



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM KOPEPTİN DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ
VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Berk Güzelbakan

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
SERUM KOPEPTİN DÜZEYİNİN İNSÜLİN DİRENCİ
VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ

Dr. Berk Güzelbakan

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sadık Şahin

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

TEŞEKKÜR

Öncelikle başhekimimiz, hocamız, abimiz bize daima yol gösteren Doç Dr Resul Karakuş'a

Eğitim sorumlumuz aynı zamanda tez danışmanım olan büyük ilgi ve emekle tez sürecimde daima destek veren, bilgisi ve tecrübesiyle yanımda olan Prof. Dr. Sadık Şahin'e,

Tez sürecimin tamamlanmasında hiçbir desteğini esirgemeyen Op. Dr. Müşerref Banu Yılmaz'a,

Uzmanlık eğitimi süresince daha iyi bir eğitim almamız için emek sarf eden eğitim sorumlusu hocalarımız Prof. Dr. Mustafa Eroğlu ve Prof. Dr. Pınar Kumru'ya

Tüm eğitim sürecimizde ve cerrahimizde bizden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Doç. Dr. Çetin Kılıççı başta olmak üzere Op. Dr. Mine Güray Uzun, Op. Dr. Eralp Bulutlar, Op. Dr. Özgür Aktaş, Op. Dr. Reyhan Gökçen İşcan, Doç. Dr. Filiz Bilir, Op. Dr. Önder Tosun, Op. Dr. Ayşe Betül Albayrak, Op. Dr. Gizem Boz İzceyhan, Op. Dr. Zuhâl Dinç ve

Birlikte çalıştığımız başta sevgili eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, tüm uzmanlarıma ve diğer mesai arkadaşlarıma,

Her zaman desteğini hissettiğim, her zorlandığımda kolaylaşmasını sağlayan, her eksikimi tamamlayan, sevgisini esirgemeyen anneme, babama, kardeşime ve Yaren'e

Teşekkürlerimle.

Dr. Berk Güzelbakan

İstanbul - 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.2. TARİHÇE.....	3
2.3. ETİYOLOJİ EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.4. PATOFİZYOLOJİ.....	6
2.4.1. Genetik Faktörler.....	6
2.4.2. Hiperandrojenizm.....	7
2.4.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi.....	7
2.4.4. Hipotalamo-Hipofiz-Yumurtalık Aksının Bozulması.....	7
2.4.5. İnflamasyon ve adipokinler.....	7
2.4.6. İnsülin direnci.....	8
2.5. HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirmesi).....	9
2.6. Vücut Kitle Endeksi (VKİ).....	10
2.7. PKOS ve İnsülin Direnci.....	10
2.8. PKOS ve Obezite.....	11
2.9. PKOS ve Kopeptin.....	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	13
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	13
3.2. BİYOKİMYASAL, KLİNİK DEĞERLENDİRME VE ULTRASON.....	13
3.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	14
3.4. ETİK ONAY VE FİNANSMAN.....	15
4. BULGULAR.....	16

5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKÇA	40



KISALTMALAR

AMH	: Anti Mllerien Hormon
APG	: Açlık Plazma Glukozu
API	: Açlık Plazma İnsülini
ASRM	: The American Society for Reproductive Medicine
DM	: Diyabetus Mellitus
E2	: Estradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
FSH	: Folikül Stimülan Hormon
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance
İD	: İnsülin Direnci
LH	: Luteinizan Hormon
NIH	: National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)
PAİ-1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
QUICKI	: Quantitive Insulin Sensitivity Check Index
TSH	: Tiroid Stimülan Hormon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar

Tablo 1: PKOS hastalarının ve kontrol grubunun klinik, biyokimyasal karşılaştırılması	17
Tablo 2: PKOS hastalarının ve kontrol grubunun hormonal karşılaştırılması	18
Tablo 3: PKOS hastaları ve kontrol grubunun kopeptin düzeyinin karşılaştırılması	19
Tablo 4: İnsülin direnci olan ve olmayan tüm katılımcılarda kopeptin düzeyinin karşılaştırılması	19
Tablo 5: PKOS grubu ile kontrol grubundaki insülin direnci ve obezitesi olmayanların karşılaştırılması	20
Tablo 6: İD olan PKOS'lar ve kontrol grubunda İD olanlar ve kontrol grubunda İD olmayanların 3 grup karşılaştırılması	21
Tablo 7: Obez PKOS, non-obez PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması	26
Tablo 8: Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırma	30
Tablo 9: Tüm gruplarda insülin direncine göre yapılan karşılaştırma	33
Tablo 10: ROC eğrisi analizine göre kopeptinin PKOS için kesim noktası, duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değeri	34

ŞEKİLLER

- Şekil 1:** Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu 22
- Şekil 2:** Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu 23
- Şekil 3:** Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu 24
- Şekil 4:** Obez PKOS, obez olmayan PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun 3 grup karşılaştırılmasında açlık insülin düzeyi için yapılan post-hoc analiz 27
- Şekil 5:** Obez PKOS, obez olmayan PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun 3 grup karşılaştırılmasında açlık glukoz düzeyi için yapılan post-hoc analiz 28
- Şekil 7:** Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada HOMA-IR için yapılan post-hoc analiz..... 31
- Şekil 8:** Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada açlık insülin düzeyi için yapılan post-hoc analiz..... 31
- Şekil 13:** Kopeptin'in PKOS tanısı için oluşturulan ROC eğrisi analizi..... 34
- Şekil 15:** Kopeptinin 17-OH Progesteron ile yapılan korelasyon analizi..... 35

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromlu hastalarda serum kopeptin düzeyinin insülin direnci ve obezite ile ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, 18-40 yaş aralığında, reproduktif dönemde olan, ESHRE/ASRM (Rotterdam) kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş, diyabetes mellitus, hipertansiyon veya ateroskleroz gibi sistemik hastalıkları bulunmayan ve en az 6 aydır oral kontraseptif kullanmamış 49 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 23'ü HOMA-IR'ye göre insülin direnci (İD) olan, 26'sı ise İD olmayan hastalardır. Kontrol grubu, 18-40 yaş aralığında, reproduktif dönemde olan, diyabet, hipertansiyon veya ateroskleroz hikayesi olmayan, 21-35 gün aralıklarla düzenli adet gören, pelvik ultrasonografide unilateral veya bilateral polikistik over görünümü bulunmayan ve en az 6 aydır oral kontraseptif kullanmamış 37 kadından oluşturulmuştur. Bu grupta 27'si İD olan ve 10'u İD olmayan kadınlar yer almaktadır.

Bulgular: PKOS hastaları (n=49) ile PKOS olmayanlar (n=37) arasında kopeptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,979). PKOS grubunda ortanca kopeptin düzeyi (97.51 ng/mL, min-maks: 79.43-1212.38), PKOS olmayanlardan (100.52 ng/mL, min-maks: 81.25-558.17) yüksektir (Tablo-3). Çalışmamızda yaş ile yapılan korelasyon analizinde kopeptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

PKOS grubu (n=49) ile tamamen sağlıklı olan grup (n=24) arasında kopeptin (p=0,897) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Tüm katılımcılar İD olan (n=50) ve İD olmayan (n=36) olarak ayrılmış, kopeptin düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4). İki grup arasında serum kopeptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,360). Kopeptin için bakılan korelasyon analizinde Kopeptin ve 17 OH Progesteron arasında istatistiksel (p = 0.3366) olarak anlamlı bir korelasyon (r = 0.106) bulunmamaktadır. Kopeptin ve DHEAS arasında istatistiksel (p = 0.0228) olarak anlamlı, ancak zayıf bir pozitif korelasyon (r = 0.245) bulunmaktadır.

ROC eğrisi analizi –1 için yapılmış ve AUC değeri (0.50), Kopeptin seviyelerinin PKOS tanısında herhangi bir ayırım gücüne sahip olmadığını göstermektedir.

Sonuç: Çalışmamızda serum kopeptin düzeylerinin PKOS, İD ve obezite ile anlamlı bir ilişki kurulamamıştır. Serum kopeptin düzeylerinin artışının etyolojisi ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: PKOS, kopeptin, insülin direnci, obezite



ABSTRACT

Objective: The relationship between serum copeptin levels and insulin resistance and obesity in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) was investigated.

Materials and Methods: The study included 49 patients aged 18-40 in their reproductive period who were diagnosed with PCOS according to the ESHRE/ASRM (Rotterdam) criteria, and who did not have any systemic diseases such as diabetes mellitus, hypertension, or atherosclerosis, and who had not used oral contraceptives for at least 6 months. Of these, 23 were insulin resistant (IR) and 26 were not. The control group consisted of 37 women aged 18-40 in their reproductive period, who did not have a history of diabetes, hypertension, or atherosclerosis, had regular menstrual cycles every 21-35 days, had no unilateral or bilateral polycystic ovary appearance on pelvic ultrasonography, and had not used oral contraceptives for at least 6 months. In this group, 27 were IR and 10 were not.

Results: No significant difference was found in copeptin levels between patients with PCOS (n=49) and those without PCOS (n=37) (p=0.979). The median copeptin level in the PCOS group (97.51 ng/mL, min-max: 79.43-1212.38) was higher than in the non-PCOS group (100.52 ng/mL, min-max: 81.25-558.17) (Table 3). In our study, no significant relationship was found between copeptin levels and age in the correlation analysis.

No statistically significant difference was found in copeptin levels between the PCOS group (n=49) and the completely healthy group (n=24) (p=0.897). All participants were divided into IR (n=50) and non-IR (n=36) groups, and copeptin levels were compared (Table 4). No statistically significant difference was found in serum copeptin levels between the two groups (p=0.360). In the correlation analysis of copeptin, there was no statistically significant correlation (p = 0.3366) between copeptin and 17 OH Progesterone (r = 0.106). However, there was a statistically

significant but weak positive correlation ($p = 0.0228$) between copeptin and DHEAS ($r = 0.245$).

The ROC curve analysis for -1 showed an AUC value of 0.50, indicating that copeptin levels have no discriminative power in diagnosing PCOS.

Conclusion: In our study, no significant relationship was found between serum copeptin levels and PCOS, IR, and obesity. More studies are needed regarding the etiology of increased serum copeptin levels.

Keywords: PCOS, copeptin, insulin resistance, obesity



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), birçok kadını etkileyen kronik bir metabolik durumdur. Bu durumda, hiperandrojenizm (kılınma artışı, akne, erkek tipi saç dökülme), düzensiz menstrüasyon (oligo/anovülasyon), ve ultrasonda polikistik over görüntüsü gibi belirtiler görülür. Ayrıca, kilo alımıyla yakından ilişkilidir ve insülin direnci gibi metabolik sorunlar da ortaya çıkabilir.

PKOS teşhisinde sıklıkla Rotterdam kriterleri kullanılır. Bu kriterlere göre, oligo/anovülasyon, hiperandrojenizmin belirtileri ve ultrasonda polikistik over görüntüsünden en az ikisinin bulunması teşhis için yeterlidir. Tanı sürecinde, benzer semptomlara sahip hastalıklar da dışlanmalıdır.

Yaşam tarzı değişiklikleri tedavide önemli bir yere sahiptir. Kilo verme, düzenli egzersiz ve sağlıklı yaşam tarzı değişiklikleri, semptomların ve ilişkili metabolik sorunların iyileştirilmesine yardımcı olabilir. Ayrıca, hiperandrojenizmin belirtilerini azaltmak, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak, endometrial hiperplazi ve kanser riskini düşürmek için tedavi hedefleri belirlenmelidir. Bunlar arasında ovulasyon indüksiyonu, hormonal tedaviler ve diyet değişiklikleri yer alabilir. Semptomlara göre her hasta için bireysel bir tedavi planı oluşturulmalıdır (1).

İnsülin direncini değerlendirmek için yaygın olarak kullanılan aynı zaman da altın standart olan hiperinsülinemik öglisemik klemp testi gibi karmaşık yöntemlerin yanı sıra, HOMA-IR gibi daha basit ve kolay uygulanabilir testler geliştirilmiştir. Fakat, bu testlerin güvenilirliği konusunda sınırlamalar vardır. Bu nedenle, insülin direncinin daha doğru bir şekilde değerlendirilmesi için yeni belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde, PKOS ve insülin direnci ile ilişkilendirilen çeşitli yeni proteinler önerilmiştir. Bu proteinler arasında kopeptin, vaspin, visfatin, adiponektin, irisin, zonulin, PAI-1 leptin, kipeptin, rezistin, ghrelin gibi biyobelirteçler bulunmaktadır. Bu yeni belirteçlerin kullanımı, insülin direncinin değerlendirilmesini iyileştirebilir ve daha hassas bir şekilde tanımlanmasına yardımcı olabilir. Bu belirteçlerin kullanımının yaygınlaşması için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır (2).

Çalışmanın amacı, PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin değerlendirilmesine ve sendromun üreme ve metabolik sorunlarında oynadığı rolün anlaşılmasına katkı

sağlamaktır. Özellikle, PKOS'un obezite ve insülin direnciyle ilişkisi üzerine odaklanarak, bu alanda literatüre yeni bir bakış açısı getirmeyi amaçlıyoruz. PKOS tanısı konmuş ve konmamış kadınlarda, serum kopeptin düzeyini inceleyerek, bu belirtecin PKOS'ta insülin direncini değerlendirme potansiyelini araştırdık. Aynı zamanda, obezitenin bu ilişkideki rolünü veya değişkenliğini anlamaya çalıştık. Bu araştırma, PKOS hastalarında insülin direncini belirleme potansiyeline sahip yeni belirteçlerin keşfedilmesine ve kardiyometabolik risklerin tespitinde daha etkili bir yaklaşımın geliştirilmesine yardımcı olabilir. Bu da insan sağlığına önemli katkılar sağlayabilir ve tedavi stratejilerinin geliştirilmesine yol açabilir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS), oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm belirtileri ve multi küçük over kistleri ile karakterize edilen yaygın bir endokrinolojik bozuktur. Bu belirtiler ve semptomlar kadınlar arasında geniş ölçüde değişir. PKOS'lu kadınlar ayrıca dislipidemi ve insülin direnci gibi metabolik sorunlara daha yüksek oranlarda sahip olur, bu da uzun vadede sağlık risklerini artırır. Bu nedenlerle, PKOS tanısı konan kadınlar pediatristlerden, jinekologlara, iç hastalıkları uzmanlarına, endokrinologlara veya dermatologlara başvurabilirler (3).

2.2. TARİHÇE

Stein ve Leventhal, polikistik over sendromunun ilk araştırmacıları olarak kabul edilseler de İtalyan tıp bilimcisi, hekim ve doğabilimci Vallisneri, 1721'de, parlak ve beyaz yüzeyle, büyüklükleri güvercin yumurtası kadar olan yumurtalıklara sahip olan, evli ve kısırlık sorunu yaşayan bir kadını tanımlamıştır (3).

1844 yılında Chereau ve Rokitansky tarafından sunulan raporda, dejeneratif karakterde fibroz ve sklerotik lezyonlar içeren hidropik folikülün overlerde tanımlandığı belirtilmiştir (4,5). 1879'da Lawson Tait, overlerdeki semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektominin gerekliliğini savunmuştur (6). 1902'de von Kahlden, bu overlerin patolojisi ve klinik sonuçları üzerine bir derleme yayınlamıştır. Over rezeksiyonuna yönelik birçok eleştiri nedeniyle, John A. McGlenn 1915'te over rezeksiyonuna başvurmak yerine yüzeyde bulunan kistleri delmeyi önermiştir (7,8).

1935 yılında Irving F. Stein Sr. ve Michael L. Leventhal tarafından adet düzensizlikleri, aşırı tüylenme (hirsutizm) ve birçok küçük folikül içeren büyümüş yumurtalıklar gibi belirtiler sergileyen yedi kadından oluşan bir grup hakkında önemli bir çalışma yayınlandı. Stein ve Leventhal'in bulguları, bu durumla ilişkili önemli hormonal ve üreme anormalliklerine dikkat çekerek, PKOS'tan etkilenen kadınlar için gelecekteki araştırma ve tedavi yaklaşımlarının temelini attı (9).

1935 yılında Irving F. Stein Sr. ve Michael L. Leventhal, artan yumurtalık hacmine sahip kadınlarda adet görememe durumunu tanımlayarak ve overlerde kama

rezeksiyonunu kullanmayı önerdiler. Bu cerrahi müdahalenin ardından, yedi hastanın tamamında düzenli adet döngüleri geri döndüğünü ve ikisi hamile kaldığını gördüler(10). Ancak, klomifen sitrat, gonodotropin gibi tıbbi tedavilerin kullanılabilir hale gelmesiyle birlikte, cerrahi tedaviler daha az uygulanmaya devam edildi(11–13).

Bilim insanları kistik overlerin kökenini açıklamaya çalıştılar. Fogue ve Massabuau, inflamasyon, konjesyon ve distrofi mekanizmalarına odaklandılar (14). Stein ve Leventhal, daha sonra doğrulandığı gibi, hormonal uyarılmanın bilateral kistik overlerin oluşumuna yol açtığını belirttiler (15). Plate, kadınlarda androjen üretiminin sadece adrenal bezlerde değil, aynı zamanda yumurtalıklarda da gerçekleşebileceğini öne sürdü (16,17).

İlk kez 1958'de, bilateral kistik overlere sahip kadınların idrarında artmış luteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroidlerin bulunduğu gösterildi (18,19). Bu noktadan sonra, artmış LH ve testosteron seviyelerinin tanıda önemli olduğu kabul edildi (15,20). Artmış gonadotropin seviyeleri, LH/FSH oranı ve androjenlerin varlığı doğrulandı, ancak gonadotropin seviyelerinin anormal olduğu görüşü sonradan kabul edilmedi (21,22). 1961'de, kan dolaşımındaki testosteron seviyelerinin ölçülebilmesiyle PKOS'ta androjen seviyelerinin arttığı gösterildi (23,24). PKOS ile ilgili tanı kriterlerinin önerildiği ve sonrasında büyük ölçüde kullanıldığı bir NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri) sponsorluğunda düzenlenen bir konferansta NIH kriterleri olarak konferans bildirileri olarak yayımlandı ve araştırma ve klinik topluluklar tarafından geniş çapta kabul gördü.

Bu kriterlere göre, PKOS açıklanamayan hiperandrojenik anovülasyon olarak tanımlanır. PKOS, tanısında aşağıdaki kriterler kullanılır:

1. Aşırı androjen belirtileri (klinik veya biyokimyasal),
2. Nadir ovülasyonlar,
3. Benzer klinik semptomlara sahip diğer bozuklukların dışlanması (24)

Hiperandrojeneminin klinik özellikleri şunlardır: Ferriman-Gallwey skoruna göre değerlendirilen hirsutizm (şemaya göre puanlama), seboreik deri hastalığı, androjenik kellik ve klitoris büyümesi veya ses tonunun kalınlaşması şeklinde virilizasyon belirtileri. Hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde testosteron, 17-OH progesteron, kortizol, seks hormonu bağlayıcı globulin, albüminler ve tiroid uyarıcı hormon, prolaktin dahil hipofiz bezi tarafından salınan hormonların

konsantrasyonlarının analizi yararlıdır. Ultrason kriteri, foliküler faz sırasında transvajinal ultrason kullanılarak yapılırsa teşhis edicidir; çapı 10 mm'den küçük 12'den fazla folikül görülür veya yumurtalık hacminin > 10 mL değerinde artması. Önemli olan, bu lezyonların iki taraflı olması gerekmemektedir.

Bu nedenle, PKOS hala dışlama tanısı olarak konulmaktadır. Daha sonraki birçok araştırma ışığında, tanımın değiştirilmesi gerektiği düşünülmüştür. 2004 yılında, Rotterdam şehrinde konferansta bir grup uzman (The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group) tarafından belirlenen kriterler zorunlu hale gelmiştir (25). Rotterdam kriterleri olarak tanımlanan bu tanı kriterlerine ultrason ile belirlenen over boyutu ve morfolojisi dahil edilmiştir.

Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı koymak için aşağıdaki üç kriterden ikisinin varlığı gereklidir:

1. Seyrek ovülasyonlar veya ovülasyon eksikliği,
2. Klinik veya laboratuvar incelemesi ile doğrulanmış aşırı androjen aktivitesi,
3. Adrenokortikotropik hormon bağımlı veya bağımsız hiperkortizolemi, tiroid bezi bozuklukları, klasik ve klasik olmayan formda konjenital adrenal hiperplazi, androjen üreten adrenal veya over tümörleri gibi hiperandrojenizmle karakterize diğer patolojilerin dışlanması ardından ultrasonda polikistik over özellikleri.

Rotterdam tanımı çok daha genişletir ve klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmi olmayanları da içerir; oysa NIH tanımında biyokimyasal hiperandrojenemi, PKOS tanısı için gerekliydi. Rotterdam kriterleri, özellikle polikistik yumurtalıkların oligomenore ile kombinasyonu için daha hafif fenotipleri dahil ettiği için eleştirilmiştir. Rotterdam tanımının eleştirilenleri, androjen fazlalığı olan hastalar üzerindeki incelemelere dayanarak elde edilen sonuçların normoandrojenik hastalara genellenemeyeceği görüşündedir. Bu ek fenotipler, PCOS tedavisi için klinik denemelerin genellenmesine ve genel popülasyonda PCOS prevalansının artmasına yol açabilir. PKOS ile ilgili ilk yayından bu çok zaman geçmesine rağmen ancak PKOS'un etiyojisi hala kafa karıştırıcıdır. Günümüzde multifaktöriyel ve kısmen genetik olduğu kabul edilmektedir. İnsülin direnci, özellikle hiperandrojenizmi olan kadınlar arasında tutarlı bir şekilde gözlemlenmiştir, ancak bu, hiçbir tanı kriterine dahil edilmemiştir. PKOS'lu kadınların tedavisini iyileştirmek için hala araştırmalar yapılmaktadır.

2.3. ETİYOLOJİ EPİDEMİYOLOJİ

PCOS prevalansı, dünya genelinde %4 ile %20 arasında değişmektedir. Prevalans, kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak değişiklik gösterir:

1. NIH Kriterleri (1990): %6-10
2. Rotterdam Kriterleri (2003): %15-20
3. Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) Kriterleri (2006): %10-15

Rotterdam kriterleri, daha geniş tanı ölçütlerine sahip olduğu için prevalans oranlarını artırır (26).

Coğrafi Farklılıklar

- Batı Ülkeleri: Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da yapılan çalışmalarda prevalans genellikle %6-10 arasında bildirilmiştir.
- Asya: Güney Asya'da yapılan çalışmalarda prevalans daha yüksek olup %20'lere kadar çıkabilmektedir.
- Orta Doğu: Orta Doğu'da yapılan bazı çalışmalarda PCOS prevalansı %15-20 arasında bildirilmiştir.

Yaş ve Yaşam Tarzı

- Yaş: PCOS genellikle ergenlik çağına başlar ve menopoz dönemine kadar devam edebilir. Adolesan dönemde tanı koymak zor olabilir çünkü ergenlik dönemi semptomları PKOS semptomlarına benzeyebilir.
- Yaşam Tarzı: Obezite ve sedanter yaşam tarzı, PCOS prevalansını artırabilir. Obez kadınlarda PKOS prevalansı daha yüksektir (26–28)

2.4. PATOFİZYOLOJİ

2.4.1. Genetik Faktörler

PKOS'un genetik yakınlıkla ilişkili olduğu, aile öyküsüne sahip kadınlarda daha yaygın görüldüğü bilinmektedir. Aile çalışmaları ve ikiz çalışmaları, PKOS'un kalıtsal bir bileşene sahip olduğunu göstermektedir (29). Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), PKOS ile ilişkili olabilecek birçok genetik varyant tanımlamıştır. Örneğin, DENND1A ve THADA genlerindeki polimorfizmler, PKOS riskini artıran genetik faktörler arasında yer almaktadır (30). Ayrıca, insülin sinyal yolları ve androjen biyosentezinde rol oynayan genlerdeki mutasyonlar da PKOS ile ilişkilendirilmiştir.

2.4.2. Hiperandrojenizm

PKOS'un en belirgin özelliklerinden biri hiperandrojenizmdir. Hiperandrojenizm, yumurtalıklarda ve adrenal bezlerde aşırı androjen üretimi ile karakterizedir. Bu durum, hirsutizm, akne ve androjenik alopesi gibi klinik belirtilere yol açar (31). Hiperandrojenizm, PKOS'lu kadınlarda folikül gelişimini bozar ve ovulasyonu engeller. Androjenlerin aşırı üretimi, genellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkilidir (32). İnsülin, teka hücrelerinde androjen üretimini stimüle ederek hiperandrojenizme katkıda bulunur (33).

2.4.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

PKOS'lu kadınların çoğunda insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi görülmektedir. İnsülin direnci, kas, yağ ve karaciğer hücrelerinin insüline yanıtının azalması ile karakterizedir. Hiperinsülinemi ise pankreasın insülin direncini telafi etmek için daha fazla insülin salgılamasıdır (32). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, sadece tip 2 diyabet gelişimi riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda hiperandrojenizmi şiddetlendirir ve ovulasyon bozukluklarına yol açar (34). İnsülin, gonadotropin salgısını etkileyerek ve direkt olarak over teka hücrelerinde androjen üretimini artırarak PKOS patogeneğinde önemli bir rol oynar (32).

2.4.4. Hipotalamo-Hipofiz-Yumurtalık Aksının Bozulması

PKOS'ta hipotalamo-hipofiz-yumurtalık aksının bozulduğu düşünülmektedir. Normalde, hipotalamus, gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salgılar ve bu da hipofiz bezinden luteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormon (FSH) salınımını uyarır. PKOS'lu kadınlarda, LH/FSH oranı artmıştır, bu da ovulasyonun engellenmesine ve anovuluar sıklara yol açar (25) Yüksek LH seviyeleri, yumurtalıklarda androjen üretimini artırır ve bu durum PKOS'un karakteristik belirtilerinden biri olan hiperandrojenizmi tetikler (33).

2.4.5. İnflamasyon ve adipokinler

Son yıllarda yapılan çalışmalar, kronik düşük dereceli inflamasyonun ve adipokinlerin (adipoz dokudan salgılanan biyolojik aktif maddeler) PKOS patogeneğinde rol oynayabileceğini göstermiştir. PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar belirteçlerin (örneğin, C-reaktif protein ve interlökin-6) arttığı bulunmuştur (35).

Adipokinler, özellikle leptin ve adiponektin, insülin duyarlılığı ve enerji metabolizması üzerinde önemli etkiler yapar. Leptin direnci ve düşük adiponektin seviyeleri, PKOS'lu kadınlarda sıkça görülür ve bu durum metabolik bozuklukların şiddetini artırabilir (36). İnflamasyonun, insülin direncini ve hiperandrojenizmi artırarak PKOS semptomlarını şiddetlendirdiği düşünülmektedir.

2.4.6. İnsülin direnci

İnsülin direnci, hücrelerin insüline karşı duyarlılığının azalması ile karakterize edilen bir durumdur. İnsülin, pankreas tarafından salgılanan ve kan şekeri düzeylerini düzenleyen bir hormondur. İnsülin direnci durumunda kas, yağ ve karaciğer hücreleri insüline yeterince yanıt vermez ve bu nedenle glikoz hücrelere etkin bir şekilde giremez. Sonuç olarak, kan şekeri düzeyleri yükselir ve pankreas daha fazla insülin üretmeye çalışır (37).

İnsülin direncinin gelişiminde rol oynayan temel mekanizmalar şunlardır:

- **Reseptör Seviyesi:** İnsülin reseptörlerinin sayısı veya fonksiyonundaki azalma, hücrelerin insüline yanıtını azaltır (38).
- **Post-reseptör Sinyalizasyon:** İnsülin sinyal yollarındaki bozukluklar, glikoz taşıyıcılarının hücre zarına taşınmasını engelleyebilir (38).
- **Adipositlerin Rolü:** Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitleri ve adipokinler, insülin sinyalizasyonunu bozabilir (39).

İnsülin direncinin gelişiminde birçok faktör rol oynar. Aile öyküsü ve genetik yatkınlık insülin direncine katkıda bulunabilir (40). Özellikle abdominal obezite, serbest yağ asitlerinin artışı ve inflamatuvar adipokinlerin salınımı yoluyla insülin direncine neden olabilir (41). Fiziksel aktivite eksikliği, insülin duyarlılığını azaltır ve kas glikoz alımını olumsuz etkiler (42). Yüksek kalorili ve yağlı diyetler insülin direncine yol açabilir (43).

İnsülin direnci, bir dizi metabolik bozukluğa yol açabilir. Bunlar arasında tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar bulunur (44). Ayrıca, insülin direnci ile ilişkili olan metabolik sendrom, abdominal obezite, hipertansiyon, yüksek kan şekeri ve anormal lipid profili ile karakterizedir (45).

2.5. HOMA-IR (İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirmesi)

Klinik ve araştırma ortamlarında insülin direncinin değerlendirilmesi, bu durumların anlaşılması ve uygun müdahalelerin geliştirilmesi için hayati önem taşır. Bu amaçla en yaygın kullanılan yöntemlerden biri İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirmesi (HOMA-IR) olarak bilinir.

HOMA-IR kavramı ilk olarak Matthews ve arkadaşları tarafından 1985 yılında tanıtılmıştır. İlk model, günümüzde HOMA1 olarak adlandırılan model, açlık plazma glukozu (APG) ve açlık plazma insülini (API) seviyelerinden insülin direncini ve beta hücre fonksiyonunu tahmin etmek için tasarlanmıştır. HOMA1-IR formülü şu şekildedir:

$$\text{HOMA1-IR} = (\text{APG} \times \text{API}) / 22.5$$

Bu model, klinik uygulamada insülin direncinin değerlendirilmesini basit ve etkili bir şekilde sağlamıştır (46).

HOMA1 modeli zamanla daha karmaşık bir bilgisayar modeli olan HOMA2'ye dönüştürülmüştür. HOMA2 modeli, insülin duyarlılığı (%S) ve beta hücre fonksiyonunu (%B) daha doğru bir şekilde değerlendirebilmek için güncellenmiştir. HOMA2 modeli, glukoz ve insülinin daha geniş bir aralıkta hesaplanmasına olanak tanır ve hiperinsülinemi gibi durumları daha iyi temsil eder. Ayrıca, insülin sekresyonundaki artışı ve proinsülin sekresyonunu hesaba katar (47).

HOMA-IR, insülin direncinin değerlendirilmesi ve izlenmesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar. Araştırmalar, HOMA-IR'nin diyabet ve pre-diyabet alt tiplerinin öngörülmesinde ve insülin direncinin takibinde güvenilir bir gösterge olduğunu ortaya koymaktadır (48,49).

Sonuç olarak HOMA-IR, klinik ve araştırma ortamlarında insülin direncinin değerlendirilmesi için önemli bir araçtır. Ancak, modelin sınırlamaları ve kullanılan ölçüm yöntemlerinin kalibrasyonu dikkate alınmalıdır. Günümüzde, HOMA-IR, tip 2 diyabet ve diğer metabolik bozuklukların erken teşhis ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

2.6. VÜCUT KİTLE ENDEKSİ (VKİ)

İlk olarak 19. yüzyılda Belçikalı istatistikçi ve sosyolog Adolphe Quetelet tarafından tanımlanmıştır. Quetelet, bireylerin ağırlık ve boy uzunluklarını bir formül ile ilişkilendirerek, ortalama bir insanın fiziksel özelliklerini tanımlamaya çalışmıştır. Bu nedenle, VKE ilk olarak Quetelet İndeksi olarak adlandırılmıştır.

Quetelet İndeksi, 20. yüzyılın ortalarında Vücut Kitle İndeksi (BMI-Body Mass Index) olarak yeniden adlandırılmış ve modern tıpta yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu dönemde, obezitenin sağlık üzerindeki etkileri daha fazla anlaşılmış ve VKE, obeziteyi değerlendirmede önemli bir araç olarak kabul edilmiştir (50).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), VKE'nin obezite ve aşırı kiloluk durumlarını tanımlamada kullanılması gerektiğini belirterek, bu ölçütün uluslararası kabul görmesini sağlamıştır. 1990'larda, WHO tarafından yapılan çalışmalar, VKE'nin sağlık risklerini belirlemede güvenilir bir yöntem olduğunu doğrulamıştır (51).

Vücut Kitle İndeksi (VKİ), bireyin vücut ağırlığını ve boyunu dikkate alarak obezite ve zayıflık gibi durumları değerlendirmek için kullanılan bir ölçüttür. VKE, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle hesaplanır:

$$VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$$

VKE değerlerine göre bireyler şu şekilde kategorize edilir:

- Zayıf: < 18.5
- Normal ağırlık: 18.5 – 24.9
- Fazla kilolu: 25 – 29.9
- Obez: ≥ 30

2.7. PKOS VE İNSÜLİN DİRENCİ

PKOS'un patofizyolojisinde insülin direnci önemli bir rol oynar. İnsülin direnci, vücudun insüline yanıt verme yeteneğinin azalması durumudur ve bu durum pankreasın daha fazla insülin üretmesine neden olur. PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi, androjen üretimini artırarak ovulasyon sorunlarına ve hirsutizme yol açar (52). Genetik ve çevresel faktörlerin insülin direncinin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca, obezite insülin direncini daha da kötüleştirir ve PKOS'lu kadınlarda obezite sıkça görülür. İnsülin direncinin mekanizmaları arasında insülin

reseptör post-reseptör sinyal yollarında bozulmalar, adipositokinler ve inflamatuvar süreçler yer alır (53).

2.8. PKOS VE OBEZİTE

Obezite, PKOS'un önemli bir bileşenidir. Obezite, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artırır (54,55). Obezite, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen bir durumdur ve bu durum PKOS semptomlarını şiddetlendirebilir. Obezite, insülin direncini artırarak hiperinsülinemiye neden olur, bu da androjen üretimini artırır ve PKOS semptomlarını kötüleştirir (56). Ayrıca, obezite, PKOS'lu kadınlarda adet düzensizlikleri, hirsutizm ve infertilite gibi semptomların daha şiddetli olmasına neden olabilir (33).

2.9. PKOS VE KOPEPTİN

Kopeptin, arginin vazopressin (AVP) prekürsör peptidinin C-terminal parçasıdır ve AVP salınımının bir göstergesi olarak kullanılır. AVP, su dengesini düzenleyen ve kan basıncını kontrol eden bir hormondur. Kopeptin, AVP'nin aksine stabil olduğu için, AVP salınımının güvenilir bir biyomarkeri olarak kabul edilir (57).

PKOS'lu kadınlarda kopeptin seviyelerinin yükseldiği gözlemlenmiştir. Bu durum, PKOS'un patofizyolojisinde AVP ve onun etkilerinin önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yükselmiş kopeptin seviyeleri, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, obezite ve metabolik sendrom gibi durumlarla da ilişkilendirilmiştir (58).

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci sıkça görülür ve bu durum, kopeptin seviyelerinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Kopeptin, insülin direncini ve glukoz metabolizmasını etkileyebilecek AVP salınımının bir göstergesi olarak kabul edilir. Artmış kopeptin seviyeleri, insülin direncinin yanı sıra yüksek kan basıncı ve obezite ile de ilişkilidir (59). Obezite, PKOS'lu kadınlarda yaygın olarak görülen bir durumdur ve kopeptin seviyelerinin yükselmesine katkıda bulunabilir. Yüksek kopeptin seviyeleri, artmış yağ dokusu ve inflamasyon ile ilişkilidir. Bu durum, PKOS'lu kadınlarda metabolik komplikasyonların artmasına yol açabilir(60).

Kopeptin, PKOS'lu kadınlarda metabolik ve kardiyovasküler risklerin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabilir. Yüksek kopeptin seviyeleri, bu hastalarda insülin direnci, obezite ve kardiyovasküler hastalık riskini

artırabilir. Bu nedenle, kopeptin seviyelerinin izlenmesi, PKOS'un yönetiminde önemli bir rol oynayabilir (61).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Bu çalışmaya, Nisan 2024 ile Temmuz 2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nin jinekoloji, tüp bebek ve infertilite polikliniklerine başvuran, 18-40 yaş aralığında olan ve Rotterdam (ESHRE/ASRM) kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş veya konmamış hastalar, anamnezleri alındıktan sonra dahil edilmiştir. Kişiler çalışmaya gönüllü olarak katılmadan önce bilgilendirilmiş ve çalışmaya katılmayı kabul edenlerden yazılı onam alınmıştır.

Çalışmaya, reproduktif dönemde olup ESHRE/ASRM kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş [en az iki kriterin varlığı: oligo ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal), ultrasonografide polikistik over görünümü] 49 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların 26'sı insülin direnci olan, 23'ü ise insülin direnci olmayan, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve ateroskleroz gibi herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve en az 6 aydır oral kontraseptif kullanmayan hastalardır.

Kontrol grubu, 18-40 yaş aralığında olup reproduktif dönemde olan, 21-35 günlük aralıklarla düzenli adet gören, diyabet, hipertansiyon veya ateroskleroz hikayesi olmayan, pelvik ultrasonografide unilateral veya bilateral polikistik over görünümü bulunmayan ve çalışma dönemi veya 6 ay öncesine kadar oral kontraseptif kullanmayan 37 sağlıklı kadından oluşturulmuştur.

Vücut kitle indeksi 18,5'in altında veya 40'ın üzerinde olanlar, hamileler, 18 yaşın altında veya 40 yaşın üzerinde olanlar, tiroid fonksiyon bozukluğu, prolaktinoma, cushing hastalığı, konjenital adrenal hiperplazi, böbrek/karaciğer fonksiyon bozukluğu, belirgin depresyon, koroner arter hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi gibi kronik hastalıkları olanlar ve seks hormon metabolizması ile karbonhidrat metabolizmasını etkileyecek ilaç kullananlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. BİYOKİMYASAL, KLİNİK DEĞERLENDİRME VE ULTRASON

Çalışmaya alınan hastalarda aşağıdaki laboratuvar parametreleri ve muayene bulguları değerlendirilmiştir:

• Tüm hastaların yaşı, kilosu ve boyu kaydedilmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) şu şekilde hesaplanmıştır: $VKİ = \text{vücut ağırlığı (kg)} / \text{yüzey alanı (m}^2\text{)}$. VKİ 18,5-24,9 arası normal, 25-29,9 arası fazla kilolu, ≥ 30 ise obez olarak sınıflandırılmıştır.

• Menstrüel döngünün 3. gününde FSH, LH, östrodiol (E2), prolaktin, TSH, serbest T4, açlık serum glukoz ve açlık insülin düzeyleri ölçülmüştür. LH/FSH oranı, açlık glukoz ve insülin ile HOMA-IR indeksi hesaplanmıştır. HOMA-IR değeri $\geq 2,5$ olanlar insülin direnci (İD) olarak kabul edilmiştir. Hormon parametrelerinden FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, serbest T4 ve açlık insülin Roche HITACHI cobas e 601 cihazı ile kemiüminesan immuno-assay yöntemiyle, biyokimyasal parametrelerden açlık glukozu spektrofotometrik yöntemle Roche HITACHI cobas c 501 cihazı ile ölçülmüştür.

• Adetin 3. günü, 10 saatlik açlık sonrası saat 08:00-11:00 arasında sağ veya sol antekübital venden 20 cc kan alınmıştır. Biyokimyasal ve hormonal parametreler Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarında analiz edilmiştir. Saklanmak üzere ayrılan 5 cc kan örneği, 10 dakika 5000 devirde santrifüj edilerek serumları 2 cc ependorflara alınmış ve kopeptin ölçülene kadar -80 derecede saklanmıştır. Kopeptin düzeyi, Wuhan Fine Biotech Co. / Çin kiti kullanılarak sandwich ELISA yöntemiyle Synergy HTX Multi-Mode Reader BioTek Instruments cihazı ile ölçülmüştür.

• Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji ve infertilite polikliniklerinde ultrasonografi (USG) muayenesi, Philips marka Affiniti 70G cihazı ve C9-4v (9-4 MHz) transvajinal prob kullanılarak yapılmıştır. Ultrasonografide, over korteksinde 20 veya daha fazla folikül veya artmış stroma ve over hacmi (≥ 10 mL) polikistik over olarak değerlendirilmiştir.

3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Tanımlayıcı istatistikler, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma, medyan ve minimum-maksimum değerler olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar, Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testleriyle incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi, üç grup arasındaki karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Kruskal-Wallis testinde anlamlı sonuçlar elde

edilirse, post-hoc Bonferroni düzeltmeli Dunn testi yapılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerin en iyi kestirim noktasını bulmak için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizi yapılmış ve eğrinin etkinliği, eğri altındaki alan (AUC) ve %95 güven aralığı (CI) ile belirlenmiştir. En iyi kesim noktası Youden indeksine göre tespit edilmiştir ve bu kesim noktası için duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif prediktif değerler (PPV, NPV) hesaplanmıştır. İki yönlü p değeri <0.05 olan durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veri analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 29.0.2 kullanılarak yapılmıştır.

3.4. ETİK ONAY VE FİNANSMAN

Çalışma öncesinde, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 20.03.2024 tarihinde ve 53 sayı numaralı karar ile onaylanmıştır (Ek 1). Katılımcıların tamamına, çalışma ile ilgili bilgilendirme yapıldı ve ardından kendilerinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmamda kullandığım kopeptin elisa kitinin ücretini kendi bütçemden karşıladım herhangi bir finansal destek almadım.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya, ortalama yaşı 28.4 ± 5.72 olan 86 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 49'u PKOS teşhisi almış (%57.0), 37'si ise PKOS teşhisi olmayan gönüllülerden oluşmaktadır (%43.0). PKOS grubunda, 16 hasta insülin direncine sahipken (%32.7), 33 hastada insülin direnci yoktur (%67.3). PKOS olmayan grupta ise 11 kişi insülin direnci gösterirken (%29.7), 26 kişide insülin direnci yoktur (%70.3) (Tablo 1).

PKOS olmayan grupta, obez olmayan ve insülin direnci bulunmayan 26 sağlıklı gönüllü yer almaktadır (Tablo 1).

PKOS olan ve olmayan gruplar arasında yaş açısından istatistiksel fark tespit edilmiştir ($p=0.002$). PKOS olmayan grupta ortalama yaş (31.0, min-maks: 20.0-46.0), PKOS grubuna göre (27.0, min-maks: 19.0-38.0) daha yüksektir (Tablo 1).

PKOS olan hastalar arasında obez olmayan grupta 7 kişide (%25.93), obez grupta ise 19 kişide (%86.36) insülin direnci tespit edilmiştir. PKOS olmayan grupta ise ($n=37$) 37 kişide insülin direnci hesaplanmıştır. PKOS olmayan hastalar arasında obez olmayan grupta 6 kişide (%20.00), obez grupta ise 4 kişide (%57.14) insülin direnci bulunmuştur (Tablo 1).

PKOS olan ve olmayan gruplar arasında VKİ ($p=0.079$) HOMA-IR ($p=0.006$), açlık insülin ($p=0.006$) ve açlık glukoz ($p=0.934$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir (Tablo 1).

PKOS grubunda, 22 kişi (%44.9) obez iken, PKOS olmayan grupta obez olan kişi sayısı 7 (%18.9) olarak kaydedilmiştir (Tablo 1).

PKOS hastaları ile PKOS olmayanlar arasında FSH ($p=0.03$) ve LH ($p=0.014$) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo 2).

Tablo 1: PKOS hastalarının ve kontrol grubunun klinik, biyokimyasal karşılaştırılması

	PKOS n=49	PKOS Olmayan=37	p değeri
Yaş	27.0 [19.0, 38.0]	31.0 [20.0, 40.0]	0.002
Boy (cm)	164.0 [150.0, 177.0]	160.0 [142.0, 175.0]	0.621
Ağırlık (kg)	75.0 [48.0, 156.0]	69.0 [45.0, 113.0]	0.031
VKİ (kg/m ²)	29.21 [18.4, 53.98]	25.10 [16.2, 40.6]	0.079
VKİ grup, n (%)			0.079
18.5-24.9	18 (%36.73)	18 (%48.65)	
25-29.9	9 (%18.37)	12 (%32.43)	
≥30	22 (%44.90)	7 (%18.92)	
Açlık insulin (mU/L)	11.8 [4.3, 65.0]	8.7 [2.1, 85.2]	0.006
Açlık glukoz (mg/dL)	89.3 [57.1, 131.0]	90.0 [78.3, 111.0]	0.934
HOMA-IR	2.62 [0.92, 18.78]	1.89 [0.48, 21.77]	0.006
HOMA-IR, n (%):			0.006
<2,5	23 (%46.94)	27 (%72.97)	
≥2,5	26 (%53.06)	10 (%27.03)	

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

PKOS grubunda median FSH değeri (5.30 [2.80;13.3] mIU/mL), PKOS olmayan gruptan (6.50 [2.44;17.3] mIU/mL) daha düşük iken, median LH değeri (8.50 [1.90;37.3] mIU/mL), PKOS olmayan gruptan (6.00 [1.17;21.6] mIU/mL) daha yüksek bulunmuştur (Tablo 2).

PKOS olanlar ve olmayanlar arasında DHEAS değerlerinde (p=0.045) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. PKOS grubunda DHEAS değeri (median: 265.0 [94.5;191.0]), PKOS olmayan gruptan (median: 191.0 [56.4;526.0]) daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

PKOS olanlar ve olmayanlar arasında AMH değerlerinde (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. PKOS grubunda AMH değeri (median: 3.74 [0.71, 6.85]), PKOS olmayan gruptan (median: 1.1 [0.17, 2.25]) daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

PKOS olanlar ve olmayanlar arasında LH/FSH oranında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0.003). PKOS grubunda LH/FSH oranı (median: 1.50

[0.42;5.18]), PKOS olmayan gruptan (median: 0.91 [0.39;2.88]) daha yüksek olarak tespit edilmiştir (Tablo 2).

Gruplar arasında E2, TSH, 17-OH progesteron ve Prolaktin değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 2).

PKOS hastaları (n=49) ile PKOS olmayanlar (n=37) arasında kopeptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0.979). PKOS grubunda ortanca kopeptin düzeyi (97.51 ng/mL, min-maks: 79.43-1212.38), PKOS olmayanlardan (100.52 ng/mL, min-maks: 81.25-558.17) yüksektir (Tablo-3). Çalışmamızda yaş ile yapılan korelasyon analizinde kopeptin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

Tüm katılımcılar İD olan (n=50) ve İD olmayan (n=36) olarak ayrılmış, kopeptin düzeyleri karşılaştırılmıştır (Tablo 4). İki grup arasında serum kopeptin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p=0,360)(Tablo 4).

Tablo 2: PKOS hastalarının ve kontrol grubunun hormonal karşılaştırılması

	PKOS n=49	PKOS Olmayan=37	P değeri
FSH (mIU/mL)	5.3 [3.6, 9.9]	6.5 [0.3, 15.6]	0.003
LH (mIU/mL)	8.5 [2.5, 32.7]	6.0 [0.3, 21.0]	0.014
LH/FSH	1.5 [0.58, 6.41]	0.91 [0.40, 4.08]	0.003
E2 (pg/mL)	40.5 [13.85, 216.8]	39.94 [14.5, 255.3]	0.625
TSH (uIU/mL)	2.35 [0.26, 6.6]	2.07 [0.83, 6.45]	0.899
SerbestT4 (ng/dL)	1.24 [1.01, 1.67]	1.22 [0.98, 1.73]	0.607
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.93 [0.41, 4.07]	0.83 [0.11, 2.56]	0.102
DHEAS (UG/dl)	265.0 [94.5, 644.0]	191.0 [56.4, 526.0]	0.045
Prolaktin (µg/L)	17.8 [6.5, 39.1]	19.4 [8.2, 37.4]	0.642
AMH (ng/ml)	3.74 [0.71, 6.85]	1.1 [0.17, 2.25]	0.001

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

Tablo 3: PKOS hastaları ve kontrol grubunun kopeptin düzeyinin karşılaştırılması

	PKOS n=49	PKOS OLMAYAN n=37	p-value
Kopeptin (pg/mL)	97.51 [79.43, 1212.38]	100.52 [81.25, 558.17]	0.979

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

Tablo 4: İnsülin direnci olan ve olmayan tüm katılımcılarda kopeptin düzeyinin karşılaştırılması

	HOMA IR < 2.5 n=50	HOMA IR >= 2.5 n=36	p-değeri
Kopeptin (pg/mL)	103.53 [79.43, 1212.38]	95.38 [82.07, 701.48]	0.360

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

PKOS olmayan kontrol grubundan insülin direnci ve obezitesi olanlar çıkarılarak oluşturulan tamamen sağlıklı kontrol grubu (n=24) ile PKOS hastaları (n=49) arasında yapılan karşılaştırmada, yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p=0,019). Tamamen sağlıklı kontrol grubunun ortalama yaşı (30, min-maks: 23-40), PKOS grubuna göre (27, min-maks: 19-38) daha yüksektir (Tablo 5).

PKOS olanlar ile tamamen sağlıklı grup arasında açlık insülin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). PKOS grubunda median açlık insülin düzeyi (11.8 [4.3-65.0] mU/L) tamamen sağlıklı kontrol grubuna göre (7.6 [2.1-11.7] mU/L) daha yüksektir. PKOS olanlar ile tamamen sağlıklı grup arasında açlık glukoz düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p=0,375). PKOS grubunda median açlık glukoz düzeyi (89.3 [57.1-131.0] mg/dL) tamamen sağlıklı kontrol grubuna (88.69 [78.3-101.1] mg/dL) benzer düzeydedir (Tablo 5).

PKOS olanlar ile tamamen sağlıklı grup arasında HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0,001). PKOS grubunda median HOMA-IR (2.62 [0.92-18.77]) tamamen sağlıklı kontrol grubuna göre (1.65 [0.48-2.41]) daha yüksektir (Tablo 5).

PKOS grubu (n=49) ile tamamen sağlıklı olan grup (n=24) arasında FSH (p=0,004) ve LH/FSH (p=0,0007) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. PKOS grubunda median FSH düzeyi (5.3 mIU/mL, [3.6-9.9]), tamamen

sağlıklı kontrol grubuna göre (6.55 mIU/mL, [3.8-15.6]) daha düşüktür. PKOS grubunda median LH/FSH oranı (1.5 mIU/mL, [0.58-6.41]), tamamen sağlıklı kontrol grubuna (0.92 mIU/mL, [0.40-4.07]) göre daha yüksektir (Tablo 5).

Bu gruplar arasında LH (p=0,105), E2 (p=0,810), TSH (p=0,518), PRL (p=0,344), 17-OH Progesteron (p=0,206), DHEAS (p=0,067), AMH (p=0,142), ve Kopeptin (p=0,897) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 5).

Tablo 5: PKOS grubu ile kontrol grubundaki insulin direnci ve obezitesi olmayanların karşılaştırılması

	PKOS n=49	PKOS Olmayan, VKİ <30 Ve HOMA- IR <2.5 Olan Kontrol Grubu n=24	P-value
Yaş	27.0 [19.0-38.0]	30.0 [23.0-40.0]	0.019
Açlık insülin (mU/L)	11.8 [4.3-65.0]	7.6 [2.1-11.7]	<0.001
Açlık glukoz (mg/dL)	89.3 [57.1-131.0]	88.69 [78.3-101.1]	0.375
HOMA IR	2.62 [0.92-18.77]	1.65 [0.48-2.41]	<0.001
FSH (mIU/mL)	5.3 [3.6-9.9]	6.55 [3.8-15.6]	0.004
LH (mIU/mL)	8.5 [2.5-32.7]	6.6 [4.0-21.0]	0.105
LH/FSH	1.5 [0.58-6.41]	0.92 [0.40-4.07]	0.0007
E2 (pg/mL)	40.5 [13.85-216.8]	44.61 [24.21-110.3]	0.810
TSH (uIU/mL)	2.35 [0.26-6.6]	2.45 [1.03-6.45]	0.518
Prolaktin (µg/L)	17.8 [6.5-39.1]	20.0 [8.9-37.4]	0.344
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.93 [0.41-4.07]	0.81 [0.31-2.56]	0.206
DHEAS (UG/dl)	265.0 [94.5-644.0]	202.5 [107.0-526.0]	0.067
AMH (ng/ml)	3.74 [0.71-6.85]	1.215 [0.6-2.25]	0.142
Kopeptin (pg/mL)	97.51 [79.42-1212.37]	99.67 [81.24-558.16]	0.897

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

Tablo 6: İD olan PKOS'lar ve kontrol grubunda İD olanlar ve kontrol grubunda İD olmayanların 3 grup karşılaştırılması

	PKOS ve İnsülin Direnci Olan n=26	İnsülin direnci olan kontrol, n=10	İnsülin direnci olmayan, n=27	p-değeri (Kruskal-Wallis)
Kopeptin (pg/mL)	93.38 [82.07, 701.48]	99.77 [82.57, 174.02]	100.52 [81.25, 558.17]	0.795
VKİ (kg/m ²)	33.25 [22.96, 53.98]	29.10 [23.44, 40.58]	24.51 [16.26, 40.04]	<0.0001
Açlık insülin (mU/L)	19.95 [10.90, 65.00]	14.75 [11.80, 85.20]	7.30 [2.10, 11.70]	<0.0001
Açlık glukoz (mg/dL)	92.65 [75.60, 131.00]	94.50 [81.50, 111.00]	88.80 [78.30, 101.10]	0.023
FSH (mIU/mL)	5.35 [4.00, 8.00]	7.20 [0.30, 9.10]	6.40 [3.70, 15.60]	0.021
LH (mIU/mL)	9.20 [2.50, 32.7]	4.25 [0.30, 8.80]	6.50 [3.20, 21.00]	0.002
LH/FSH	1.62 [0.58, 6.41]	0.74 [0.46, 1.47]	0.92 [0.40, 4.08]	0.0002
E2 (pg/mL)	52.98 [18.70, 216.80]	26.34 [14.50, 54.38]	52.29 [24.21, 255.30]	0.012
TSH (uIU/mL)	2.51 [0.53, 6.60]	1.77 [0.83, 6.40]	2.22 [1.03, 6.45]	0.489
DHEAS (UG/dl)	273.50 [116.00, 644.00]	215.00 [70.40, 481.00]	191.00 [56.40, 526.00]	0.070

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

Çalışmada, PKOS hasta grubundaki insülin direnci olan (n=26) hastalar ile PKOS olmayan ama insülin direnci olan kontrol grubu (n=10) ve PKOS'u ve insülin direnci olmayan kontrol grubuyla (n=27) yapılan karşılaştırmada, gruplar arasında FSH (p=0,021), LH/FSH (p=0,0002), açlık insülin (p<0,0001), açlık glukoz (p=0,023), E2 (p=0,012), ve LH (p=0,002) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (Tablo 6). Kopeptin (p=0,795), TSH (p=0,489), ve DHEAS (p=0,070) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (Tablo 6).

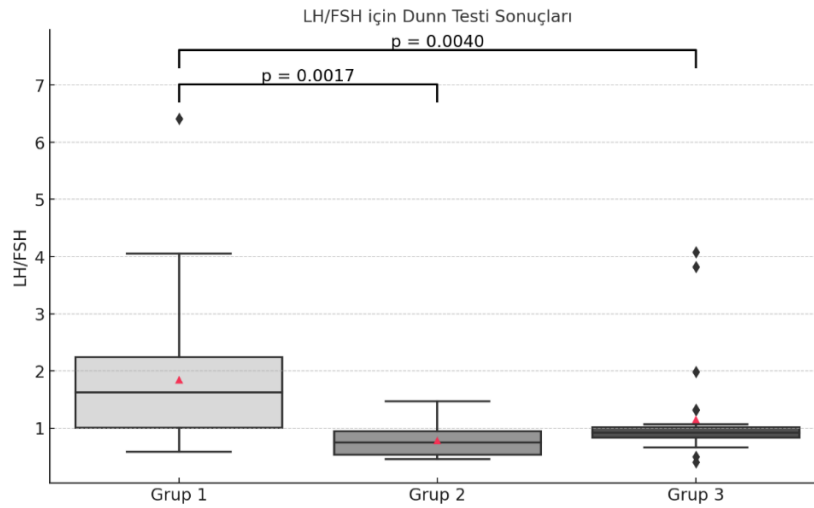
PKOS olan ve insülin direnci bulunan hastalar ile PKOS olmayan insülin direnci olan kontrol grubu ve insülin direnci olmayan kontrol grubu arasında, VKİ ($p<0,0001$) ve açlık insülin düzeylerinde ($p<0,0001$) anlamlı farklar bulunmuştur. PKOS ve insülin direnci olan hastalarda ortalama VKİ (33.25 [22.96, 53.98]) ve açlık insülin düzeyleri (19.95 [10.90, 65.00] mU/L) diğer gruplara göre daha yüksektir.

Ayrıca, PKOS ve insülin direnci olan hastaların açlık glukoz düzeyleri (92.65 [75.60, 131.00] mg/dL) istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

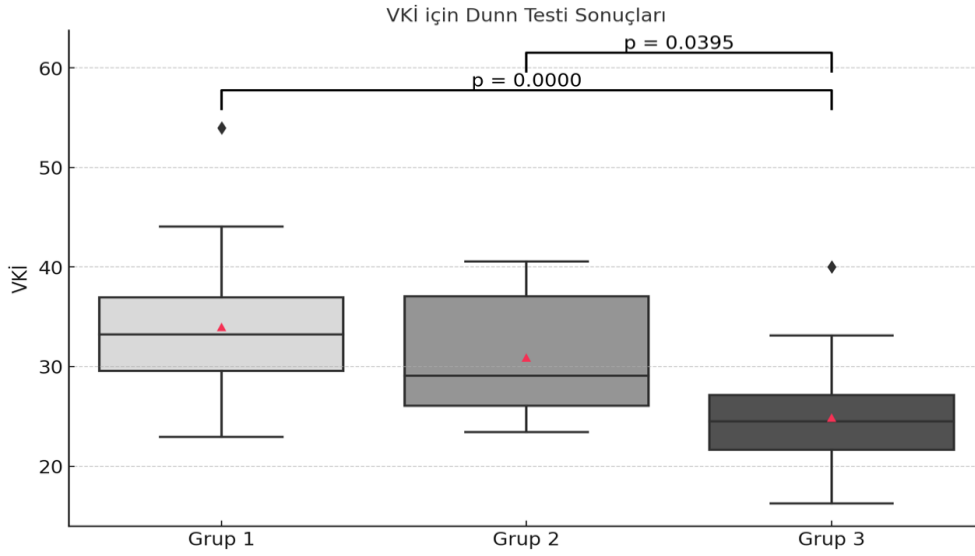
Şekil 1'deki Dunn testi sonuçlarına göre:

- Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0017$).
- Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0040$).

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun LH/FSH oranının, hem insülin direnci olan kontrol grubuna hem de insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, PKOS ve insülin direnci olan bireylerde hormonal dengenin farklılaştığını ve LH/FSH oranının arttığını göstermektedir.



Şekil 1: Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu



Şekil 2: Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu

Şekil 2'deki grafikte, Grup 1 ve Grup 2'deki VKİ değerlerinin ortanca seviyeleri birbirine yakın olup, Grup 3'ten belirgin şekilde daha yüksektir. Özellikle, Grup 1'in ortanca VKİ değeri yaklaşık 33, Grup 2'nin ortanca VKİ değeri yaklaşık 29, ve Grup 3'ün ortanca VKİ değeri yaklaşık 24'tür.

Dunn testi sonuçlarına göre:

- Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0000$).
- Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0395$).

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun ve insülin direnci olan kontrol grubunun VKİ değerlerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu durum, insülin direnci ve PKOS'un VKİ üzerinde etkili olduğunu ve bu bireylerin daha yüksek VKİ değerlerine sahip olduklarını göstermektedir. Ayrıca, PKOS ve insülin direnci olan grubun VKİ değerlerinin, insülin direnci olan kontrol grubuna göre de daha yüksek olduğu görülmektedir, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil2).

Şekil 3'teki grafikte, Grup 1 ve Grup 2'deki açlık insülin düzeylerinin ortanca seviyeleri Grup 3'ten belirgin şekilde daha yüksektir. Özellikle, Grup 1'in ortanca açlık

insülin düzeyi yaklaşık 20 mU/L, Grup 2'nin ortanca açlık insülin düzeyi yaklaşık 15 mU/L ve Grup 3'ün ortanca açlık insülin düzeyi yaklaşık 7 mU/L'dir.

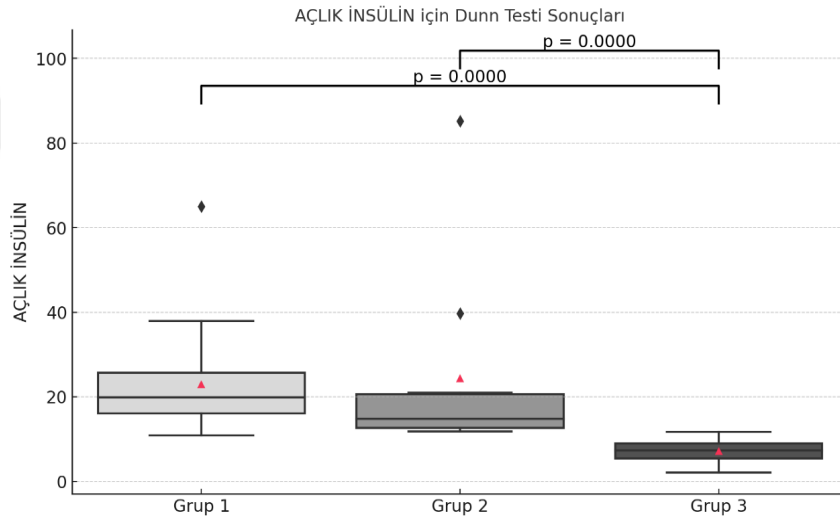
Dunn testi sonuçlarına göre:

Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0000$).

Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0000$).

Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0000$).

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun ve insülin direnci olan kontrol grubunun açlık insülin düzeylerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, PKOS ve insülin direnci olan grubun açlık insülin düzeylerinin, insülin direnci olan kontrol grubuna göre de anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, PKOS ve insülin direncinin açlık insülin düzeyleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve bu gruplarda insülin seviyelerinin yükseldiğini göstermektedir (Şekil 3).



Şekil 3: Post-hoc analiz Grup 1: PKOS ve insülin direnci olanlar, Grup 2: insülin direnci olan kontrol grubu, Grup 3: insülin direnci olmayan kontrol grubu

Yapılan post-hoc analizde PKOS ve insülin direnci olan grubun ve insülin direnci olan kontrol grubunun açlık glukoz düzeylerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak, PKOS ve insülin direnci olan grubun açlık glukoz düzeyleri ile insülin direnci olan kontrol grubunun açlık glukoz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark

bulunmamıştır. Bu durum, insülin direnci olan bireylerde açlık glukoz düzeylerinin yükseldiğini, ancak PKOS'un bu düzeyler üzerinde ek bir etkisinin olmadığını göstermektedir.

Yapılan diğer post-hoc analize göre:

- Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0280$).
- Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun FSH düzeylerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğunu göstermektedir. Ancak, PKOS ve insülin direnci olan grup ile insülin direnci olan kontrol grubu veya insülin direnci olan kontrol grubu ile insülin direnci olmayan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, PKOS ve insülin direncinin birlikte FSH düzeylerini etkilediğini, ancak tek başına insülin direncinin FSH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Dunn testi sonuçlarına göre:

- Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0060$).
- Grup 1 ile Grup 2 ve Grup 2 ile Grup 3 arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun LH düzeylerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak, PKOS ve insülin direnci olan grup ile insülin direnci olan kontrol grubu veya insülin direnci olan kontrol grubu ile insülin direnci olmayan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, PKOS ve insülin direncinin birlikte LH düzeylerini etkilediğini, ancak tek başına insülin direncinin LH düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir (Şekil 6).

Diğer post-hoc analize göre:

- Grup 1 ile Grup 2 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0207$).

- Grup 2 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.0197).
- Grup 1 ile Grup 3 arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Bu sonuçlar, PKOS ve insülin direnci olan grubun E2 düzeylerinin, insülin direnci olan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermektedir. Aynı şekilde, insülin direnci olan kontrol grubunun E2 düzeylerinin, insülin direnci olmayan kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük olduğu görülmektedir. Ancak, PKOS ve insülin direnci olan grup ile insülin direnci olmayan kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, insülin direncinin E2 düzeyleri üzerinde etkili olduğunu ve insülin direnci olmayan bireylerde E2 düzeylerinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Tablo 7: Obez PKOS, non-obez PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	PKOS ve VKİ>30+ (n=22)	PKOS ve VKİ<30- (n=27)	PKOS değil, VKİ<30-, HOMA-IR<2.5- (n=24)	p-değeri (Kruskal- Wallis)
Açlık insülin (mU/L)	19.6 [6.3, 65.0]	8.5 [4.3, 32.3]	7.6 [2.1, 11.7]	<0.001
Açlık glukoz (mg/dL)	95.1 [76.2, 131.0]	87.1 [57.1, 107.3]	88.69 [78.3, 101.1]	<0.001
HOMA IR	5.26 [1.20, 18.7]	1.8 [0.92, 6.02]	1.65 [0.48, 2.41]	<0.001
FSH (mIU/mL)	5.69 [4.0, 9.9]	5.3 [3.6, 9.1]	6.55 [3.8, 15.6]	0.01385
LH (mIU/mL)	9.0 [2.5, 32.7]	8.5 [4.2, 19.7]	6.6 [4.0, 21.0]	0.26531
E2 (pg/mL)	54.64 [13.85, 216.8]	37.9 [17.9, 81.82]	44.61 [24.21, 110.3]	0.16131
TSH (uIU/mL)	2.64 [0.87, 6.6]	1.78 [0.26, 4.44]	2.45 [1.03, 6.45]	0.02671
Prolaktin (µg/L)	17.8 [7.9, 36.2]	17.7 [6.5, 39.1]	20.0 [8.9, 37.4]	0.57450
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.95 [0.41, 3.11]	0.92 [0.53, 4.07]	0.81 [0.31, 2.56]	0.43765
DHEAS (UG/dl)	287.5 [127.0, 644.0]	227.0 [94.5, 625.0]	202.5 [107.0, 526.0]	0.06377
AMH (ng/ml)	1.455 [0.71, 3.61]	5.62 [3.87, 6.85]	1.215 [0.6, 2.25]	0.01832
Kopeptin (pg/mL)	91.36 [82.06, 701.48]	105.56 [79.42, 1212.37]	99.67 [81.24, 558.16]	0.32478

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

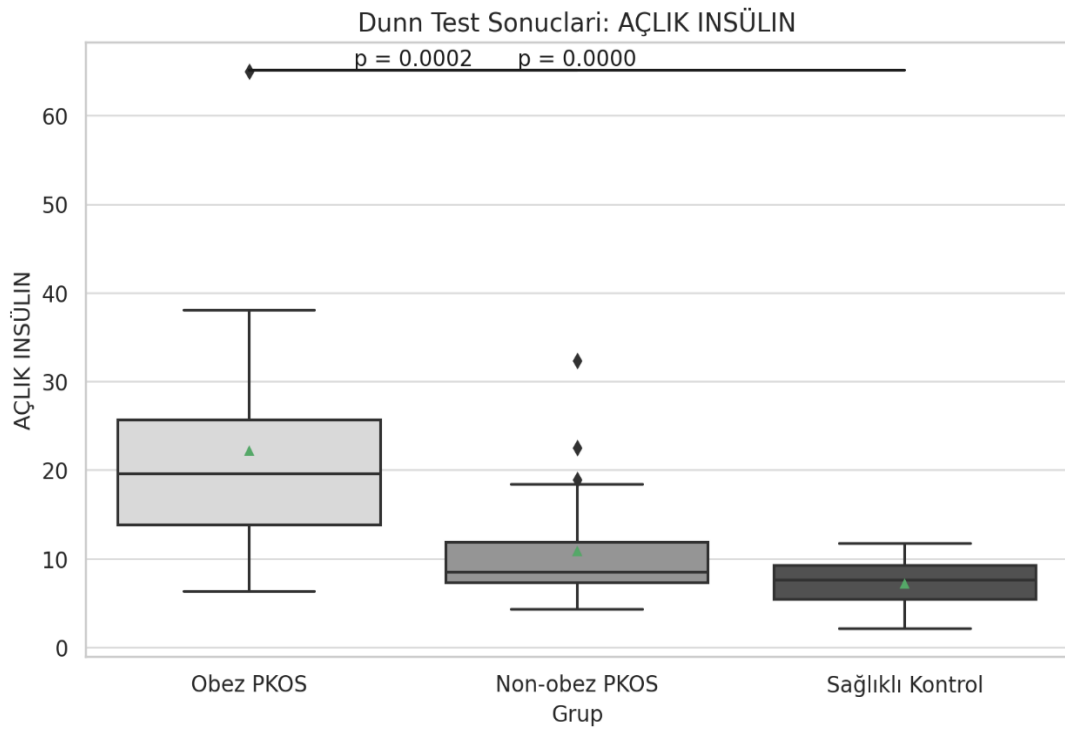
Obez (n=22) ve obez olmayan (n=27) PKOS hastalarının tamamen sağlıklılarla (PKOS tanısı almamış, obez olmayan, insülin direnci olmayan) (n=24) olan karşılaştırılmasında;

LH, E2, prolaktin, 17-OH progesteron, DHEAS ve kopeptin değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 7).

Açlık insülin, açlık glukoz, HOMA IR ve FSH değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Bu parametrelerde obez PKOS grubunun değerleri diğer gruplara göre daha yüksektir (Tablo 8).

AMH değerinde obez ve non-obez PKOS grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur; non-obez PKOS grubunun AMH değerleri daha yüksektir.

TSH değerinde de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

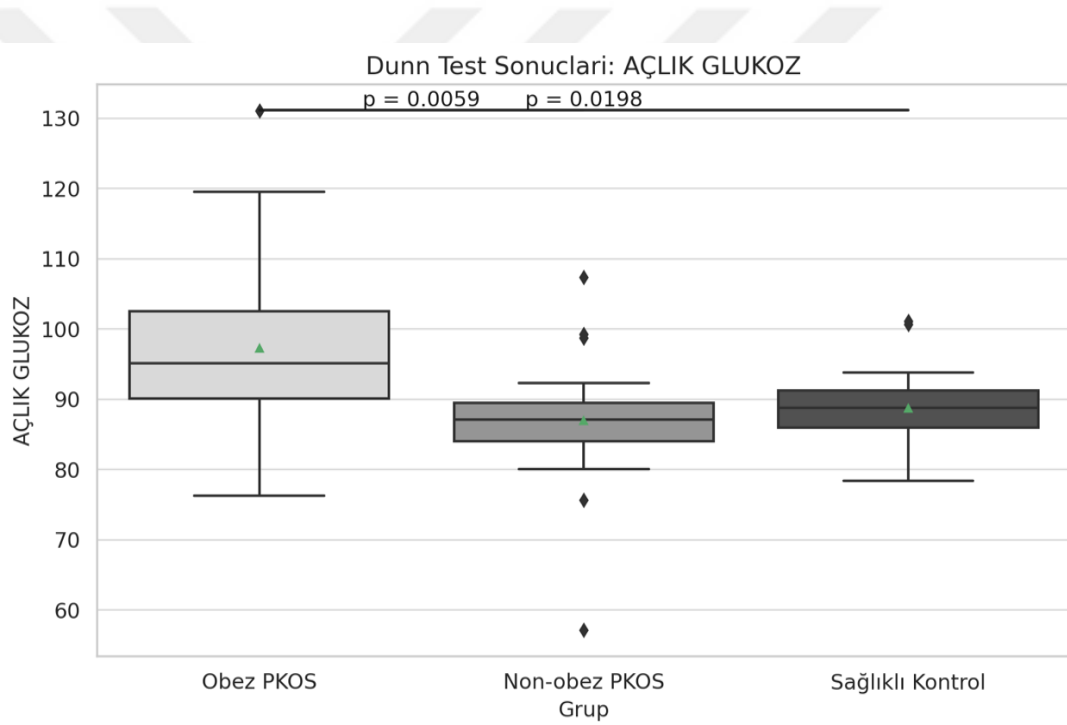


Şekil 4: Obez PKOS, obez olmayan PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun 3 grup karşılaştırılmasında açlık insülin düzeyi için yapılan post-hoc analiz

Obez PKOS grubunun açlık insülin düzeylerinin, obez olmayan PKOS grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu görülmektedir. Ayrıca, obez olmayan PKOS grubunun açlık insülin düzeyleri de

sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu durum hem obezitenin hem de PKOS'un açlık insülin seviyelerini artırdığını ve bu iki faktörün birlikte daha belirgin bir etki yarattığını göstermektedir (Şekil 4).

Obez PKOS grubunun açlık glukoz düzeylerinin, obez olmayan PKOS grubuna ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir. Obez olmayan PKOS grubunun açlık glukoz düzeyleri ile sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu durum, obezitenin PKOS ile birlikte açlık glukoz seviyelerini artırdığını, ancak tek başına PKOS'un açlık glukoz seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir (Şekil 5).

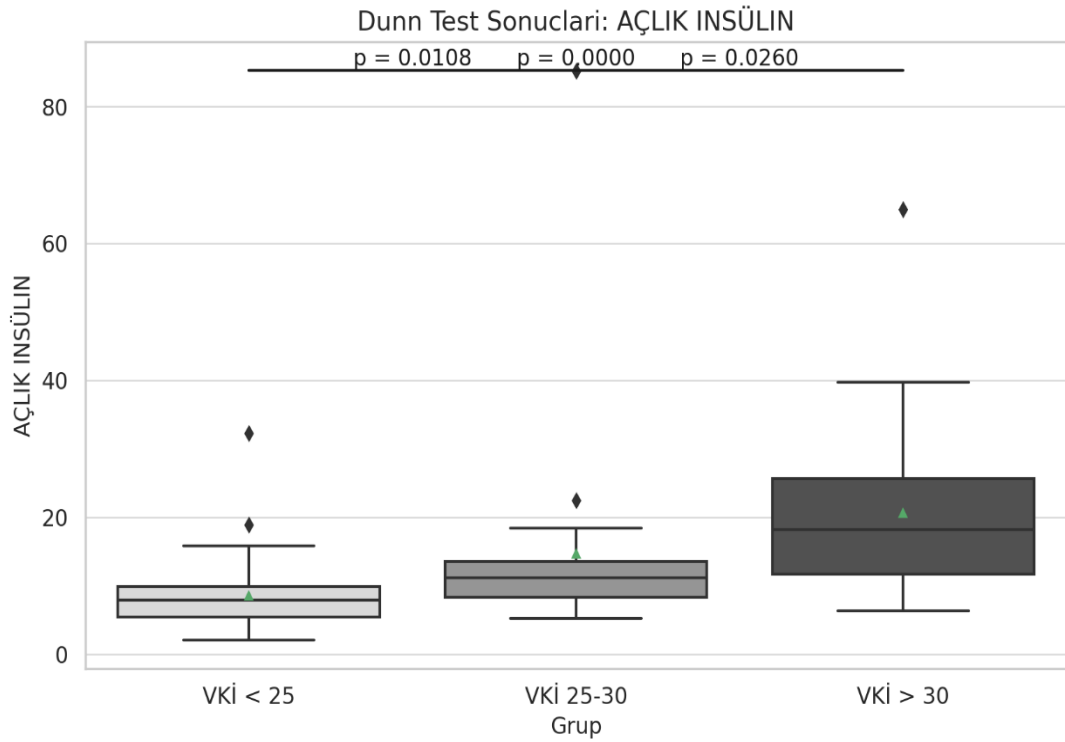


Şekil 5: Obez PKOS, obez olmayan PKOS, tamamen sağlıklı kontrol grubunun 3 grup karşılaştırılmasında açlık glukoz düzeyi için yapılan post-hoc analiz

VKİ'ye göre açlık insülin, açlık glukoz ve HOMA-IR değerlerinin önemli ölçüde farklı olduğu gösterilmektedir. VKİ arttıkça bu parametrelerin değerleri de artmaktadır. VKİ 30 üzeri grupta açlık insülin, açlık glukoz ve HOMA-IR değerleri en yüksek seviyededir ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıdır. Diğer parametrelerde (FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, 17-OH progesteron, DHEAS ve kopeptin) gruplar

arasında anlamlı farklar bulunmamıştır. Bu durum, VKİ'nin özellikle insülin direnci ve glukoz metabolizması üzerinde önemli bir etkisi olduğunu, ancak diğer hormonal ve biyokimyasal parametreler üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını göstermektedir (Tablo 8).

Vücut kitle indeksi arttıkça açlık insülin düzeylerinin de arttığını göstermektedir. VKİ > 30 grubunda açlık insülin düzeyleri, VKİ 25-30 ve VKİ < 25 gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksektir. Aynı şekilde, VKİ 25-30 grubundaki açlık insülin düzeyleri de VKİ < 25 grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu durum, vücut kitle indeksinin insülin seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve VKİ arttıkça insülin direncinin de arttığını göstermektedir (Şekil 6).

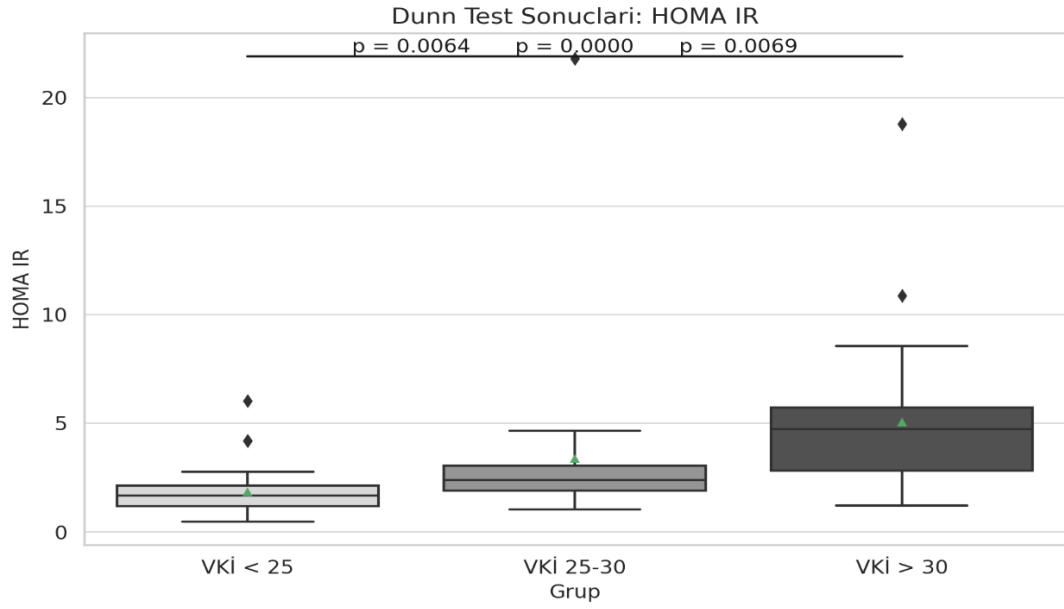


Şekil 6: Tüm katılımcılarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada açlık insülin düzeyi için yapılan post-hoc analiz

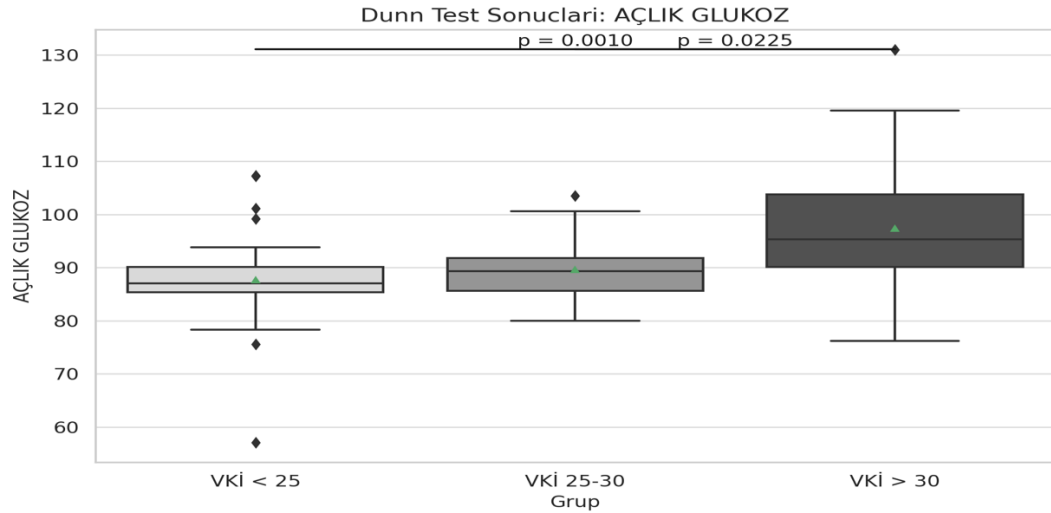
Tablo 8: Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırma

	VKİ 25 altı n=36	VKİ 25-30 n=21	VKİ 30 üzeri n=29	p-değeri (Kruskal -Wallis)
Açlık insülin (mU/L)	7.9 [2.1, 32.3]	11.2 [5.2, 85.2]	18.2 [6.3, 65.0]	<0.001
Açlık glukoz (mg/dL)	87.0 [57.1, 107.3]	89.3 [80.0, 103.5]	95.3 [76.2, 131.0]	0.00058
HOMA IR	1.67 [0.48, 6.02]	2.38 [1.02, 21.77]	4.71 [1.20, 18.77]	<0.001
HOMA-IR, n (%):				<0.001
<2,5	32 (88.89%)	12 (57.14%)	6 (20.69%)	
≥2,5	4 (11.11%)	9 (42.86%)	23 (79.31%)	
FSH (mIU/mL)	6.0 [0.3, 15.6]	6.0 [3.6, 9.1]	5.9 [3.7, 10.0]	0.67931
LH (mIU/mL)	8.0 [0.3, 21.0]	6.5 [3.7, 19.7]	6.8 [2.5, 32.7]	0.82655
E2 (pg/mL)	39.31 [14.5, 110.3]	40.9 [15.62, 82.2]	52.29 [13.85, 255.3]	0.36135
TSH (uIU/mL)	2.30 [0.26, 6.45]	1.78 [0.531, 6.4]	2.48 [0.83, 6.6]	0.11795
Prolaktin (µg/L)	19.8 [6.5, 39.1]	18.5 [9.3, 33.6]	17.8 [7.9, 36.2]	0.74769
17-OH Prog (ng/ml)	0.87 [0.38, 4.07]	0.9 [0.31, 2.56]	0.86 [0.11, 3.11]	0.79735
DHEAS (UG/dl)	228.0 [94.5, 625.0]	216.0 [112.0, 526.0]	238.0 [56.4, 644.0]	0.66040
Kopeptin (pg/mL)	104.78 [79.42, 1212.37]	100.521 [82.565, 558.16]	92.665 [82.066, 701.484]	0.27586

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.



Şekil 7: Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada HOMA-IR için yapılan post-hoc analiz



Şekil 8: Tüm gruplarda vücut kitle indeksine göre yapılan karşılaştırmada açlık insülin düzeyi için yapılan post-hoc analiz

Vücut kitle indeksi arttıkça HOMA-IR değerlerinin de arttığını gösterilmiştir. VKİ > 30 grubunda HOMA-IR düzeyleri, VKİ 25-30 ve VKİ < 25 gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksektir. Aynı şekilde, VKİ 25-30 grubundaki HOMA-IR düzeyleri de VKİ < 25 grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksektir. Bu durum, vücut

kitle indeksinin insülin direnci üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve VKİ arttıkça insülin direncinin de arttığını göstermektedir (Şekil 11).

Vücut kitle indeksi arttıkça açlık glukoz düzeylerinin de arttığını gösterilmiştir. VKİ > 30 grubunda açlık glukoz düzeyleri, VKİ < 25 ve VKİ 25-30 gruplarına göre anlamlı derecede daha yüksektir. Ayrıca, VKİ 25-30 grubundaki açlık glukoz düzeyleri de VKİ < 25 grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu durum, vücut kitle indeksinin açlık glukoz seviyeleri üzerinde önemli bir etkisi olduğunu ve VKİ arttıkça glukoz seviyelerinin de arttığını göstermektedir (Şekil 12).

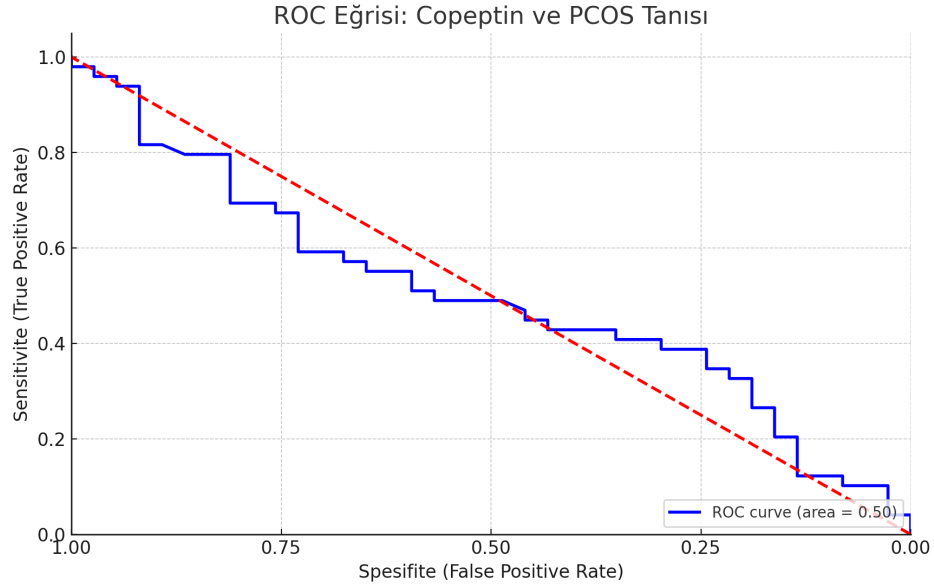
İnsülin direnci (HOMA-IR >2.5) olan bireylerin açlık insülin ve açlık glukoz düzeylerinin, insülin direnci olmayan bireylere (HOMA-IR <2.5) göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu görülmektedir. Ayrıca, 17-OH progesteron düzeyinde de anlamlı bir fark bulunmaktadır ve insülin direnci olan bireylerde daha yüksek seviyeler görülmektedir. Diğer parametreler (FSH, LH, E2, TSH, prolaktin, DHEAS ve kopeptin) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum, insülin direncinin özellikle açlık insülin, açlık glukoz ve 17-OH progesteron düzeylerini etkilediğini, ancak diğer hormonal ve biyokimyasal parametreler üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını göstermektedir (Tablo 9).

Tablo 9: Tüm gruplarda insulin direncine göre yapılan karşılaştırma

	HOMA-IR <2.5 n=50	HOMA-IR>2.5 n=36	p-değeri
Açlık insülin (mU/L)	7.6 [2.1, 11.8]	18.65 [10.9, 85.2]	<0.001
Açlık glukoz (mg/dL)	87.8 [57.1, 107.3]	92.65 [75.6, 131.0]	0.00067
FSH (mIU/mL)	6.1 [3.6, 15.6]	5.85 [0.3, 9.1]	0.26036
LH (mIU/mL)	6.7 [3.2, 21.0]	6.95[0.3, 32.7]	0.73606
E2 (pg/mL)	40.42 [13.85, 255.3]	40.35 [14.5, 216.8]	0.86102
TSH (uIU/mL)	1.98 [0.26, 6.45]	2.415 [0.531, 6.6]	0.23211
Prolaktin (µg/L)	19.6 [6.5, 39.1]	17.8 [8.2, 36.2]	0.54623
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.82 [0.31, 4.07]	1.0 [0.11, 3.11]	0.01743
DHEAS (UG/dl)	219.5 [56.4, 625.0]	254.0 [70.4, 644.0]	0.12338
Kopeptin (pg/mL)	103.533 [79.42, 1212.37]	95.38 [82.06, 701.48]	0.36030

Sürekli değişkenler median, min-maks olarak sunulmuştur.

ROC eğrisi ve AUC değeri (0.50), Kopeptin seviyelerinin PKOS tanısında herhangi bir ayırım gücüne sahip olmadığını göstermektedir. Bu, Kopeptin'in PKOS'u teşhis etmede etkili bir biyomarker olmadığını ve PKOS tanısında kullanılmasının anlamlı olmadığını gösterir. ROC eğrisinin rastgele tahmin çizgisi (kesikli çizgi) ile örtüşmesi, modelin performansının rastgele tahmin yapmaktan farksız olduğunu doğrular. Bu nedenle, Kopeptin seviyeleri ile PKOS tanısı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını söyleyebiliriz.



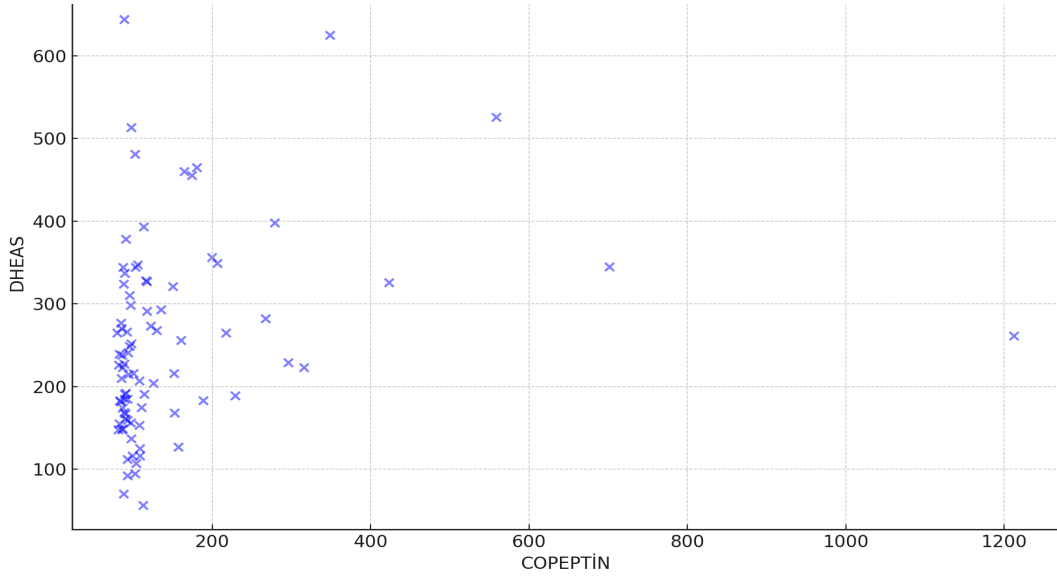
Şekil 13: Kopeptin'in PKOS tanısı için oluşturulan ROC eğrisi analizi

PKOS VE COPEPTİN	
AUC (%95 GA)	0.50
Kesim Noktası	117.09
Duyarlılık (Sensitivite)	0.39
Seçicilik (Spesifite)	0.76
Pozitif Prediktif Değer (PPD)	0.68
Negatif Prediktif Değer (NPD)	0.48

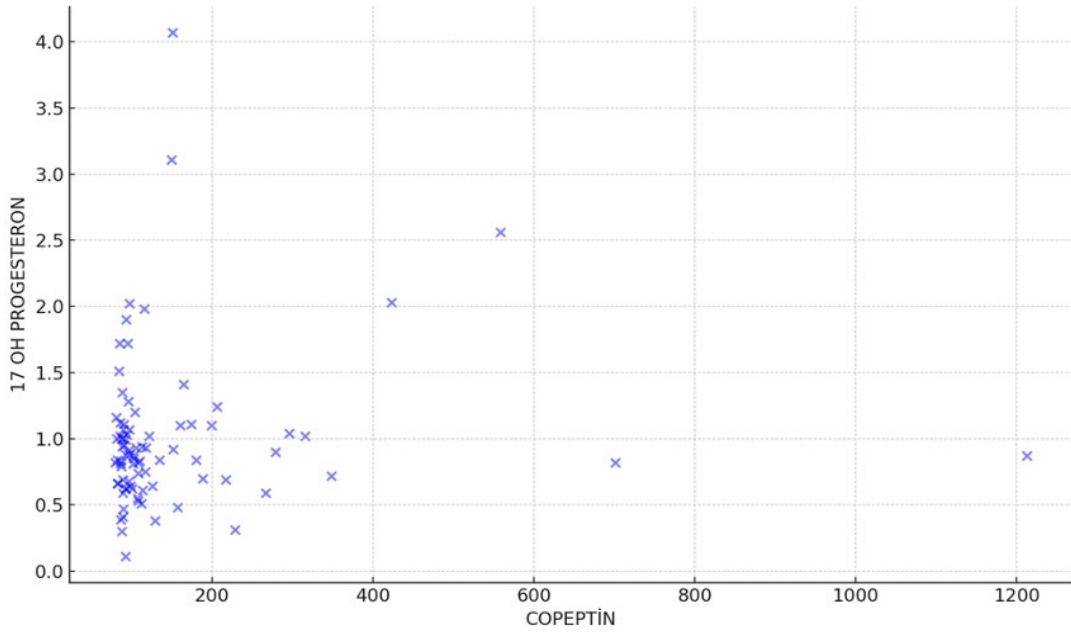
Tablo 10: ROC eğrisi analizine göre kopeptinin PKOS için kesim noktası, duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değeri

Kopeptin ve DHEAS arasında istatistiksel ($p = 0.0228$) olarak anlamlı, ancak zayıf bir pozitif korelasyon ($r = 0.245$) bulunmaktadır. Bu, Kopeptin seviyelerinin DHEAS seviyelerini bir miktar etkileyebileceğini, ancak bu etkinin büyük olmadığını göstermektedir (Şekil 14).

Kopeptin ve 17 OH Progesteron arasında istatistiksel ($p = 0.3366$) olarak anlamlı bir korelasyon ($r = 0.106$) bulunmamaktadır. Bu, Kopeptin seviyelerinin 17 OH Progesteron seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermektedir. Grafikte görülen veri noktalarının dağınık yapısı, bu iki parametre arasında belirgin bir ilişkinin olmadığını desteklemektedir (Şekil 15).



Şekil 14: Kopeptinin DHEAS ile yapılan korelasyon analizi



Şekil 15: Kopeptinin 17-OH Progesteron ile yapılan korelasyon analizi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanısı almış hastalarda serum kopeptin düzeylerinin insülin direnci ve obezite ile olan ilişkisi incelenmiştir. PKOS tanısı, ESHRE/ASRM (Rotterdam) kriterlerine göre konulmuştur (1). İnsülin direnci, HOMA-IR $\geq 2,5$ olarak değerlendirilmiştir (62). Araştırmaya 18-40 yaşları arasında ve vücut kitle indeksi (VKİ) 18,5-40 arasında olan kadınlar dahil edilmiştir. Çalışmada, 60 PKOS ve 30 PKOS olmayan hasta hedeflenmiş, ancak VKİ ve yaş kullandığı ilaçlar nedeniyle elenen hastalar sonucunda 49 PKOS'lu ve 37 PKOS'u olmayan kadın çalışmaya dahil edilmiştir. Her iki grupta da insülin direnci olan ve olmayan bireyler bulunmaktadır. PKOS olmayan grupta, insülin direnci olmayan ve obez olmayanlar sağlıklı kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca, insülin direnci olan fakat PKOS tanısı olmayan hastalar, insülin direnci olan PKOS'lu hastalarla karşılaştırılmak amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir.

PKOS olan ve olmayanlar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.002$). PKOS olmayanlarda ortalama yaş (31, min-maks: 20-40), PKOS grubuna göre (27, min-maks: 19-38) daha yüksektir. Serum kopeptin düzeyi ile yaş arasındaki korelasyonu inceleyen bilimsel çalışmalar, bu iki değişken arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Örneğin, "Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism" dergisinde yayımlanan bir çalışma, yaşın serum kopeptin düzeyleri üzerindeki etkisini incelemiştir. Bu çalışmada, yaşlı bireylerde serum kopeptin düzeylerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (63). Benzer şekilde, "Clinical Chemistry" dergisinde yayımlanan başka bir çalışma da yaşın serum kopeptin düzeyleri üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada, yaş ilerledikçe serum kopeptin düzeylerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (57). Bu çalışmalar, yaşın serum kopeptin düzeyleri üzerinde anlamlı bir korelasyona sahip olduğunu ortaya koymaktadır ve literatürde bu konuda daha fazla kanıt mevcuttur (57).

Polikistik over sendromunun etiyolojisi ve epidemiyolojisi çok faktörlü olup, kesin olarak belirlenememiştir. İnsülin direnci (İD) ve hiperinsülineminin, PKOS gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (64). PKOS'lu kadınlar, obeziteden bağımsız olarak, normal kadınlara kıyasla daha fazla hiperinsülinemi ve insülin direnci gösterirler (52).

Çalışmanın sonuçları, PKOS'lu kadınlarda serum kopeptin düzeylerinin PKOS olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermediğini ortaya koymaktadır ($p=0.979$). Ayrıca, insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında da kopeptin düzeylerinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p=0.360$).

Bu çalışmanın bulguları, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmektedir. Örneğin, Uslu ve ark. (2016) tarafından yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda serum kopeptin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (65). Benzer şekilde, Yılmaz ve ark. (2014) da PKOS'lu kadınlarda artmış kopeptin düzeylerini rapor etmişlerdir (66). Ancak, çalışmamızda bu ilişki gözlenmemiştir. Bu farklılıkların nedenleri arasında çalışma popülasyonlarının demografik ve klinik özellikleri, örneklem büyüklükleri ve kullanılan biyokimyasal analiz yöntemlerindeki farklılıklar yer alabilir. Literatürdeki bu çeşitlilik, PKOS ve kopeptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Ayrıca, bazı çalışmalar PKOS'lu kadınlarda artan kopeptin düzeylerinin, insülin direnci ve metabolik sendrom gibi durumlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir (67,68).

İnsülin direnci ile kopeptin düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar da çelişkili sonuçlar bildirmiştir. Örneğin, Gümüş ve ark. (2014), insülin direnci olan bireylerde kopeptin düzeylerinin arttığını rapor etmişlerdir (69). Aynı şekilde, Saleem ve ark. (2009) da serum kopeptin düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili olduğunu göstermişlerdir (70). Ancak, çalışmamızda böyle bir ilişki tespit edilememiştir. Bu durum, insülin direncinin patofizyolojisinde farklı mekanizmaların rol oynayabileceğini ve kopeptin düzeylerinin bu mekanizmalardan yalnızca birini yansıtabileceğini düşündürmektedir. İnsülin direncinin biyokimyasal belirteçleri arasında yer alan HOMA-IR indeksi ve kopeptin düzeyleri arasındaki bu farklılıklar, insülin direncinin daha kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Obezitenin kopeptin düzeyleri üzerindeki etkisi literatürde geniş bir şekilde tartışılmıştır. Birçok çalışma, obez bireylerde kopeptin düzeylerinin arttığını göstermiştir (59). Örneğin, Enhörning ve ark. (2011), obez bireylerde artmış kopeptin düzeylerinin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (71).

Ancak, alışmamızda PKOS'lu ve PKOS olmayan gruplar arasında kopeptin düzeylerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu bulgu, obezitenin kopeptin düzeyleri üzerindeki etkisinin PKOS varlığından bağımsız olabileceğini ve diğer faktörlerin de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Obezitenin PKOS ile ilişkisi karmaşık ve multifaktöriyel olup, bu durum kopeptin düzeylerinin değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır.

Bu çalışmanın bulguları, PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve obezite değerlendirilmesinde serum kopeptin düzeylerinin tek başına yeterli bir biyomarker olmayabileceğini düşündürmektedir. PKOS tanısı ve yönetiminde kullanılan mevcut biyomarkerların yanı sıra, kopeptin düzeylerinin değerlendirilmesi ek bir fayda sağlayabilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Kopeptin düzeylerinin PKOS, insülin direnci ve obezite ile ilişkisini anlamak için daha kapsamlı ve uzun dönemli çalışmalara gereksinim duyulmaktadır. Ayrıca, kopeptin düzeylerinin farklı biyokimyasal ve klinik parametrelerle olan ilişkisi de daha ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Gelecekteki alışmalar, daha büyük örneklem grupları ile yapılmalı ve kopeptin düzeylerinin PKOS patofizyolojisindeki rolünü daha ayrıntılı bir şekilde incelemelidir. Ayrıca, insülin direnci ve obezitenin kopeptin düzeyleri üzerindeki etkilerini anlamak için longitudinal çalışmalar yapılması faydalı olacaktır. Bu tür çalışmalar, kopeptin düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda kardiyometabolik risklerin değerlendirilmesinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabilirliğini daha iyi anlamamıza yardımcı olabilir. Aynı zamanda, farklı coğrafi ve etnik gruplarda yapılan çalışmalar da sonuçların genellenebilirliğini artıracaktır. Bununla birlikte, hormonal ve metabolik dengenin kopeptin düzeylerine olan etkilerini anlamak için daha fazla biyokimyasal ve moleküler düzeyde çalışmalar yapılmalıdır (72).

6. SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız PKOS'lu kadınlarda serum kopeptin düzeyleri ile insülin direnci ve obezite arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu bulgu, literatürdeki bazı çalışmalarla çelişmekte olup, bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır. PKOS'lu kadınların değerlendirilmesinde kopeptin düzeylerinin rolü daha iyi anlaşılmalı ve klinik uygulamalarda daha etkin bir şekilde kullanılmalıdır. Bu bağlamda ileriye dönük çalışmalar daha büyük ve çeşitli popülasyonlar üzerinde yapılmalı; kopeptin düzeylerinin PKOS, insülin direnci ve obezite ile ilişkisini daha derinlemesine araştırmalıdır. Ayrıca, kopeptin düzeylerinin diğer biyomarkerlar ve klinik parametrelerle olan ilişkisi daha kapsamlı olarak değerlendirilmelidir.

7. KAYNAKÇA

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41.
2. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jan;40(1):1-8.
3. Vallisneri A, 1721. Cited in Insler V, Lunesfeld B. Polycystic ovarian disease: A challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol*. 1990;4:51-69.
4. Chereau, Achilles. *Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries*. Paris: Fortin, Masson & Cie; 1844.
5. Rokitansky C. *A Manual of Pathological Anatomy – Vol II*. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855, 246.
6. Tait L. Removal of normal ovaries. *Br Med J*. 1879;813:284.
7. Von Kahlden C. Über die kleincystische Degeneration der Ovarien und ihre Beziehungen zu den sogenannten Hydrops follicul. In: Ziegler E, ed. *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie*. Jena, Germany: Verlag von Gustav Fischer; 1902:1–102.
8. McGlenn JA. The end results of resection of the ovaries for microcystic disease. *Am J Obstet Dis Women Child*. 1916;73:435–439.
9. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181–191.
10. Stein IF, Cohen MR, Elson RE. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am J Obstet Gynecol*. 1948;58:267–273.
11. Greenblatt RB. Chemical induction of ovulation. *Fertil Steril*. 1961; 12:402–404.
12. Kovacs GT, Pepperell RJ, Evans JH. Induction of ovulation with human pituitary gonadotrophin (HPG): the Australian experience. *Austral NZ J Med*. 1989;29:315–318.
13. Wang CF, Gemzell C. The use of human gonadotrophins for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1980;33:479–486.
14. Forgue E, Massabuau G. L'ovarie a petits kystes (cont.). *Rev Gynecol Chirurg Abdom*. 1910;14:209–284.
15. Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970;30:435–442.
16. Hill HT. Ovaries secrete male hormones: I. Restoration of the castrate type seminal vesicle and prostate gland to normal by grafts of ovaries in mice. *Endocrinology*. 1937;21:495–502.
17. Plate WP. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1951;8:17–32.
18. McArthur JW, Ingersoll FW, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with disease of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab*. 1958;18:1202–1215.

19. Axelrod LR, Goldzieher JW. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:431–440.
20. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;57:1320–1329.
21. Jones GE, Howard JE, Langford H. The use of cortisone in follicular phase disturbances. *Fertil Steril.* 1953;4:49–62.
22. Netter MA, Lambert A. Therapeutique medicale de l’ovarite sclerokystique. *C R Soc Fr Gynecol.* 1954;24:78–81.
23. Dignam WJ, Pion RJ, Lamb EJ, Simmer HH. Plasma androgens in women. II Patients with polycystic ovaries and hirsutism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1964;45:254–271.
24. Franks S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defense of Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;3:786–789.
25. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised consensus on diagnostic criteria and longterm health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41–47.
26. Teede HJ. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome*. *J Clin Endocrinol.* 2023;108(10).
27. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, vd. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod.* 18 Mart 2021;36(4):1108-19.
28. Dong J, Rees DA. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Med. Ekim* 2023;2(1):e000548.
29. Legro, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 14956-14960.
30. Chen, Z. J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., ... & Zhao, J. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature Genetics*, 43(1), 55-59.
31. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., ... & Witchel, S. F. (2006). Positions statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91(11), 4237-4245.
32. Dunaif, A. (1997). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Reviews*, 18(6), 774-800.
33. Ehrmann, D. A. (2005). Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*, 352(12), 1223-1236.

34. Ciaraldi, T. P., El-Roeiy, A., Madar, Z., Reichart, D., Olefsky, J. M., & Yen, S. S. (1992). Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 75(2), 577-583.
35. González, F., Sia, C. L., Shepard, M. K., Rote, N. S., & Minium, J. (2012). The altered mononuclear cell migration and adhesion in polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3295-3303.
36. Panidis, D., Farmakiotis, D., Rousso, D., Kourtis, A., Katsikis, I., & Krassas, G. (2003). Plasma visfatin levels in normal weight women with polycystic ovary.
37. Reaven, G. M. (1988). Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37(12), 1595-1607.
38. Saltiel, A. R., & Kahn, C. R. (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 799-806.
39. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 259(5091), 87-91.
40. Lillioja, S., Mott, D. M., Howard, B. V., Bennett, P. H., Yki-Järvinen, H., Freymond, D., ... & Bogardus, C. (1988). Impaired glucose tolerance as a disorder of insulin action: longitudinal and cross-sectional studies in Pima Indians. *New England Journal of Medicine*, 318(19), 1217-1225.
41. Després, J. P. (2001). Health consequences of visceral obesity. *Annals of Medicine*, 33(8), 534-541.
42. Holloszy, J. O. (2005). Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *Journal of Applied Physiology*, 99(1), 338-343.
43. Boden, G. (1997). Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes*, 46(1), 3-10.
44. Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.
45. Alberti, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2006). Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabetic Medicine*, 23(5), 469-480.
46. Matthews, D.R., et al. (1985). "Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man". *Diabetologia*.
47. American Diabetes Association. "Use and Abuse of HOMA Modeling". *Diabetes Care*.
48. BMC Endocrine Disorders. "Are HOMA-IR and HOMA-B Good Predictors for Diabetes and Pre-Diabetes Subtypes?"
49. MDCalc. "HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)".
50. Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N., & Taylor, H. L. (1972). Indices of relative weight and obesity. *Journal of Chronic Diseases*, 25(6-7), 329-343.
51. WHO. (2000). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series, 894, i–xii, 1–253.

52. Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J., Laumas, V., Dobrjansky, A. (1989). "Characterization of Groups of Hyperandrogenic Women with Acanthosis Nigricans, Impaired Glucose Tolerance, and/or Hyperinsulinemia". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
53. Diamanti-Kandarakis, E., Kandarakis, H., Legro, R.S. (2006). "The Role of Genes and Environment in the Etiology of PCOS". *Endocrine*.
54. 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 Medicine*.
55. Legro, R.S., Arslanian, S.A., Ehrmann, D.A., Hoeger, K.M., Murad, M.H., Pasquali, R., Welt, C.K. (2013). "Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline". *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
56. Pasquali, R., Gambineri, A., Pagotto, U. (2006). "The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome". *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.
57. Morgenthaler, N.G., Struck, J., Jochberger, S., Dünser, M.W. (2006). "Copeptin: clinical use of a new biomarker." *Trends in Endocrinology & Metabolism*.
58. Omland, T., Ueland, T., Jansson, A.M., Persson, A., Karlsson, T., Smith, C., Hartford, M., Knudsen, E.C., Wikstrand, J., Caidahl, K. (2014). "Circulating copeptin predicts mortality and cardiovascular events in patients with atherosclerosis." *Journal of the American College of Cardiology*.
59. Enhörning, S., Struck, J., Wirfält, E., Hedblad, B., Morgenthaler, N.G., Melander, O. (2013). "Plasma copeptin, a unifying factor behind the metabolic syndrome." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
60. Zhang, J., Han, C., Zhang, X., Luo, X., Huang, H. (2013). "Serum copeptin levels are associated with obesity and the metabolic syndrome in adults." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
61. Tuten, A., Hatirnaz, S., Acikgoz, A.S., Oncul, M., Yildiz, S., Akkaya, H. (2014). "Plasma copeptin levels in patients with polycystic ovary syndrome." *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.
62. Mohan BS. Mathematical indices of insulin resistance and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Obstet Gynecol India* 2005;55:159–62.
63. Jensen, J. et al. (2013). "Age-related differences in copeptin levels in healthy subjects and patients with diabetes mellitus type 2." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 98(4), 1590-1595.
64. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* 2012; 33:981.
65. Uslu, N., Tükün, A., Soylemez, F., Ozdemir, O., & Şahin, G. (2016). Polycystic ovary syndrome and copeptin: Is there a relationship?. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(5), BC01-BC04.

66. Yilmaz, M., Bukan, N., Karakoc, A., et al. (2014). Copeptin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 170(3), 403-409.
67. Topaloglu, A. K., Akin, L., & Berberoglu, M. (2015). The role of copeptin in the diagnosis and follow-up of polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts*, 37, EP1507.
68. Karaca, Z., Tanriverdi, F., & Unluhizarci, K. (2013). Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome: the role of copeptin. *Endocrine Abstracts*, 32, P775.
69. Gümüş, H., Gelisgen, R., Çiğremiş, Y., Aydin, S., & Kuloglu, T. (2014). Serum copeptin levels in patients with metabolic syndrome. *Clinical Biochemistry*, 47(18), 202-204.
70. Saleem, U., Mosley, T. H., Kullo, I. J. (2009). Serum copeptin: a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(7), 2558-2564.
71. Enhörning, S., Hedblad, B., Nilsson, P. M., et al. (2011). Copeptin is an independent predictor of diabetic heart disease and renal dysfunction. *American Journal of Hypertension*, 24(5), 526-532.
72. Gazioglu, N., & Olmez, G. (2016). The relationship between copeptin levels and polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Endocrine Abstracts*, 44, EP1064.