
- Wozniak, S. E., Gee, L. L., Wachtel, M. S., & Frezza, E. E. (2009). Adipose tissue: the new endocrine organ? A review article. *Dig Dis Sci*, 54(9), 1847-1856. doi:10.1007/s10620-008-0585-3
- Yang, P., Read, C., Kuc, R. E., Buonincontri, G., Southwood, M., Torella, R., . . . Davenport, A. P. (2017). Elabela/Toddler Is an Endogenous Agonist of the Apelin APJ Receptor in the Adult Cardiovascular System, and Exogenous Administration of the Peptide Compensates for the Downregulation of Its Expression in Pulmonary

Arterial Hypertension. *Circulation*, 135(12), 1160-1173.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023218

Yildiz, B. O., Yarali, H., Oguz, H., & Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 88(5), 2031-2036.
doi:10.1210/jc.2002-021499

Zhong, J. C., Huang, D. Y., Liu, G. F., Jin, H. Y., Yang, Y. M., Li, Y. F., . . . Du, K. (2005). Effects of all-trans retinoic acid on orphan receptor APJ signaling in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Res*, 65(3), 743-750.
doi:10.1016/j.cardiores.2004.10.020



8. EKLER

EK 1: Etik Kurulu Raporu



T.C.
YOZGAT BOZOK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 14.04.2021
TOPLANTI SAYISI	: 07
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2021-03-75
KARAR NUMARASI	: 2017-KAEK-189_2021.04.14_01
SORUMLU ARAŞTIRMACILAR	: Dr. Öğr. Üyesi Demet AYDOĞAN KIRMIZI
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: Hemşire Melike DUYAN Prof. Dr. Muhammed Fevzi POLAT

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyesi Dr. Öğr. Üyesi Demet AYDOĞAN KIRMIZI'nın sorumluluğunda yürütülecek olan 2021-03-75 kayıt numaralı "Serum elebela seviyeleri ile Polikistik over Sendromlu bireylerin endokrin ve metabolik parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi" başlıklı çalışma dosyası, "İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik", "İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu" ve "Bozok Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesi" ne göre değerlendirilmiştir. Çalışmanın etik ve bilimsel açıdan uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı : Melike DUYAN

