

**TC
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM ANABİLİM DALI**

**OBEZ OLAN VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU KADINLARDA D-VİTAMİNİ, ADİPONEKTİN
VE LEPTİN'İN İNSÜLİN REZİSTANSI ÜZERİNE OLAN
ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Cengiz YEŞİLBAŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. C.Tamer EREL

İSTANBUL, 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ilgisini eksik etmeyen, derin tecrübeleriyle yol gösteren Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Velittin Yedigöz'e,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, engin bilgi ve becerileriyle cerrahi vizyonumu genişleten, yanlarında çalışmaktan onur duyduğum değerli tez hocam Prof. Dr. C. Tamer Erel'e, Prof.Dr.Dildar Konukoğlu'na, Prof.Dr.İ.Fahri Öçer'e ve Uzm. Dr. M. Öncül'e,

İnsani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Rıza Madazlı, Prof. Dr Engin Oral, Prof. Dr. Haluk Işıloğlu, Prof. Dr. İsmail Çepni ve diğer tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimimin her basamağında büyük emeği olan değerli ağabeyim Prof.Dr. Altay Gezer'e,

Asistanlık eğitimim süresince büyük yardımlarını gördüğüm, meslek hayatım boyunca desteklerini hissedeceğim değerli uzmanlarım Uzm. Dr. Abdullah TÜTEN, Uzm. Dr. A. Serdar Açıkgöz ve Uzm. Dr. M. Aytaç Yüksel'e,

Dört yıl boyunca aynı çalışma ortamını paylaştığım, ilgi ve dostluklarını her zaman hissettiğim tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize,

Tüm hayatımda olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de yanımda olan aileme ve

Bu yolda beraber yürüdüğüm sevgili eşim Gülcan'a,

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
ÖZET	v
ABSTRACT	viii
KISALTMALAR	x
BÖLÜM 1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU	4
2.1.1. Tanım ve tarihçe	4
2.1.2. PKOS'un patofizyolojisi	8
2.1.2.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon	8
2.1.2.2. İntraovarian faktörler	9
2.1.2.3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi	10
2.1.2.4. Abartılı adrenarş	13
2.1.2.5. Genetik faktörler	14
2.1.2.6. Obezite	14
2.1.2.7. Anormal granüloza hücreleri	14
2.1.2.8. Enzimatik defektler	15
2.1.3. Prevalans	15
2.1.4. PKOS patolojisi	16
2.1.5. PKOS'un klinik değerlendirilmesi	16
2.1.5.1. Polikistik overlerin ultrasonografik tanı kriterleri	17
2.1.5.2. Klinik hiperandrojenizm	18
2.1.5.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm	21
2.1.5.4. Menstruel düzensizlik	21
2.1.5.5. İnsülin rezistansı	22
2.1.5.5.1. İnsülin rezistansı ve insülin sensitivitesinin değerlendirilmesi	25
2.1.6. PKOS'ta uzun dönem sağlık riskleri	28
2.1.6.1. Glukoz intoleransı ve tip 2 diabet	28
2.1.6.2. Kardiyovasküler hastalık	28
2.1.6.3. Kanser	28
2.1.6.4. Gebelik komplikasyonları	29
2.2. LEPTİN	29
2.3. ADİPONEKTİN	32

2.4. D VİTAMİNİ	34
2.4.1. Tanım ve önemi	34
2.4.2. D vitamini sentez ve metabolizması	35
2.4.3. D vitamini fizyolojisi	38
2.4.4. D Vitamini üretimini etkileyen faktörler	39
2.4.5. D vitamini ihtiyaçları	41
2.4.6. D Vitamini fonksiyonları	43
2.4.6.1. Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları	43
2.4.6.2. Kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları	43
2.4.6.2.1. Diyabet	44
2.4.6.2.2. Kanser	45
2.4.6.2.3. İnfeksiyon hastalıkları	45
2.4.6.2.4. Beyin gelişimi	45
2.4.6.2.5. Kalp hastalıkları	46
2.4.6.2.6. Transplantasyon	46
2.4.6.2.7. Kronik böbrek hastalığı	46
2.4.6.2.8. Psöriazis	47
2.4.6.2.9. Raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi	47
2.4.6.2.10. İmmün fonksiyonları ve otoimmün hastalıklar	47
2.4.6.2.11. Hashimoto tiroiditi	49
BÖLÜM 3. MATERYAL-METOD	50
BÖLÜM 4. SONUÇLAR	55
BÖLÜM 5. TARTIŞMA	78
KAYNAKLAR	85

OBEZ OLAN VE OBEZ OLMAYAN POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA D-VİTAMİNİ, ADİPONEKTİN VE LEPTİN'İN İNSÜLİN REZİSTANSI ÜZERİNE OLAN ETKİSİ

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, polikistik over sendromunda oluşan insülin rezistansının etiyopatogenezinde, D-vitamini, adiponektin ve leptinin ne derece etkili olduğunu tespit etmektir.

MATERYAL VE METOD: Prospektif karşılaştırmalı olarak uygulanan çalışmamıza 18-35 yaş arası, 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı alan 40 adet kadın ve 40 adet normal sağlıklı kadın dahil edildi. Tüm olguların ayrıntılı anamnezleri alındı. Tüm olguların kilosu, boyu, vücut kitle indeksi (VKİ), bel/kalça oranlarına bakılarak Ferriman Gallwey skorlaması yapıldı. Toplam skor ≥ 8 saptananlar hirsutik olarak değerlendirildi. menstruasyonun 3-4. günleri tüm hasta ve kontrollerin FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, serbest T3 ve T4, serbest testosteron, total testosteron, DHEA-SO₄, kortizol, parathormon, 17-alfa hidrokspirogesteron, 1. 4 delta androstenodion, açlık insülin, açlık glikoz, HbA_{1c}, c-peptid, AMH ve CRP düzeylerine bakıldı. 25(OH)D vitamini, alınan 5 cc'lik serumdan aynı gün çalışılırken, adiponektin ve leptin ise tüm hastaların serumları toplandıktan sonra -20 derecede saklanan serumlardan çalışıldı. Her iki grup arasındaki tüm veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak istatistiksel analiz yapıldı.

BULGULAR: Obez olan ve olmayan PKOS kadınlar ile obez olan ve olmayan kontrol grubundaki kadınlar D vitamini, adiponektin ve leptin değerleri açısından karşılaştırıldı. D

vitamini değerlerinin obez olan PKOS olgularında, hem obez olan hem de obez olmayan kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p:0.027 ve p:0.006). Obez olmayan PKOS olgularında da, hem obez olan hem de obez olmayan kontrol olgularına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p:0.047 ve p:0.012). Adiponektin değerlerinde ise dört grup arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Leptin değerlerinin obez olgularda obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde daha yüksek olduğu gözlendi (Grup 1-2 p: 0.005, Grup 1-4 p: 0.002). İnsülin ve HOMA-IR değerleri, obez PKOS grubunda obez olan ve olmayan kontrol olgularına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu (p<0.05, istatistiksel anlamlılık, grup ^a2, grup ^b3, grup ^c4). D vitamini ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (r: 0.258, p: 0.021). İnsülin, HOMA-IR ve leptin düzeyleri ile D vitamini arasında negatif yönde anlamlı korelasyon görüldü. Leptin ile kilo, BMİ, bel/kalça oranı, AMH, insülin ve HOMA-IR arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken, leptin ve D vitamini arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (r: -0.25, p: 0.028). Hastaların yaşı ile adiponektin arasında negatif bir korelasyon bulunurken, FGS ile pozitif korelasyon olduğu görüldü. Tüm olguları serum D vitamini düzeylerine göre 3 gruba ayrıldığında (D vitamini<10 ng/ml, D-Vitamini 10-20 ng/ml, D-vitamini>20 ng/ml) karŐılaŐtırılan HOMA-IR ve insülin değerlerinin D-vitamini seviyesi <10 ng/ml ve 10-20 ng/ml olan gruplarda, D vitamini seviyesi >20 ng/ml olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yüksek olduğu görüldü (p<0.05, istatistiksel anlamlılık, D vitamini (ng/ml) : <10, 10-20^a, >20^b).

SONUÇ: Elde edilen sonuçlara göre, D vitamini eksikliğinin hem PKOS'un hem de PKOS'da oluşan insülin rezistansının etiyopatogenezinde önemli bir rolü olabileceğini söyleyebiliriz. Leptin hormonu ise PKOS'dan ziyade daha çok obezite ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Adiponektin PKOS'da anlamlı derecede yüksek ama insülin rezistansı ile

herhangi bir ilişkisini saptamamamız, PKOS etiyolojisinde insülin rezistansından farklı bir mekanizma ile etiyopatogeneizde rol aldığını bize düşündürmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER: Polikistik over sendromu, D vitamini, Adiponektin, Leptin, İnsülin rezistansı

THE EFFECT OF VITAMIN D, ADIPONECTIN AND LEPTIN ON INSULIN RESISTANCE IN OBESE AND NON-OBESE LADIES WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to establish the impact of vitamin D, adiponectin and leptin on the etiopathogenesis of the insulin resistance in polycystic ovary syndrome.

MATERIAL AND METHOD: 40 healthy individuals as control group and 40 patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) who are 18-35 years old were included in our prospective comparative study. PCOS was defined according to the 2003 Rotterdam criteria. Detailed medical histories were recalled from all of the cases and Ferriman Gallwey Score has been done while the weight, height, body mass index (BMI) and waist/hip ratio of the patients were recorded. Total score of ≥ 8 was considered as hirsutism. Serum FSH, LH, E2, prolactin, TSH, free T3 and T4, free testosterone, total testosterone, DHEASO₄, cortisol, parathormone, 17-alfa hidroksiprogesterone, 1.4 delta androstenodione, fasting serum insulin, fasting glucose, HbA_{1c}, c-peptid, AMH and CRP levels of the all patients and controls were measured on the 3rd or 4th day of menstrual cycle. While serum 25(OH) Vitamin D levels were measured on the same day 5cc serum samples were taken, serum adiponectin and leptin levels were measured after the entire samples were collected and hidden at -20°C. The data of the both groups were statistically analyzed with SPSS 17.0(Statistical Package for Social Sciences) program.

FINDINGS: Obese and non obese PCOS groups were compared with obese and non obese control groups for serum vitamin D, adiponectin and leptin levels. Serum vitamin D levels was determined significantly lower in obese PCOS patients than obese and non obese controls (p:0.027 ve p:0.006). Moreover, the levels were also sinificantly lower at non obese PCOS

patients comparing to obese and non obese control cases (p:0.047 ve p:0.012), serum adiponectin levels were non significant between all four groups. It was shown that serum leptin levels in obese individuals were significantly higher than the non obese counterparts (Group 1-2 p: 0.005, Group 1-4 p: 0.002). Serum insulin levels and HOMA-IR values were stated significantly higher in obese PCOS group than the obese and non obese controls (p<0.05, statistically significant, group ^a2, group ^b3, group ^c4). There is a positive correlation between serum vitamin D levels and age (r: 0.258, p: 0.021). A significant negative correlation between serum insulin levels, HOMA-IR, serum vitamin D, leptin levels has been determined. Serum leptin levels was positively associated with weight, BMI, waist hip ratio, serum AMH, insulin levels and HOMA-IR value, where as there is a significant negative correlation between serum vitamin D and leptin levels (r: -0.25, p: 0.028). A negative correlation has been found between age and serum adiponectin levels, while age is positively correlated with FGS. When all cases were divided into 3 groups according to serum vitamin D levels (Vitamin D<10 ng/ml, Vitamin D 10-20 ng/ml, Vitamin D >20 ng/ml), HOMA-IR and serum insulin levels were significantly higher in groups with serum vitamin D level <10 ng/ml and 10-20 ng/ml, than the group with vitamin D level>20 ng/ml (p<0.05, statistically significant, Vitamin D (ng/ml) : <10, 10-20^a, >20^b).

CONCLUSION: According to our findings, we may say that the deficiency of vitamin D may have an important role at the etiopathogenesis of both PCOS and insulin resistance. Serum leptin level seems to be associated more likely with obesity rather than PCOS. Although serum adiponectin levels are higher in patients with PCOS, we have not determined its relationship with insulin resistance. Adiponectin is thought to have a different mechanism in PCOS etiology other than insulin resistance.

KEY WORDS: Polycystic Ovary Syndrome, Vitamin D, Adiponectin, Leptin, Insulin Resistance

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ:

1,25(OH)2D: 1,25 Dihidroksi D vitamini, Kalsitriol

25(OH)D2: D2 Vitamini-Ergokalsiferol

25(OH)D3: D3 Vitamini-Kolekalsiferol

7DHC: 7-Dehidroksikolesterol

17OH P: 17 Hidroksi Progesteron

25(OH)D: 25 Hidroksi D vitamini, Kalsidiol

7DHC: 7 Dehidrokolesterol

A: Androstenodion

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AIRE 1: Otoimmün regülatör gen 1

AKŞ: Açlık kan şekeri

APACED: Otoimmün poliendokrinopati-kandidiazis-ektodermal distrofi

ATP: Adenozin tri fosfat

BMI: Body Mass Index – (Vücut kütle indeksi)

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CETP: Kolesterol ester transfer protein

CTLA- 4: Sitotoksik T lenfosit antijen- 4

DBP: D vitamini bağlayıcı protein

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEA-SO4: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DIT: Diiyodotirozin

E1: Östron

E2: Östradiol

EGF: Epidermal Growth Faktör

FGS: Ferimann Galloway Skoru

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GDF-9: Growth Differansiyasyon Faktör-9

GH: Büyüme Hormonu

GM-CSF: Granülosit makrofaj koloni stimulan faktör

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

GTP: Guanozin tri fosfat

GZA: Güneş zirve açısı

HDL: High Density Lipoprotein – (Yüksek dansiteli lipoprotein)

HLA: Human Lökosit Antijen- (İnsan Lökosit Antijeni)

HMG- Co A: Hidroksimetilglutaril koenzim A

HOMA-IR: Homeostasis model assesment

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1

IGF-1: İnsulin Benzeri Büyüme Faktörü-1

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

IL: İnterlökin

INF- γ : İnterferon gama

IUGG: İntrauterin Gelişme Geriliği

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Low Density Lipoprotein – (Düşük dansiteli lipoprotein)

LH: Luteinleştirici Hormon

MHC: Major histokompatibilite kompleksi

MIT: Monoiyodotirozin

MTHFR: Metilen Tetrafolat Redüktaz

NIDDM: İnsüline bağımlı olmayan Diabetes Mellitus

NPY: Nöropeptid Y

ODGF: Oocyte Derived Growth Faktör

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI -1: Plazminojen aktivatör inhibitör -1

PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

PKO: Polikistik Over

PKOS: Polikistik Over Sendromu

PTH: Paratiroid hormon

PTHrP: Paratiroid hormon ile ilişkili peptid

RANK: Reseptör aktivatör nükleer faktör Kb

SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin

SYA: serbest yağ asitleri

T: Testosteron

T3: Triiodotironin

T4: Tiroksin

Tg: Tiroglobulin

TG: Trigliserid

TGF- beta: Transforming Growth Faktör-beta

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

TPO: Tiroid peroksidaz

TRH: Tirotropin releasing hormon- (Tirotropin salgılatıcı hormon)

TSH: Tiroid Stimulan Hormon

USG: Ultrasonografi

UV: Mor ötesi ışınlar

VCAM-1: Vascular cell adhesion molecule-1

VDR: Vitamin D reseptörü

VDRFok-1: Vitamin D reseptörü fok-1 geni

VDYE: Vitamin D yanıt elemanı

VLDL: Very Low Density Lipoprotein – (Çok düşük dansiteli lipoprotein)

WHR: Waist-hip ratio – (Bel/ kalça oranı)

1- GİRİŞ VE AMAÇ:

PKOS, etyolojisi tam olarak aydınlatılmamış bir sendromdur. PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda görülme prevalansındaki yükseklik nedeniyle (% 6-7) jinekologların ve endokrinologların ilgisini çekmektedir (1). Bu sendromun, primer bir ovaryan fonksiyonel bozukluk olduğu kabul edilmiş ve bu hastalık tablosunu oluşturan neden veya nedenler konusunda, bir çok mekanizma ve teori öne sürülmüştür. Bu teoriler; hipotalamus –hipofiz – over aksının normal ilişki ve işleyişinin bozulması, over içi büyüme faktörlerinde değişiklik ve bozukluklar ve insülin rezistansı şeklinde sıralanabilir. Aynı zamanda, aynı aile bireylerinde PKOS prevalansının yüksek olması genetik nedenleri de düşündürmektedir. Ancak, sayılan bu nedenlerin PKOS oluşumuna nasıl yol açtığı henüz bilinmemektedir. PKOS; anovulasyon, amenore, oligomenore, menstrüel düzensizlikler, disfonksiyonel uterin kanama ve hirsutizm gibi birçok klinik bulgusu olan bir sağlık problemidir. Daha ciddi uzun dönemli riskleri ise, infertilite, endometriyal hiperplazi, endometriyum kanseri, dislipidemi, koroner arter hastalığı ve meme kanseri gelişme riskidir. Günümüzde, PKOS’nda hiperinsülineminin, hiperandrojenizm kardiyovasküler hastalıklar ve insüline bağımlı olmayan diyabet gelişimi riskine olan katkısı üzerinde durulmakta ve bu konuda çeşitli çalışmalar yürütülmektedir (2). PKOS infertiliteye neden olabileceği gibi, PKOS’lu kadınların gebelikleri sırasında erken gebelik kaybı, gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskinde de artış mevcuttur (3).

PKOS'un patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS, bir kaç sistemin bozuk çalışmasının etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöryel bir hastalık olarak düşünülebilir. PKOS patofizyolojisindeki teorilerden günümüzde en gözde olanı insülin rezistansıdır. Bu konuda yapılan moleküler ve klinik çalışmalar sayesinde büyük ilerleme kaydedilmiştir. Ancak halen aydınlatılmamış bazı noktalar bulunmaktadır. PKOS’un patofizyolojinde altta yatan ana sebebin insülin rezistansı

olduğu kabul edilebilir. Fakat bu insülin rezistansının nedeni bilinmemektedir. İnsülin rezistansının her olguda gösterilememesi de PKOS patofizyolojisini aydınlatmada yetersizliğe yol açmaktadır. PKOS prevalansı oldukça yüksek olup, bu teoriye göre insülin rezistansı prevalansının da yüksek olması beklenmektedir. Bu konuda ekonomik nedenler gözeticiler, bütün olguların mı, yoksa belirli bir fenotipe sahip olan olguların mı taranması gerektiği tartışmalıdır. PKOS'ta koruyucu bir tedavi uygulanmasının, rutin klinik programa girmesi ise, diğer bir tartışma konusudur.

PKOS patogeneğinde insülin rezistansı ve hiperinsülinizm bu kadar kritik bir role sahipken, insülin rezistansı PKOS'lu hastaların yalnızca %30-60'ında saptanabilmektedir (4). Tersine, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi olan her olguda PKOS olmamaktadır (4). PKOS'lu olguların hepsinde insülin rezistansı ve hiperinsülinizmin gösterilememesi, insülin rezistansının PKOS oluşumundaki tek etken olmaması veya aslında var olan insülin rezistansının saptanamaması olabilir. Bu durum, teorik olarak, hem insülin rezistansına neden olan, hem de kompensatuar hiperinsülinizm olmasını engelleyen bir neden veya nedenlerle açıklanabilir. Aynı neden, insülinin hem sentez aşamasında hem de etki aşamasında rol oynuyor olabilir. PKOS'lu kadınlarda Tip II DM ve KVH risk artışının, insülin rezistansı, hiperandrojenemi ve dislipidemiye bağlı olduğu düşünölmektedir (5). Bir toplumda, İKH için bilinen risk faktörleri; genetik nedenler, hipertansiyon, sigara, diyabet, sedanter yaşam, obezite, dislipidemi olarak sıralanabilir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda serum D-vitaminin düzeyi ile PKOS arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmaktadır (6). Serum D-vitami seviyesi PKOS'lu hastalarında sebebi tam açıklanamamakla birlikte düşük olduğu iddia edilmiştir (6). Bu durumun obez olanlarda daha da düşük bulunması nedeniyle insülin rezistansı üzerine bir etkisi olduğu şüphesini ortaya konmasına rağmen, tam olarak mekanizma henüz anlaşılamamıştır. Düşük serum vitamin-D düzeyi, yüksek serum adiponektin ve leptin düzeyleri PKOS hastalarında

foliküler apoptozis mekanizmasında etkili olduğu görüşü son yapılan bazı çalışmalarda mevcut olsa da henüz net bir sonuç ortada yoktur (6). Vücut yağ dokusu artıkça ve yaşlandıkça serum vitamin-D düzeylerinin düştüğü görüşü son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda mevcuttur. Ayrıca D-vitaminin pankreas β hücrelerinin fonksiyonlarının iyileşmesinde ve insülin salgılanmasında da etkili olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (6). Vitamin D'nin PKOS gelişimini gen transkripsiyonu aracılığı ile etkilediği düşünülmektedir (6). Vitamin D eksikliğinin PKOS'lu kadınlardaki yüksek prevalansı, obezite ile ilişkili olabilir (6). Çünkü Vitamin D yağda çözünen bir vitamin olup, obezitede daha yüksek bir kısmı yağ dokuda sekestre olduğu için biyoyararlanımı azalır. Ayrıca obez hastalar dışarıda daha az zaman geçirdikleri için güneş ışığına maruziyetleri daha az olmaktadır. Bu da ciltte yetersiz vitamin D sentezine neden olabilir. Vitamin D, nükleer VDR aracılığı ile gen transkripsiyonunu regüle eder. VDR'ler iskelet sistemi, paratiroid bezler ve over gibi çeşitli dokulara dağılmıştır. PKOS patogenezinde, VDR'lerin (TaqI, BsmI, FokI, ApaI and Cdx2polimorfizmleri) serum LH ve SHBG seviyeleri üzerine olan etkileri ile serum T, insülin seviyesi ve insülin rezistansı arasında bir ilişki olabilir (6). Kombine vitamin D eksikliği ve diyetteki kalsiyum yetersizliği PKOS ile ilişkili menstrüel anormalliklerden büyük oranda sorumlu olabilir (6). VDR overdeki östrojen üretiminde önemli rol oynar. Vitamin D, aromataz gen ekspresyonunun direk regülasyonu aracılığıyla ve ekstrasellüler kalsiyum homeostazını sağlayarak östrojen biyosentezini düzenler (6).

Son yıllarda yapılan çalışmalar PKOS'nda leptin seviyeleri arttığını göstermiştir (7). Bu durum bozuk glukoz toleransı ve obezite ile bağlantılı olabilir (7). Serum leptin seviyesi ve insülin rezistansının, hormonal ve klinik belirtileri arasında anlamlı bir ilişki vardır (8). Hiperleptinemi, leptin rezistansına bağlı olabilir ve PKOS'nun karakteristiği olabilir (8). Diğer taraftan PKOS'lu insülin rezistansı olan kadınlarda serum adiponektin seviyesi PKOS'lu insülin rezistansı olmayan kadınlara kıyasla daha düşük ve adiponektin seviyeleri ile

insülin rezistansı arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (9). Adipositokinler PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı gelişiminde rol oynayabilir.(9)

Tüm bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı, PKOS'nda oluşan insülin rezistansının etiopatogenezinde D-vitamini, adiponektin ve leptinin ne derece etkili olduğunu tespit etmektir.

2- GENEL BİLGİLER:

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU:

2.1.1.Tanım ve tarihçe:

PKOS, ilk olarak 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L.Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük, polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tanımlanmıştır (10,11). Stein ve Leventhal, kronik anovulasyonun % 80 nedeni olarak gösterilen bu sendromlu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdir. Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958'de, bu tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak idrar LH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlardır (12). Sonraki yıllarda, yüksek serum LH ve T seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamıştır(11, 13, 14).Yen 1980'de, PKO görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş, serum LH ve FSH oranının, LH lehine bozulduğunu bildirerek PKOS'nun tanısında kullanılmasını önermiştir (13, 14). Daha sonraki yıllarda, PKOS'nun metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (2,15,16). Periferik aromatzasyon sonucunda, E1 / E2 oranının, E1 lehine arttığı tespit edilmiştir (11, 13, 14). PKOS'nun tanım kriterlerine insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ilave edilmiştir (11, 13). Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık

Enstitüsünün (NIH) 1990 yılındaki PKOS Konferansı'nda, PKOS tanısı için spesifik kriterler kabul edilmiştir (Tablo 1).

Tablo:1 PKOS tanı kriterleri

NIH kriterleri (17)

Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir

- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Kronik anovulasyon
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2003 ASRM/ESHRE kriterleri (18)

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması

- Oligo-veya anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler

2006 AES kriterleri (19)

Aşağıdaki kriterlerin hepsini içerir

- Hiperandrojenizm (Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)
- Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

NIH'nın PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre (a) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi, (b) kronik anovulasyon, (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması olarak sıralanmaktadır(17). Bu tanıma göre hastada PKO görünümü olabilir, fakat bu diagnostik bir

kriter değildir. NIH kriterlerine göre üç fenotipten bahsedilir: (a) hirsutizm, hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon, (b) hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon (c) hirsutizm ve oligo-ovulasyon. NIH tanımlamasında ultrasonun yeri yoktur. Çünkü o yıllarda ultrasonografi Kuzey Amerika'da yaygın kullanım alanına sahip değildi (20). NIH kriterlerinde, her bir kriter, yeterince açık bir şekilde tanımlanmamıştır. Ancak yine de, bu kriterleri daha sonra temel alan büyük çalışmalar sayesinde hastalığın gerçek prevalansı (20,21), insülin rezistansı (20, 22, 23) ile ilişkisi ve bu kadınlarda ileri yaşlarda Tip 2 DM (24, 25) gelişme riskine ait bilgiler elde edilebilmiştir.

Bin dokuzyüz doksan yılındaki NIH kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılmış ilk büyük adım olmuş ve bu tarihten sonra yapılan çok merkezli çalışmalar için bir başlangıç noktası oluşturmuştur. Bu tarihten sonra yapılan uluslararası kongrelerde, PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hakim olmaya başlamıştır (18). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da, 'The American Society for Reproductive Medicine' ve 'European Society of Human Reproduction and Embryology' (ASRM/ESHRE), PKOS tanımını yeniden düzenlemiş ve genişletmiştir (Tablo 1) Rotterdam'da alınan kararlara göre, PKOS'un primer olarak overin disfonksiyonu olduğu, hiperandrojenizm ve PKO morfolojisinin bu sendromun kardinal özelliklerini oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu toplantıda PKOS, primer olarak overin disfonksiyonu nedeniyle oluşan, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler; a) oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, b) hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve c) ultrasonografide en azından bir overde PKO görünümü olması olarak belirtilmektedir (18). PKOS'un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle, PKOS bir sendrom olarak kabul edilmiştir. İnsülin rezistansı ve yüksek serum LH seviyeleri bu sendromun belirgin özelliklerini

oluşturduğu ve PKOS'un Tip 2 DM, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom ile önemli derecede ilişkili olduğu ayrıca belirtilmiştir (18). 2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile (a) ovulasyon bozukluğu olmadan, PKO ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı (b) klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan PKO ile birlikte ovulatuvar bozukluk gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıkmıştır. Klinik spektrumun genişlemesi sonucunda yapılan çalışmalar, klinik pratik ve uzun dönem hasta takibinde farklı yaklaşımları da beraberinde getirmiştir. Bu durum bazı klinisyenler tarafından, hasta populasyonundaki heterojenite nedeniyle dezavantajlı bulunmuştur.

İkibinüç Rotterdam kriterlerinin doğurduğu dezavantajlar nedeniyle PKOS tanısının daha doğru bir şekilde yapılmasının gerektiği düşünülmüş ve 2006 yılında 'Androgen Excess Society' (AES) kriterleri yayımlanmıştır (Tablo 1). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayımlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS'un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırmıştır (19).

Bu çalışmanın sonucunda, PKOS'un primer olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine bir fenotip (ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, PKO'ler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, bu hafif PKOS olarak adlandırılmıştır. Çünkü bu olgularda, PKOS'nun tüm karakteristiklerini taşıyan olgulara göre, uzun dönem reproduktif ve metabolik bozuklukları içeren çalışmaların olmadığı da ayrıca belirtilmiştir (26). Bunun yanında hiperandrojenizm olmadan PKO ile ovulatuvar disfonksiyonu olan kadınların metabolik açıdan morbidite riski olup olmadığı da açık değildir. Çünkü PKO görünümü PKOS'lu hastalarda insülin rezistansını belirlememektedir (26). Üreme dönemindeki kadınlar morfolojik ve hormonal kriterler ile değerlendirildiğinde PKOS prevalansı % 6-8 arasındadır (1). USG' de yalnızca PKO görünümünün olması, klinik bulguların ve serum androjen seviyesinin normal olduğu durumlarda teşhis için yeterli değildir. PKO, Adams ve arkadaşları tarafından tanımlandığı

gibi USG ile stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümünü ifade etmektedir (27). Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümünün sıklığı ile ilgili bazı çalışmalarda bu oran %17-23 oranında bildirilmiştir. USG' de PKO görünümü, androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi, 'Cushing' Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşabilmektedir. Anovulatuvar kadınlarda PKO görülme sıklığı %75'tir (28,29). Düzenli adet gören kadınların ise % 25'inde ultrasonografik incelemelerinde PKO saptanabilmektedir (13).

2.1.2.PKOS'un patofizyolojisi:

PKOS'un patofizyolojisi, eldeki pek çok klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince aydınlatılabilmiş değildir. PKOS birkaç sistemin hatalı işleyişinin etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak yorumlanmaktadır.

Bu sistemler;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2-İntraovaryen faktörler
- 3- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 4- Abartılmış adrenarş
- 5- Genetik faktörler
- 6- Obezite
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler'dir.

2.1.2.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon:

PKOS olgularında, anormal serum gonadotropin seviyeleri mevcuttur. LH seviyelerinde % 35 oranında artış görülür (13). Bu artış, hipotalamik bir defekt olarak, GnRH puls jeneratörünün maksimum hızla çalışmasına bağlıdır. LH puls frekansındaki artış, PKOS

olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. PKOS'da yüksek LH seviyeleri, teka hücrelerinden aşırı androjen sentezine neden olur. Sonuç olarak ovaryen androjenlerde artış meydana gelir. Teka hücreleri tarafından çok miktarda A ve az miktarda T sentezlenir. Bu androjenler, granuloza hücrelerinde, FSH etkisi ile aromatzasyon sonucu E1 ve E2 dönüştürülürler. Aşırı LH artışı, teka hücrelerinde abartılı androjen sentezine neden olur. Anovulatuvar sikluslarda gözlemlenen kronik E2 yüksekliği, hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını arttırarak, LH' nin pulsatil salınımının artmasına neden olabilir (11,13,14). Olguların çoğunda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan hipotalamo-hipofizer aksta GnRH salınım frekansı ve amplitüdünün artması ile ilişkili olabilir (30).

2.1.2.2.İntraovarian faktörler:

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür, yüksek konsantrasyonlarda ise aromatzasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayarlar (30). Serbest E2 ve A' un, periferik dönüşümünden oluşan E1' un oluşturduğu negatif 'feed-back' etki ile FSH düzeyinde düşme gözlenir. PKOS'lu hastalarda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaktadır. Fakat foliküller tam maturasyon ve dolayısıyla ovulasyon safhasına ulaşamazlar (11). Follikül mikroçevresindeki androjen hakimiyetinin, östrojen hakimiyetine dönüştürülememesi, oositlerde yeterli maturasyon olmasını engeller. Granuloza hücrelerinde bazal ve FSH ile uyarılmış aromataz aktivitesinin normal olması, fakat aromatzasyonunun olmaması, bu konuda çeşitli büyüme faktörlerinden kaynaklanan bozukluk olabileceğini düşündürmektedir (13). Foliküller 2-8 mm çapında kalıp, birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirirler (13.14). Bu foliküller atreziye uğrarken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi süreci, ovaryen stromal dokuyu artırır. Stromal dokudaki artış ise LH uyarısını ve dolayısıyla A ve T sentezini artırır. Androjen seviyesinde artış, normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür foliküler atreziyi

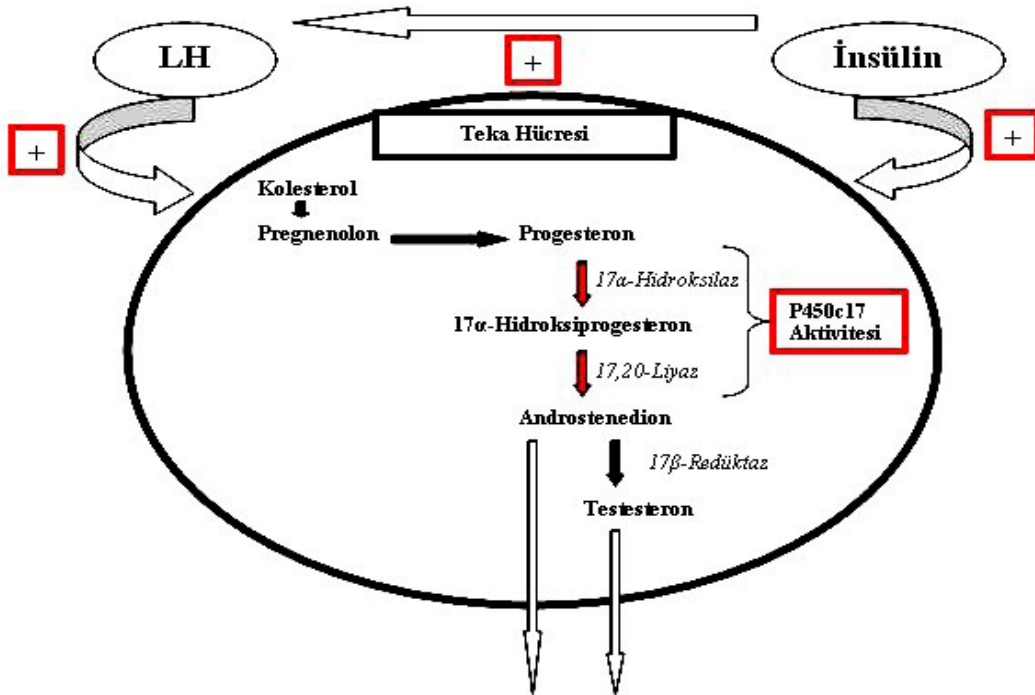
uyarmaktadır (14). Erken foliküler fazda, PKOS'nda, küçük preantral ve antral folikül popülasyonu artmıştır. Endokrin kontrol altında olmayan bu dönemde, otokrin ve parakrin faktörlerin rolü vardır. IGF-1, Aktivin, EGF, TGF- beta, GDF-9, ODGF gibi pek çok faktörün bu fazı etkilediği düşünülmektedir (13,14). PKOS'ta, antral foliküler dönemdeki steroidogenez, normal popülasyondaki kadınlarla benzerlik göstermekte olup, aromataz aktivitesi ve progesteron üretiminde artış vardır (2). Bununla birlikte, anovulatuvar PKOS'lu kadınlarda, orta büyüklükteki antral foliküllerde, daha fazla E2 üretimi vardır. Ovulatuvar olan PKO'de ise normal üretim olur (17). Overlerdeki stromal dokunun cerrahi 'wedge' rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon ile azaltılması, normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (11,13).

2.1.2.3.İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi:

Obez PKOS'lu kadınların % 75' inde, non-obez PKOS' lu kadınların ise % 30'unda, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı saptanmaktadır (4). İnsülin rezistansının oluşum mekanizması, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör düzeyde defekt gelişmesi, reseptöre karşı antikor oluşumu veya insülin etkisine karşı inhibitörlerin varlığı ile açıklanmaktadır (14). PKOS'daki insülin rezistansının etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda pankreatik beta hücre defektine ilave olarak, hepatik ve periferik insülin rezistansı birlikte görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (13). İnsülin reseptör fosforilasyon regülasyonundaki genetik anormalliklerin, insülin bağımlı olmayan serin fosforilasyonunda artmaya, insülin bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalmaya, postreseptör sinyal iletiminde bozukluğa ve sonuçta insülin duyarlılığında azalmaya ve hiperinsülinizme yol açtığı belirtilmektedir (31,32). Ovulatuvar veya anovulatuvar PKOS'lu kadınların teka hücrelerinden 'P450c17' aktivite artışına sekonder olarak androjen sentezi artmıştır (33,34).

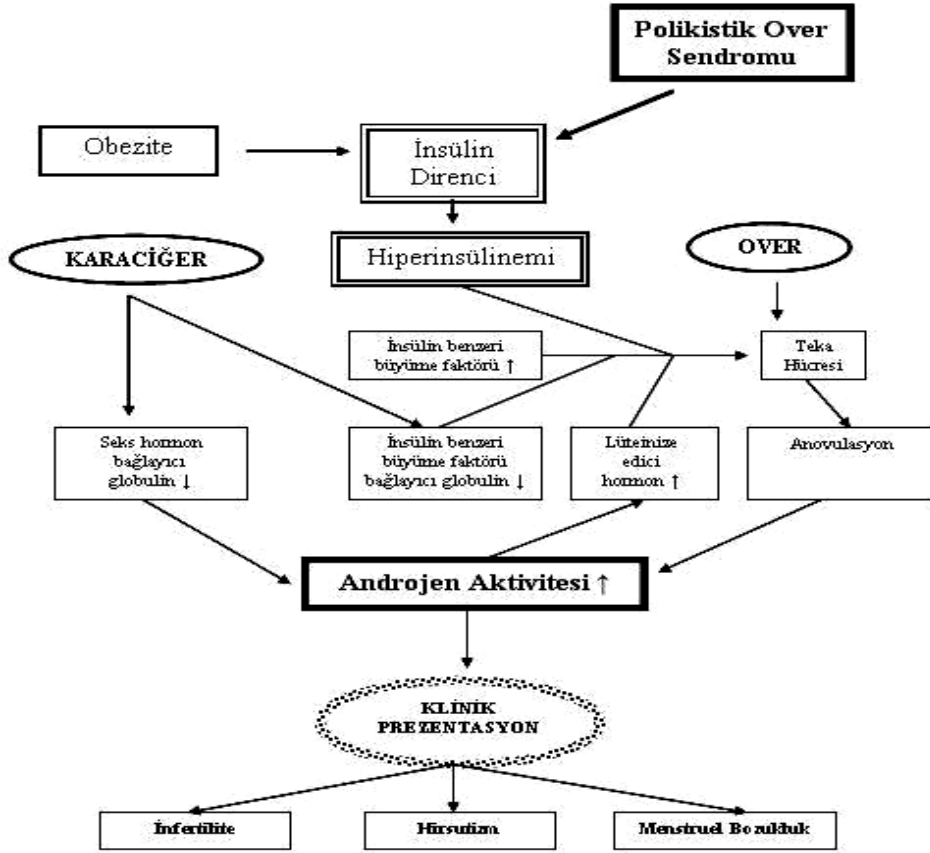
P450c17, androjen sentezinde anahtar enzim rolü (hız kısıtlayıcı basamak) oynamaktadır. Ovaryen sitokrom ‘P450c17’ nin, hem 17 α -hidroksilaz hem de 17,20-liyaz aktivitesi vardır. PKOS’da, bu enzimin aktivite artışına sekonder olarak P’den 17 α -OHP sentezi artmıştır. Bu enzimin regülasyonu serin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir. ‘P450c17’ nin serin hiperfosforilasyonu, enzimin 17,20-liyaz aktivitesinde artış oluşturmakta ve bu da aşırı androjen üretime yol açmaktadır (33,34). Serin fosforilasyonundaki aşırılık insülin reseptörünü de hedef almakta ve insülin-reseptör sinyalinde azalmaya yol açmaktadır. Bu bir genetik defekt olup, tek bir nedenden dolayı PKOS’ta hem insülin rezistansını hem de hiperandrojenizmi açıklayabilmektedir (33,35). Fakat hiperfosforilasyona yol açan tek bir anormal kinaz yoktur (36). Ek olarak PKOS’lu olgulardaki hiperinsülinizmin metformin ile düzeltilmesi, ovaryen sitokrom ‘P450c17’ aktivitesinde azalmaya yol açmakta ve androjen seviyelerinin azalmasını sağlamaktadır (37). Teka hücrelerindeki androjen sentezi şekil 1’de şematik olarak özetlenmiştir.

Şekil:1 Teka hücresinde Androjen Sentezi Basamakları



Overde sentezlenen androjen miktarı foliküler gelişim için çok önemlidir. Normal koşullarda bu sentez dengeli bir regülasyonla sağlanmaktadır. PKOS 'da bu regülasyon bozulmakta ve fazla olan androjenler foliküler atreziye yol açmaktadır. Kompensatuar hiperinsülinizm, LH'nın teka hücrelerinde steroidojenik enzim 'up'-regülasyonu yaparak, androjen biyosentezini arttırdığı düşünülmektedir (38,39). Hiperinsülinemi, İGFBP -1 sentezinde değişiklik yaparak anormal lokal steroidogeneze de yol açmaktadır (38). Hiperinsülinizm hem LH'yı artırır hem de overin stromal hücrelerine direkt etki ederek kanda serbest androjen seviyelerini artırır, SHBG düzeyinde azalmaya yol açar (38). İnsülin rezistansı, bir proteinaz inhibitörü olan ovaryen PAI -1 üzerine direkt uyarıcı etki göstererek, anormal foliküler büyüme ve rüptürün olmasına yol açabilmektedir (40). Fakat bu etki açısından normal veya anovulatuvar PKO'de anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak hiperinsülinemi, androjen yüksekliğine yol açmakta, ve hiperandrojenizm de foliküler gelişmeyi bozmakta ve foliküler apoptozise neden olmaktadır (41). PKOS oluşumunda rol oynayan diğer faktör veya faktörler de insülin ile yakından ilişkilidir. Çünkü tipik PKOS'lu olgularda, insülin rezistansı gösterilemese bile, insülin duyarlılaştırıcı ilaçların (metformin, rosiglitazon) tedavide kullanımları, androjen seviyelerinde ve ovulasyonda iyileşme sağlamaktadır (42,43). Şekil 2'de, insülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü görülmektedir.

Şekil:2 İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü:



2.1.2.4. Abartılı adrenarş:

PKOS olgularında semptomların peripubertal başlaması ve deksametazon supresyonu sonrası ACTH stimülasyonu ile adrenal androjen salınımında aşırı artış olması, adrenal bezin erken ve aşırı aktivitesini gösterir (41). Bu adrenerjik aktivite artışına bağlı olarak, 'P450 c 17' geniyle kodlanan 17,20 liyaz ve 17 hidroksilaz aktiviteleri artar. Bu durum, androjenlerde artışa neden olur. Periferik dokularda androjenler östrojene dönüşerek, kan östrojen düzeyini arttırlar. Kronik östrojen artışına bağlı olarak hipofizin GnRH'a duyarlılığı artarak, LH'nin pulsatil salınımı artar. FSH salınımı negatif 'feed-back' ile azalır (44). Pubertede, fizyolojik olarak açlık ve glukoz ile uyarılmış insülin seviyeleri yüksektir ve insülin duyarlılığı azalır (44). Bu durum, periferik glukoz metabolizması ile ilişkili olup artan ve azalan çeşitli büyüme faktörlerine bağlıdır (44). Puberte sonrası, bu durum, hızlıca normale döner. Bazı hastalarda

genetik ve çevresel faktörlerin katkısı ile bu durumun devam etmesi, PKOS gelişimine katkıda bulunabilir. Hiperinsülinizm, normal pubertenin her döneminde vardır. İnsülin, insülin reseptörleri veya IGF-1 reseptörleri aracılığıyla, ovaryen androjen üretimini ve teka hücrelerinin LH'a yanıtını artırır (45).

2.1.2.5.Genetik faktörler:

PKOS'ta ailesel geçiş olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada HLA Drw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (46). Başka bir çalışmada ise PKOS'un resesif bir HLA alleli ile ilgili olduğu gösterilmiştir (47).

2.1.2.6.Obezite:

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 50'si obezdir (4). Olguların çoğunda menstruel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'da görülen obezite android tiptedir. Karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan, metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest T ve E2 düzeylerinde artışa neden olmaktadır (7,11,26). Zayıf PKOS'lularda serum GH ve LH düzeyleri, obez olgulara göre daha yüksektir (4). Over granüloza hücrelerinde GH reseptörleri bulunur. GH ve FSH, IGF-1 sentezini artırır ve sonuç olarak teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (48).

2.1.2.7. Anormal granüloza hücreleri:

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda, PKOS olgularında ovaryen foliküllerin yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (49).

2.1.2.8.Enzimatik Defektler:

Androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin varlığı, ovaryen teka hücrelerinde yapılan klinik ve in vitro çalışmalarda saptanmıştır (50). VDR, overdeki östrojen üretiminde önemli rol oynar. Vitamin D, aromataz gen ekspresyonunun direk regülasyonu aracılığıyla ve ekstrasellüler kalsiyum homeostazını sağlayarak östrojen biyosentezini düzenler (6).

2.1.3.Prealans:

PKOS'lu kadınlarda anovulasyon ve hirsutizmin en sık rastlanan sebebi olarak bilindiği halde, bu grup kadınlarda PKOS prevalansının araştırıldığı yeterli sayıda çalışma mevcut değildir. PKOS, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'unda görülmektedir (51). Bu kadınların %50-65'i obez, %35-45'inde insülin rezistansı ve %7 -10'unda NIDDM mevcuttur. (51) USG olarak PKO'lerin, adet düzensizliği olmadan görülmesi önemli bir bulgudur:

1. Düzenli adet gören kadınlarda morfolojik olarak PKO oluşumu, PKO görüntüsünün basit bir şekilde kronik anovulasyon sonucu geliştiği düşüncesine karşı bir bulgudur.
2. Bu kadınlarda morfolojik ve biyokimyasal bulguların adet düzensizliği ve anovulasyon olan kadınlarla benzerlik göstermesi, adet düzensizliği olmadan hirsutizm olması, altta yatan aynı sebebe bağlı değişik klinik prezentasyonlar olabileceğini düşündürmektedir.
3. Hirsutizm ve adet düzensizliği olmadan sadece biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi olup akne, alopesi veya seboresi olan kadınlarda da USG olarak PKO sık görülmektedir.

Bu nedenlerle anovulasyonu olmadan hiperandrojenizm ve buna bağlı hirsutizm, akne, alopesi veya seboresi olan ve de USG'de PKO saptanan kadınları PKOS'lu olarak kabul edip etmeme konusu hala tartışmalıdır (17,52). Anovulasyonu olan bir kadın grubunun uzun süre düzenli adet görebildikleri bilinmektedir (11,14). Dolayısıyla anovulasyonu olmayan fakat hiperandrojenizmi olan ve USG'de PKO saptanan kadınları, PKOS'un bir varyantı olarak

kabul etmek mümkündür. Bu kadınlarda PKO, infertilite ve genel morbidite üzerindeki etkisi hala araştırma konusudur.

2.1.4.PKOS patolojisi:

PKO, makroskopik olarak normal over büyüklüğünün yaklaşık olarak 2-5 katı kadardır. Over dokusu, beyaz bir kapsülle çevrilidir. Normal over dokusu ile kıyaslandığında, aynı sayıda primordial follikül vardır. Ancak gelişen ve atreziye giden follikül sayısı iki kat artmıştır. Mikroskopik incelemede, yüzeysel korteks fibrotik ve hiposellülerdir. Atrofik foliküller yanında, luteinize teka interna içeren folliküllerin de sayısı artmıştır (53). Tunika kalınlığı 1/2, kortikal stroma 1/3, subkortikal stroma ise 5 kat artmıştır. Stromadaki artış, teka hücre hiperplazisi ve aşırı follikül atrezisine bağlıdır. Hipertekozis; over stromasındaki dağınık yerleşimli, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları ile karakterizedir. PKO'lerde görülen histolojik bulgular hipertekozisde de görülür. Hipertekozisin de sürekli anovulasyon sonucu gerçekleştiği, ancak bu olayın PKOS'la kıyaslandığında hipertekozisde daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı olan rezistans da hipertekozisin derecesiyle ilişkilidir (11).

2.1.5.PKOS'un klinik değerlendirilmesi:

PKOS'lu kadınlarda, peripubertal başlayan menstrüel düzensizlik sıklıkla görülen bulgulardan biridir. Klinikte oligomenore, amenore şeklinde görülebilir. Oligomenore ve amenore görülme oranı % 80 civarındadır (18). Kadınların % 30'unda ciddi disfonksiyonel uterus kanaması meydana gelir. Kadınların % 20'sinde ise düzenli adet görebilmektedir (24). PKOS'da hirsutizm % 70 oranında görülür (10,11,13,18). Hiperandrojenemi yanında genetik olarak kıl foliküllerinin androjen duyarlılığında artma mevcuttur. Obez kadınlarda bu bulgular daha sıktır (11,48,54). PKOS'lu kadınların % 30' unda kistik akne, % 10' unda alopesi görülmektedir (48,54). Virilizasyon PKOS' da nadir olarak görülür. Ancak varlığında over

veya adrenal tümörler, KAH, eksojen androjen alımı veya hipertekozis düşünülmelidir (11, 48). PKOS'da % 50 oranında android tipte obezite saptanır (48,54). Android obezitedeki yağ dokusu, metabolik olarak aktiftir. Obez PKOS'lularda, genel olarak, insülin yüksekliği, LH, SHBG, IGFBP-1 düşüklüğü tespit edilir (11, 54).

PKOS'lu olguların % 40-70'inde infertilite problemi mevcuttur (55). İnfertilite probleminin ana nedeni kronik anovulasyondur. Bu olgularda görülen spontan abortus oranındaki artışın nedeninin ise, hem oosit kalitesi ve embiryo kalitesindeki sorunlar hem de endometriyal faktörlerin rol aldığı ileri sürülmektedir (11, 55). PKOS' da % 10 oranında galaktore görülür (56). Hiperprolaktinemi ile beraber seyreden glukoz intoleransı ile hiperandrojenemi arasındaki ilişki ilk kez 1921'de Archard'ın sakallı, diabetik bir kadın bildirisi ile gösterilmiştir (56,57). PKOS ile insülin rezistansı arasındaki ilişki ortaya konmuş olup, insülin rezistansı daha çok obez PKOS' lularda tespit edilmektedir. Bu kadınlarda, 40'lı yaşlarında % 20-40 oranında tip 2 diabetes mellitus gelişmektedir (11, 56,57). PKOS'lu hastalar, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, dislipidemi ve endometrial karsinom için uzun dönem sağlık riskleri taşır. PKOS'lu kadınlarda akantozis nigrikans da normal popülasyona göre daha sık görülür.

2.1.5.1.PKO'lerin ultrasonografik tanı kriterleri:

Overlerde periferik yerleşimli küçük kistlerin inci kolyesi benzeri dizilimleri, PKO görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek birer kist olmayıp, immatür veya atrofik foliküllerdir. Bu foliküllerin çevrelediği stroma ise kalın ve ekojen görünümündedir. Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler, temelinde PKO tanısı için objektif tanı kriterleri olmuştur. Bu kriterler her bir overde periferik yerleşimli 2 ile 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya artmış over volüm (>10 ml.) olarak tanımlanmıştır (18). Over volümü aynı zamanda over stroma kalınlığını da yansıtacağından, subjektif bir

tanımlama olan over stromanın kalın ve/veya hiperekojen görünümü bu kriterler içine alınmamıştır. Aynı zamanda overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterlidir. Eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant folikül (>10 mm.) veya korpus luteum saptanırsa inceleme bir sonraki sıklusa bırakılmalıdır (18). Rotterdam PKOS çalışma grubu bu kriterleri yayınladığında bir takım öneriler de sunmuştur (18). Bunlar; ultrasonografinin deneyimli kişiler tarafından yapılması, obez olgularda transvaginal ultrasonun seçilmesi, düzenli menstrüel siklusu olan kadınlarda siklusun 3.-5. günlerinde, oligo- ameneroik kadınlarda rastgele veya progestinle uyarılmış çekilme kanamasının 3.-5. gününde ultrasonun yapılması, over volümünün (0.5 x uzunluk x genişlik x kalınlık) formülüyle hesaplanması, folikül sayısının overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde hesaplanması, 10 mm.den küçük folikül denildiğinde her iki kesitten alınan ölçümün ortalamasının 10 mm.den küçük olmasıdır (18). Ultrasonografinin bu olguların endometrial hiperplazi açısından değerlendirilmesine fırsat vermesi diğer bir avantajını oluşturmaktadır (58). Histopatolojik incelemelerde saptanan PKO'lerde artmış sayıda folikül, iç teka hücre katmanında artmış hipertrofi ve lüteinizasyon, over tunikasının kalınlaşması gibi bulguların, ultrasonografik kriterlerle iyi bir paralellik gösterdiği de kanıtlanmıştır (59). Ultrasonografik olarak PKO'lerin multikistik overlerden ayrımı önemlidir. Bir overde normal ekojeniteye sahip stroma ile birlikte 4-10 mm arası 6 veya daha fazla folikül bulunması multikistik over olarak tanımlanmaktadır (60). Multikistik over yerine multifoliküler over terimini kullanılmasının daha doğru olduğu belirtilmektedir. Multifoliküler overler, karakteristik olarak puberte çağındaki veya hipotalamik amenorenin düzelme safhasındaki kadınlarda görülmektedir (60).

2.1.5.2.Klinik hiperandrojenizm:

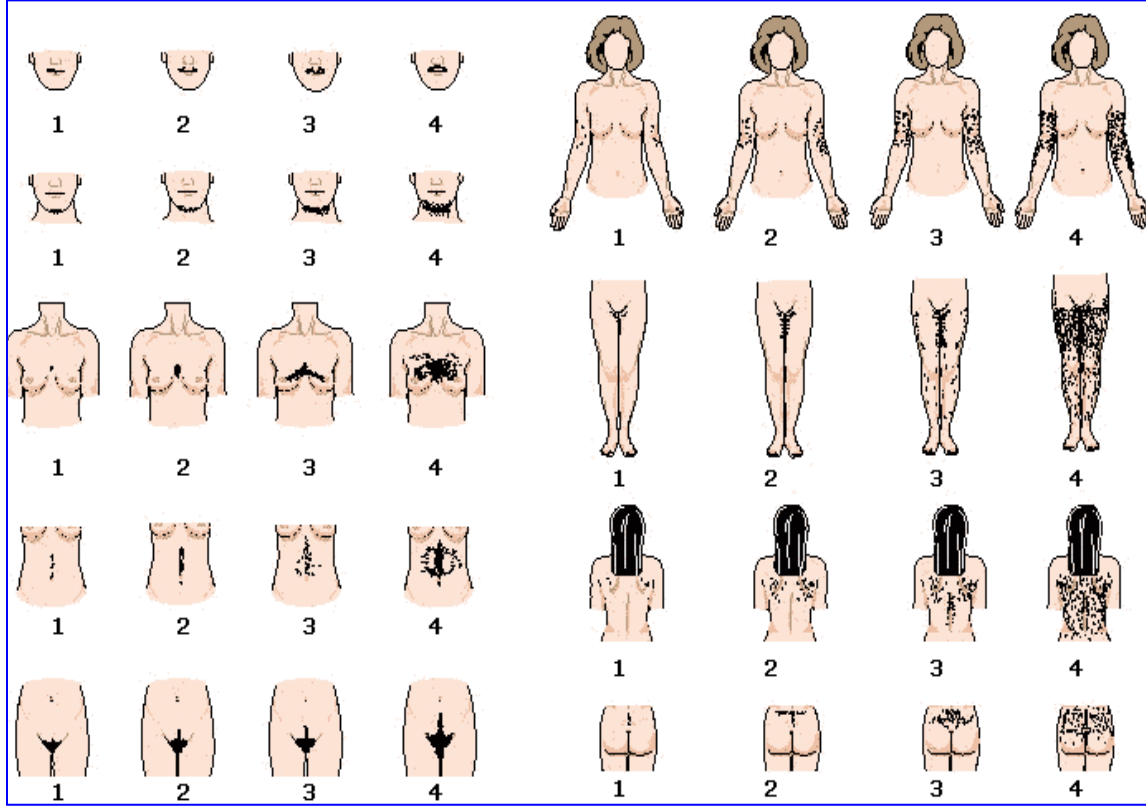
Vücutta üç tip kıl bulunmaktadır. Bunlardan ilki lanugo olup, erken postpartum hayatta kaybedilmektedir. İkinci tip olan vellus, yumuşak, kısa ve non-pigmentedir. Üçüncüsü

ise terminal tip olup vellustan daha pigmente, kaba ve uzundur. Androjenler, (T ve DHT) vücudun spesifik bölgelerinde vellusların terminal tipe dönüşümünden sorumludur. Hirsutizm kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artış olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur (61). Hirsutizm, klinisyenlerce çoğu zaman standart skorlama sistemi kullanmadan, subjektif olarak değerlendirilmektedir (18, 61). Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi hirsutizmin daha objektif olarak değerlendirilmesine olanak sağlamak için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir (62). Bu skorlama sistemine göre, vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir. Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmakta ve çoğu yazara göre, normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir (63).

Geniş popülasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması ve çoğu olgunun değerlendirme öncesinde tedavi almış olması, hirsutizm tedavisine yaklaşımdaki temel sorunları oluşturmaktadır (18). Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin dışlanması zorunludur. Bu nedenler; hipertekozis, non-klasik adrenal hiperplazi (NKAH), 'Cushing' Sendromu, tiroid disfonksiyonu, akromegali, hiperprolaktinemi, over veya adrenal kaynaklı androjen üreten tümörler olarak sıralanabilir. Androjen üreten tümörlerin hirsutizimli kadınlarda prevalansı oldukça düşüktür (% 0.5) (63). Tüm bu nedenlerin dışlanması için bazı görüntüleme yöntemlerinin ve laboratuvar testlerinin yapılması gerekebilir. Hipertekozis için ultrasonografide folikül formasyonu oluşturmayan büyük bir overin görülmesi önemli olabilir. Adrenal bir neoplaziden şüpheleniliyorsa bilgisayarlı tomografi istenmelidir. Yine hirsutizmin aile içi birikimi bize PKOS veya NKAH'yi düşündürmelidir. NKAH'nin dışlanması için foliküler fazda 17-OHP bakılması faydalı olabilir. 'Cushing' Sendromu düşünülen olgularda, (aydede yüz, buffalo hörgücü, santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü, vs olan) 24 saatlik

idrarda serbest kortizol bakmak gerekir. Bu olgularda TSH ve özellikle adet düzensizliği de olan olgularda serum prolaktin düzeyine bakmak gerekir (63).

Tablo:2 Ferriman Galleway Skorlaması



Hirsutizmli kadınlarda T, daha potent bir androjen olan DHT dönüştüren 5 α -redüktaz enzim aktivitesinde artış saptanmıştır (64). İnsülin ve İGF-1 bu enzimin aktivitesini arttırmaktadır (64). Hiperandrojenizmli kadınlarda akne yüzde, boyunda, göğüs ve sırtta olabilir. Yapılan çalışmaların sonucunda, akneli olgularda androjen fazlalığı prevelansı konusunda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (18). Akne ile A, DHEA ve DHEA-SO₄ seviyeleri arasında yakın bir ilişkili bulunurken, hirsutizm oluşmasında çok önemli bir role sahip olan DHT ile akne oluşumu arasındaki ilişki gösterilememiştir (63). Androjenik alopesi, klinik hiperandrojenizmin diğer bir bulgusu olup, oligoovulatuvar kadınlarda androjen fazlalığının zayıf bir bulgusudur (18,61,63). Primer olarak alopesiden şikayetçi olan kadınların çoğunda PKO'ler tespit edilmiştir (65).

2.1.5.3.Biyokimyasal hiperandrojenizm:

Her PKOS'lu kadında biyokimyasal hiperandrojenizm gösterilememektedir (18). Kan androjen seviyelerine bakarak androjen fazlalığına karar vermek çoğu zaman doğru olmamaktadır. Ölçümler arasındaki belirgin farklılıklar, bu durumun ana nedeni olarak düşünülmektedir. Optimal derecede karakterize edilmiş normal popülasyona ait normal değerler hakkında yeterli bilgimiz halen yoktur (18,63). Serum serbest T ve serbest T indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır (18,63). PKOS'lu olgularda bazen izole serum total T veya DHEA-SO4 seviyelerinde yükseklik saptanabilmektedir. Ancak bu ölçümler daha çok fonksiyonel bir tümörün varlığını araştırmak için kullanılır. PKOS'lu kadınlarda hirsutizm yıllar içerisinde oluşurken, fonksiyonel bir tümör varlığında, birkaç ay içinde hızlı bir şekilde oluşmaktadır (63). Yine serum total T seviyelerinde bir yükseklik saptanırsa bu ölçümün tekrar edilmesinde fayda vardır (63). Serum A ölçümünün hiperandrojenizmin değerlendirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmekle beraber, kadınlarda bu hormonun normal değerlerinin iyi bilinmemesi ve 21 hidroksilaz eksikliği olan NKAH'li kadınlarda bazen PKOS'lu kadınlara göre daha yüksek olarak saptanması, kullanımını kısıtlamaktadır (18).

2.1.5.4.Menstruel Düzensizlik:

PKOS'lu kadınların klinisyenlere en sık başvuru nedeni menstruel düzensizliktir (18). Bu durum, genellikle düzensiz ovulasyon sonucunda gerçekleşen oligomenore ve amenore şeklinde karşımıza çıkar. Bu kadınlarda menarş yaşı gecikmemekle birlikte, ilk adetler genellikle düzensizdir. İleriki yıllarda bir takım streslere maruz kalma veya kilo alma gibi nedenlerden sonra amenore gelişebilir (58). Obezite, periferik östrojen dönüşümünü ve insülin düzeyini artırarak, LH seviyelerinde yükselmeye yol açmaktadır (61). Bu kadınlara verilen oral kontraseptif ilaçların oluşturduğu düzenli çekilme kanamaları sayesinde klinik tablo

maskelenebilir (61). Bununla birlikte bu ilaçların kesilmesi bir süre sonra belirtilerin tekrarlamasına neden olur. Bazen bu olgularda karşılanmamış östrojen nedeniyle çok ağır kanamalar olabilmektedir. Yine PKOS'lu kadınlarda karşılanmamış östrojen nedeniyle oluşabilecek endometrial hiperplazi riskini göz ardı etmemek gerekir. PKOS'lu kadınlarda amenore olması ile serum LH seviyesinin yüksek olması arasında bir ilişki saptanmıştır (18,61). Genellikle serum FSH düzeyi normal veya düşük, E2 değeri normal ve prolaktin değeri hafif yükselmiş olarak bulunur (58). PKOS'lu kadınlarda, menstruel siklus düzensizlikleri veya kronik oligomenore ve amenoreyi saptamak için bir yılda kaç kez spontan adet gördüğü sorgulanmalıdır. Çoğu çalışmada yılda 6-8 adet sayısının altındaki sayılar veya 45 günden daha uzun menstrüel aralıklar kronik oligo-anovulasyon olarak kabul edilmiştir (22, 23, 25, 26). Ancak bu olgularda uzun süreli karşılanmamış östrojene maruziyet sonucunda sık adet görülebileceği de unutulmamalıdır.

2.1.5.İnsülin rezistansı:

Son yıllarda klinik ve moleküler çalışmalarla PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansının çok önemli bir role sahip olduğu belirtilmektedir (38). İnsülin rezistansı ve hiperinsülinizm, teka hücrelerinde androjen sentezini arttırmakta ve karaciğerden SHBG üretimini azaltmaktadır (38). İnsülin rezistansını ve seviyesini azaltan konservatif yöntemlerle ve ilaçlarla PKOS'lu kadınların androjen seviyelerinde azalma ve ovulatuvar fonksiyonlarında düzelme sağlanmıştır (24,25). PKOS'lu kadınların genellikle AKŞ ve glikolize hemoglobin değerleri normal seviyelerde saptanırken, önemli bir kısmında OGTT'de bozukluk saptanmaktadır (24,25). Bir gece açlık sonrası, standart olarak 75 gr. glukoz kullanılmasıyla yapılan 2 saatlik OGTT sonrası (2.saat glukoz ≥ 140 mg/dl) olguların yaklaşık %40'ında bozuk glukoz toleransı saptanmıştır (24,25). Genç yaştaki veya zayıf PKOS'lu kadınlarda da glukoz intoleransı prevelansı yüksek olarak bulunmuştur (24,25). Ayrıca bunların ailelerindeki diabet hikayesi, yaş, obezite ve özellikle android tipte yağlanma olmasında diğer

risk faktörlerini oluşturmaktadır (24,25). PKOS'lu olgularda insülin rezistansını saptamak için pratikte kullanılabilecek çok sayıda test bulunmakta olup, bu testlerden öglisemik klamp tekniği sıklıkla altın standart olarak tanımlanmaktadır (64). Ancak bu test, kullanım kolaylığı olmadığı için pratik değildir (61). Açlık glukoz testi ve glikolize hemoglobin ölçümünün bir değeri saptanmamıştır (24,25). PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığını saptamada açlık glukoz /açlık insülin oranının faydalı ve pratik olduğu belirtilmiştir (23). İki saatlik 75 gr glukoz ile OGTT tekniği de pratik olmamakla birlikte çoğu araştırmacı tarafından kabul gören ve uygulanması önerilen yöntemdir (24,25). Bazı araştırmacılar, OGTT'ye ek olarak açlık ve 60. dakika insülin düzeylerine de bakmayı tavsiye etmektedirler (61). PKOS'lu olguların değerlendirilmesinde önerilen yöntemler Tablo 3'te özet olarak sunulmuştur.

Tablo:3 PKOS'lu olguların değerlendirilmesi

A) Fizik muayene:

- Kan basıncı
- BMI: (BMI 25-30= Fazla kilolu. BMI>30= Obez)
- Bel çevresi (Vücut yağ dağılımını ölçmek için kullanılır ve > 80cm anormaldir.)
- Hiperandrojenizm ve insülin rezistansı bulguları (hirsutizm, akne, androjenik alopesi, akantozis nigrikans.)

B) Laboratuvar ölçümleri:

- Biyokimyasal hiperandrojeneminin gösterilmesi (total ve/veya serbest T)
- Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması
 - TSH
 - PRL
 - 17-OHP
 - 'Cushing' Sendromu (24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyi)
- Metabolik ölçümler
 - 2 saatlik OGTT:
 - ✚ AKŞ <110mg/dl=normal, 110-125mg/dl=açlık glukoz intoleransı, >126mg/dl=tip 2 diyabet
 - ✚ 75gr OGTT<140mg/dl=normal, 140-199 mg/dl= bozulmuş glukoz toleransı, >200 mg/dl=tip 2 diyabet
 - Açlık lipid ve lipoprotein düzeyleri (Total kolesterol, HDL, trigliserid)

C) USG

- PKO'lerin görülmesi
- Ovulasyon induksiyonu öncesinde bazal değerler ve induksiyon takibi
- Hızlı bir şekilde hirsutizm gelişmişse androjen salgılayan over tümörünün tespiti

D) Opsiyonel testler

- Amenore varsa gonadotropin tayini
- Açlık insülin ve/veya OGTT sırasında 60.dak insülin düzeyi

2.1.5.5.1.İnsülin rezistansı ve insülin sensitivitesinin değerlendirilmesi

Sık damara girmeyi gerektiren ve pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi
2. İnsülin tolerans testi: ITT
3. İnsülin sensitivitesi testi: IST
4. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme: CIGMA.

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insülin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
4. Açlık glukoz / Açlık insülin oranı
5. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI

Klamp teknikleri ve insülin yükleme testleri

Hiperinsülinemik-öglisemik klamp tekniği

Bir koldan sabit bir düzeyde insülin infüzyonu yapılırken aynı anda diğer koldan glukoz infüzyonu yapılır (66). Sık aralıklarla plazma glukoz düzeyi bakılarak sabit bir düzeyde tutulmaya çalışılır. İnsülin rezistans derecesi, işlem sırasındaki dokuların glukoz alım potansiyeliyle ters orantılıdır (66).

İnsülin sensitivite testi

Üç saat içinde belli bir glukoz miktarı yüklemeyle beraber, sabit bir hızda insülin infüzyonu yapılır. Son yarım saatteki ortalama plazma glukoz değeri kişinin insüline rezistans derecesini yansıtmaktadır (66). Bir önceki tekniğe göre daha fazla zaman gerektirirken, daha az sayıda damar girişi avantajı sağlar. Test esnasında glukojenik hormonlar artarak, yanlış sonuçlara neden olabilir (66). Bu durumu önlemek amacıyla teste somatostatin eklenebilir.

İnsülin tolerans testi:

Kısa etkili insülin İV bolus olarak yapıldıktan sonra, plazma glukoz değerinin düşme hızı belirlenir (66). Bolustan sonra ilk 15 dakika içinde insülin ve glukoz değerlerine birkaç kez bakılır.

Sadece glukoz yüklemesi gerektiren testler

Sık örneklenen İV glukoz tolerans testi (FSİVGTT)

Bu testte glukoz infüzyonu yapılır ve 3 saat içinde plazma glukoz düzeyine yaklaşık 25 kez bakılır (67). Bu nedenle kullanışlı değildir.

Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme testi(CİGMA):

Sabit bir hızda glukoz infüzyonu yapılır; 50, 55 ve 60'inci dakikalarda glukoz ve insülin düzeylerine bakılır (67).

OGTT

Yetmişbeş veya 100 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda plazma glukoz veya glukozla beraber insülin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'ninci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insülin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insülin ve glukoz değerleri kullanarak (ISI 0, 120) insülin sensitivite indeksi hesaplanabilir (68,69).

Açlıkta uygulanan testler

Açlık insülin

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insülin değeri 24 µU'nin üzerinde olan olgular, insüline rezistan olarak kabul edilir (68). Bunun yanı sıra 13 µU'nin üzerindeki değerler insülin rezistansı açısından uyarıcı kabul edilebilir (68). Bazı araştırmacılar, ayrı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insülin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (70).

Açlık glukoz / Açlık insülin oranı

PKOS olan kadınlarda 1998'den sonra insülin rezistansı teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (μ U/mL) oranı, gittikçe popüleritesi artan basit bir testtir (23). İnsülin rezistansı ile bu değer ters orantılıdır. Değer düştükçe insülin rezistansının derecesi artar. Pek çok çalışmada 4.5'un altındaki değerlerin PKOS'lu kadınlarda insülin rezistansının tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (23). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'ün altındaki değerler insülin rezistansını göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer (23).

'Homeostatic model assesment' (HOMA)

HOMA indeksi = (açlık insülin x açlık glukoz) / sabit olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa sabit 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insülin rezistansı ile doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise insülin rezistansı da o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG / AI değerine göre önemli bir üstünlüktür. HOMA için 3.8'in üzerindeki değerlerin insülin rezistansını gösterdiği bildirilmiştir (66,69). Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin rezistansını gösterdiği bildirilmiştir (71).

'Quantitative insulin sensitivity check index' (QUICKI)

QUICKI = $1/[\log(AI)+\log(AG)]$ olarak hesaplanır. HOMA indeksi gibi, hem normoglisemik hem de hiperglisemik kadınlarda kullanışlı bir testtir. Klamp teknikleriyle karşılaştırıldığında insülin rezistansı saptamakta iyi bir sensitivite ve spesifite gösteren QUICKI (72), standart değeri hala belirlenmeyip, değerlendirme aşamasındadır (72). İnsülin rezistansı ile ters orantılı olup değeri düştükçe insülin rezistansının derecesi artmaktadır (72).

2.1.6.PKOS'ta uzun dönem sağlık riskleri

2.1.6.1.Glukoz intoleransı ve tip 2 diabet

PKOS'lu kadınlarda tip 2 diabet riski artmıştır (24). Yaş, BMI, bel çevresi ve bel/kalça oranında artış ve birinci derecede akrabalarda diabet öyküsü bu riskin artmasında rol oynamaktadır (24). PKOS'lu kadınlarda glukoz toleransında bozulma ve tip 2 diabet prevalansı, çeşitli çalışmalarda % 35-40 arasında bulunmuştur (73). Bu nedenlerle PKOS'lu kadınlarda diabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir (73). PKOS'da glukoz toleransı bozukluklarının belirlenmesinde halen en ideal metod OGTT testidir (74). PKOS kadınların tüm birinci dereceden yakınlarının da glukoz homeostaz bozuklukları yönünden yüksek risk taşıdıkları gösterilmiştir (73).

2.1.6.2.KVH

PKOS'lu kadınlar, artmış insülin rezistansı, glukoz intoleransı, tip 2 diabet, obezite ve hiperandrojenizm nedeniyle KVH için yüksek risk altındadır (75). PKOS'da tromboz eğiliminin artmış olabileceğide ileri sürülmüştür (5,76).

2.1.6.3.Kanser

PKOS'lu kadınlarda uzun süreli karşılanmamış östrojen etkisi, endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom riskini arttıran ana nedendir (77). Östrojen miktarındaki artıştan kronik anovulasyon, obezite ve hiperinsülinemi sorumludur. Ancak PKOS kadınlarında, sağlıklı kadınlara göre endometriyal kanser sıklığının ya da endometriyal kansere bağlı mortalitenin artmış olduğu gösterilememiştir (77). PKOS'un artmış östrojene bağlı olarak meme kanseri insidansını arttırabileceği ve kronik anovulasyona bağlı olarak da over kanseri insidansını azaltabileceği iddia edilmiştir (78) Ancak uzun dönem retrospektif çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda bu kanserlerin gelişme riskinde veya neden oldukları mortalitede artış bulunmamıştır. (78)

2.1.6.4.Gebelik komplikasyonları

PKOS'lu kadınların gebelikleri esnasında spontan abortus, gestasyonel diabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma riskleri artmıştır (3). Obezite, hiperinsulinemi, LH düzeylerindeki artış ve endometriyal disfonksiyon gebelik kaybındaki etiyolojik nedenler olarak suçlanmaktadır. Ayrıca PKOS'lu kadınlarda serum seviyeleri artmış olduğu bilinen PAI-1 gebelik kaybı için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (79). PAI-1'in, artmasının anormal plasentasyona ve hipofibrolizise neden olarak, tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu düşünülmektedir (80,81).

2.2.LEPTİN

Yapısal olarak sitokinlere benzeyen Leptin, yunanca ince zayıf anlamına gelen leptos kelimesinden türetilmiş. Leptin 167 aminoasitlik, 16kDa ağırlığında polipeptid bir hormondur. İlk kez 1994 yılında Zhang ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (82). Yağ dokusunun bir endokrin organ olarak görülmesi sürecini başlatan leptin insanlarda 7.kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır (81). Leptin farklılaşmış adipositler tarafından üretilir, ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir (81). Hem dolaşımda hem de serebrospinal sıvıda bulunur (82). Kan-beyin bariyerini doyurulabilir bir transport sistemiyle geçer. Serum düzeyi 1-10 ng/ml arasında değişir (82). Visceral yağ dokusuna göre subkutan yağ dokusunda üretimi daha fazladır. Salgılanması adipoz doku kütlesi ve beslenme durumuyla direkt olarak ilişki göstermektedir (83). Düzeyleri en iyi BMI ve vücut yağ oranıyla pozitif korelasyon içindedir (83). Kadınlarda leptin düzeyleri erkeklerden daha yüksektir (56). Leptin salınımı diüurnal ritme sahiptir. Gece pik yaparken sabah saatlerinde en düşük düzeylerde dir. Bu ritmik salınım yeme zamanlarına göre değişebilir (57). Kısa süreli açlık, enerji alımının kısıtlanması ve kilo

kaybı düzeylerinde düşüşe yol açar (84). Leptin düzeyleri açlık insülin düzeyleri ve ortalama kan basıncıyla da ilişkilidir (65). İnsülin leptin üretimini ve salgılanmasını artırır (85). Glitazonlar ve beta adrenerjik aktivasyon ise, leptin üretimini baskılar. Yine glukokortikoidler leptin ekspresyonunu uyarır (86). Serum leptin konsantrasyonu büyüme hormonu eksikliğinde artmış bulunurken, akromegalide düşmektedir (76).

Yaş, serum bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (82). Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir (87). Leptinin dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 30 dakikadır. Leptin reseptörleri sitokin klas I reseptör ailesine aittir ve tüm vücutta yaygın olarak bulunur (82). Leptin IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (88). Leptin reseptörlerinin kısa ve uzun formu vardır. Uzun form özellikle hipotalamusta baskındır, kısa form ise vücutta yaygın olarak bulunur. Kısa form, leptinin periferik etkilerinden sorumludur(89).

Kemirgenlerde leptin ve leptin reseptör gen mutasyonlarının ciddi obeziteye yol açığının gözlenmesi üzerine aynı durumun insanlar için de geçerli olabileceği fikri ileri sürülmüştür (90). Ancak hem obez insanlarda hem de obez farelerde leptin yetersizliği değil, tam tersine hiperleptinemi gözlenmiştir. Bu klinik duruma da, leptin rezistansı denilmiştir. Leptin rezistansında en belirgin defekt, leptin reseptörü düzeyindedir. Reseptör ekspresyonu ya da proksimal sinyal sisteminde santral bir defekt söz konusudur. Bu durum ciddi leptin rezistansına yol açar (90). Leptinin temel etkisi yiyecek alımında azalma ve enerji tüketiminde artmaya yol açmasıdır. Bu etkilerini santral yolla gerçekleştirir. NPY bu açıdan leptin için majör hedeftir. NPY yiyecek alımı için bir stimülatördür. Leptin, hipotalamusun arkuat nükleusunda NPY sentezini inhibe eder (89). Leptin lipolizi uyarır. İnsülin düzeylerinde

değişiklik yapmaksızın glukozun hücrelerce alınmasını ve glukoz döngüsünü arttırır, ancak hepatik glikojen içeriğini azaltır (91). Leptin AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak ve asetil koenzim A karboksilazı inhibe ederek, çizgili kasta yağ oksidasyonunu direkt olarak uyarmaktadır (92). Aynı zamanda protein, kolesterol, serbest yağ asidi ve trigliserid sentezi azalmış, glikoliz ve beta oksidasyon artmış olur. Leptin insülin duyarlılığını arttırır ve yağ dokusu dışında ektopik yağ birikimini de engeller (92). Buna karşın, hiperleptinemi tip 2 diyabetiklerde ve insülin rezistansı durumunda gözlenen bir durumdur (93).

Leptin kadın üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırır ve gebelik için de gerekli bir hormondur (94). Kronik hiperleptineminin kan basıncını yükselttiği bildirilmiştir. Bunun nedeninin leptinin sempatik aktiviteyi arttırması olduğu kabul edilmektedir (95). Leptin gen polimorfizmi obeziteden bağımsız olarak yüksek hipertansiyon insidansı ile birlikte (96). Leptinin diğer endokrin etkileri arasında immün fonksiyonların regülasyonu, hematopoez, anjiogenez ve kemik gelişimi de yer almaktadır (97). Leptinin vücut ağırlığının düzenlenmesi ve metabolizma ile olan etkileşimleri nedeniyle, leptin ile diyabet arasındaki olası ilişki birçok araştırmaya konu olmuştur. Tip 2 diyabette, hiperinsülineminin vücut yağ kütlesinden bağımsız olarak leptin düzeyleri ile birliktelik gösterdiği bildirilmiştir (98). Bazı yayınlar, obezite sonucu oluşan artmış leptin düzeylerinin, insülin sinyalizasyonu ile etkileştiğini, bunun da insülin rezistansına katkıda bulunduğunu ileri sürmüşlerdir (99). Gerçekten, leptinin insülin reseptör otofosforilasyonunu inhibe ettiği bulunmuştur (100). İlâveten, tip 2 DM hastalarında HbA1c yüzdesi ve leptin düzeyleri arasında ters bir ilişki bulunmuştur (101).

2.3.ADİPONEKTİN

Adiponektin 28.30 kDa ağırlığında olan ve 247 aminoasidden oluşur. Tip VIII ve Tip X kollajen ve kompleman C1q ile belirgin benzerlikler gösterir (102). Esas olarak farklılaşmış adipositlerde üretilip dolaşıma salınır. İnsan adiponektin geni kromozom 3q27' de olup, bu alan metabolik sendrom ve tip 2 diyabetle de ilişkili bulunmuştur (103). Adiponektin bir N-terminal kollajen benzeri alan ve bir C-terminal globuler alan içeren modüler yapıdadır (80). Adiponektin salgılandıktan sonra; kollajen I,III,V' e bağlanır, II ve IV'e bağlanmaz. Endotel adhezyon moleküllerinin VCAM-I, ICAM-I ve E-Selektin ile olan ilişkilerini inhibe eder, inflamatuvar sitokinler (TNF α gibi) ile ilişkiyi tetikler (79). Adiponektinin 2 reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 primer olarak iskelet kasında, Adipo R2 ise primer olarak hepatik dokularda bulunur (80). Adiponektin dolaşımında en yüksek düzeyde bulunan adipoz proteindir. Adiponektin dolaşımdaki total plazma proteinlerinin % 0,01' ini oluşturur ve plazma düzeyleri 5-30 $\mu\text{g/ml}$ arasında değişir (104).

Plazma adiponektin konsantrasyonu, BMI, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı, plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (80,105). Obezite ile dolaşımdaki adiponektin düzeyi arasında ters ilişki vardır (80). Kilo verdikçe hem diyabetik hem de diyabetik olmayan kişilerde plazma adiponektin konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (80). Adiponektin konsantrasyonunun insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, tip 2diyabet, obezite ve dislipidemi durumlarında normalden düşük olduğu bildirilmiştir (80,105). Plazmada hipoadiponekte mi derecesinin, adiposite derecesinden çok hiperinsülinemi ve insülin rezistansı derecesiyle yakından ilgili olduğu gösterilmiştir (104). Bu bulguyla uyumlu olarak obez ve diyabetik kişilerden alınan adipositlerde adiponektin gen transkripsiyonu azalmıştır (104). Adiponektin verilmesi insülin duyarlılığını arttırarak obezite ile birlikte olan hiperglisemiyi düzeltebilir (80). IGF-1 ve thiazolidinedionlar ile stimülasyon sonrası adiponektin gen transkripsiyonu ve

sekresyonu artarken, TNF- α ve glukokortikoidlerin stimülasyonu sonrası azalır (104). Adiponektin lipid sentezini ve karaciğerde glukoz üretimini azaltır, kan glukoz ve SYA düzeylerinin düşmesine neden olur. Ayrıca kasta trigliserid üretimini azaltırken, yağ oksidasyonu ve enerji harcanmasını artırır. Adiponektinin sentez ve sekresyonu aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (106). Adiponektin kas ve karaciğerde insülin duyarlılaştırıcı rol oynar (104).

İnsülin duyarlaşmasının altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada adiponektinin etkisinin en çok karaciğer üzerine olduğu gösterilmiştir (107). Bunu yanında bazı çalışmalar kasların da olaya katıldığını düşündürmüştür (108,109). Adiponektin verilmesi farelerde yüksek yağ ve yüksek karbonhidratın uyardığı obeziteyi önlemiştir (108,109). Buna plazma SYA' de (103) ve kas ve hepatik trigliseridlerde bir azalma (109) eşlik etmiştir. Adiponektinin vücut ağırlığının azalması üzerine etkilerinin, kasta artmış lipid oksidasyonu sonucu olduğu ileri sürülmüştür (108).

Obezite ve tip 2 diyabette iskelet kası tirozin kinaz aktivitesinde azalma olmaktadır (110). Azalmış tirozin kinaz aktivitesinin insülin rezistansı gelişiminde erken ya da primer olay olduğu düşünülmektedir (110). Ayrıca düşük plazma adiponektin düzeylerinin, vücut yağ oranındaki değişikliklerden bağımsız olarak, insülin duyarlılığında azalışla birliktelik gösterdiği bulunmuştur (111). Bu da düşük plazma adiponektin düzeylerinin insülin duyarlılığında azalmadan önce gerçekleştiğini göstermektedir (111). Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok, omental yağ dokusuna belirlenir (112). Abdominal yağ dokusu artmış, obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (112).

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda düşük adiponektin düzeyleri, tip 2 DM, metabolik sendrom ve endotel

disfonksiyonu ile ilişkilidir (113). Adiponektinin, hipertansiyon ile ilişkisi gösterilmiş ve hipertansif olan kişilerde normotansiflere göre daha düşük konsantrasyonda bulunmuştur (113). İnsülin adiponektin üretimini artırır. Tip 1 diyabetiklerde ve anoreksik hastalarda düzeylerinin arttığı tespit edilmiştir (50). Kronik böbrek yetmezliğine bağlı hemodiyaliz hastalarında da sağlıklı bireylere göre adiponektin düzeylerinin 2,5 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (114). Uzun süreli obezite durumunda ve tip 2 diyabette ise azaldığı bildirilmiştir (115). Kilo kaybı ve insülin duyarlılığını artırıcı glitazon türü ilaçların kullanımının sonucu olarak insülin duyarlılığının arttığı durumlarda, adiponektin düzeylerinde yükselme gözlenir (116). Adiponektin direkt olarak kilo kaybına yol açar, bu özelliği besin alımını azaltmasından çok termogenezi artırması suretiyledir (116). Leptinin etkilerine ters olarak; adiponektin miyelomonositer seri hücrelerinin öncülerinin gelişimini inhibe eder (117). B lenfositlerinin gelişimini bloke eder ve olgun makrofajların fonksiyonlarını baskılar (117). Bu şekilde hematopoez ve immünite üzerinde de etkiler göstermektedir.

D VİTAMİNİ

Tanım ve önemi

İnsan organizması için vitaminlerin önemi tartışmasıdır. Vitaminler vücut için esansiyel olup, vücutta üretilemeyen ve gıdalarla alınması zorunlu olan maddelere verilen ortak isimdir. Bu vitaminler arasında en önemlilerinden biri D vitamindir (118). D vitamini klasik bir vitamin olmaktan çok, bir hormon olarak görev görmektedir. Çünkü D vitamini güneş ışınlarının etkisiyle ciltte üretilmektedir. Bu üretilen madde bir ön madde olup, karaciğer ve böbrekte iki defa transformasyona uğrayarak, biyolojik aktif madde şekline dönüşmektedir. Ayrıca D vitamininin aktif şeklinin kimyasal yapısı steroid hormonları ile benzerdir (118).

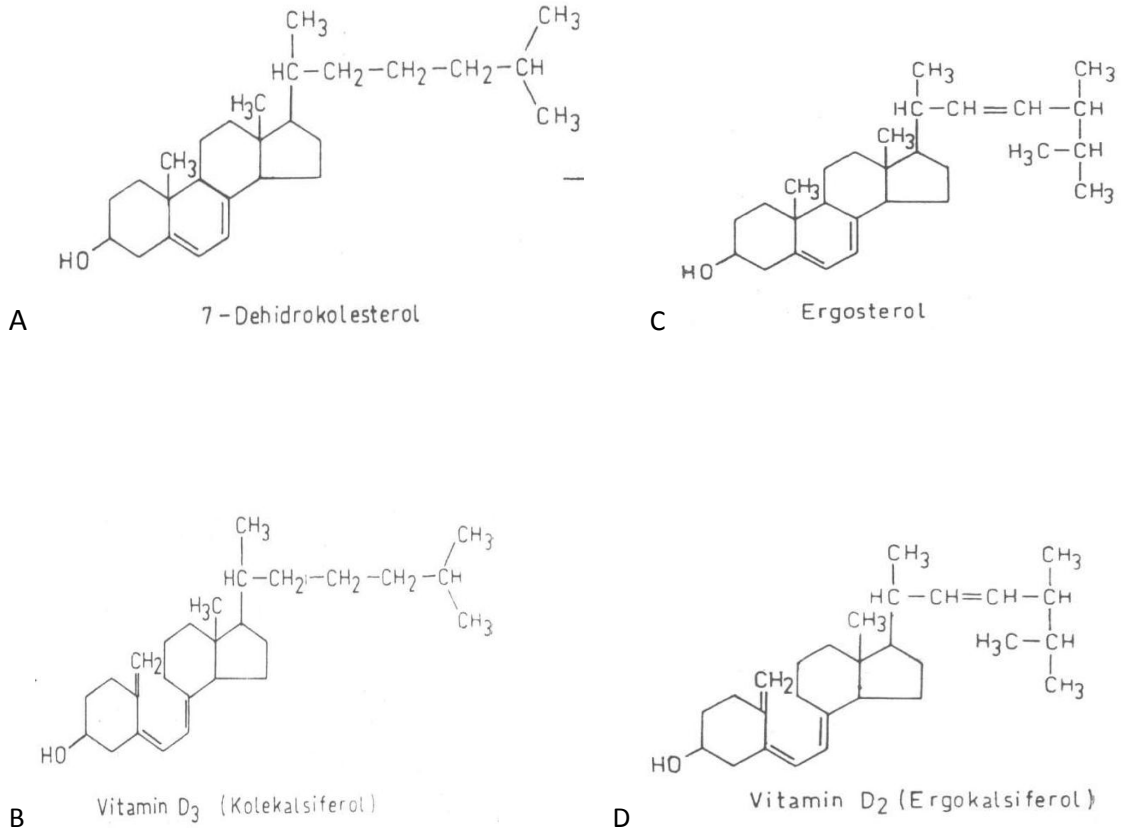
Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin olarak sınıflandırılmıştır. Sir Edward Mellanby, köpekler üzerinde yapmış olduğu bir çalışmada, diyetteki bir vitamin eksikliğinden riketsin ortaya çıktığını gözlemlemiştir (119). Goldblatt ve Soames 1923'de, deride vitamin D'nin bir prekürsörü olduğunu ve güneş ışığında yağda eriyen vitamin D'nin üretildiğini bulmuşlardır (120). Hess ve arkadaşları ise sığırcılarda güneş ışığı verildiğinde riketsin önlendiğini görmüşlerdir (121). Windous ve arkadaşları 1930'da Almanya'da yaptıkları araştırmada ergosterolün ve derideki 7-dehidrokolekalsiferolün ultraviyole ışınları ile vitamin D2 ve vitamin D3'e dönüştüğünü saptamışlardır (122).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenler (118). D vitamini yetmezliği çocuklarda riketse yol açarken, erişkinlerde ise osteoporozu ağırlaştırır. Ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (123). D vitamini sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve infeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir (123).

2.4.2.D vitamini sentez ve metabolizması

D vitamini; dört halkadan oluşup; B halkası, 5 ile 6. ve 7 ile 8. karbonları arasında ikişer çift bağlı, 9 ile 10. karbonlar arasından açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş olan bir halka sistemi ile ve 8 ya da 9 karbonlu yan kolu bulunan bir sterol türevidir. Bunlardan en önemlileri diyet ile alınan bitkisel kökenli ergosterolden türeyen 25(OH)D2 ve hayvansal kökenli, deride kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7DHC'den türeyen 25(OH)D3'tür. İnsan vücudunda sadece D3 vitamini sentezlenir (Şekil 3). Bitkisel kökenli 25(OH)D2 mor ötesi ışınlar aracılığı ile yapraklarda sentezlenir. Her ikisi de hem diyetle alınır hem de sentetik olarak üretilebilir (124,125).

Sekil:3 D vitamini türevlerinin halka yapıları.



İnsan vücudunda bulunan D vitamininin büyük bir kısmı güneş ışınlarındaki 290-315nm dalga boyundaki mor ötesi ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Güneş ışığına maruz kalma engellenmedikçe vücudun tüm ihtiyacı deride sentez edilmek suretiyle karşılanabilir (118,126). Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7-DHC'ye çevrildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınları (290-315nm) epidermisi geçer ve 7-DHC deki çift bağlar tarafından absorbe olur. Bunun sonucunda, inaktif pro D3 vitamini pre D3 vitaminine dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan pre D3 vitamini, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur. Deride yapılan D3 vitamini bir α -1 globulin olan DBP' ye bağlanarak karaciğere taşınır

(118,126). Uzun süreli güneş ışığına maruz kalma sonucu, pre D3 vitamin alternatif iki inert izomer (lumisterol ve takisterol) şekline veya yeniden 7DHC'e dönüşebilir. Bu nedenle D vitamin intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, kalsiyum metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünülmektedir (118,123).

Hayvansal besinlerden alınan D3 vitamini veya bitkisel besinlerden alınan D2 vitamini ince barsaklardan absorbe edilir. Emilimi safra asitlerinin varlığını gerektirir (127). Gerek deride sentezlenen, gerek sindirim sisteminden emilen D vitamini karaciğere geldikten sonra metabolizmaları aynıdır. Karaciğere gelen D vitamini, hepatosit mitokondriyal ve/veya mikrozomlarında bulunan D vitamin 25-hydroxylase enzimi (25-O Hase; veya CYP27A1) aracılığı ile 25-hidroksiergokalsiferole [25(OH)D₂] veya 25 hidroksikolekalsiferole [25(OH)D₃] dönüşür. Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. D vitamininin karaciğerde 25-hidroksilasyon ürünü 'feed back' mekanizması ile düzenlenir (126,127).

25(OH)D vitamini vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Normal serum konsantrasyonu 8- 80 ng/ml (20- 200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (118,126). Kalsidiol, DBP'ne bağlanarak kan yoluyla böbreğe gelir ve böbreklerde proksimal tübüler hücrelerin membranında bulunan megaline bağlanarak hücre içine geçmektedir. Hücre içinde serbestleşerek, mitokondride 25-hydroxyvitamin D-1 - α hydroxylase [1α -OHase; veya CYP27B1) olarak da adlandırılan enzimi ile ikinci kez hidroksilasyona uğrayarak, 1,25-dihidroksikolekalsiferol'e [1,25(OH)₂D] dönüşür. Kalsiyum ve fosfor homeostazından sorumlu D vitamininin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25(OH)₂D vitaminidir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (123). Fizyolojik olarak 25(OH)D vitamin hidroksilasyonunun büyük kısmının böbrek proksimal tubuluslarında olur. Plasenta en önemli ekstrarenal 1,25(OH)₂D₃ yapım yeridir (118,128). PTH 1α hidroksilaz enziminin en önemli düzenleyicisidir. Östrojen, prolaktin ve GH 1,25(OH)₂D vitamini üretimini arttıran diğer faktörlerdir. Bu enzimi sentezleyen CYP1 geni,

12q13 kromozom bölgesinde bulunur ve bu genin mutasyonları “vitamin D bağımlı raşitizm tip 1”den sorumludur. İnsanda 1,25(OH)2D3 vitamini günde 1\g kadar üretilir ve plazmada 40- 60 pg/ml (16- 65 pmol/L) düzeyinde bulunur. Plazma yarılanma süresi 3- 6 saattir (118,126).

2.4.3.D vitamini fizyolojisi

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25(OH)2D, D vitamininin tek önemli metabolitidir. Diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir (120). 1,25(OH)2 D vitamini, DBP’ye bağlanarak hedef dokulara taşınır. DBP ortalama 53 kDa ağırlığında bir globulin olup, DBP geni 4q11-13 kromozomu üzerinde bulunmaktadır (128). Plazma DBP miktarı, sirkulasyonda bulunan D vitamini ve metabolitleri miktarının 20 katıdır. Genelde DBP’ nin %5’i D vitamini ve metabolitleri ile doymuş şekilde bulunmaktadır.

D vitamini aktif metabolitleri etkilerini, hedef hücrelerde sitoplazma ve nükleus içinde bulunan VDR aracılığıyla göstermektedir (126,129). VDR steroid-retinoid-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörler süper ailesindedir. VDR’lerin hormon bağlayıcı kısmı, DNA bağlayıcı bölgesi ve N-terminal bölgesi bulunur. İnsanda 12q13-14 kromozomunda lokalize olan VDR geni, 427 aminoasitten oluşan 50 kD’luk bir proteindir. VDR’leri barsak, kemik, böbrek dışında cilt, meme, hipofiz, paratiroid bezi, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ve aktive T ve B lenfositlerde de bulunmaktadır. VDR içeren bu dokular aynı zamanda 1,25(OH)2D3 üreten yerlerdir (126,129). D vitamini reseptöre bağlandıktan sonra sterol-reseptör kompleksi, retinoik asit X reseptörü ile ilişkiye girer. Ortaya çıkan heterodimerik kompleks, özgül DNA dizilerine bağlanır. Bu özgül dizilere VDYE denir. VDYE’ler ile kurulan bu ilişki gen transkripsiyonunu değiştirir. Barsakta kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenir, kemikte osteokalsin, osteopontin ve alkalin fosfataz üretilir.

1,25(OH)2D'nin hedef dokular üzerinde nükleer reseptörler aracılığı ile olmayan etkileri de vardır: Kalsiyumun hücre dışından hücre içine taşınmasını artırır, hücre içi kalsiyum havuzlarından kalsiyumu mobilize eder, fosfotidilinozitol metabolizmasını uyarır (118,126).

2.4.4.D Vitamini üretimini etkileyen faktörler

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini ihtiyacımızın çok az miktarı doğal gıdalardan karşılanırken, çok büyük bir kısmı ise vücudumuzun en büyük organı olan ciltte mor ötesi ışınlarının etkisiyle 7DHC'un fotoizomerizasyonu ile başlayan ve gelişen süreç sonucu karşılanmaktadır. 25(OH)D vitamininin serumdaki seviyesi mor ötesi ışınlar ile artar. Ancak endokrin sistem tarafından kontrol edilen 1,25(OH)2 D vitamini ise mor ötesi ışınlardan etkilenmemektedir (118,127). Mor ötesi ışınların cilde ulaşan miktarını veya ciltteki 7DHC miktarını etkileyen faktörler, aynı zamanda ciltte D vitamin yapımını da etkilemiş olur. Bu engeller dış veya kişisel etkenler olarak iki grupta toplanabilir. Dış etkenler olarak, enlem, deniz seviyesi, mevsim, günün saati (11.00-15.00 arası en etkili saatlerdir), atmosferdeki ozon miktarı, bulutlar, aerosoller ve albedo (yüzeyden ışınların yansımaları) olarak sıralanabilir. Kişisel faktörlerden ise; cilt tipi, yaş, giyim, ciltte güneş koruyucuların kullanımı gibi nedenler sayılabilir (124, 130,131).

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

bulunmaktadır.(118,131). D vitamini kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla D vitamini sentezlenmektedir (131). Atmosferin özellikleri arasında ise ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Ozon tabakası tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlarda bulunaktadır. Ayrıca, ozon tabakası maksimum miktarda ilkbaharda bulunurken, sonbaharda en düşük seviyede bulunaktadır. Atmosferdeki dinamikler, ozon tabakasının gün içinde %10-20'ye varan oranlarda değişimine neden olmaktadır (131). Bulutlardaki katmanlar ve bulut yüksekliği, büyük oranda ışınların geçişini etkilemektedir. Havadaki aerosoller de önemli bir faktör teşkil etmektedir. Nitekim Avrupa'da endüstri devrimi döneminde raşitizmin %80-90 gibi oranlarda görülmesinin en önemli nedenidir (131,132).

Cildimizde bulunan melanin güneşe karşı ilk koruyucumuzdur. Melanin doğal bir filtre olup özellikle D3 vitamini sentezlettiren 290-315nm dalga boyundaki ultraviyole ışınlarını absorbe eder ve pro D3 vitamini ile güneş ışığı için yarışmaya girer. Ciltte melanin miktarı arttıkça aynı doz ışınlama ile daha az miktarda previtamin D üretilmektedir. Yaşlanmada epidermiste 7-DHC konsantrasyonu azaldığı için vitamin D3 oluşumu azalmaktadır (133,134). Giysiler, UV ışınları ile cilt arasında önemli bir bariyer teşkil etmektedir. Özellikle Arap ülkelerinde yapılan yayınlarda, güneşin bol olmasına karşın, geleneksel giysilerin güneşten yeterince yararlanmayı engelleyerek D vitamini eksikliğine neden olduğu bildirilmektedir (135). Güneş koruyucular, UVB ve son zamanlarda UVA (321–400nm) ışınlarını absorbe ederek cildin D vitamini yapımını engellemektedir. Mor ötesi ışınlarının D vitamin sentezi özelliğinden yararlanmak istiyorsak, kısa süreli olarak ve koruyucusuz güneş ışınlarına maruz kalınmalı, ancak sonrasında güneş koruyucu sürülmelidir (119, 131, 136). Morbid obez kişilerde serum D vitamini düzeyi düşük bulunmuştur. Bunun

sebebi olarak yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin yağlı dokuda birikmesi gösterilmektedir. Şişman yetişkinlerde karın yağlarında 4-400ng/gr D vitamin olduğu bildirilmektedir (137,138).

2.4.5.D vitamini ihtiyaçları

Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda doğal gıdalarda bulunurken (yağlı balık, balık karaciğeri, yumurta sarısı gibi), vücut ihtiyacının büyük kısmı ciltte morötesi ışınlarının etkisi ile 7-DHC'den sentezlenerek karşılanmaktadır. Bu nedenle yıl içinde D vitamin üretiminin en uygun olduğu aylarda, düzenli ve bilinçli bir şekilde güneş ışınlarına maruz kalmak (eller ve yüzün haftada 2 saat etkili güneş ışığına maruz kalması çoğunlukla yeterlidir) her yaş için D vitamini eksikliğinden korunmada en etkili yoldur. Ancak değişik nedenlerle güneş ışınlarından yarar sağlanamadığında diyet ile destek yapılmalıdır (118, 139,140,141). Amerika Birleşik Devletleri'nde yeni doğan, çocuklar ve 50 yaşına kadar olan yetişkinlere 200 İU/gün, 51- 70 yaş arasına 400 İU/gün ve 70 yaş üzeri olan yetiskinlere 600 İU/gün D vitamini önerilmektedir (118,142). Kanada Osteoporoz Cemiyeti ise 50 yas üzeri kadın ve erkeklerde 800 İU/gün D vitamin desteğini önermektedir (143). Yukarıda önerilen dozlar genelde kemik sağlığını ve çocukları raşitizmden koruması için önerilen dozlardır.

D vitamininin kemik sağlığı dışında etkiler göstermesi ve uzun vadeli hastalıklardan koruması için günlük optimal D vitamin ihtiyacının ne olduğu tartışılan bir konudur. Günlük verilecek D vitamin miktarı en az yan etki gösteren değer olarak kabul edilmekte olup, toksisiteyi gösterecek kanıtlar da yeterli değildir. Günlük D vitamini ihtiyacı 200 İU ile 4000 IU gibi geniş bir yelpaze içinde önerilmektedir (144). Gebelikte ve laktasyonda, optimal D vitamin ihtiyaçları bilinmemekle birlikte bugün önerilen 200-400IU/gün olan referans değerlerinden daha yüksek olduğu görülmektedir.

D vitamin eksikliğinin değerlendirmesinde klinik bulgular yanında biyokimyasal parametreler de kullanılmaktadır. Bugün D vitaminin serum değerini belirlemek için biyokimyasal olarak iki test bulunmaktadır; 1,25(OH)2D vitamin ve 25(OH)D vitamini. Serum 25(OH)D vitamin değerleri en uygun laboratuvar test olarak kabul edilmekte olup, aylar öncesinden eksiklik durumunu göstermektedir (123). Bu ölçüm ile diyetle alınan veya güneş ışınlarının etkisi ile oluşan D vitamin kısımları ayırt edilememektedir. Serum 25(OH) D vitamin seviyesi mor ötesi ışınlar ile artarken endokrin sistem tarafından sıkıca kontrol edilen 1,25(OH)2D vitamin değerleri etkilenmemektedir (125). Serum 25-(OH) D vitamini düzeyinin, <20 ng/ml olması eksiklik, 20-32 ng/ml olması yetersizlik, 32-100 ng/ml arasında olması normal olarak kabul edilmektedir (125). Ancak bazı otoriteler son zamanlarda yapılan yayınlarda bu değerleri <20 ng/ml eksiklik, 21-29 ng/ml arası yetersizlik, >30ng/ml normal olarak kabul etmektedir (145).

Tablo:4 Serum 25(OH)D Vitamin Değerlerinin Yorumu(98)

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

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

2.4.6.D vitaminin fonksiyonları

2.4.6.1.Kalsiyum metabolizması ile ilgili fonksiyonları

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

Barsaklarda 1,25(OH)₂ D vitamininin net etkisi, ince barsak lümeninden dolaşıma kalsiyum ve fosfor transportunu uyarmaktır (118,126). 1,25(OH)₂ D vitamininin kemik rezorpsiyonunu arttırıcı etkisi PTH ile sinerjistikdir. Matur osteoklastlarda ne PTH ne de 1,25(OH)₂ D vitamini reseptörü bulunur. Hem PTH hem de 1,25(OH)₂ D vitamini osteoblastlar veya stromal fibroblastlar üzerindeki spesifik reseptörlerine bağlanarak osteoblast hücrelerinin yüzeyinde RANK ligandının üretimini uyarır (118,126). RANK ligandı immatür osteoklastların üzerinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak immatür osteoklast prekürsörlerinin matür osteoklastlara değişimini uyarır (118,126).

2.4.6.2. D vitaminin kalsiyum metabolizması dışı fonksiyonları

1980'li yılların başına kadar D vitamininin yalnızca kalsiyum, fosfor ve kemik mineralizasyonu ile ilgili araştırmaları yürütülmekte iken son 20-25 yılda yapılan çalışmalarda kemik metabolizması dışında da fonksiyonları olduğu görülmüştür. Bugün D vitamininin optimal sağlık için gerekli olduğu bilinen bir gerçek olup, bir çok hastalığın gelişmesini engellemekte veya bulguların hafiflemesine neden olduğu bildirilmektedir. Bunlardan otoimmün hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalığı, romatoid artrit, multipl skleroz, diyabet, birçok kanser çeşidi, kalp hastalıkları, osteoporoz, infeksiyon hastalıkları gibi birçok hastalıkta etkili olduğu yapılan çalışmalarla bildirilmektedir (123,125,146,147). Enterosit, osteoblast ve distal renal tubulusların hücre nükleusları dışında birçok dokuda 1,25(OH)₂ D vitamininin lokal olarak yapımının olduğu ve bu dokularda VDR reseptörlerinin gösterilmesi en

önemli buluşlardan birisidir (148). Tablo 1’de D vitaminin hedef olabileceği dokular görülmektedir.

Tablo:5 1,25(OH)D vitamin hedef hücreleri(105)

	Kanıtlanmış	Varsayılan
1	Enterosit (bağırsak)	Adacık hücreleri, pankreas
2	Osteoblast	Mide, endokrin hücreleri
3	Dital renal tubulus	Hipofiz hücreleri
4	Paratiroid hücreler	Over hücreleri
5	Ciltteki keratinositler	Plasenta
6	Promiyelosit, monosit	Beyin (hipotalamus)
7	Lenfosit	Epididimis
8	Kolon enterositleri	Gelişimdeki miyoblast
9	Shell gland	Aortik endotelial hücreler
10	Tavuk korioalantoid membranı	Cilt fibroblastları

2.4.6.2.1.Diyabet:

VDR, aktif T ve B lenfositlerinde, aktif makrofajlar, dentritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere bütün immün sistem hücrelerinde ve yanı sıra pankreatik beta hücrelerinde tanımlanmıştır (149,150). Beta hücrelerinde D vitaminine bağlı kalsiyum bağlayıcı protein olan kalbindin de bulunur. Kalbindin ekspresyonunun beta hücrelerini sitokine bağlı hücre ölümünden koruduğu gösterilmiştir (151).

Yapılan hayvan çalışmalarında yaşamın erken evrelerinde 1,25(OH)2D vitamini desteği alınırsa tip 1 diyabet gelişiminin önlendiği gösterilmiştir (151,152). 1,25(OH)2D vitaminin farmakolojik dozlarda uzun süreli kullanımının obez olmayan farelerde hem pankreas β hücre harabiyeti, hem de diyabeti azalttığı tespit edilmiştir. 1,25(OH)2D vitamini ile tedavi edilenlerde pankreas β hücre harabiyeti sıklığının %80’den %50’ye, diyabet sıklığının ise %56’dan %8’e indiği bildirilmiştir(152,153,154). Hyponen ve arkadaşları bir yaşından itibaren 2000 İU/gün D vitamini desteği almış olanlarda tip 1 diyabet gelişme riskinin %80 azaldığını tespit etmişlerdir (155). Fuller ve arkadaşları D vitamini desteği

almayan çocuklarda, D vitamini desteği almış olanlara göre 15 yaşına geldiğinde diyabet gelişme riskini 3 kat fazla bulmuştur (156).

Süt ve süt ürünlerinde bulunan kalsiyum ve D vitamininin, vücut ağırlığı ve insülin rezistansı üzerine yararlı etkileri vardır (157,158). Tip 2 diyabet gelişiminde VDR polimorfizminin rol oynayabileceği ne sürülmüştür (159,160).

2.4.6.2.2.Kanser:

Laboratuvar, deneysel ve epidemiyolojik alışmalar D vitamininin en sık meme, prostat, kolon, deri ve pankreas kanseri olmak üzere bir çok başka kanser tipinden koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (161).

2.4.6.2.3.İnfeksiyon hastalıkları:

Tüberküloz infeksiyonu olan hastalarda, D vitamin değerlerinin tespit edilemeyecek kadar düşük olduğu ve D vitamin eksikliğinin tüberküloz infeksiyonu için bir risk oluşturduğu bildirilmektedir (162,163). Bunun yanında viral gribal İnfeksiyon sıklığının D vitamin serum değerleri ile ilişkili olduğu, daha düşük serum değerlerinde viral gribal infeksiyonların artığı bildirilmektedir (164). Çocuklukta pnömoni tanısı alan hastalarda, %80 oranında D vitamini eksikliği varken, raşitik çocuklarda raşitik olmayanlara göre 13 kat daha fazla pnömoni gelişme riski olduğu bildirilmiştir (165,166).

2.4.6.2.4.Beyin gelişimi:

Eyles ve arkadaşları. annelerinde şiddetli D vitamin eksikliği olan yavru farelerin beyinlerinde kalıcı hasar geliştiğini saptamışlardır (167). D vitamin eksikliği durumunda korteks anomalileri, lateral ventriküllerin genişlemesi ve beyinde daha fazla hücre proliferasyonu gözlenmiştir. Yetersiz D vitamini desteği alan erkek çocuklarda ileri yaşlarda şizofreni görülme riskinin arttığı bildirilmektedir. Yazın doğan bebeklerde şizofreninin daha sık olduğu bunun da annenin güneş görmemesinden kaynaklandığı bildirilmektedir. Ayrıca

Temmuz-Ağustos aylarında doğarlarda öğrenme güçlüğü'nün daha fazla olduğu iddia edilmektedir (168,169).

2.4.6.2.5.Kalp hastalıkları:

Yapılan çalışmalar gebe deney hayvanlarında D vitamininin iskelet, kardiyovasküler ve nörolojik gelişim üzerine önemini göstermektedir. Kardiyovasküler etkilerinden vasküler msküler kontraksiyon fonksiyonlarını arttırdığı ve histolojik olarak ventrikül kas hücreleri arasındaki boşluğu arttırdığı gösterilmiştir (169,170). Serum D vitamini değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde daha yüksek oranda kalp hastalıkları görüldüğü ve özellikle kalp krizinin kış aylarında %53 daha fazla geliştiğı bildirilmektedir (171,172). Bu bulgular güneş ışınlarıyla D vitamin yapımına etkisinin olduğunu düşündürmektedir (171,172).

2.4.6.2.6.Transplantasyon:

Transplantasyon sonrası doku kabulünde D vitamininin önemli yeri olduğu bildirilmektedir (173). Özellikle kalp, karaciğer, böbrek, pankreas, akciğer ve barsak transplantasyonunda önemli yeri olduğu ve deney farelerinde yeni dokunun yaşamasını %10–30 oranında arttırdığı bildirilmektedir (174).

2.4.6.2.7.Kronik böbrek hastalığı:

Önemli buluşlardan biri, VDR'nin paratiroid bezlerinde bulunmasıdır (175). 1,25(OH)2D vitamini PTH üzerine inhibitör etki gösterir. Bu da PTH ile 1,25(OH)2D vitamini arasındaki negatif geri denetim mekanizmasının varlığına delildir. Kronik böbrek hastalarında D vitamin yapımı yetersiz olduğundan hiperparatiroidi gelişmektedir (175). Diyaliz hastalarında gelişen renal osteodistrofinin, D vitamini ve analogları ile tedavisinin paratiroidlerde bulunan VDR ile mümkün olduğu anlaşılmıştır (126,175).

2.4.6.2.8.Psöriazis:

1,25(OH)2D vitamini keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder (120). Keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır. D vitamininin bu özelliği, deri hücrelerinin kontrolsüz çoğalması ile karakterize olan psöriaziste kullanım alanını doğurmuştur. Kalsitriol analogu olan “ calsipotriol ” psöriazis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (118).

2.4.6.2.9.Raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi:

D vitamini eksikliğinin klinik bulguları çocuklarda raşitizm olarak adlandırılırken, yetişkinlerde ise osteomalazi olarak karşımıza çıkmaktadır (118). İskelet kaslarında 1,25(OH)2D vitamin için reseptörler bulunmaktadır. D vitamin eksikliğinde hastalar çoğu zaman kemik ve kaslarda ağrıdan şikayet etmektedir. Bu hastalar çoğu zaman fibromiyalji ve nonspesifik kollajen vasküler hastalıklar gibi yanlış tanı almaktadırlar. Fibromiyalji şikayetleri olan hastaların %40-60 oranında D vitamini eksikliği veya osteomalazi mevcuttur (176).

2.4.6.2.10.İmmün fonksiyonlar ve otoimmün hastalıklar

D vitamininin bilinen klasik fonksiyonu, kalsiyum homeostazını ve bunun sonucu olarak da kemik formasyonunu sağlamaktır. Ancak daha az bilinen bir fonksiyonu ise immün sistem üzerine etkisidir. Periferik kan mononükleer hücrelerinde VDR tespitiyle, immün sistem regülasyonunda D vitamininin rolü olduğu bulunmuştur (173,177). Lenfositlerin önemli miktarda VDR içerdiği ilk defa Manolages ve ark. tarafınca gösterilmiştir (178).

T hepler hücreler tüm antijen spesifik immün cevapta merkezi bir role sahiptir ve 2 subtipi mevcuttur (Th1 ve Th2) (179). Th1 hücreler hücresel bağışık yanıtta esastır, Tümör ve intraselüler patojenlere karşı (örneğin; virüsler) yanıtta rol alırlar. Bu hücreler INF- γ , IL-2 ve TNF- α sekrete ederler. Otoimmün hastalıklarda Th1 hücreleri, vücudun kendi proteinlerine karşı yönelir. Multipl skleroz, tip1 DM ve inflamatuvar barsak hastalıkları, Th1 hücreleri

aracılığı ile oluşmaktadır. Th2 hücreleri ise antikor aracılıklı bağışık yanıtta rol alırlar. IL-4 ve IL-5 sekrete ederler. Ekstraselüler patojenlere (bakteri ve parazitle) konak yanıtında Th2 hücreleri gerekir (180).

Th1 ve Th2 hücreler 1,25(OH)₂D vitamininin direkt hedefleridir. Sessiz CD4+T hücreleri VDR eksprese ederler. Ancak bu düşük konsantrasyondadır. Aktivasyondan sonra bu konsantrasyon 5 kat artar. 1,25(OH)₂D vitamini, artırılmış Th1 hücrelerinin proliferasyonunu, INF- γ , IL-2 ve IL-5 üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinden ise IL-4 üretimini arttırır (181). *In vivo* ortamda D vitamininin, otoimmün hastalıkları baskılamadaki rolünün IL-2 (182) ve IL-4 (183) sekresyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. D vitamininin uyarılmış B lenfositlerdeki etkisi ise, bu hücrelerde immünglobulin salgılanmasını baskılaması şeklindedir (150). D vitamininin promiyelositlerin proliferasyonunu baskıladığı ve bu hücrelerin monositlere dönüşmesine neden olduğu gösterilmiştir (184,185).Yüksek doz D vitamininin immüsupresif etkisinin olduğu saptanmıştır (186,187). D vitaminin bu özelliği, otoimmün hastalıkların kontrolünde yeni kullanım olasılıkları olabileceğini düşündürmektedir.

İnflamatuar barsak hastalığının tedavi ve korunmasında D vitamininin rolü araştırılmıştır. İL-10 eksik ('Knok out') farelerde 1,25(OH)₂D₃ eksikliğinde semptomların ve hastalığın şiddetin arttığı bildirilmiştir (102). İnflamatuar barsak hastalığının klinik bulguların 6-8 haftada geliştiği, ancak D vitamini ile yüksek kalsiyum diyeti alanlarda İnflamatuar barsak hastalığının gelişmesinin engellendiği gösterilmiş (102). Deney çalışmalarının yanında, insanlarda da birçok otoimmün hastalıkta D vitaminin yeri ve kullanım alanı araştırılmıştır. İnsanlarda diyetle D vitamin eksikliği otoimmün hastalıkların insidansını ve şiddetini artırdığı bilinmektedir. Multiple skleroz, Sjögren sendromu, romatoid artrit, tiroidit ve Crohn hastalığının düşük vitamin D değerleri ile ilişkili olduğu bilinen bir gerçektir (148, 186,187).

2.4.6.2.11.Hashimoto tiroiditi:

D vitamini kalsiyum homeostazı, hücre proliferasyonu ve otoimmünitede rol almaktadır.1,25(OH)₂ D vitamini, D vitaminin en aktif formu olup hayvan modellerinde otoimmün tiroidit gelişmesini etkili bir şekilde önlediği (188) ve endokrin hücrelerde HLA class II ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (189). İntron 6 da lokalize vitamin D 1 α -hidroksilaz geninin, C/T polimorfizminin Hashimoto tiroiditi ile ilişkili olduğu iddia edilmiştir (190). Exon 2'deki C/C homozigot VDRFok I gen polimorfizmi olanlarda Hashimoto tiroiditi gelişme riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (191).

MATERYAL-METOD

Çalışmamıza 2012 yılında, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Reprodüktif Endokrinoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, hasta grubunda 40 ve kontrol grubunda 40 olgu olmak üzere toplam 80 olgu dahil edildi. Çalışma prospektif kontrollü ve tek merkezli olarak planlandı.

Hasta Seçimi:

Çalışma grubunu oluşturan kadınlara PKOS tanısı, 2003 Rotterdam kriterleri (21,22) esas alınarak; oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru>8 veya normalin üzerinde serum testesteron düzeyi) ve TVUSG'de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hasta ve kontrollerin serum FSH, LH, E2, prolaktin, TSH, serbest T3 ve T4, serbest T, total T, DHEA-SO4, 17- α OHP, 1.4 X A, kortizol, PTH, açlık insulün, AKŞ, HGA1c, c-peptid, AMH ve CRP seviyelerine bakıldı. Tiroid hastalığı hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, KAH olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların değerlendirilmesine hikaye ile başlandı. Hastaların yaşı, gebelik, doğum ve abortus sayıları, jinekolojik öyküsü, geçirilmiş operasyonlar, sistemik hastalık varlığı (Diabetes Mellitus, hipertansiyon, kronik karaciğer ve böbrek hastalığı, otoimmün hastalıklar vs), kanama diyatezi veya tromboz şüphesi oluşturabilecek semptomlar sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen olguların, hiç bir sistemik hastalık öyküsü ve seks hormon ve karbonhidrat metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı yoktu. Ek olarak, daha önce PKOS tanısı almış ve oral kontraseptif (OK) ilaç kullanan olguların çalışmaya dahil olmadan 6 ay

önce medikasyonları kesildi. PKOS düşünülen fakat USG inceleme sırasında dominant folikül (>10 mm.) veya korpus luteum saptanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Kontrol grubu 21–35 günlük intervallerle adet gören, kendisinde ve 1.derece akrabalarında diabet ve hipertansiyon hikayesi olmayan, Modifiye Ferriman Gallwey skoru < 8 olan ve pelvik USG’de unilateral veya bilateral polikistik over görünümü olmayan olgulardan oluştu.

Çalışma Protokolü:

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında gerekli açıklama yapılarak, onamları alındı. Anamnezlerini takiben, ayrıntılı pelvik muayeneleri yapıldı. İnfertilite; 1 yıldır korunmasız cinsel ilişkiye rağmen gebe kalamama olarak tanımlandı ve her iki gruptaki hastalar infertilite yönünden sorgulandı. Fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik USG yapıldı. Uygun olgular transvaginal USG (Sonoscape SSI 5000 transvajinal probe, China) ile virgin olgular transabdominal US (Sonoscape SSI 5000 transabdominal probe, China) ile değerlendirildi. Her iki grubun sağ ve sol over volümleri; $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ formülüyle hesaplandı.

Olguların kilo ve boyları ölçülerek, (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) formülüne göre BMI hesaplandı. Çalışmaya alınan PKOS’lu ve normal kadınlar, BMI 30 kg/m²’nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/m² ve üzeri olarak kabul edildi (2). Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve WHR 0.85’ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak, bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü.

Hirsutizm skoru ‘Ferriman Gallowey’ skorlama sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8’in altındaki skor normal kabul edilirken, 8–

36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

Kadınlardan serum örnekleri, spontan veya gestagenle uyarılmış menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 10.00 arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin, serbest T, total T, DHEA-SO₄, 1.4 Å A, 17-α OHP, kortizol, TSH, serbest T₄, serbest T₃, AMH, insulin, C-peptid, CRP, HGA1c, Hemogram, HDL, VLDL, LDL, total kolesterol, trigliserid ve elektrolitler bakıldı.

25(OH)D vitamini alınan 5 cc'lik serumdan aynı gün çalışılırken, adiponektin ve leptin ise tüm hastaların serumları toplandıktan sonra -20 derecede saklanan serumlardan çalışıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH / FSH ve AKŞ (mg/dl) / Açlık insülin oranlarına, serum D-vitamini, adiponektin, leptin ve AMH seviyelerine bakıldı. HOMA-IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mg/dl) / 450] formülü kullanılarak her hasta için ayrı ayrı hesaplandı.

Serum analizleri:

Serum total kolesterol, HDL, trigliserid ölçümleri, 'Roche hitachi moduler analizers' cihazında çalışıldı (GmbH mainheim, Germany). Serum LDL ölçümleri 'Frie Dewal' formülü (LDL = Total kolesterol – TG/5 – HDL) kullanılarak yapıldı. Ancak TG değeri 400 mg'dan fazla ise bu formülün geçerliliği yoktur.

Serum AMH seviyesi Elisa yöntemi ile 'AMH Gen II' kiti kullanılarak 'GDV' cihazında çalışıldı (Backman Coulter inc, USA). AMH için 'intra-assay CV' < %5 ve 'inter-assay CV' < %6 olarak verildi.

Serum A, 17α(OH) P ve serbest T seviyeleri için 'Dia metra' kiti kullanılarak Elisa yöntemi ile 'GDV' cihazında çalışıldı (Backman Coulter inc USA). Sırasıyla A için 'intra-assay CV' < %10 ve 'inter-assay CV' < %10, 17α(OH) P için 'intra-assay CV' %8 ve 'inter-

assayCV' %13, serbest T için 'intra-assay CV' <%10 ve 'inter-assay CV' <%10 olarak verildi.

Serum biyokimyasal parametreler enzimatik ve fotometrik yöntemler kullanılarak 'Roche hitachi moduler analizers' cihazında çalışıldı (GmbH mainheim, Germany).

Serum HBA_{1c} seviyesi 'variant II turbo' cihazında 'Biorad' kiti kullanılarak çalışıldı (France).

Serum C- peptid seviyesi 'DiaSorin' kiti kullanılarak 'chemiluminescent immunoassay' Tekniği ile 'Liaison' cihazında çalışıldı (USA).

Serum FSH, LH, E2, Prolaktin, PTH, TSH, serbest T3, serbest T4, insülin, kortizol, total T ve DHEA-SO₄ seviyeleri 'chemiluminescent immunoassay' tekniği ile 'Roche Diagnostik' kiti kullanılarak 'Roche hitachi moduler analizers' cihazında çalışıldı (GmbH mainheim, Germany).

PTH için 'intra-assay CV' <%8 ve 'inter-assay CV' <%8 olarak verildi.

Serum CRP düzeyi 'turbodimetrik' yöntem ile 'Roche hitachi moduler analizers' cihazında çalışıldı (GmbH mainheim, Germany).

Serum leptin ve adiponektin seviyelerinin tayini için 'Quantikine Elisa' kitleri kullanıldı (R&D Sytems, Minneapolis, Human Leptin DLP00, Human Adiponektin DRP300, USA). Sırasıyla leptin için 'intra-assay CV' <%4, 'inter-assay CV' <%5 ve adionektin için 'intra-assay CV' <%5, 'inter-assay CV' <%7 olarak verildi.

Serum D-vitamini seviyesi ise 'Liaison 25(OH) Vitamin D Assay' (310600,USA) 'DiaSorin' kiti kullanılıp, chemiluminescent immunoassay tekniği ile belirlendi. 'intra-assay CV' <%4,5 ve 'inter-assay CV' <%5 olarak verildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak yapıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametreler 'Student t' testi, normal dağılım göstermeyen parametreler 'Mann Whitney U' testi ile değerlendirildi. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki'den fazla olan gruplar arasındaki niceliksel verilerin karşılaştırılmasında 'Oneway Anova', 'Tukey HDS' testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla, 'Pearson' korelasyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışma, Mayıs 2012- Temmuz 2012 tarihleri arasında, yaşları 18-35 arasında değişmekte olan toplam 80 olgu üzerinde yapılmıştır. Olguların sosyo-demografik özellikleri Tablo 6' da gösterilmiştir. Olguların ortalama yaşı 25.05 ± 4.82 ' dir.

Toplam 80 kadının 40 tanesi PKOS, 40 tanesi sağlıklı kişilerdi. PKOS'lu 40 kadının 19'u obez, 21 tanesi normal kilodaydı. Normal sağlıklı kadınların 15 tanesi obez, 25 tanesi normal kilodaydı. Olgularımızın yaş dağılımı, abortus sayısı, küretaj sayısı, boy, alkol ve sigara kullanımı oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur. Gravida ve parite ortalaması açısından sadece PKOS olmayıp obez ve obez olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla, 1.67 ± 1.67 'ye karşı 0.64 ± 1.11 , p: 0.028; 1.20 ± 1.32 ' e karşı 0.40 ± 0.81 , p: 0.016). Olgularımızda kilo, BMI, bel ve kalça ortalamaları açısından obez olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Obez PKOS'lu kadınların 18/19'u, obez olmayan PKOS'lu kadınların 20/21' inde hirsutizm bulguları mevcuttu. Obez PKOS'lu kadınların 7/19' u, obez olmayan PKOS'lu kadınların 12/21' inde akne mevcuttu. Obez PKOS'lu kadınların 7/19'u, obez olmayan PKOS'lu kadınların 10/21' inde alopesi mevcuttu. Obez PKOS'lu kadınlar ile obez olmayan PKOS'lu kadınlar arasında FGS açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (12.7 ± 2.07 ' e karşı 12.6 ± 2.3 , $p > 0.05$). Obez PKOS'lu kadınların 15/19'u, obez olmayan PKOS'lu kadınların 16/21' inde oligomenore mevcuttu. Obez PKOS'lu kadınların 4/19'u, obez olmayan PKOS'lu kadınların 5/21' inde polimenore mevcuttu.

Tablo 6: Obez olan ve obez olmayan PKOS ve non-PKOS olguların sosyo-demografik özellikleri.

	PKOS			Non-PKOS		
	Obes	Non-obes	<i>p</i>	Obes	Non-obes	<i>p</i>
Sayı	19	21		15	25	
Yaş	23.21±4.31	23.71±4.19	0.984	29,07±4.36	25.16±4.74	0.052
Gravida	0.42±0.60	0.33±0.91	0.994	1.67±1.67	0.64±1.11	0.028
Parite	0.32±0.58	0.14±0.35	0.905	1.20±1.32	0.40±0.81	0.016
Abortus	0.12±0.48	0.05±0.21	0.980	0.40±0.82	0.12±0.44	0.275
Küretaj	0.0±0.0	0.14±0.65	0.673	0.07±0.25	0.12±0.32	0.977
Boy	1.60±0.05	1.61±0.06	0.895	1.62±0.04	1.62±0.04	0.999
Kilo	76.89±11.71	60.10±9.78	0.000	78.8±5.42	59.0±7.04	0.000
BMI	30.39±4.93	22.88±4.01	0.000	30.15±1.48	22.25±2.12	0.000
Bel	95.11±12.17	77.95±9.14	0.000	93.60±7.19	72.04±7.43	0.000
Kalça	113.53±9.05	99.29±7.33	0.000	110.27±4.69	90.4±12.29	0.000
Bel/kalça	0.83±0.05	0.78±0.05	0.081	0.84±0.04	0.80±0.08	0.190
Sigara n/N (%)	7/19 (36.8)	4/21 (19)	0.293	5/15 (33.3)	8/25 (32)	1.00
Alkol, n/N	1/19	0/21	0.475	0/15	0/25	1.00
Hirsutism, n/N	18/19	20/21	1.00	0/15	0/25	1.00
Akne, n/N	7/19	12/21	0.225	0/15	0/25	1.00
Alopesi, n/N	7/19	10/21	0.538	0/15	0/25	1.00
FGS	12.7±2.07	12.6±2.3	1.00	0.0±0.0	0.0±0.0	1.00
Normal Menstrüel siklus, n/N	0/19	0/21	1.00	15/15	25/25	1.00
Oligomenore, n/N	15/19	16/21	0.985	0/15	0/25	1.00
Polimenore, n/N	4/19	5/21	0.967	0/15	0/25	1.00

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Tablo 7' de PKOS olan ve olmayan olguların hormonal ve biyokimyasal verileri karşılaştırılmıştır. PKOS olan grupta serum D-vitamini ortalama değerleri PKOS olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük bulundu ($11.03 \pm 6.95'$ e karşı 22.10 ± 14.41 ng/ml, $p < 0.001$). Serum adiponektin seviyesi karşılaştırıldığında, PKOS olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek değerler bulundu ($13.98 \pm 6.05'$ e karşı 11.46 ± 3.82 , $p: 0.029$). Serum leptin konsantrasyonu açısından ise her iki grupta fark olmadığı görüldü. Serum AMH ve LH değerleri ise PKOS olan grupta anlamlı olarak yüksek idi (sırasıyla $9.74 \pm 8.01'$ e karşı 3.70 ± 2.91 ng/ml, $p < 0.001$; $7.56 \pm 3.46'$ ya karşı 4.92 ± 1.75 mIU/L, $p < 0.001$). Aynı şekilde serum total T, serbest T, A, 17-OH P, PTH ve DHEA-SO4 değerleri de PKOS grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı. Serum FSH, E2, Prolaktin, TSH, serbest T3, serbest T4 ve kortizol değerlerinde ise her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. PKOS olan grupta serum insülin seviyesi ve HOMA-IR değerleri anlamlı şekilde yüksek iken, C-peptid açısından bir fark saptanmadı.

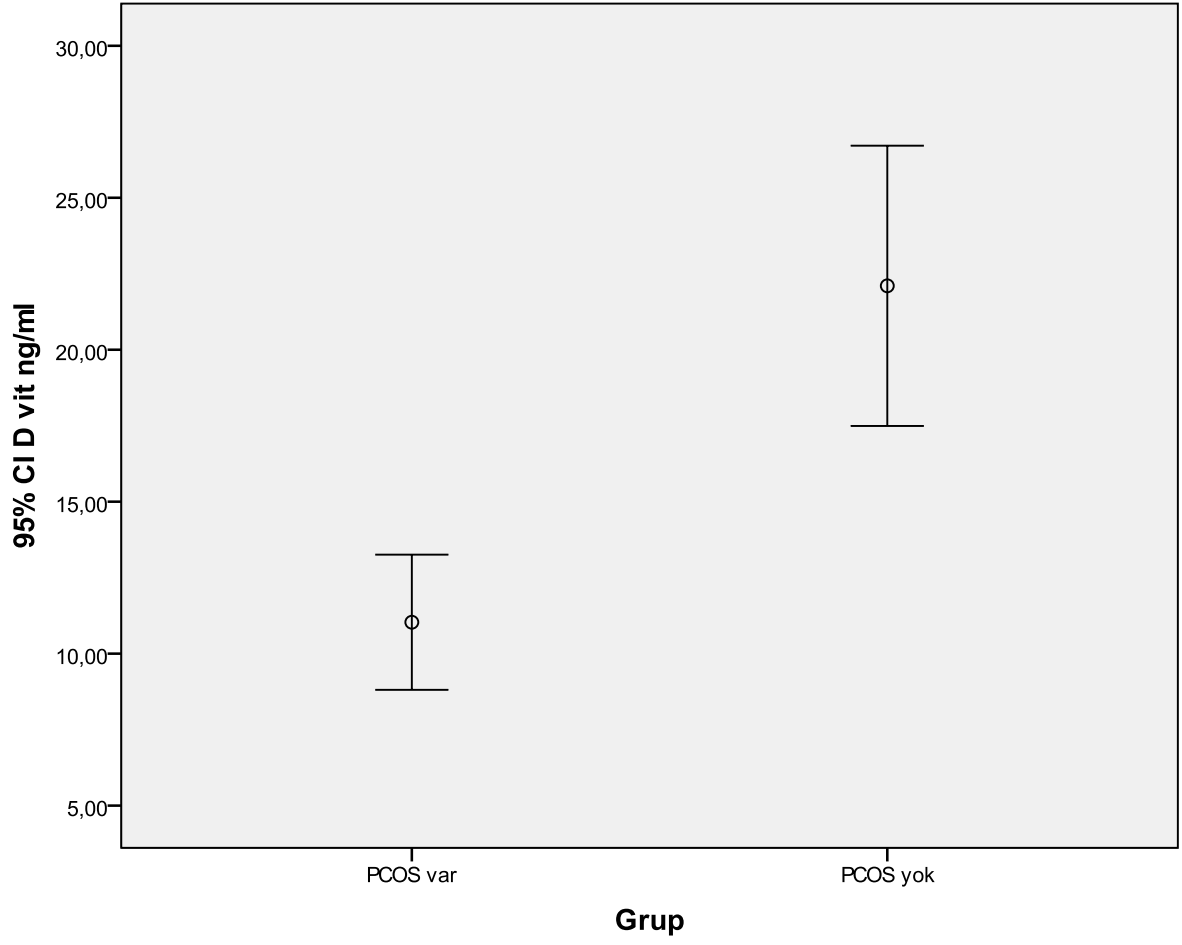
Sırasıyla Grafik 1, 2,3,4 de PKOS ve kontrol grubunun serum D vitamini, adiponektin ve leptin düzeylerini gösteren figürler görülmektedir.

Tablo 7: PKOS ve PKOS olmayan kadınların serum 25(OH) D vitamini, adiponektin, leptin, biyokimyasal ve diğer hormonal verilerin karşılaştırılması

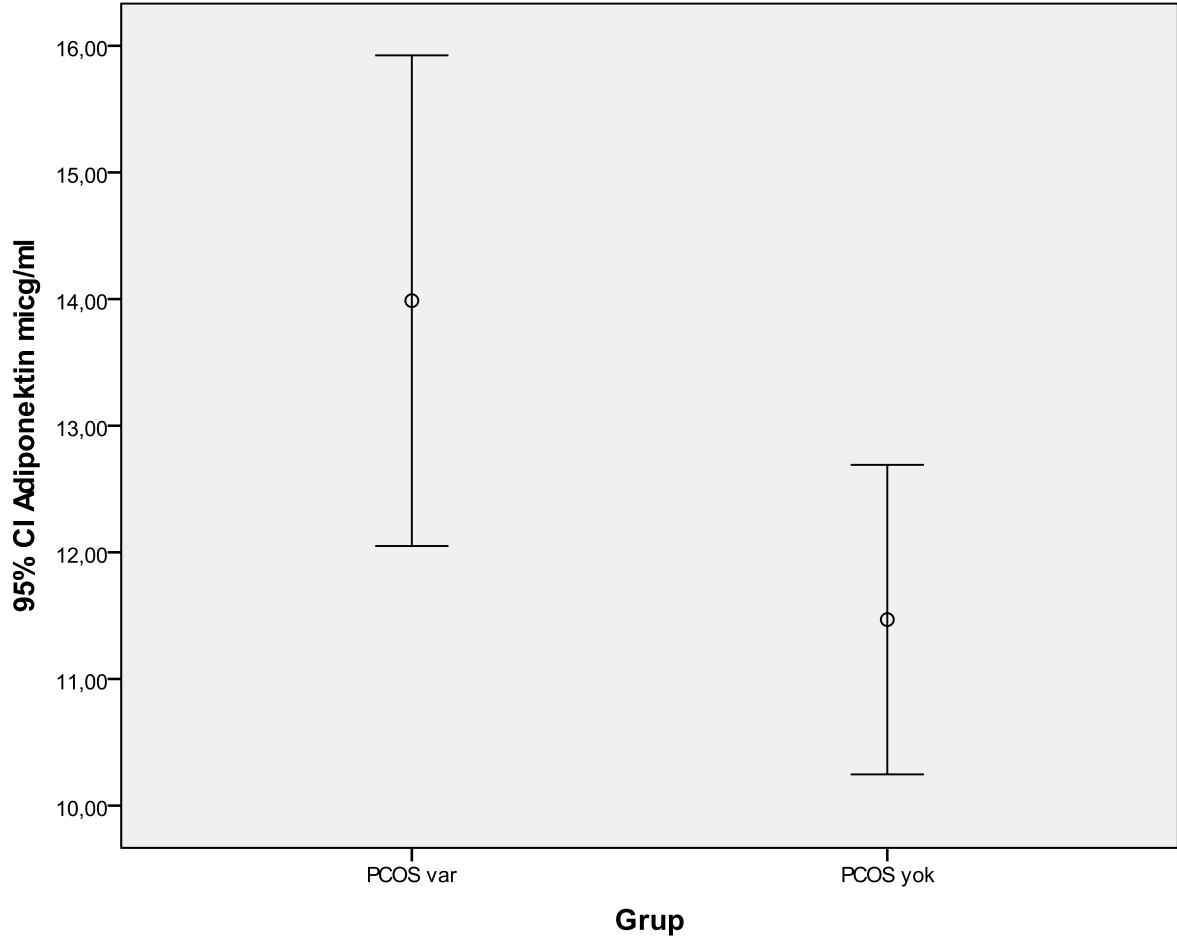
Serum	PKOS (n:40)	Non-PKOS (n:40)	p
25(OH)D (ng/ml)	11.03±6.95	22.10±14.41	<0.001
Adiponektin (microg/ml)	13.98±6.05	11.46±3.82	0.029
Leptin (ng/ml)	33.20±26.85	27.74±20.02	0.306
Leptin/Adiponektin	3.65±4.65	2.90±3.18	0.406
AMH (ng/ml)	9.74±8.01	3.70±2.91	<0.001
FSH (mIU/L)	5.52±1.51	5.75±1.95	0.573
LH (mIU/L)	7.56±3.46	4.92±1.75	<0.001
E2 (pg/ml)	49.38±24.61	57.31±39.81	0.288
PTH (pg/ml)	54.02±19.00	44.51±16.67	0.020
TSH (mIU/L)	2.72±1.27	2.62±1.08	0.723
Serbest T3(pg/ml)	3.06±0.54	2.99±0.43	0.516
Serbest T4 (ng/dl)	1.17±0.14	1.19±0.18	0.476
Prolaktin (ng/ml)	15.80±6,69	15.15±5.32	0.629
Total T (ng/dl)	46.87±15.86	29.01±12.45	0.000
Kortizol (ug/dl)	17.99±6.58	15.93±5.11	0.122
DHEA-SO4(mcg/dl)	322.92±115.01	236.81±82.43	0.000
17-OH P (ng/ml)	1.05±0.42	0.55±0.27	0.000
Serbest T (pg/ml)	6.62±3.18	2.08±1.01	0.000
Androstenodion (ng/ml)	3.49±1.60	1.42±0.54	0.000
C-Peptid (ng/ml)	3.22±3.21	2.48±1.34	0.185
İnsulin (mIU/L)	20.74±8.91	12.55±7.64	0.000
HOMA-IR	4.09±1.83	2.42±1.51	0.000

p<0.05, istatistiksel anlamlılık

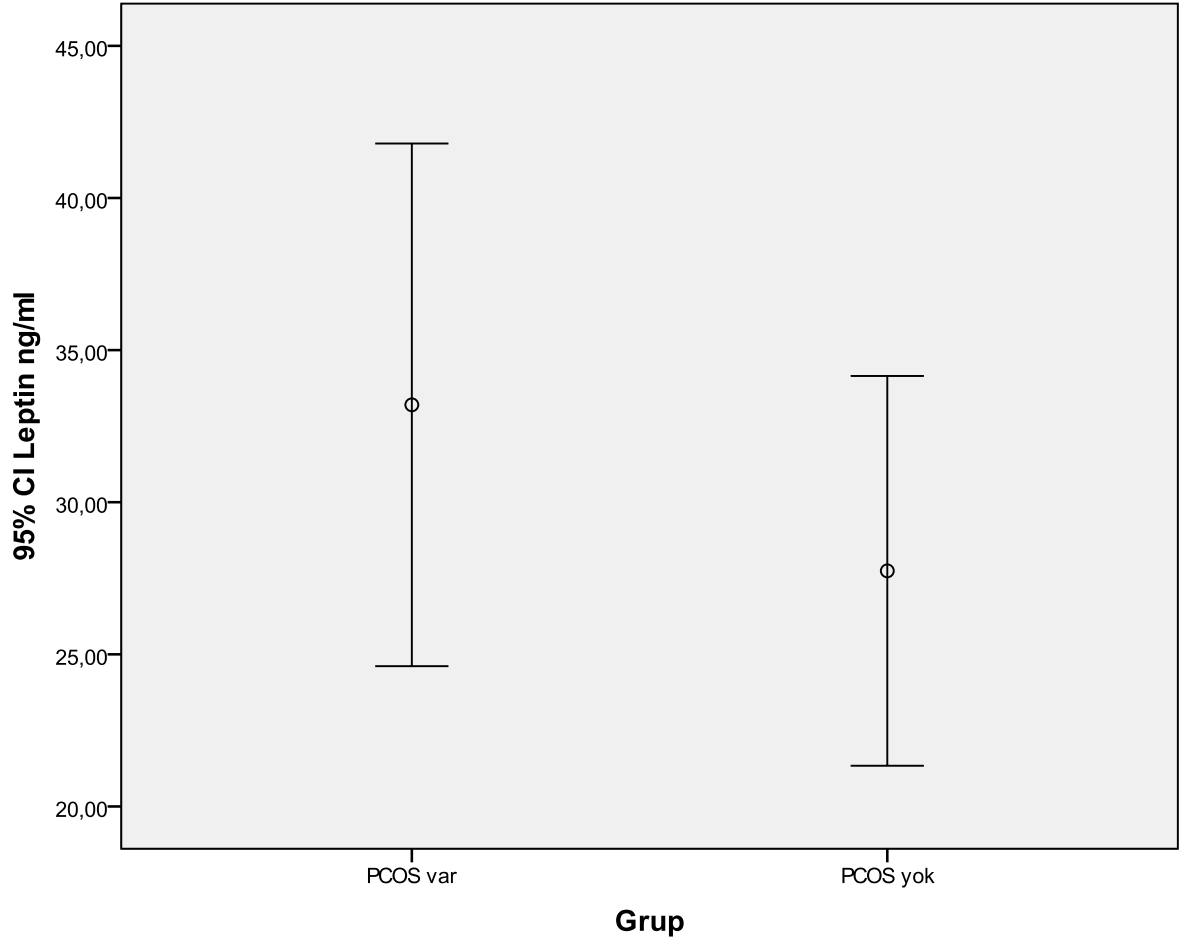
Grafik 1: PKOS olan ve olmayan gruplar arasındaki serum D-vitamini düzeylerinin karşılaştırılması.



Grafik 2: PKOS olan ve olmayan gruplar arasındaki serum adiponektin düzeylerinin karşılaştırılması.



Grafik 3: PKOS olan ve olmayan gruplar arasındaki serum leptin düzeylerinin karşılaştırılması.



Tablo 8’de, obez olan ve olmayan PKOS ve obez olan ve olmayan kontrol gruplarında serum D vitamini, adiponektin ve leptin değerleri açısından karşılaştırıldı. Serum D vitamini değerlerinin obez olan ve olmayan PKOS’lu kadınlarda, hem obez olan, hem de obez olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı.

Serum adiponektin değerlerinde ise dört grup arasında herhangi bir fark saptanmadı. Serum leptin değerlerinin obez olgularda obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu gözlemlendi (Grup 1-2 p: 0.005, Grup 1-4 p: 0.002).

Grafik 4, 5, 6 'de sırasıyla her dört grup arasındaki serum D-vitamini, adiponektin ve leptin değerlerinin karşılaştırıldığı figürler gösterilmektedir.

Tablo 8: Gruplar arasındaki serum D-vitamini, adiponektin ve leptin değerlerinin karşılaştırılması.

	PKOS		Non-PKOS	
	Obez Grup 1 (n:19)	Non-obez Grup 2 (n:21)	Obez Grup 3 (n:15)	Non-obez Grup 4 (n:25)
D vitamin (ng/ml)	10.45±7.62 ^{b,c}	11.55±6.42 ^{b,c}	21.82±8.89	22.27±17.07
Adiponektin (microgr/ml)	12.90±6.45	14.97±5.65	11.51±4.39	11.44±3.52
Leptin (ng/ml)	45.62±31.98 ^{a,c}	21.95±14.36	38.19±24.86	21.47±13.48

p<0.05, istatistiksel anlamlılık, grup ^a2, grup ^b3, grup ^c4

D-vitamini için p değerleri:

Grup 1-2 p: 0.990, **Grup 1-3 p: 0.027**, **Grup 1-4 p: 0.006**, **Grup 2-3 p: 0.047**,

Grup 2-4 p: 0.012, Grup 3-4 p: 0.999

Adiponektin için p değerleri:

Grup 1-2 p: 0.573, Grup 1-3 p: 0.858, Grup 1-4 p: 0.781, Grup 2-3 p: 0.191,

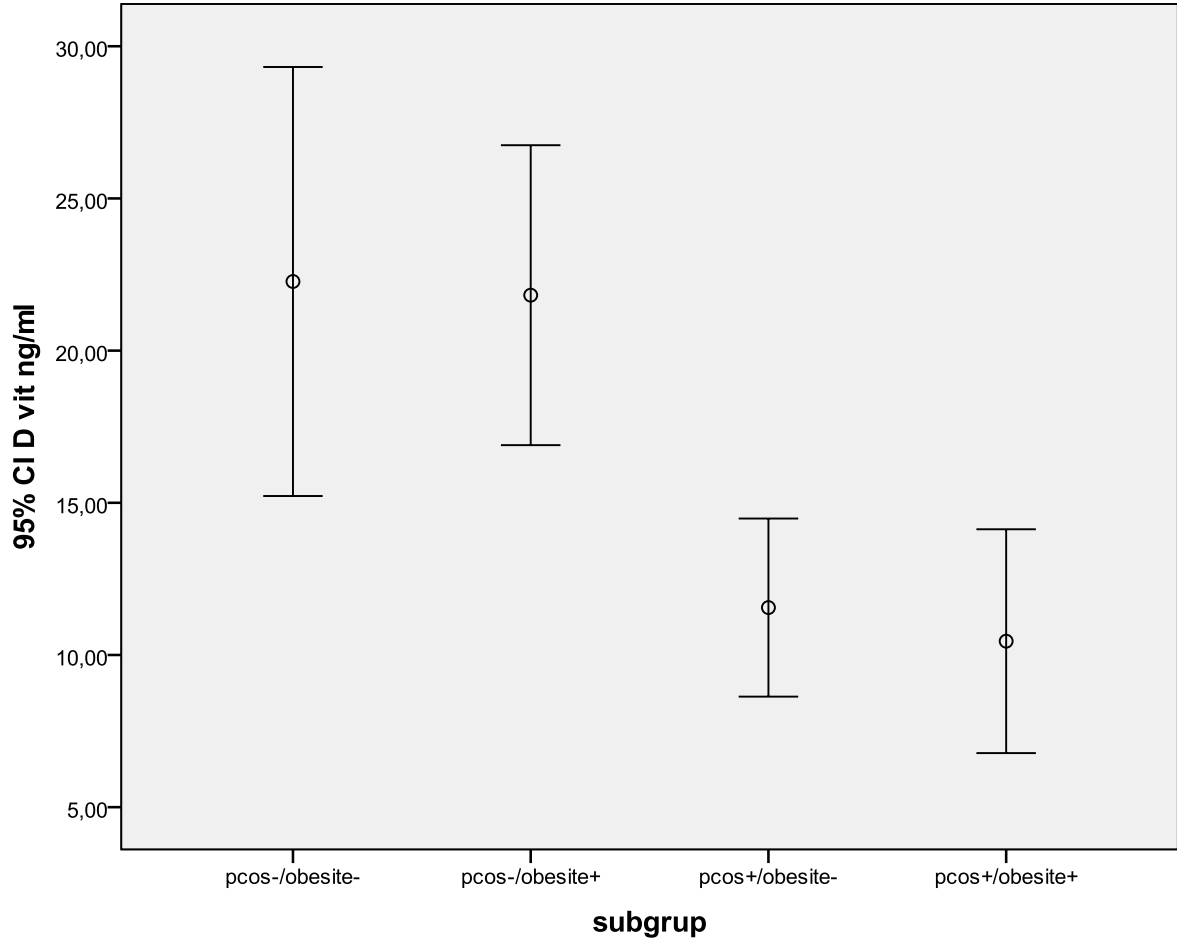
Grup 2-4 p: 0.096, Grup 3-4 p: 1.00

Leptin için p değerleri:

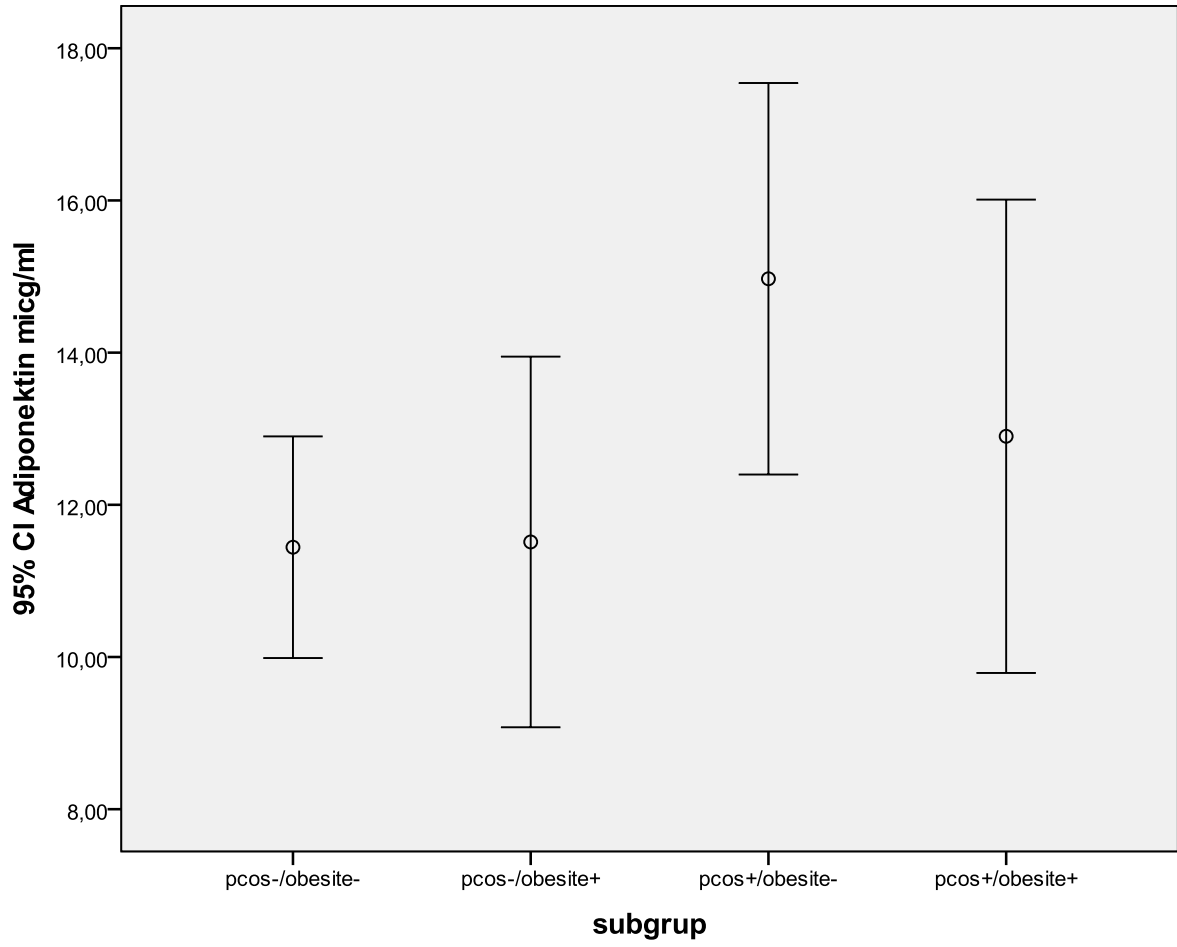
Grup 1-2 p: 0.005, Grup 1-3 p: 0.753, **Grup 1-4 p: 0.002**, Grup 2-3 p: 0.127,

Grup 2-4 p: 1.00, Grup 3-4 p: 0.092

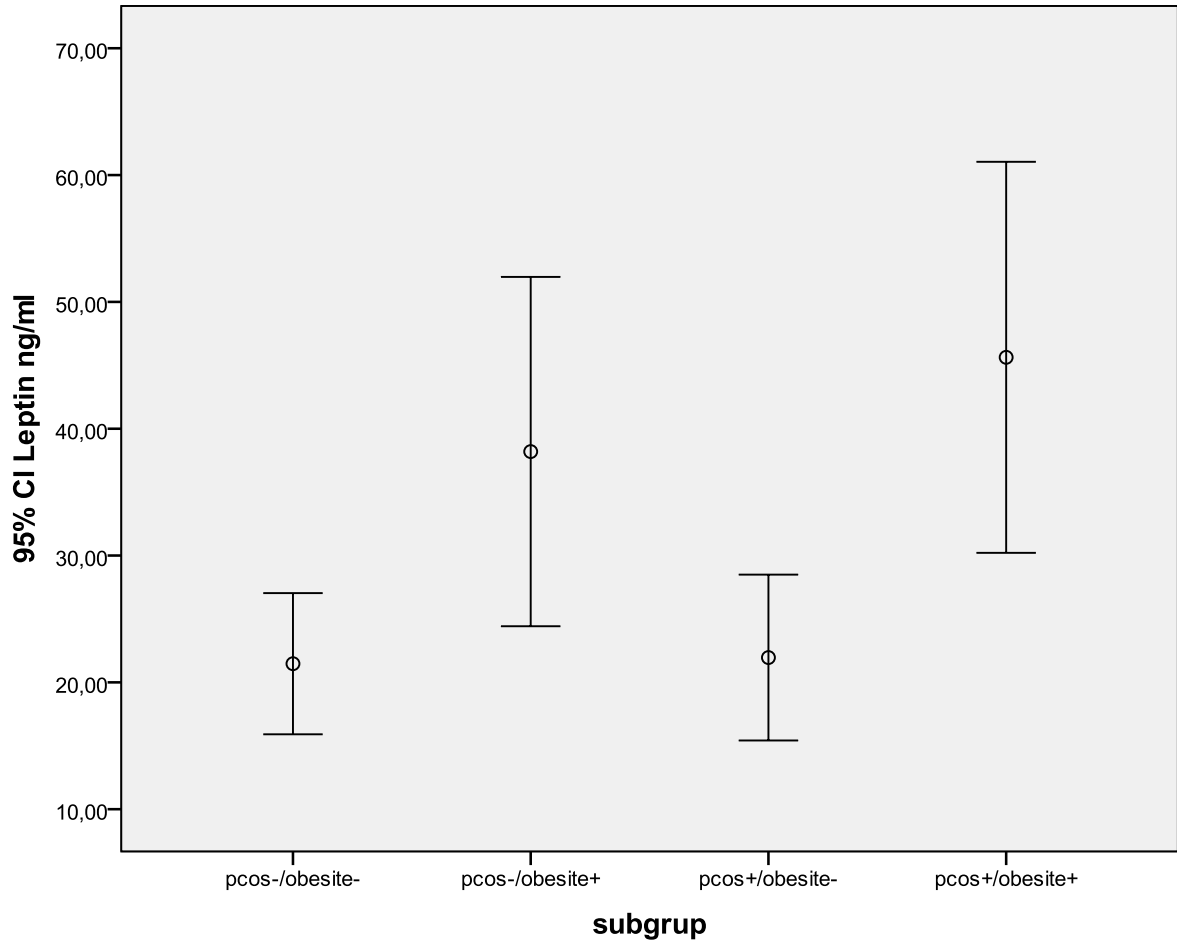
Grafik 4: Gruplar arasındaki serum D-vitamini değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 5: Gruplar arasındaki serum adiponektin değerlerinin karşılaştırılması.



Grafik 6: Gruplar arasındaki serum leptin değerlerinin karşılaştırılması.



Tablo 9: Gruplar arasındaki serum C-peptid, insülin, HbA1c ve HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

	PKOS			Non-PKOS		
	Obez Grup 1 (n:19)	Non-ozes Grup 2 (n:21)	<i>p</i>	Obez Grup 3 (15)	Non-ozes Grup 4 (25)	<i>P</i>
C-Peptid	3.31±1.86	3.14±4.12	0.997	2.56±1.43	2.44±1.32	0.999
İnsülin	23.23±8.02 ^{b,c}	18.50±9.26	0.275	12.45±9.74	12.61±6.29	1.00
HbA1c	5.26±0.27	5.19±0.33	0.869	5.34±0.30	5.20±0.21	0.422
HOMAIR	4.68±1.74 ^{b,c}	3.56±1.78	0.149	2.37±1.28	2.46±1.28	0.998

$p < 0.05$, istatistiksel anlamlılık, grup ^a2, grup ^b3, grup ^c4

PKOS olan ve olmayan grupların kendi aralarındaki obez olup olmama durumuna göre bakılan serum C-peptid, insülin, HbA1c ve HOMA-IR değerleri arasında herhangi bir fark bulunmadı. Serum insülin seviyesi ve HOMA-IR değerleri obez PKOS grubunda obez olan ve olmayan kontrol olgularına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Tablo 10' da PKOS olan ve olmayan olguların obez olup olmamasına göre hormonal verilerin karşılaştırılması görülmektedir. Bakılan tüm parametreler arasında PKOS ve kontrol grubunda, olgular kendi içlerinde karşılaştırıldığında obez olan ve olmayan olgular arasında herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Yine aynı şekilde Tablo 11' de

biyokimyasal veriler karşılaştırıldı. Serum trigliserit ve HDL seviyeleri dışında herhangi bir veride anlamlı bir farklılık görülmedi. Serum trigliserit ve HDL değerleri sadece PKOS olan grupta obez ve obez olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla, 127.4±92.3'e karşı 75.4±36.7, p: 0.036; 127.4±92.3' e karşı 63.8±17.4, p: 0.035).

Tablo 10: Gruplar arasındaki hormonal verilerin karşılaştırılması.

	PKOS			Non-PKOS		
	Obez (n:19)	Non-obez (21)	<i>p</i>	Obez (n:15)	Non-obez (n:25)	<i>p</i>
TSH	3.03±1.07	2.44±1.39	0.396	2.53±1.06	2.68±1.11	0.979
Serbest T3	3.20±0.56	2.94±0.50	0.360	3.09±0.36	2.09±0.47	0.787
Serbest T4	1.18±0.14	1.16±0.15	0.986	1.20±0.13	1.19±0.20	0.988
PTH	52.6±19.7	55.3±18.7	0.965	45.8±21.4	43.7±13.5	0.985
FSH	5.44±1.62	5.60±1.44	0.991	5.72±2.03	5.76±1.95	1.00
LH	7.58±3.61	7.55±3.40	1.00	4.93±1.86	4.91±1.72	1.00
E2	51.02±26.9	47.91±22.8	0.991	54.42±34.2	59.04±43.4	0.974
Prolaktin	15.47±6.7	16.10±6.8	0.987	13.05±4.7	16.41±5.3	0.326
Total T	47.0±18.6	46.7±13.2	1.00	23.3±8.9	32.3±13.1	0.215
Kortizol	19.3±7.1	16.7±5.9	0.504	15.9±5.4	15.9±4.9	1.00
DHEA-SO4	309.2±138.4	335.2±90.5	0.844	211.5±89.5	252.0±75.6	0.603
17- OH P	1.09±0.41	1.01±0.44	0.890	0.54±0.39	0.55±0.21	1.00
A	3.2±1.4	3.7±1.7	0.552	1.45±0.4	1.40±0.5	0.999
Serbest T	6.69±4.0	6.55±2.2	0.998	1.89±0.9	2.19±1.0	0.981
AMH	10.91±9.74	8.67±6.11	0.647	4.05±4.32	3.350±1.67	0.993

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

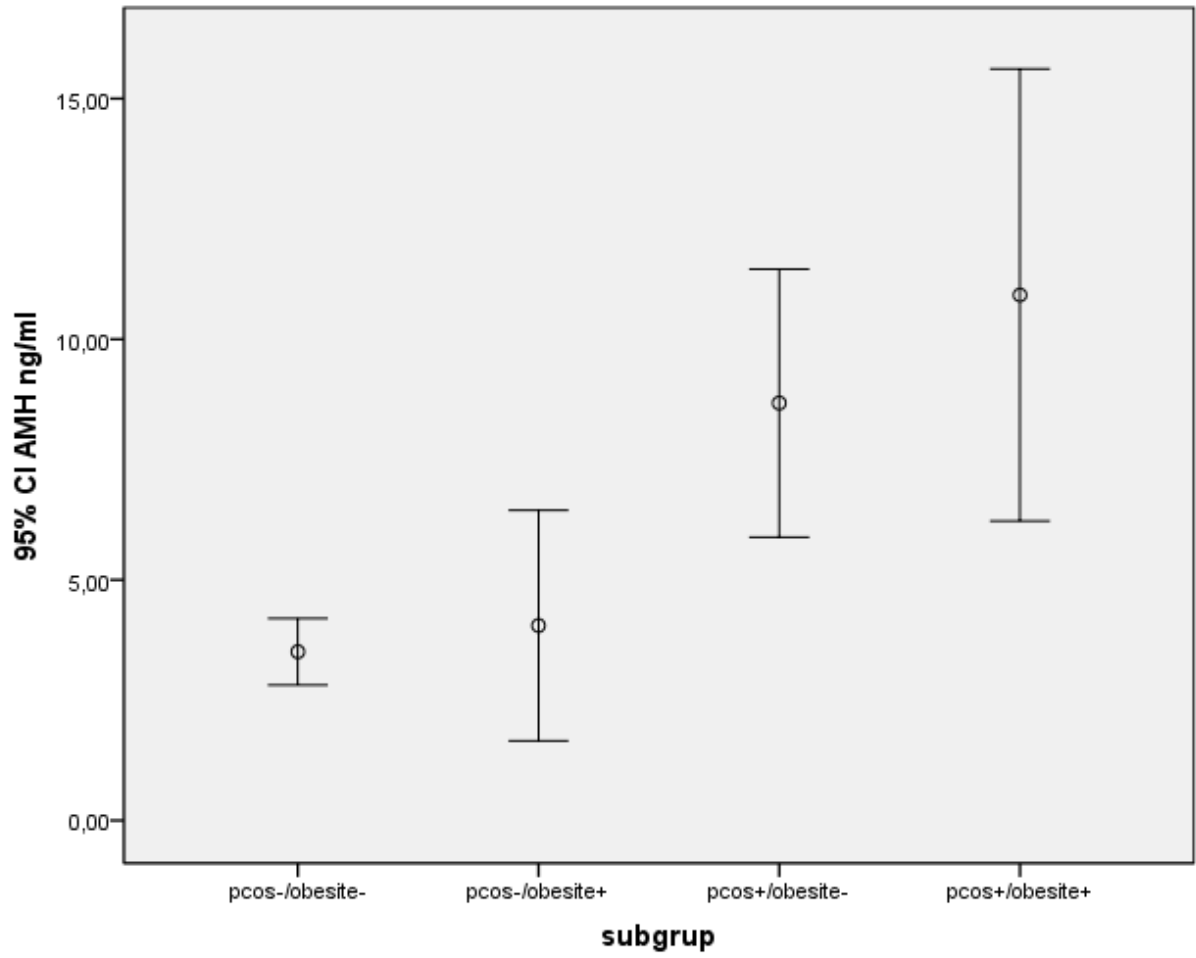
Tablo 11: Gruplar arasındaki biyokimyasal verilerin karşılaştırılması.

	PKOS		<i>P</i>	Non-PKOS		<i>p</i>
	Obes (n:19)	Non-obes (n:21)		Obes (15)	Non-obes (25)	
Glikoz	80.68±9.80	78.52±7.71	0.861	77.40±7.49	79.04±9.21	0.939
Sodyum	140.7±2.0	140.2±1.7	0.873	141.8±1.3	140.7±2.6	0.367
Potasyum	4.26±0.33	4.12±0.33	0.512	4.06±0.29	4.05±0.34	1.00
Klor	104.8±2.4	103.5±2.6	0.286	103.7±1.8	104.6±2.2	0.668
Kalsiyum	9.26±0.32	9.24±0.27	0.994	9.16±0.37	9.15±0.21	1.00
Potasyum	3.52±0.44	3.59±0.53	0.971	3.32±0.62	3.30±0.46	0.999
AST	20.11±4.74	18.48±6.99	0.799	17.87±5.97	15.56±4.77	0.597
ALT	17.11±7.04	17.33±10.33	0.883	18.13±5.98	13.88±6.02	0.325
Albumin	4.60±0.33	4.60±0.28	1.00	4.41±0.32	4.45±0.29	0.979
Kolesterol	178.8±42.5	167.1±41.5	0.725	178.5±32.5	178.3±23.6	1.00
Trigliserid	127.4±92.3	75.4±36.7	0.036	109.1±67.7	74.4±32.2	0.292
HDL	51.6±15.4	63.8±17.4	0.035	55.2±12.1	58.7±9.8	0.863
LDL	110.2±43.3	99.1±32.8	0.687	110.6±24.5	110.6±23.1	1.00
Üre	21.6±5.5	23.6±5.6	0.619	23.6±7.0	22.6±5.5	0.954
Kreatinin	0.73±0.12	0.66±0.09	0.143	0.66±0.08	0.68±0.08	0.929
CRP	3.68±3.2	1.46±1.0	0.879	4.01±6.4	5.71±15.6	0.945

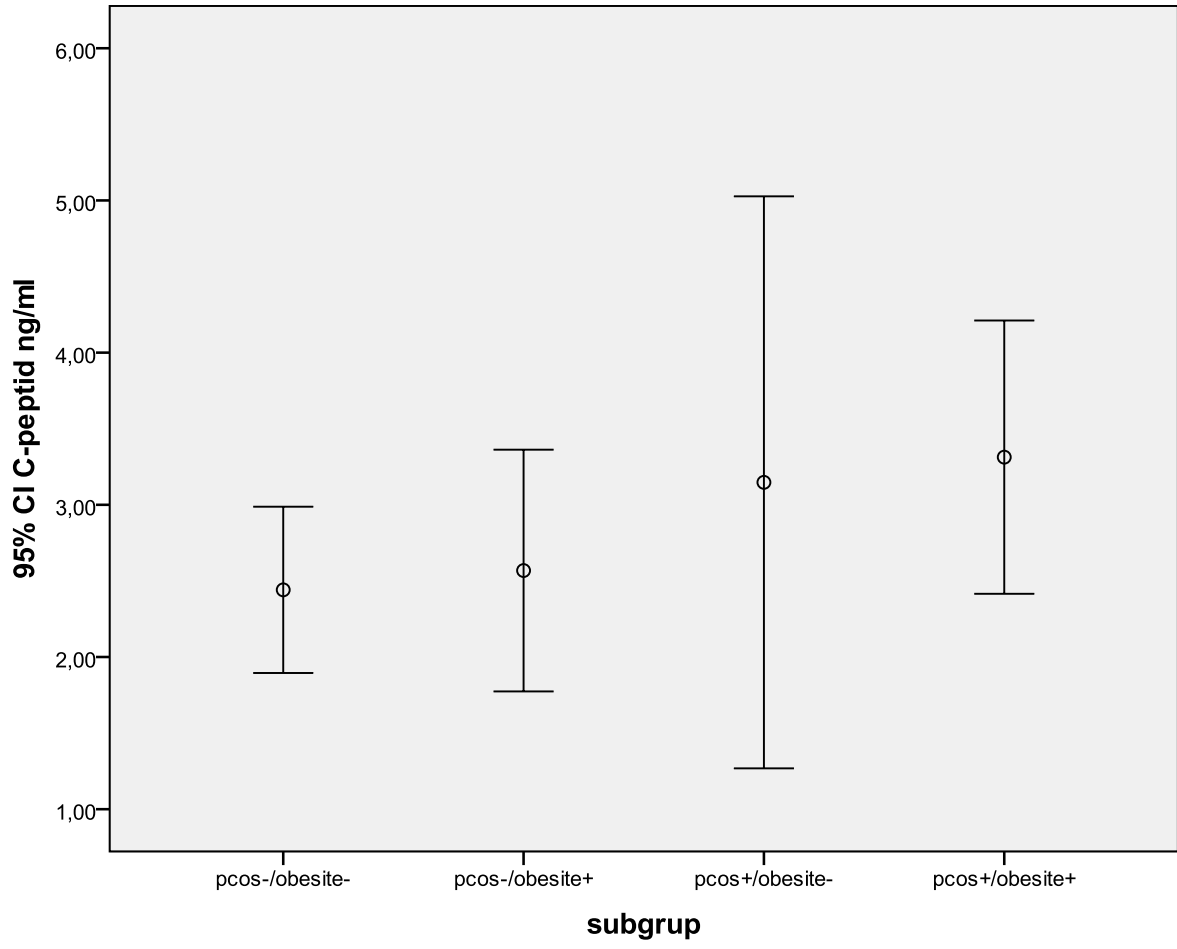
p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Grafik 7, 8, 9' de dört grup arasındaki serum AMH ve C-Peptid seviyeleri ile HOMA-IR değerlerini gösteren figürler gösterilmektedir.

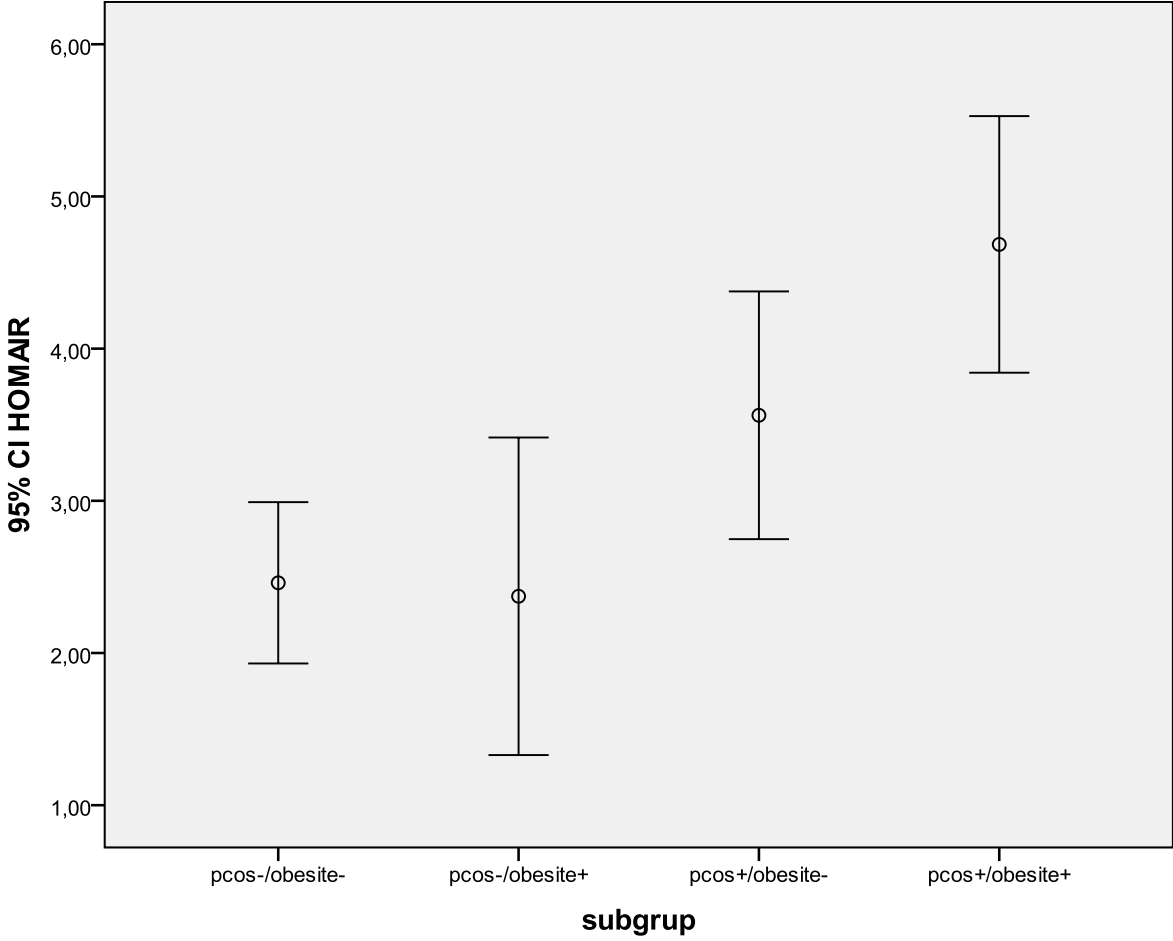
Grafik 7: Gruplar arasındaki serum AMH seviyelerinin karşılaştırılması.



Grafik 8: Gruplar arasındaki serum C- peptid seviyelerinin karşılaştırılması.



Grafik 9: Gruplar arasındaki HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.



Tablo 12: Serum D-vitamini seviyesi ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

D Vitamini		
	r	P
Yaş	0.258	0.021
FGS	-0.443	<0.001
Boy	0.070	0.538
Kilo	-0.228	0.042
BMI	-0.250	0.025
Bel/Kalça	-0.120	0.291
AMH	-0.203	0.071
C-Peptid	-0.187	0.096
İnsülin	-0.313	0.005
HOMA-IR	-0.339	0.002
Adiponektin	0.009	0.939
Leptin	-0.245	0.028

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Tüm çalışma grubunda (PKOS+kontrol grubu) pearson korelasyon testi yapıldığında, serum D-vitamini seviyesi ile yaş arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (r: 0.258, p: 0.021). FGS, hastanın kilosu ve BMI arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon tespit edildi (sırasıyla r: -0.443, p: <0.001; r: -0.228, p: 0.042; r: -0.250, p: 0.025). Aynı şekilde serum insülin, serum leptin seviyesi ve HOMA-IR değeri ile serum D-vitamini

arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon görüldü (sırasıyla r: -0.313, p: 0.005; r: -0.339, p: 0.002 r: -0.245, p: 0.028) (Tablo 12).

Tablo 13: Serum D vitamini seviyesi ile PKOS ve kontrol grupları arasındaki demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

D-VİTAMİNİ				
	PKOS		Non-PKOS	
	r	P	r	P
Yaş	-0.105	0.518	0.236	0.142
FGS	-0.122	0.452		
Boy	0.313	0.05	-0.194	0.229
Kilo	-0.329	0.038	-0.194	0.230
BMİ	-0.376	0.017	-0.155	0.341
Bel/Kalça	-0.416	0.008	-0.092	0.571
AMH	-0.006	0.970	-0.003	0.984
C-Peptid	-0.201	0.215	-0.161	0.321
İnsülin	-0.414	0.008	-0.011	0.947
HOMA-IR	-0.457	0.003	-0.018	0.837
Adiponektin	0.184	0.257	0.140	0.390
Leptin	-0.258	0.108	-0.238	0.140

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Tablo 13'te görüldüğü gibi PKOS olgularında serum D-vitamini seviyesi ile kilo, BMİ, bel/kalça oranı, serum insulin seviyesi ve HOMA-IR arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı.

Tablo 14: Serum leptin seviyesi ile demografik , biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

Leptin		
	r	P
Yaş	0.639	0.053
FGS	0.304	0.116
Boy	-0.173	0.124
Kilo	0.551	0.000
BMI	0.606	0.000
Bel/Kalça	0.290	0.009
AMH	0.239	0.033
C-Peptid	0.189	0.092
İnsulin	0.385	0.000
HOMA-IR	0.379	0.001
Adiponektin	-0.211	0.061
D vitamin	-0.245	0.028

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Serum leptin seviyesi ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, serum AMH, insulin seviyeleri ve HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon vardı. Serum leptin ve D-vitamin seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulundu (Tablo 14).

Tablo 15: Serum adiponektin seviyesi ile demografik, biyokimyasal ve hormonal veriler arasındaki korelasyon.

	Adiponektin	
	r	P
Yaş	-0.302	0.006
FGS	0.233	0.037
Boy	0.474	0.081
Kilo	-0.104	0.359
BMI	-0.124	0.273
Bel/Kalça	-0.070	0.537
AMH	0.339	0.108
C-Peptid	-0.036	0.753
İnsulin	-0.003	0.977
HOMA-IR	-0.006	0.956
Leptin	-0.211	0.061
D vitamin	0.009	0.939

p<0.05, istatistiksel anlamlılık.

Tablo 15' te görüldüğü şekilde sadece hastaların yaşı ile serum adiponektin seviyesi arasında negatif bir korelasyon bulundu, FGS ile pozitif korelasyon olduğu görüldü. Diğer bakılan parametrelerin hiç biri ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi.

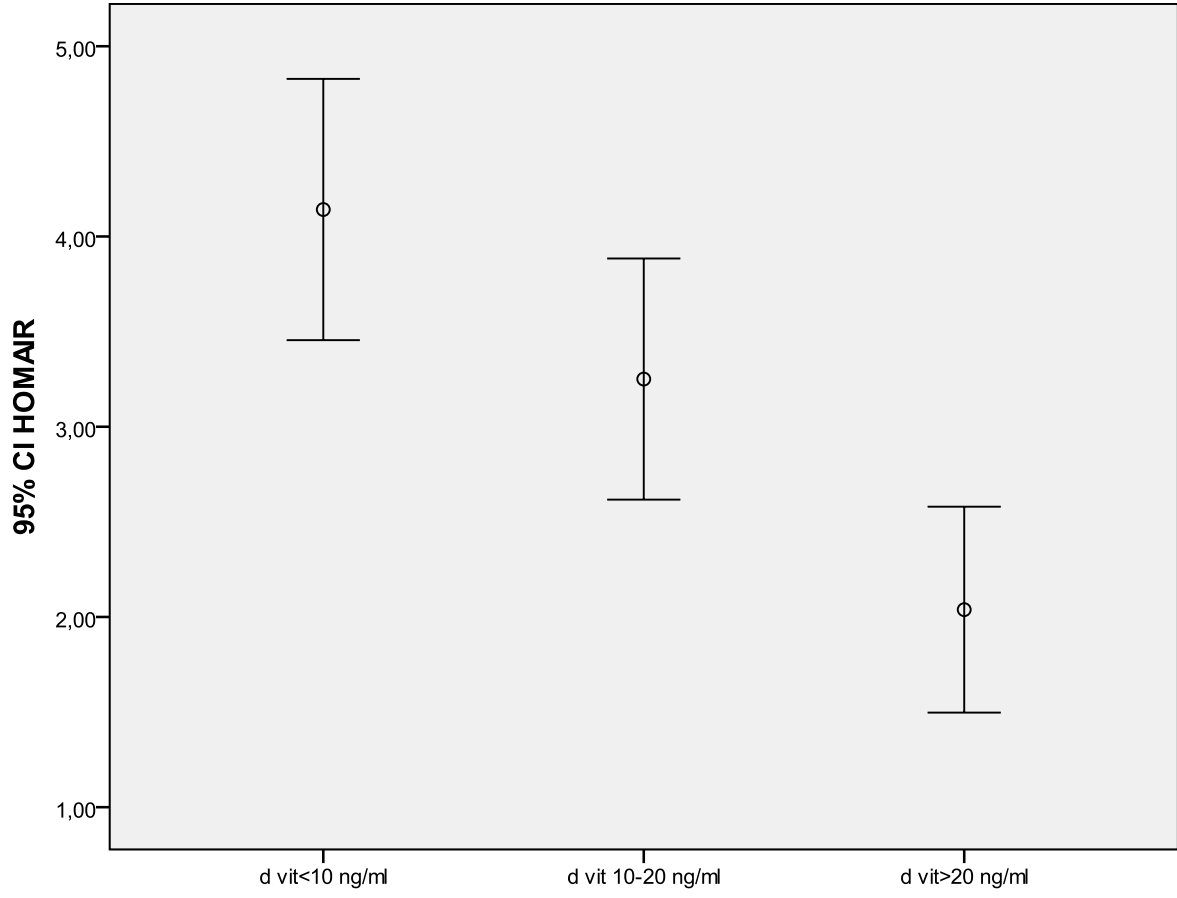
Tablo 16: Serum D-vitamini seviyelerine göre 3 gruba bölünen hastaların bakılan parametrelerinin karşılaştırılması.

	D-VİTAMİNİ		
	<10 ng/ml (n:35)	10-20 ng/ml (n:20)	>20 ng/ml (n:25)
HOMA-IR	4.14±1.99 ^b	3.25±1.35 ^b	2.03±1.31
İnsulin	20.38±9.62 ^b	17.60±7.73 ^b	10.66±6.55
BMİ	26.95±5.43	25.22±3.64	24.50±4.93
Kilo	69.91±13.2	65.30±9.14	65.08±13.69
Bel/kalça	0.83±0.05 ^a	0.78±0.06	0.81±0.08
Leptin	38.67±28.30 ^b	28.11±18.24	20.87±15.86
Adiponektin	12.34±5.20	12.66±5.79	13.31±4.80
Leptin/Adiponektin	4.44±5.30 ^b	2.88±2.45	1.96±1.92

D vitamini (ng/ml) : <10, 10-20^a, >20^b

Tablo 16' da görüldüğü gibi, tüm olguları serum D-vitamini düzeylerine göre 3 gruba ayırarak (D-vitamin<10 ng/ml, D-Vitamini 10-20 ng/ml, D-vitamini>20 ng/ml) bazı parametreleri karşılaştırdık (202,206). HOMA-IR ve serum açlık insülin değerlerini, serum D-vitamini seviyesi <10 ng/ml ve 10-20 ng/ml olan gruplarda, serum D-vitamini seviyesi >20 ng/ml olan gruptan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulduk. Serum leptin oranını, serum D-vitamin seviyesi <10 ng/ml olan grupta, serum D-vitamini seviyesi >20 ng/ml olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptadık. Grafik 10' da serum D-vitamini düzeylerine göre HOMA-IR değerlerinin karşılaştırıldığı figür görülmektedir.

Grafik 10: Serum D-vitamini düzeylerine göre HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması.



TARTIŞMA

PKOS üreme çağındaki kadınları etkileyen, metabolik sendrom ve KVH gibi kısa ve uzun dönem belirgin sekelleri bulunan bir endokrinolojik bozukluktur. Çeşitli genetik nedenler çevresel koşullar ile birleşince PKOS tablosu ortaya çıkmaktadır.

Kanıtlar serum D vitamini seviyesinin PKOS olan ve olmayan kadınlarda benzer olduğunu göstermektedir (6). Ancak bazı çalışmalar, PKOS olgularında düşük serum 25(OH)D vitamin seviyelerini rapor etmelerine rağmen, (192,193,194) yüksek D vitamini seviyesini gösteren araştırmalar da mevcuttur (195). PKOS'lu kadınlarda, serum D vitamini seviyesi 10-31 ng/ ml arasında, özellikle de büyük bir bölümünde <20 ng/ml olarak rapor edilmiştir (4).

Çalışmamızda, serum D vitamini değerlerinin obez olan ve olmayan PKOS'lu kadınlarda, hem obez olan, hem de obez olmayan kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. PKOS olgularında serum D-vitamini seviyesi ile kilo, BMI, WHR, insülin, HOMA-IR ve serum leptin düzeyleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon görüldü. Serum insülin ve HOMA-IR değerleri de obez PKOS grubunda, obez olan ve olmayan kontrol olgularına göre istatistiksel olarak yüksek bulundu.

Bizim çalışmamızda PKOS grubunda, HOMA-IR ve insülin değerleri yüksekti. Bu durum PKOS patofizyolojisinin merkezindeydi. Son zamanlarda hipovitaminoz D' nin çeşitli hücrel mekanizmalardaki pleotropik etkilerinden dolayı, insülin rezistansı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (6). Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile PKOS'daki insülin rezistansı arasındaki ilişkiyi gösteren sonuçlar bulunmaktadır (196,197). Serum D vitamininin PKOS gelişimindeki etkilerinin gen transkripsiyonunu ve insülin metabolizması ile ilişkili hormonal modülasyonu etkileyerek olduğu düşünülmektedir.

Patra ve arkadaşları yapmış oldukları 60 olguluk çalışmalarında PKOS olgularını 3 gruba bölmüşler ve sonuçta en yüksek HOMA-IR değerini D vitamini eksikliği olan grupta bulmuşlardır (196). Bizim çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde ve olgular D vitamini düzeylerine göre 3 gruba ayrıldığında, en yüksek HOMA-IR değerini D vitamini seviyesi 10 ng/ml' nin altında olan grupta bulduk. Aynı şekilde D vitamini düzeyi 10-20 ng/ml olan hastaların HOMA-IR değerleri D vitamini düzeyi 20 ng/ml' nin üzerinde olan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bizim bu sonuçlarımız Patra SK ve arkadaşlarının sonuçlarını desteklemektedir.

Patra ve arkadaşları aynı çalışmada HOMA-IR ile D vitamini arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon bulmuşlardı (6). Bizim çalışmamızda da korelasyon analizi yaptığımızda, PKOS olguları içinde D vitamini ile HOMA-IR arasında istatistiksel olarak negatif yönde anlamlı korelasyon olduğu görüldü.

Kalsiyum iyon akışının insülin sekresyonunu düzenleyen mekanizmada önemli bir rolü bulunmaktadır. D vitamini de, kalsiyum metabolizmasında yer almasından dolayı β hücre regülasyonunda kilit rol oynamaktadır (198). Bir kaç mantıklı mekanizma ile D vitamin eksikliği ile insülin rezistansı arasındaki etkileşimi açıklamak için öneriler sunulmaktadır. İlk olarak, D vitamini insülin reseptör ekspresyonunu uyararak insülin üzerinde pozitif bir etkiye sahip olabilir ve böylece glikoz transportu için insülin duyarlılığı desteklenir. D vitamini insan insülin geni promotörüdür ve insülin gen transkripsiyonu 1,25(OH)D₂ ile aktive edilir (199). Son olarak da, bağışıklık sistemini güçlendirmeleri nedeniyle, hipovitaminoz D' nin artmış inflamatuvar cevabı da insülin rezistansı ile ilişkili olarak bulunmuştur (200,201).

Çalışmalar D vitamini reseptörünün ve D vitamini metabolizmasındaki enzimlerinin erkek ve kadınların üreme organlarındaki dokularda bulunduğunu göstermişlerdir. D vitamin reseptör yokluğu bulunan farelerde gonadal yetersizlik, azalmış sperm sayı ve motilitesi,

testis, over ve uterusu histolojik anormallikler gösterilmiştir (202). Ayrıca D vitamini gonadal steroidogenezde rol almaktadır. İnsan over dokusunda, 1,25(OH)2D3, progesteron üretimini %13, E2 üretimini %9 ve E1 üretimini %21 oranında uyardığı bildirilmiştir (203).

Daha önce bir çalışmada insan cilt fibroblastlarında 1,25-(OH) 2 D3 ile aromataz enzimi uyarılması olduğu gösterilmiştir (204). Bu çalışma doğrultusunda, Parikh ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada, 1,25-(OH) 2 D3 varlığında artmış östrojen üretiminin over dokusunda 1,25-(OH) 2 D3 ile aromataz enzimi uyarılması sonucu olabileceğini düşünmüşlerdir. Aynı çalışmada steroidogenik sinyal kaskadı bileşenleri ile 1,25-(OH) 2 D3 arasındaki ilişkileri incelenmiş, fakat 1,25-(OH) 2 D3 ile steroidogenik akut düzenleyici protein (StAR), 3- β -hidroksi dehidrogenaz (3- β HSD), veya aromataz mRNA uyarılması arasında herhangi belirgin etkileşme görülmemiştir (203). Yapılan başka bir çalışmada da D vitamininin, granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini artırdığını ve androjenlerden östrojen üretimini uyardığını bildirilmiştir. Aynı zamanda D vitaminin, östrojen reseptör sayısı arttığında 'down regülasyon'a uğradığı ve insan meme kanser hücrelerinde östrojen gen baskılanması olduğunu da vurgulamışlardır (205). Bazı çalışmalarda östrojen ve androjenlerin D vitamini sinyal yollarını kullanarak, D vitaminine zıt etki ettiği bildirilmiştir (206). D vitaminin PKOS'un patofizyolojik mekanizmasındaki rolünün, östrojenler ve androjenler üzerindeki dengeleyici etkisinden kaynaklanıyor olabileceğini savunan çalışmalar mevcuttur (195).

PKOS'unda düşük serum D vitamini seviyesini açıklayıcı mekanizma PTH üzerinden olabilir, Panidis ve arkadaşları PKOS olgularında kontrol olgularına göre anlamlı derecede yüksek serum PTH seviyesini göstermişlerdir (207). Obez PKOS'lu kadınlarda serum PTH seviyesini normal kilodaki ve kilolu gruptaki PKOS'lu kadınlardan daha yüksek bulmuşlardır. Kilolu PKOS'lu kadınlar ile normal kilodaki PKOS'lu kadınlar arasında serum PTH düzeyi açısından fark bulunmamıştır. Kontrol olgularında obez olanların serum PTH seviyesini,

kilolu ve zayıf olanlardan oldukça yüksek bulmuşlardır. Kilolu ve normal kontrol olguları arasında serum PTH seviyesi açısından anlamlı bir fark bulmamışlardır (207). Yağlı dokuda artmış D vitamini sekestrasyonunun olmasını, bu sonuçlar için olası açıklayıcı bir mekanizma olarak ileri sürmüşlerdir (207). PTH'un da obezitenin gelişiminde etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada PTH'nun hücre içi kalsiyum düzeyini artırdığını ve artan kalsiyumun da lipolizi inhibe edip trigliserid depolanmasının sağladığına değinmişlerdir (207). Yapılan başka bir çalışmada da PKOS olgularında kontrol olgularına göre yüksek serum PTH seviyesini göstermişlerdir (195). Bizim çalışmamızda da bu sonuçları destekler şekilde PKOS olgularında kontrol olgularına göre anlamlı şekilde serum PTH seviyesi yüksek bulduk. Artmış serum PTH seviyelerinin göreceli D vitamini biyoyararlanımını azaltması ile açıklanamayacağını belirtilmiştir (195). Bu artış muhtemelen insülin rezistansına kompensatuvar olarak gerçekleşmiştir (208).

Bir çok çalışma PKOS' da vücut ağırlığı ile serum D vitamini konsantrasyonu arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (197,207,209). Obez olan PKOS'lu kadınlarda obez olmayanlara göre serum vitamin D seviyeleri düşük bulunmuştur (6). Bizim çalışmamızda da PKOS olgularında D vitamini düzeyleri ile vücut ağırlığı, BMI, bel/kalça oranlarında negatif yönde korelasyon olduğu görüldü. Yeni bir çalışmada, PKOS olgularındaki düşük serum 25(OH)D vitamini seviyelerinin adipositenin derecesiyle ilişkili olduğunu ve insülin rezistansının doğrudan etkili olmadığını belirtmiştir (210).

PKOS'da yüksek oranda görülen D vitamini eksikliğinin muhtemelen sebebi obezite olabilir (211). Çünkü, D vitamini yağda çözünür bir vitamindir ve obezitede biyoyararlanımı düşmektedir (206). Alternatif olarak obez hastalar güneş ışınına maruz kalacakları dış ortamlarda daha az vakit geçirmektedirler ve bu da derideki yetersiz D vitamini biyosentezine yol açabilmektedir (6). Yıldızhan ve arkadaşları, PKOS olgularını obez ve obez olmayan şekilde ayırmışlar ve her iki gruptaki serum D vitamini seviyelerini karşılaştırmışlardır.

Sonuçta serum D vitamini seviyelerinin, obez PKOS olgularında obez olmayan PKOS olgularına göre belirgin şekilde düşük seviyede olduğunu rapor etmişlerdir (6,212). Fakat bizim çalışmamızda, obez PKOS olguları ile obez olmayan PKOS olguları arasında anlamlı bir fark olmadığını gördük. PKOS olgularında serum D vitamini seviyesi ile vücut ağırlığı ve ilgili parametrelerde negatif yönde korelasyon bulmamamıza rağmen, obez olan ve olmayan PKOS vakalarının serum D vitamini ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemedik. Yıldızhan ve arkadaşları ile bizim çalışmadaki bu farkı bölgesel farklılıkla açıklamak mümkün olabilir.

Obez kişilerde artan yağ dokusunda leptin salınımı yağ kütlesi arttıkça belirgin şekilde arttığını göstermektedir (213). Vücut ağırlığındaki azalma ile birlikte serum leptin düzeylerinin de azaldığı bildirilmektedir (214). Leptinin infertilite problemi bulunan PKOS hastalarında hiperandrojenizm ve insülin rezistansı gelişiminde rolü olabilir (215,216). Çalışmalarda PKOS’unda serum leptin konsantrasyonlarının normalden farklı olduğu iddia edilmiştir (217,218,219). Bizim çalışmamızda da serum leptin seviyeleri arasında PKOS ve kontrol vakaları arasında anlamlı bir fark bulamadık. Olguları dört gruba böldüğümüzde ise obez PKOS olguları ile obez olmayan PKOS olguları ve obez olmayan kontrol olguları arasında anlamlı fark olduğunu gördük. Bizim tezimizin sonuçlarına göre serum leptin konsantrasyonu PKOS’dan ziyade obezite ile ilgili gibi görünmektedir.

PKOS ile serum leptin seviyeleri arasında çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Yıldızhan ve arkadaşları hem obez hemde obez olmayan genç PKOS olgularında kontrol grubuna göre artmış serum leptin seviyelerini tespit etmişlerdir (220). Aynı şekilde başka çalışmalarda PKOS’da serum leptin seviyelerinin arttığını rapor etmişlerdir (8,221). Leptinin PKOS' un etiopatogenezinde ek bir faktör olduğunu savunmuşlardır. Oysa bazı çalışmalar PKOS ve kontrol grubu arasında serum leptin seviyesi açısından anlamlı bir farklılık bulmamışlardır (222,223). Bizim sonuçlarımızda da tüm olgular düşünüldüğünde serum leptin seviyesi

açısından PKOS ve kontrol grubu arasında fark görülmedi. Aynı şekilde subgruplara böldüğümüzde de obez PKOS ile obez PKOS olmayan hastalar arasında, obez olmayan PKOS ve obez olmayan kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmedi.

Spanos ve arkadaşları insülin rezistansı ve leptin arasında korelasyon olduğunu göstermemelerine rağmen (218), başka çalışmalarda serum leptin seviyeleri ve insülin rezistansının hormonal ve klinik belirtileri arasında anlamlı pozitif korelasyon gösterilmiştir (8,220). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda serum leptin seviyelerini, BMI ve insülin rezistansı ile anlamlı korele bulunmuştur (224). Tanuguchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada obez olmayan tip 2 DM' li hastalarda HOMA-IR ile leptin arasında pozitif korelasyon göstermişlerdir (225). Bizim çalışmamızda da tüm olgular değerlendirildiğinde leptin ve HOMA-IR arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğu görüldü.

Hahn ve arkadaşları yapmış oldukları 120 olguluk çalışmasında PKOS hastalarında serum 25(OH)D vitamini ile leptin seviyeleri arasında negatif yönde anlamlı korelasyon saptamışlardır (198). Bizim çalışmamızda da tüm olgular ele alındığında aynı şekilde serum D vitamini ile leptin seviyeleri arasında negatif yönde korelasyon izlendi. Fakat aynı korelasyon sadece PKOS olgularında yapıldığında ise anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Bu durum olgu sayısının azlığına bağlanabilir.

Serum adiponektin seviyeleri ile PKOS ilişkisi tartışmalıdır. Adiponektinin primer defekt mi olduğu, yoksa bu insülin rezistansına paralel mi geliştiği konusu tartışmalıdır. Pangaribuan ve arkadaşları çalışma olgularını BMI'lerine göre 3 gruba bölmüşler ve en düşük adiponektin seviyesini PKOS+BMI>25 olan grupta bulmuşlardır [3.7 ± 1.3 (1.4–5.8) mg/lt] (226). Aynı çalışmada serum adiponektin seviyesini, HOMA-IR, BMI ve serum T seviyeleri ile negatif korelasyon ve SHBG ile pozitif korelasyon bulunmuştur (226). Xita ve arkadaşları obez olan ve olmayan PKOS'lu kadınlarda serum adiponektin seviyelerini karşılaştırmışlar ve

obez olmayan PKOS'lu kadınlarda belirgin olarak yüksek serum adiponektin seviyelerini rapor etmişlerdir (227). Bizim çalışmamızda da obez olmayan PKOS'lu kadınların serum adiponektin seviyeleri obez PKOS'lu kadınlardan yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum olgu sayımızdaki azlığa bağlandı. Zira serum adiponektin seviyesi PKOS'lu grupta anlamlı olarak yüksekti. Xita ve arkadaşları aynı çalışmada serum adiponektin ile HOMA-IR, BMI ve serum leptin düzeyleri ile korele bulmuştur. Bizim sonuçlarımız Xita ve arkadaşlarının bulgularını teyid etmiyordu. Bunun nedeni bizim PKOS grubunu seçerek korelasyon testi yapmamamızdan olabilir.

Diğer taraftan başka çalışmalarda PKOS grubunda serum adiponektin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (196,228). Bizim sonuçlarımız da ise bu sonuçların tersine PKOS bulunan kadınlarda PKOS olmayanlara göre serum adiponektin seviyeleri istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada vitamin D verilmesinden sonra serum leptin seviyelerinin anlamlı derecede arttığı fakat serum adiponektin seviyelerinde ise herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştür (229). Serum adiponektin seviyesi ile serum D vitamini seviyesi arasındaki ilişkinin açıklanması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, D vitamini eksikliğinin hem PKOS'un hem de PKOS'da oluşan insülin rezistansının etiyopatogenezinde önemli bir rolü olabileceğini söyleyebiliriz. Leptin hormonu ise PKOS'dan ziyade daha çok obezite ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Adiponektin PKOS'da anlamlı derecede yüksek ama insülin rezistansı ile herhangi bir ilişkisini saptamamız, PKOS etiyolojisinde insülin rezistansından farklı bir mekanizma ile etiyopatogenezde rol aldığını bize düşündürmektedir. Bu sonuçlar doğrultusunda D-vitamini, belki de PKOS olgularında insülin rezistansını gidermede ve PKOS tedavisinde kullanılabilecek bir ajan olabilir, bunun için yeni araştırmalara gerek vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Azziz R., Woods KS., Reyna R., Key TJ., Knochenhauer ES., Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *JCEM*. 89: 2745-9, 2004.
2. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Anovulation and The Polycystic Ovary*. Chapter 12. 465-491, Galenos, Philadelphia, 2005.
3. Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *BPRCEM*. 281-292, 2006
4. Acién P., Quereda F., Matallín P., Villarroya E., López-Fernández JA., Acién M., Mauri M., Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 72: 32-40, 1999.
5. Orio F. Jr., Palomba S., Cascella T., Di Biase S., Manguso F. The increase of leukocytes as a new putative marker of low grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in the polycystic ovary syndrome. *JCEM*. 90:2-5, 2005.
6. Thomson RL., Spedding S., Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. 77:343-50, 2012.
7. Marciniak A., Starczewski A. The role of leptin in polycystic ovary syndrome. *PolMerkur Lekarski*. 25:390-3, 2008.
8. Pehlivanov B, Mitkov M. Serum leptin levels correlate with clinical and biochemical indices of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 14:153-9, 2009.

9. Wang Q., Guo T., Tao Y., Wang Q., Song Y., Huang W. Association between serum adipocyte factor level and insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 27:931-4, 2011.
10. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* Williams & Wilkins, Baltimore. 256-257, 1973.
11. Imani B., Eijkemans MJ., te Velde ER, Habbema JD., Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *Clin Endocrinol Metab.* 83: 2361-2365, 1998.
12. McArthur JW, Ingersoll FM, Worcester J. The Urinary Excretion Of Interstitial-Cell And Follicle-Stimulating Hormone Activity By Women With Diseases Of The Reproductive System. *JCEM.* 18:1202-15, 1958.
13. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med.* 110:386-399, 1989.
14. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 27: 877-903, 1998.
15. Rajkhowa M., Glass MR., Rutherford AJ., Michelmore K., Balen AH. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease. *BJOG.* 107: 11-18, 2000.
16. Hopkinson EC., Satar N., Fleming R., Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ.* 317: 329-332, 1998.
17. Zawadzki JK., Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. (Dunaif A., Givens JR., Haseltine FP., Merriam GR.). *Polycystic Ovary Syndrome.* Blackwell Scientific Publications. Boston. 377-384, 1992.

18. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 81: 19–25, 2004.
19. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Androgen Excess Society. Positions Statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *JCEM.* 91: 4237–4245, 2006.
20. Setji TL., Brown AJ. Polycystic ovary syndrome: diagnosis and treatment. *Am J Med.* 120:128-32, 2007.
21. Asuncion M., Calvo RM., San Millan JL., Sancho J., Avila S., Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *JCEM.* 85: 2434–2438, 2000.
22. DeUgarte CM., Bartolucci AA., Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 83: 1454–1460, 2005.
23. Legro RS., Finegood D., Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *JCEM.* 83: 2694–2698, 1998.
24. Legro RS., Kinselmann AR., Dodson WC., Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *JCEM.* 84: 165–169, 1999.

25. Ehrmann DA., Kasza K., Azziz R., Legro RS., Ghazzi MN. PCOS/Troglitazone Study Group. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *JCEM*. 90: 66–71, 2005.
26. Legro RS., Chiu P., Kunesman AR., Bentley CM., Dodson WC., Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *JCEM*. 90: 2571–2579, 2005.
27. Adams J., Polson D., Frank S: Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*. 293(6543):355-9, 1986.
28. Michelmore KF., Balen AH., Dunger DB., Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinology*. 51:779-86., 1999.
29. Loucks TL., Talbott EO., McHugh KP., Keelan M., Berga SL., Guzick DS. Do polycystic appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril*. 74:547-52, 2000.
30. Marshall JC., Eagieson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 28: 295-323, 1999.
31. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 333: 853–861, 1995.
32. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implication for pathogenesis. *Endocr Rev*. 18: 774–800, 1997.
33. Dunaif A., Xia J., Book CB., Schenker E., Tang Z. 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*. 96:801–810, 1995.
34. Qin KN., Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 145:111–121, 1998.

35. Van der Spuy ZM., Dyer SJ. The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *BPRCOG*. 18: 755–771, 2004.
36. Martens JW., Geller DH., Arlt W., Auchus RJ., Ossovskaya VS., Rodriguez H., Dunaif A., Miller WL. Enzymatic activities of P450c17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. *JCEM*. 85: 4338–4346, 2000.
37. Nestler JE., Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 335:617–623, 1996.
38. Amato P., Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *BPRCOG*. 18:707–718, 2004.
39. Balen A. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *BPRCOG*. 18:685-706, 2004.
40. Atiomo WU., Condon J., Adekanmi O., Friend J., Wilkin TJ., Prentice AG. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertil Steril*. 74: 1229–1232, 2000.
41. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet*. 354:966–967, 1999.
42. Baillargeon JP., Jakubowicz DJ., Iuorno MJ., Jakubowicz S., Nestler JE. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in nonobese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 82:893–902, 2004.
43. Baillargeon JP., Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *JCEM*. 91:22–24, 2006.

44. Anttila L., Ding YQ., Ruutiainen K., Erkkola R., Irjala K., Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril.* 55:1057-61, 1991.
45. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 333: 853–861, 1995.
46. Hague WM., Adams J., Algar V., Drummond V., Schwarz G., Bottazzo GF., Jacobs HS. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21 hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol.* 32: 407-415, 1990.
47. Ober C., Weil S., Steck T., Billstrand C., Levrant S., Barnes R. Increased risk for polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 167: 1803-6, 1992.
48. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey.* 18: 403-413, 1999.
49. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinology.* 2: 244-246, 1984.
50. Ahima RS., Prabakaran D., Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 101: 1020-7, 1998.
51. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: New perspective on an old problem. *South Med J.* 94: 190-196, 2001.
52. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 1: 113-131, 1987.
53. Berek J, Adashi EY, Hillard P. *Novak's Gynecology*, Chapter 25, 837, 1996.
54. Chang RJ., Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 28: 397-407, 1999.

55. Kousta E., White DM., Cela E., McCarthy MI., Franks S. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod.* 14: 2720-2723, 1999.
56. Mc Conway MG., Johnson D., Kelly A., Griffin D., Smith J., Wallace AM. Differences in circulating concentrations of total, free and bound leptin relate to gender and body composition in adult humans. *Ann Clin Biochem.* 37: 717-23, 2000.
57. Ahima RS., Prabakaran D., Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J Clin Invest.* 101: 1020-7, 1998.
58. Fraser S., Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *BPRCOG* 18:813–823, 2004.
59. Archer JS., Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *BPRCOG.* 18:737–754, 2004.
60. Balen A., Laven J., Tan S., Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update.* 9:505–514, 2003.
61. Hart R., Hickey M., Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *BPRCOG.* 18:671–683, 2004.
62. Ferriman D., Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *JCEM.* 21: 1440–1447, 1961.
63. Archer JS., Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *BPRCOG.* 18:737–754, 2004.
64. Falsetti L., Gambera A., Andrico S., Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 16: 275–284, 2002.

65. Cela E., Robertson C., Rush K., Kousta E., White DM., Wilson H., Lyons G., Kingsley P., McCarthy MI., Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 149:439–442, 2003.
66. Mather KJ., Hunt AE., Steinberg HO., Paradisi G., Hook G., Katz A., Quon MJ., Baron AD. Repeatability characteristics of simple indices of insulin resistance: implications for research applications. *JCEM.* 86: 5457-5464, 2001.
67. Kauffman RP., Baker VM., Dimarino P., Gimpel T., Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 187: 1362-1369, 2002.
68. Matsuda M., DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 22: 1462-1470, 1999.
69. Gutt M., Davis CL., Spitzer SB., Llabre MM., Kumar M., Czarnecki EM., Schneiderman N., Skyler JS., Marks JB. Validation of the insulin sensitivity index (ISI(0,120)) comparison with other measures. *Diabetes Res Clin Pract.* 47: 177-184, 2000.
70. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. *Med J Aust.* 169:537-540, 1998.
71. Yildiz BO., Yarali H., Oguz H., Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *JCEM.* 88: 2031-6, 2003.
72. Hrebíček J., Janout V., Malincíková J., Horáková D., Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) for epidemiological assessment and prevention. *JCEM.* 87: 144-147, 2002.

73. Weerakiet S., Srisombut C., Bunnag P., Sangtong S., Chuangsoongnoen N., Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 75: 177-84, 2001.
74. Yildiz BO., Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 8: 649-56, 2004.
75. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 24: 302-12, 2003.
76. Nørrelund H., Gravholt CH., Englaro P., Blum WF., Rascher W., Christiansen JS., Jørgensen JO. Increased levels but preserved diurnal variation of serum leptin in GH-deficient patients: Lack of impact of different modes of GH administration. *Eur J Endocrinol.* 138: 644-52, 1998.
77. Hardiman P., Pillay OC., Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 361: 1810-2, 2003.
78. Pierpoint T., McKeigue PM., Isaacs AJ., Wild SH., Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol.* 51: 581-6, 1998.
79. Glueck CJ., Wang P., Fontaine RN., Sieve-Smith L., Tracy T., Moore SK. Plasminogen inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome, *Metabolism.* 48: 1589–1595, 1999.
80. Meier U., Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Reivew of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponectin and Resistin. *Clinical Chermistry.* 50: 1511-25, 2004.

81. Campfield LA., Smith FJ., Guisz Y., Devos R., Burn P. Recombinant mouse ob protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *269*: 546-9, 1995.
82. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight and physiology. *Nutr Rev.* 60: S1-14, 2002.
83. Faraj M., Havel PJ., Phelis S., Blank D., Sniderman AD., Cianflone K. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *JCEM.* 88: 1594-602, 2003.
84. Pasquali R., Casimirri F., Cantobelli S., Labate AM., Venturoli S., Paradisi R., Zannarini L. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res.* 39: 179-87, 1993.
85. Ahren B, Larsson H, Wilhelmsson C, Nasman B, Olsson T. Regulation of circulating leptin in humans. *Endocrine.* 7: 1-8, 1997.
86. Sliker LJ., Sloop KW., Surface PL., Kriauciunas A., LaQuier F., Manetta J., Bue-Valleskey J., Stephens TW. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem.* 271: 5301-4, 1996.
87. Brabant G., Horn R., Mary M., Wuster U., Schnabel D., Heindenreich F. Free and protein bound leptin are distinct and independently controlled factors in energy regulation. *Diabetologia.* 43: 438-42, 2000.
88. Öner C., Koçak-Avcı G., Tosunoğlu F. Postmenopozal kadınlarda obesite, insülin ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiler. *Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi.* Cilt: 47, Sayı: 2, 2001.
89. Houseknecht KL., Baile CA., Matteri RL., Spurlock ME. The Biology of Leptin: A Review. *J Anim Sci.* 76: 1405-1420, 1998.

90. Arner P., Pollare T., Lithell H., Livingston JN. Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 30: 437-440, 1987.
91. Kamohara S., Burcelin R., Halaas JL., Friedman JM., Charron MJ. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*. 389:374-7, 1997.
92. Shimabukuro M., Koyama K., Chen G., Wang MY., Trieu F., Lee Y., Newgard CB., Unger RH. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 94: 4637-41, 1997.
93. Seufert J., Kieffer TJ., Leech CA., Holz GG., Moritz W., Ricordi C., Habener JF. Leptin suppression of insulin secretion and gene expression in human pancreatic islets: Implications for the development of adipogenic diabetes mellitus. *JCEM*. 84: 670-6, 1999.
94. Malik NM., Carter ND., Murray JF., Scaramuzzi RJ., Wilson CA., Stock MJ. Leptin requirement for conception, implantation and gestation in the mouse. *Endocrinology*. 142: 5198-202, 2001.
95. Aizawa-Abe M., Ogawa Y., Masuzaki H., Ebihara K., Satoh N., Iwai H., Matsuoka N., Hayashi T., Hosoda K., Inoue G., Yoshimasa Y., Nakao K. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest*. 105: 1243-52, 2000.
96. Shintani M., Ikegami H., Fujisawa T., Kawaguchi Y., Ohishi M., Katsuya T., Higaki J., Shimamoto K., Ogihara T. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *JCEM*. 87: 2909-12, 2002.
97. Lord GM., Matarese G., Howard JK., Baker RJ., Bloom SR., Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*. 394: 897-901, 1998.

98. Segal KR., Landt M., Klenin S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. *Diabetes*. 45: 88-91, 1996.
99. Taylor SI. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity. *Science*. 274: 1151-1152, 1996.
100. Kennedy A., Gettys TW., Watson P., Wallace P., Ganaway Q., Garvey WT. The metabolic significance of leptin in humans: gender-based differences in relationship to adiposity, insulin sensitivity and energy expenditure. *JCEM*. 82: 1293-1300, 1997.
101. Moriya M., Okumara T., Takahashi N., Yamagata K., Motomura W., Kohgo Y. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 43: 187-191, 1999.
102. Maeda K., Okuba K., Shimomura I., Funahashi T., Matsuzawa K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (Adipose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun*. 221: 286-9, 1996.
103. Saito K., Tobe T., Minoshima S. Organization of the gene for gelatin-binding protein (GBP28). *Gene*. 229: 67-73, 1999.
104. Stefan N., Stumvoll M. Adiponectin- Its Role In Metabolism and Beyond. *Horm Metab Res*. 34: 469-474, 2002.
105. Matsubara M., Maruoka S., Katayose S. Inverse relationship between plasma adiponectin and leptin concentration normal-weight and obese women. *European Journal of Endocrinology*. 147: 173-180, 2002.
106. Ryo M., Nakamura T., Kihara S., Kumada M., Shibazaki S., Takahashi M., Nagai M., Matsuzawa Y., Funahashi T. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J*. 68: 975-81, 2004.

107. Combs TP., Berg AH., Obici S., Scherer PE., Rossetti L. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp 30. *J Clin Invest.* 108: 1875-1881, 2001.
108. Yamauchi T., Kamon J., Waki H., Terauchi Y., Kubota N., Hara K., Mori Y. The fat derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nat Med.* 7: 941-946, 2001.
109. Fruebis J., Tsao TS., Javorschi S., Ebbets-Reed D., Erickson MR., Yen FT. Proteolytic cleavage product of 30kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci.* 98: 2005-2010, 2001.
110. Arner P., Pollare T., Lithell H., Livingston JN. Defective insulin receptor tyrosine kinase in human skeletal muscle in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 30: 437-440, 1987.
111. Stefan N., Vazorova B., Funahashi T., Matsuzawa Y., Weyer C., Lindsay RS. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration predicts a decrease in whole body insulin sensitivity in humans. *Diabetes.* 50: 1884-1888, 2002.
112. Meier U., Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: Review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem.* 50: 1511-1529, 2004.
113. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis.* 170: 21-29, 2003.
114. Zoccali C., Mallamaci F., Tripepi G., Benedetto FA., Cutrupi S., Parlongo S., Malatino LS., Bonanno G., Seminara G., Rapisarda F., Matsuzawa Y. Adiponectin,

- metabolic risk factors and cardiovascular events among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 13: 134-41, 2002.
115. Hu E, Liang P., Spiegelman BM. Adipo Q is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem.* 271: 10697-703, 1996.
 116. Yang WS., Jeng CY., Wu TJ., Tanaka S., Funahashi T., Matsuzawa Y., Wang JP., Chen CL., Tai TY., Chuang LM. Synthetic peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist, rosiglitazone increases plasma levels of adiponectin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 25: 376-80, 2002.
 117. Yokota T., Meka CS., Medina KL., Igarashi H., Comp PC., Takahashi M., Nishida M., Oritani K., Miyagawa J., Funahashi T., Tomiyama Y., Matsuzawa Y., Kincade PW. Paracrine regulation of fat cell formation in bone marrow cultures via adiponectin and prostaglandins. *J Clin Invest.* 109: 1303-10, 2002.
 118. Jameson JL., Weetman AP. Tiroid bezi hastalıkları. Braunwald E., Fauci AS., Kasper DL., Hauser SL., LongoDL., Jameson JL., editors. Ceviri editoru: Sağlıkler Y. Harrison İc Hastalıkları Prensipieri (15. Edisyon). İstanbul: Nobel Matbaacılık; S.2060-2075, 2004.
 119. Hochberg Z. Requirements for vitamin D in an indoors culture. *Highlights.*12: 19- 23, 2004.
 120. Goldblatt H., Soames KN. A study of rats on a normal diet irradiated daily by the mercury vapor quartz lamp or kept in darkness. *Biochem J.* 17: 294- 7, 1923.
 121. Hess AF., Unger IJ., Pappenheimer AM. Experimental rickets in rats. The prevention of rickets in rats by exposure to sunlight. *J Biol Chem* 1922: 77- 81, 2002
 122. Windaus A., Linsert O., Luttringhaus A., Weidlinch G. Uber das krystallisierte Vitamin D2, *LJ Ann Chem.* 492: 226-11, 1932.

123. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr.* 80: S1678-88, 2004.
124. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ.* 172:769- 70, 2005.
125. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *J J Clin Nutr.* 80: 1689- 96, 2004.
126. İlicin G., Unal S., Biberoglu K., Akalin S., Suleymanlar G. İç Hastalıkları cilt 2 2. Baskı Ankara: Gunes Kitapevi ISBN 975- 8531- 78- 6. S:2217- 2219, 2001
127. Koo WWK., Tsang RC. Calcium and Magnesium Homeostasis. MacDonald MH., Seshia MMK., Mullet MD. editors. Avery's Neonatology Pathophysiology&Management of the Newborn, 6th edition. Philadelphia: Lippincott W&W, p.847- 875, 2005.
128. Barnett ED., Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. Remington JS., Klein JO., Wilson CB., Baker C.J. eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, p.297- 316, 2006.
129. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Feryal matbaacılık s: 123- 134, 2002.
130. Webb AR. Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog Biophys Mol Biol.* 92: 17- 25, 2006.
131. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol.* 81: 1287– 9, 2005.
132. Stumpf WE., Sar M., Reid FA. Target cells for 1,25-dihydro Vitamin D3 in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary and parathyroid. *Science.* 20: 1188- 90, 1979.

133. Clemens TL., Henderson SL., Adams JS. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet*. 1: 74– 6, 1982.
134. Holick MF., Matsuoka LY., Worstman J. Age, vitamin D and solar ultraviolet. *Lancet*. 2: 1104- 5, 1989.
135. Dawodu A., Absood G., Patel M., Agarwal M., Ezimokhai M., Abdulrazzaq Y. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Bios Sci*. 30: 431- 7, 1998.
136. Matsuoka LY., Ide L., Wortsman J., MacLaughlin J., Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D₃ synthesis. *JCEM*. 64: 1165– 8, 1987.
137. Arunabh S., Pollack S., Yeh J. Body fat content and 25-hydroxyvitamin D levels in healthy women. *JCEM*. 88: 157- 61, 2003.
138. Mc Kinney K., Breitkopf CR., Berenson AB. Association of race, body fat, and season with vitamin D status among young women: A cross- sectional study. *Clin Endocrinol* 69:535-41, 2008.
139. Lucas RM., Repacholi MH., McMichael AJ. Is the current public health message on UV exposure correct? *Bull World Health Organ*. 84: 485- 91, 2006.
140. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol*. 92: 26- 32, 2006.
141. Grant WB., Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern Med Rev*. 10: 94- 111, 2005.
142. Raiten DJ., Picciano MF. Vitamin D and health in the 21st century: bone and beyond. Executive summary. *Am J Clin Nutr*. 80: 1673- 7, 2004.
143. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets *J Clin Invest* 116:2062-72, 2006.

144. Calvo MS., Whitting SJ. Overview of the proceeding from Experimental Biology 2004 Symposium: vitamin D insufficiency: a significant risk factor in chronic diseases and potential disease-specific biomarkers of vitamin D sufficiency. *J Nutr.* 135: 301-3, 2005.
145. Holick MF. Vitamin D Status: Measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol.* 19:73-8, 2009.
146. Holick MF. The Vitamin D epidemic and its health consequences. *J Nutr* 135:2739-48, 2005.
147. Holick MF. Vitamin D: important for prevention of osteoporosis, cardiovascular heart disease, type 1 diabetes, autoimmune diseases, and some cancers. *South Med J.* 98: 1024- 7, 2005.
148. DeLuca HF., Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 15: 2579- 85, 2001.
149. Mathieu C., Van Etten E., Decallonne B., Guilietti A., Gyseman C., Bouillon R. Vitamin D and 1,25 dihydroxyvitamin D₃ as modulators in immun system. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 89- 90: 449- 52, 2004.
150. Mathieu C. Adorini L. The coming age of 1,25 dihydroxyvitamin D₃ analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 8: 174- 9, 2002.
151. Sooy K., Schermerhorn T., Noda M. Calbindin-D(28k) control (Ca²⁺)_v and insulin release. Evidence obtained from calbindin- D(28k) knockout mice beta cell lines. *L Biol Chem.* 274: 34343- 9, 1999.
152. Gregory S., Giarratana N., Smiroldo S., Uskokovic M., Adorini L. 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃ analog enhances regulatory T-cell and arrest autoimmune diabetes in NOD mice. *Diabetes.* 52: 1367- 74, 2002.

153. Mathiue C., Waer M., Laurey J., Rutgeers O., Bouillion R. Prevention of autoimmune diabetes in NOD mice by 1,25 dihydroxyvitamin D₃. *Diabetologia*. 37: 552- 8, 1994.
154. Norman AW., Frankel JB., Heldt AM., Grodsky GM. Vitamin D deficiency inhibits pancreatic secretion of insulin. *Science*. 209: 823- 5, 1980.
155. Hypponen E., Laara E., Reunanen A., Jarvelin MR., Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth- cohort study. *Lancet*. 358: 1500- 3, 2001.
156. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1(insulin- dependent) diabetes mellitus. The EURODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia*. 42: 51- 4, 1999.
157. Chiu KC., Chiu A., Go VL., Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 79: 820- 5, 2004.
158. Pittas AG., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam RM., Willett WC., Manson JE., Hu FB. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*. 29: 650- 6, 2006.
159. Ogunkolade BW., Boucher BJ., Prah J. Vitamin D receptor(VDR) mRNA and VDR protein levels in relation to vitamin D status, insulin secretion capacity and VDR Genotype in Bangladeshia Asians. *Diabetes*. 51: 2294- 300, 2002.
160. Oh J-Y., Berrett- Conner E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type II diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. 51: 356- 9, 2002.
161. Holic MF. Vitamin D and Sunlight: Strategies for cancer prevention and other health benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008.
162. Ustianowski A., Shaffer R., Collin S. Prevalence and associations of vitamin D deficiency in foreign-born persons with tuberculosis in London. *J Infect*. 50: 432-7, 2005.

163. Wejse C., Olesen R., Rabna P. Serum 25-hydroxyvitamin D in a West African population of tuberculosis patients and unmatched healthy controls. *Am J Clin Nutr.* 86: 1376- 83, 2007.
164. Norval M. The Effect of ultraviolet radiation on human viral infections. *Photochem Photobiol.* 82: 1495- 504, 2006.
165. Najada AS., Habashneh MS., Khader M. The frequency of nutritional rickets among hospitalized infants and its relation to respiratory diseases. *J Trop Pediatr.* 50: 364- 8, 2004.
166. Muhe L., Lulseged S., Mason KE & Simoes EAF: Case control study of the role of nutritional rickets in the risk of developing pneumonia in Ethiopian children. *Lancet.* 349: 1801- 4, 1997.
167. Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., McGrath J., Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 118: 641- 53, 2003.
168. McGrath JJ., Saha S., Lieberman DE. Season of birth is associated with anthropometric and neurocognitive outcomes during infancy and childhood in a general population birthcohort. *Schizophr Res.* 81: 91- 100, 2006.
169. Morris GS., Zhou Q., Hegsted M. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 27: 1245– 50, 1995.
170. Weishaar RE., Simpson RV. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J Clin Invest.* 79: 1706– 12, 1987.
171. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 92: 39- 48, 2006.
172. Ortlepp JR., Krantz C., Kimmel M. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin- 6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on

- the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years. *Int J Cardiol.* 105: 90- 5, 2005.
173. Bhalla AK., Amento EP., Clemens TL. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 57: 1308-10, 1983.
 174. Hullett DA., Cantorna M., Redaelli C. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Transplantation.* 66: 824- 8, 1998.
 175. LaClair RE., Hellman RN., Karp SL. Prevalence of calcidiol deficiency in CKD: a crosssectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis.* 45: 1026-33, 2005.
 176. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancer, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis. *Am J Clin Nutr.* 79: 362- 71, 2004.
 177. Provvedini DM., Tsoukas CD., Deftos LJ. 1,25 Dihydroxyvitamin D₃ receptors in human leukocytes. *Science.* 221:1181- 3, 1983.
 178. Manolagas., Werntz DA., Tsoukas CD., Provvedini DM., Vaughan JH. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ receptors in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *J Lab Clin Med.* 108: 595- 600, 1986.
 179. Coffman R.L, Varkila K., Scott P. Role of cytokines in the differentiation of CD4⁺T-cell subsets in vivo. *Immunol Rev.* 123: 189- 207, 1991.
 180. Cantorna MT., Zhu Y., Froicu M., Wittke A. Vitamin D status, 1,25 dihydroxyvitamin D₃, and the immune system. *Am J Clin Nutri.* 80: 1717- 20, 2004.
 181. Mahon BD., Wittke A., Weaver V. The targets of vitamin D depend on the differentiation and activation status of CD4-positive T cell. *J Cell Biochem.* 89: 922-32, 2003.

182. Bemiss CJ., Mahon BD., Henry A. Interleukin- 2 is one of the Targets of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in the immune system. *Arch Biochem Biophys.* 402: 249-54, 2002.
183. Cantorna MT., Humpal-Winter J., DeLuca HF. In vivo upregulation of interleukin-4 is One mechanism underlying the immunoregulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *Arch Biochem Biophys.* 377: 135- 8, 2000.
184. Abe E., Miyaura C., Sakagami H. Differentiation of mouse myeloid leukemia cells induced by 1, 25- dihydroxyvitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA.* 78: 4990- 4, 1981.
185. Tanaka H., Abe E., Miyaura C. 1-alpha, 25- dihydroxycholecalciferol and a human myeloid leukaemia cell line (HL- 60). *Biochem J.* 204: 713- 9, 1982.
186. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 92: 60- 4, 2006.
187. Merlino LA., Curtis J., Mikuls TR., Cerhan JR., Criswell LA., Saaq KG. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum.* 50: 72- 7, 2004.
188. Fournier C., Gepner P., Sadouk M. In vivo beneficial effects of cyclosporine A and 1,25- dihydroxyvitamin D3 on the induction of experimental autoimmune thyroiditis. *Clin Immunol Immunopathol.* 54: 53- 63, 1990.
189. Hahn HJ., Kuttler B., Mathieu C. 1,25- Dihydroxyvitamin D3 reduced MHC antigen expression on pancreatic beta-cell in vitro. *Transplant Proc.* 26: 2156- 7, 1997.
190. Pani MA., Regulla K., Segni M. Vitamin D 1 alpha-hydroxylase (CYP 1 alpha) polymorphism in Grave's disease, Hashimoto's thyroiditis and type 1 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 146: 777- 81, 2002.

191. Lin WY., Wan L., Tsai CH., Chen RH., Lee CC., Tsai FC. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with risk of Hashimoto's thyroiditis in Chinese patients in Taiwan. *J Clin Lab Anal.* 20: 109- 12, 2006.
192. Wehr E., Trummer O., Giuliani A., Gruber HJ., Pieber TR., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 164: 741–749, 2011.
193. Mazloomi S., Sharifi F., Hajhosseini R., Kalantari S., Mazloomzadeh S. Association between hypoadiponectinemia and low serum concentrations of calcium and vitamin D in women with polycystic ovary syndrome. *ISRN Endocrinol.* 2012: 949427, 2012.
194. Lerchbaum E., Giuliani A., Gruber HJ., Pieber TR., Obermayer-Pietsch B. Adult-type hypolactasia and calcium intake in polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology.* 77: 834-43, 2012.
195. Mahmoudi T., Gourabi H., Ashrafi M., Yazdi RS., Ezabadi Z. Calcitropic hormones, insulin resistance, and the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 93: 1208-14, 2010.
196. Surajeet K., Patra., Huma Nasrat., Binita Goswami., Anju Jain. Vitamin D as a predictor of insulin resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 6: 146–149, 2012.
197. Wehr E., Pilz S., Schweighofer N., Giuliani A., Kopera D., Pieber TR. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology* 161: 575–82, 2009.
198. Pittas AG., Lau J., Hu FB., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *JCEM.* 92: 2017–29, 2007.

199. Maestro B., Davila N., Carranza MC., Calle C. Identification of a vitamin D response element in the human insulin receptor gene promoter. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 84: 223–30, 2003.
200. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 94: 26–34, 2009.
201. Shoelson SE., Herrero L., Naaz A. Obesity, inflammation, and insulin resistance. *Gastroenterology*. 132: 2169–80, 2007.
202. Lerchbaum E., Obermayer-Pietsch B. Vitamin D and fertility – a systematic review. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 166: 765–78, 2012.
203. Parikh G., Varadinova M., Suwandhi P., Araki T., Rosenwaks Z., Poretsky L., Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. *Hormone and Metabolic Research* 42: 754–7, 2010.
204. Hodgins MB, Murad S. 1, 25-Dihydroxycholecalciferol stimulates conversion of androstenedione into oestrone by human skin fibroblasts in culture. *J Endocrinol*. 110: R1–R4, 1986.
205. Lou YR., Murtola T., Tuohimäki P. Regulation of aromatase and 5 α -reductase by 25-hydroxyvitamin D(3), 1 α ,25-dihydroxyvitamin D(3), dexamethasone and progesterone in prostate cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 94: 151–7, 2005.
206. Lagunova Z., Porojnicu AC., Lindberg F., Hexeberg S., Moan J. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer Research*. 29: 3713-20, 2009.
207. Panidis D., Balaris C., Farmakiotis D., Rousso D., Kourtis A., Balaris V., Katsikis I., Zournatzi V., Diamanti-Kandarakis E. Serum parathyroid hormone concentrations are

- increased in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Chemistry*. 51: 1691–7, 2005.
208. Wareham NJ., Byrne CD., Carr C., Day NE., Boucher BJ., Hales CN. Glucose intolerance is associated with altered calcium homeostasis: a possible link between increased serum calcium concentration and cardiovascular disease mortality. *Metabolism*. 46: 1171–7, 1997.
209. Hahn S., Haselhorst U., Tan S., Quadbeck B., Schmidt M., Roesler S., Kimmig R., Mann K., Janssen OE. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 114: 577–83, 2006.
210. Muscogiuri G., Policola C., Prioleta A., Sorice G., Mezza T., Lassandro A., Della Casa S., Pontecorvi A., Giaccari A. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clinical Nutrition*. 31: 476-80, 2012.
211. Li HW., Brereton RE., Anderson RA., Wallace AM., Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism Clinical and Experimental*. 60: 1475–81, 2011.
212. Yildizhan R., Kurdoglu M., Adali E., Kulusari A., Yildizhan B., Sahin HG., Kamaci M. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 280: 559–63, 2009.
213. Bilgili S., Celebiler AC., Doğan A., Karaca B. Inverse relationship between adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1 in metabolic syndrome patients. *Endocr Regul*. 42: 63-8, 2008.

214. Considine RV., Sinha MK., Heiman ML., Kriauciunas A., Stephens TW., Nyce MR. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 334: 292-5, 1996.
215. Carmina E., Ferin M., Gonzalez F., Lobo RA. Evidence that insulin and androgens may participate in the regulation of serum leptin levels in women. *Fertil Steril.* 72: 926–31, 1999.
216. Unger RH. Leptin physiology: a second look. *Regul Pept.* 92: 87–95, 2000.
217. Caro JF. Leptin is normal in PCOS, an editorial about three “negative” papers. *JCEM.* 82: 1685–6, 1997.
218. Spanos N., Tziomalos K., Macut D., Koiou E., Kandaraki EA., Delkos D., Tsourdi E., Panidis D. Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obes Facts.* 5: 495-504, 2012.
219. Carmina E., Orio F., Palomba S., Cascella T., Longo RA., Colao AM., Lombardi G., Lobo RA. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 152: 389-94, 2005.
220. Yildizhan R., Ilhan GA., Yildizhan B., Kulusari A., Adali E., Bugdayci G. Serum retinol-binding protein 4, leptin, and plasma asymmetric dimethylarginine levels in obese and nonobese young women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Jul. 96: 246-50, 2011.
221. El Orabi H., Ghalia AA., Khalifa A., Mahfouz H., El Shalkani A., Shoieb N. Serum leptin as an additional possible pathogenic factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Biochem.* 32: 71–5, 1999.

222. Sepilian VP., Crochet JR., Nagamani M. Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril.* 85: 1441–7, 2006.
223. Remsberg KE., Talbott EO., Zborowski JV., Evans RW., McHugh-Pemu K. Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 78: 479–86, 2002.
224. Erel CT., Senturk LM., Kaleli S., Gezer A., Baysal B., Tasan E. Is serum leptin level regulated by thyroid functions, lipid metabolism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Gynecol Endocrinol.* 17: 223-9, 2003.
225. Tanuguchi A., Fukushima M., Ohya M., Nakai Y., Yoshii S., Nagasaka S., Matsumoto K., Taki Y., Kuroe A., Nishimura F., Seino Y. Interleukin 6, adiponectin, leptin and insulin resistance in nonobese Japanese type 2 diabetic patients. *Metabolism* 55: 258-62, 2006.
226. Pangaribuan B., Yusuf I., Mansyur M., Wijaya A. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2: 235-45, 2011.
227. Xita N., Papassotiriou I., Georgiou I., Vounatsou M., Margeli A., Tsatsoulis A. The adiponectin-to-leptin ratio in women with polycystic ovary syndrome: relation to insulin resistance and proinflammatory markers. *Metabolism.* 56: 766-71, 2007.
228. Shin HY., Lee DC., Lee JW. Adiponectin in women with polycystic ovary syndrome. *Korean J Fam Med.* 32: 243-8, 2011.

229. Ulutas O., Taskapan H., Taskapan MC., Temel I. Vitamin D deficiency, insulin resistance, serum adipokine, and leptin levels in peritoneal dialysis patients. *Int Urol Nephrol.* 2012.