



**T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU PATOGENEZİNDE SERUM
GREMLİN-1, KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN 4 VE 7
SEVİYELERİNİN ROLÜ**

(Yüksek Lisans Tezi)

Sevda Nur BAKAR

**Danışman
Doç. Dr. Medeni ARPA**

**RİZE
2024**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında, Doç. Dr. Medeni ARPA danışmanlığında, Sevda Nur BAKAR tarafından hazırlanan *Polikistik Over Sendromu Patogenezinde Serum Gremlin-1, Kemik Morfogenetik Protein 4 ve 7 Seviyelerinin Rolü* adlı bu tez çalışması, 19/08/2024 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Ünvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan	: Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK	
Üye	: Doç. Dr. Özgür BAYKAN	
Üye	: Doç. Dr. Medeni ARPA	

ETİK BEYAN

Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Polikistik Over Sendromu Patogenezinde Serum Gremlin-1, Kemik Morfogenetik Protein 4 ve 7 Seviyelerinin Rolü” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.
19/08/2024

(İmza)

Sevda Nur BAKAR

ÖN SÖZ

Bu tezde; üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı giderek artan polikistik over sendromunun patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündüğümüz Gremlin-1 ve Gremlin-1'in antagonistleri olarak görev yaptığı Kemik Morfogenetik Protein-4 ile Kemik Morfogenetik Protein-7 proteinlerinin serum seviyeleri araştırıldı. Çalışmamız neticesinde elde ettiğimiz veriler hipotezimizi doğrular nitelikte değildi. Ancak sonuçlarımız, literatüre PCOS'un patofizyolojisinin aydınlatılmasına farklı bir bakış açısı kazandırmıştır.

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi, birikim ve tecrübeleri ile yoluma ışık tuttuğu ve verdiği emeklerden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Medeni ARPA'ya; tezimizdeki katılımcıların tespiti ve verilerinin toplanmasında Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK'e ve Dr. Araştırma Görevlisi Nalan KURUCA'ya, tezimizdeki katılımcıların verilerinin hastane sisteminden almamız için gerekli izinleri tarafımıza veren Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi yönetimi ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvar ekibine, yüksek lisans eğitimim süresince ders aldığım kıymetli hocalarım Prof. Dr. Adnan YILMAZ, Prof. Dr. Hüseyin Avni UYDU, Prof. Dr. Hülya KILIÇ, Doç. Dr. Ayşegül SÜMER, Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK'a, yüksek lisans sürecinde tanıdığım ve her daim yanımda olan arkadaşlarım Elif AK, Betül ALKIS, Narmin HASANOVA, Yunus Emre YAZICI ve Yeşim ŞALCIOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Her daim yanımda olan, eğitim hayatım boyunca da maddi ve manevi olarak desteklerini esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Sevda Nur BAKAR

2024/RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY.....	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖZET.....	VII
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
TABLolar LİSTESİ.....	XIII
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	XIV
GİRİŞ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	3
1.1. PCOS Tanımı ve Tarihçesi.....	3
1.2. PCOS Tanı Kriterleri.....	4
1.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 Kriterleri.....	5
1.2.2. Rotterdam Kriterleri.....	5
1.2.2.1. Hiperandrojenimi.....	7
1.2.2.2. Ovulator Disfonksiyon.....	9
1.2.2.3. Polikistik Over Morfolojisi (PCOM).....	10
1.2.3. Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (AE-PCOS) Kriterleri.....	11
1.3. Adolesanlarda PCOS Tanısı.....	11
1.4. Perimenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda PCOS Tanısı.....	12
1.5. PCOS Prevalansı.....	12
1.6. PCOS Etiyolojisi.....	13
1.7. PCOS Patolojisi ve Patofizyolojisi.....	14
1.8. PCOS ve İlişkili Olduğu Hastalıklar.....	16
1.9. PCOS Tedavi Yöntemleri.....	18
1.10. Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) Süper Ailesi.....	20
1.11. PCOS-BMP-4, BMP-7 ve Gremlin-1 Arasındaki İlişki.....	25
2. MATERYAL METOT.....	28
2.1. Kullanılan Ekipmanlar.....	28

2.2. Kullanılan Ticari Kitler	28
2.3. Çalışmanın Planlanması	28
2.4. Veri Toplama Yöntemi	29
2.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	30
2.5.1. Sağlıklı Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri.....	32
2.5.2. PCOS Tanılı Grup Dahil Edilme Kriterleri.....	32
2.5.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	32
2.6. Biyokimyasal Analizler.....	33
2.6.1. Hormon Analizleri.....	33
2.6.2. Serumda BMP-4 Seviyelerinin Tespiti.....	33
2.6.2.1. BMP-4 Kit İçeriği.....	34
2.6.2.2. Örnek Hazırlama.....	34
2.6.2.3. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit Protokolü	35
2.6.2.4. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği	36
2.6.3. Serumda BMP-7 Seviyelerinin Tespiti.....	36
2.6.3.1. BMP-7 Kit İçeriği.....	36
2.6.3.2. Örnek Hazırlama.....	37
2.6.3.2.1. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit Protokolü	38
2.6.3.3. Serum BMP-7 Konsantrasyon Grafiği	39
2.6.4. Serumda Gremlin-1 Seviyelerinin Tespiti.....	39
2.6.4.1. Gremlin-1 Kit İçeriği	40
2.6.4.2. Örnek Hazırlama.....	40
2.6.4.3. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü	41
2.6.4.4. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği.....	42
2.7. İstatistiksel Analiz.....	43
3. BULGULAR.....	45
3.1. Ana Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	45
3.2. İstatistiksel Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları	50
3.2.1. VKİ İkili Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	50
3.2.2. VKİ Üçlü Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	53
3.2.3. VKİ Dörtlü Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları	55
3.2.4. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	59

3.2.5. LH/FSH Oranı 2 Grubuna Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları.....	62
3.2.6. LH/FSH Oranı 2,5 Grubuna Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları	64
3.2.7. PCOS Fenotiplerine Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları	67
4. TARTIŞMA	71
5. SONUÇ	77
5.1. Öneriler	77
KAYNAKÇA.....	78
ETİK KURUL KARARI	89



Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Doç. Dr. Medeni ARPA
Hazırlayan : Sevda Nur BAKAR
Yıl : 2024
Sayfa Sayısı : 89

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMU PATOGENEZİNDE SERUM GREMLİN-1, KEMİK MORFOGENETİK PROTEİN 4 VE 7 SEVİYELERİNİN ROLÜ

Polikistik over sendromu (PCOS) özellikle üreme çağındaki kadınlarda görülme sıklığı giderek artan reproduktif ve metabolik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. TGF- β ailesinin üyelerinden BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin PCOS durumunda azaldığını, BMP antagonisti olan gremlin-1 seviyelerinin ise arttığını gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Ancak çalışmalarda bu üç parametrenin ayrı ayrı değerlendirilmiş olup tezin planlandığı tarihte her üç parametrenin de birlikte ele alındığı bir çalışma bilginimiz dahilinde bulunmamıştır. Bu çalışma, PCOS hastalarında gremlin-1 seviyelerinin arttığı, BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin ise azaldığı hipotezi üzerine kurulmuştur. Yaptığımız tez çalışması ile hem literatüre katkı sağlanması hem de PCOS patogenezinde gremlin-1, BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin rollerinin tespitinin yapılması amaçlanmıştır.

Tez kapsamında Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniğine başvuran 40 PCOS'lu kadın, 40 sağlıklı kadın katılımcının hastanede çalışılan kan örneklerinden arta kalan serum örnekleri toplanıp çalışma gününe kadar muhafaza edildi aynı gün ve aynı saatlerde ELISA yöntemi ile çalışıldı. Verilerin elde edilmesi ve istatistik programına aktarılmasından sonra başlangıçta oluşturulan ana gruplar (PCOS, sağlıklı kontrol) ve alt gruplar (VKİ ikili gruplar, VKİ üçlü gruplar, VKİ dördü gruplar, LH/FSH oranı 1 eşik değer, LH/FSH oranı 2 eşik değer, LH/FSH oranı 2,5 eşik değer ve PCOS fenotipleri) oluşturuldu.

Çalışma sırasında örneklerin BMP-7 düzeyleri, ölçülemedi. Analizler neticesinde; PCOS hastalarında, gremlin-1 ve BMP-4 seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. BMP-4 seviyeleri kontrol normal kilolu grupta, PCOS normal kilolu grubuna göre yüksek tespit edilmiştir. PCOS'dan bağımsız olarak preobez/obez grubunda gremlin-1 seviyeleri normal kilolu gruba göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz veriler, mevcut literatürde PCOS, gremlin-1 ve BMP ilişkisini ortaya koyan çalışmalardan farklıdır. Çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak gremlin-1'in PCOS'la ilişkili olmadığı ancak obezite durumundan etkilendiği ortaya konmuştur. Bu farklılığın diğer çalışmalara dahil edilen katılımcı profillerinin VKİ özelliklerinin farklılığından kaynaklanabileceği düşünülmüştür. PCOS ile gremlin-1, BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin arasındaki ilişkinin tespiti, PCOS patogenezinin aydınlatılması için bu alanda yapılacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Transforme Edici Büyüme Faktörü- β Kemik Morfogenetik Protein-4, Kemik Morfogenetik Protein-7, Gremlin-1.

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Medical Biochemistry
Thesis Type : Master's Thesis
Supervisor : Assoc. Prof. Medeni ARPA
Author : Sevda Nur Bakar
Year : 2024
Pages : 89

ABSTRACT

THE ROLE OF SERUM GREMLIN-1, BONE MORPHOGENETIC PROTEIN 4 AND 7 LEVELS IN THE PATHOGENESIS OF POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is defined as a reproductive and metabolic disorder that is increasingly common, especially in women of reproductive age. There are a few studies showing that the levels of BMP-4 and BMP-7, members of the TGF- β family, decrease in PCOS, while the levels of gremlin-1, a BMP antagonist, increase. However, these three parameters were evaluated separately in the studies, and at the time the thesis was planned, no study was found to our knowledge that considered all three parameters together. This study was based on the hypothesis that gremlin-1 levels increase and BMP-4 and BMP-7 levels decrease in PCOS patients. Our thesis study aimed to contribute to the literature and to determine the roles of gremlin-1, BMP-4 and BMP-7 levels in the pathogenesis of PCOS.

Within the scope of the thesis, 40 PCOS women and 40 healthy women who applied to the Gynecology and Obstetrics Clinic of Rize Recep Tayyip Erdoğan University Education and Research Hospital, the remaining serum samples from the blood samples studied in the hospital were collected and kept until the study day and studied with the ELISA method on the same day and at the same hours. After obtaining the data and transferring them to the statistics program, the main groups (PCOS, healthy control) and subgroups (BMI double groups, BMI triple groups, BMI quadruple groups, LH/FSH ratio 1 threshold value, LH/FSH ratio 2 threshold value, LH/FSH ratio 2.5 threshold value and PCOS phenotypes) were created.

BMP-7 levels of the samples could not be measured during the study. As a result of the analyses; no significant difference was detected in terms of gremlin-1 and BMP-4 levels in PCOS patients. BMP-4 levels were detected higher in the control normal weight group compared to the PCOS normal weight group. Gremlin-1 levels were found to be higher in the preobese/obese group than in the normal weight group, independent of PCOS.

As a result, the data we obtained in our study differ from the studies in the current literature that reveal the relationship between PCOS, gremlin-1 and BMP. Unlike other studies, our study revealed that gremlin-1 is not associated with PCOS but is affected by obesity. It is thought that this difference may be due to the differences in BMI characteristics of the participant profiles included in other studies. More studies are needed in this area to determine the relationship between PCOS and gremlin-1, BMP-4 and BMP-7 levels and to elucidate the pathogenesis of PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Transforming Growth Factor- β , Bone Morphogenetic Proteins-4, Bone Morphogenetic Protein-7, Gremlin-1.

KISALTMALAR

α	:	Alfa
\pm	:	Artı Eksi
β	:	Beta
$>$:	Büyüktür
\geq	:	Büyük Eşittir
$^{\circ}\text{C}$:	Derece Santigrat
-	:	Kısa Çizgi
$<$:	Küçüktür
\leq	:	Küçük Eşittir
μL	:	Mikrolitre
®	:	Registered
~	:	Yaklaşıklık
%	:	Yüzde
&	:	Ve
A	:	Androstenedion
ACT	:	Aktivin
ACVR2A	:	Aktivin Reseptör 2A
ACVR2B	:	Aktivin Reseptör 2B
AE-PCOS	:	Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği
ALK	:	Aktivin Benzeri Kinaz
ALK1	:	Aktivin Benzeri Kinaz 1
ALK2	:	Aktivin Benzeri Kinaz 2
ALK3	:	Aktivin Benzeri Kinaz 3
ALK4	:	Aktivin Benzeri Kinaz 4
ALK5	:	Aktivin Benzeri Kinaz 5
ALK6	:	Aktivin Benzeri Kinaz 6
ALK7	:	Aktivin Benzeri Kinaz 7
AMH	:	Anti Müllarian Hormon
AMHR2	:	Anti Müllarian Hormon Reseptör 2
ASRM	:	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

BIA	:	Biyoelektriksel Empedans Analizi
BMP	:	Kemik Morfogenetik Protein
BMP-2	:	Kemik Morfogenetik Protein-2
BMP2B	:	Kemik Morfogenetik Protein2B
BMP-4	:	Kemik Morfogenetik Protein-4
BMP-5	:	Kemik Morfogenetik Protein-5
BMP-6	:	Kemik Morfogenetik Protein-6
BMP-7	:	Kemik Morfogenetik Protein-7
BMP-8	:	Kemik Morfogenetik Protein-8
BMP2/4	:	Kemik Morfogenetik Protein 2/4 Alt Grubu
BMP5/6/7	:	Kemik Morfogenetik Protein 5/6/7 Alt Grubu
BMPR2	:	Kemik Morfogenetik Protein Reseptör 2
C	:	Karbon
CAN	:	Cerberus ve DAN
cm ³	:	Santimetreküp
DAN	:	Nöroblastoma Ailesinde Diferansiyel Taramayla Seçilmiş Gen
DHEA	:	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	:	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	:	Dihidrotestosteron
E3	:	Ubiquitin Ligaz
ELISA	:	Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESHRE	:	Avrupa İnsan Üreme ve Radyoloji Derneği
ErbB-2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2
FDA	:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
FSH	:	Folikül Stimulan Hormon
g	:	Gravity, yer çekimi ivmesi
GC	:	Granüloza Hücre
GDF	:	Büyüme Farklılaşma Faktörü
GDF-3	:	Büyüme Farklılaşma Faktörü-3
GDF-9	:	Büyüme Farklılaşma Faktörü-9
GDNF	:	Glia Kaynaklı Nötrotrofik Faktörler
HER2	:	Human Epidermal Growth Factor Receptor 2

HRP	:	Horseradish Peroxidase
INH	:	İnhibin
kDa	:	Kilodalton
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
Lefty	:	Sol-Sağ Belirleme Faktörü
LH	:	Lüteinleştirici Hormon
MAPK	:	Mitojenle Aktifleşen Protein Kinaz
MIS	:	Müllerian İnhibe Edici Madde
mm	:	Milimetre
mRNA	:	Mesajcı Ribonükleik Asit
N	:	Azot
ng	:	Nanogram
NIH	:	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
Nodal	:	Nodal Büyüme Farklılaşma Faktörü
OR	:	Odds Ratio
OSE 2	:	Osteoblast-Specific Element 2
OP-1	:	Osteogenic Protein-1
OUA	:	Obstrüktif Uyku Apnesi
PCOS	:	Polikistik Over Sendromu
pg	:	Pikogram
Runx2	:	Runt-Related Transcription Factor 2
S	:	Sayı
s.	:	Sayfa
SGLT-2	:	Sodyum Glikoz Kotransporter-2
SHBG	:	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
SMAD	:	Small Mothers Against Decopentaplegic
SMAD 1	:	Small Mothers Against Decopentaplegic 1
SMAD 4	:	Small Mothers Against Decopentaplegic 4
SMAD 5	:	Small Mothers Against Decopentaplegic 5
SMAD 6	:	Small Mothers Against Decopentaplegic 6
SMAD 8	:	Small Mothers Against Decopentaplegic 8
Smurf1	:	SMAD Specific E3 Ubuquitinin Protein Ligase 1

ss.	:	Sayfadan sayfaya/sayfalar
TGF- β	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β
TGF β R	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β Reseptör
TGF β R1	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β Reseptör 1
TGF β R2	:	Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β Reseptör 2
Tob	:	Transducer of Erb B-2
t.y.	:	Basım tarihi yok
vb.	:	Ve benzeri, ve benzerleri, ve bunun gibi
vd.	:	Ve diğerleri
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
vs.	:	Vesaire

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. PCOS Fenotipleri.....	6
Tablo 2. 2023 Rotterdam Kriterlerine Göre PCOS Fenotipleri	7
Tablo 3. BMP Türleri ve Özellikleri	23
Tablo 4. Analizlerde kullanılan Laboratuvar Malzemeleri	28
Tablo 5. Kullanılan Elisa Ticari Kitleri.....	28
Tablo 6. Biyokimyasal Analizler	33
Tablo 7. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit İçeriği.....	34
Tablo 8. BMP-4 ELISA Kit Protokol Adımları	35
Tablo 9. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit İçeriği.....	37
Tablo 10. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit Protokol Adımları.....	39
Tablo 11. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit İçeriği.....	40
Tablo 12. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü	42
Tablo 13. Ana Gruplara Göre Verilerin Dağılımı.....	45
Tablo 14. Ana Gruplarda Yaşa Göre Düzeltilmiş Lojistik Regresyon Testi	49
Tablo 15. VKİ İkili Gruplara Göre Verilerin Dağılımı.....	50
Tablo 16. VKİ Üçlü Gruplara Göre Verilerin Dağılımı.....	53
Tablo 17. VKİ Dörtlü Gruplara Göre Verilerin Dağılımı	56
Tablo 18. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı.....	59
Tablo 19. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı.....	62
Tablo 20. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı.....	65
Tablo 21. Fenotip gruplarına Göre Verilerin Dağılımı	68

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Ferriman Gallwey Görsel Skoru.....	8
Şekil 2. Ludwig Ölçeği.....	9
Şekil 3. PCOS Patogenezi	16
Şekil 4. PCOS Patofizyolojisini Besleyen Faktörler	17
Şekil 5. BMP Sinyal Yolu Mekanizması.....	24
Şekil 6. BMP antagonistlerinin etkisi ile inhibisyonu	25
Şekil 7. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel VKİ Grupları	31
Şekil 8. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel LH/FSH Oranları Grupları	31
Şekil 9. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel PCOS Fenotipleri Grupları	32
Şekil 10. BMP-4 ELISA Standart Seyreltme İşlemi	35
Şekil 11. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği	36
Şekil 12. BMP-7 ELISA Standart Seyreltme İşlemi	38
Şekil 13. Serum BMP-7 Konsantrasyon Grafiği	39
Şekil 14. Gremlin-1 ELISA Standart Seyreltme İşlemi	41
Şekil 15. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği	42
Şekil 16. Ana Gruplara Göre Yaş Grafiği	46
Şekil 17. Ana Gruplara Göre LH Seviyeleri Grafiği.....	46
Şekil 18. Ana Gruplara Göre LH/FSH Oranı Grafiği.....	47
Şekil 19. Ana Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri	47
Şekil 20. Ana Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri	48
Şekil 21. Ana Gruplarda Gremlin-1, BMP-4 Saçılım Grafiği.....	48
Şekil 22. Ana Gruplarda Gremlin-1, BMP-4 Saçılım Grafiği.....	49
Şekil 23. VKİ İkili Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği.....	51
Şekil 24. Gremlin-1 ROC Eğrisi Grafiği	51
Şekil 25. VKİ İkili Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği	52
Şekil 26. VKİ İkili Gruplara Göre FSH Seviyeleri Grafiği.....	52
Şekil 27. VKİ Üçlü Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği	54
Şekil 28. VKİ Üçlü Gruplarda BMP-4 Seviyeleri Grafiği	54
Şekil 29. VKİ Dörtlü Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği.....	57
Şekil 30. BMP-4 ROC Eğrisi Grafiği.....	58

Şekil 31. VKİ Dörtlü Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği.....	58
Şekil 32. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Yaş Grafiği	60
Şekil 33. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği.....	60
Şekil 34. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği	61
Şekil 35. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği	61
Şekil 36. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği.....	63
Şekil 37. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre DHEAS Seviyeleri Grafiği.....	63
Şekil 38. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği	64
Şekil 39. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği	64
Şekil 40. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği.....	65
Şekil 41. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre DHEAS Seviyeleri Grafiği.....	66
Şekil 42. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği	66
Şekil 43. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği	67
Şekil 44. Fenotip Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği	69
Şekil 45. Fenotip Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği.....	69

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır ((Deswal vd., 2020; Stein & Leventhal, 1935). PCOS, 1970 yılına kadar “Stein-Leventhal Sendromu” ve “Stein-Leventhal-Cohen Sendromu” olarak isimlendirilmiştir (Azziz, 2021). PCOS üreme çağındaki kadınlarda ortaya çıkan hiperandrojenizm, klinik oligoanovulasyon ve/veya over disfonksiyonu ile karakterize olan yaygın endokrin bir bozukluk olarak bilinmektedir (Moggetti & Tosi, 2021).

PCOS tanısında; Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Kriterleri, Rotterdam Kriterleri, Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (AE-PCOS) Kriterleri olmak üzere üç adet tanı kriteri kullanılmaktadır (Islam vd., 2022). Bunların yanı sıra ülkelerin kendilerine ait tanı kriterlerinin olduğu da görülmüştür. Bu durumun temel sebebi ise PCOS patofizyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış oluşu ve etnik farklılıklar nedeniyle uluslararası tanı kriterleri ile tanı konulmasının zorluğundan kaynaklanmaktadır (Alataş vd., 2019). PCOS prevalansının dünya çapında %10-13 aralığında olup kullanılan tanı kriteri kaynaklı olarak sendromun görülme sıklığında değişim meydana gelebileceği ek olarak ülkelere, etnik kökene, genetik yatkınlığa bağlı olarak da bu oranın değişebileceği belirtilmektedir (H. Teede vd., 2023).

PCOS etiyolojisine genel bir çerçeveden bakıldığında çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı görülmektedir. Bu faktörler iç faktörler; insülin direnci, hiperandrojenizm, inflamasyon, oksidatif stres ve obezite olarak, dış faktörler; epigenetik mekanizmalar, çevresel toksinler, fiziksel stres, duygusal stres ve diyet olarak belirtilmiştir (Aversa vd., 2020; Sadeghi vd., 2022).

Dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) süper ailesi, yapısal olarak ilişkili polipeptit büyüme faktörlerinin geniş ailesinden oluşmakta olup filogenetik olarak iki ana gruba: Aktivin ve BMP, büyüme farklılaşma faktörü (GDF) ayrılmaktadır (De Caestecker, 2004). BMP'lerin aktivitesi 1960 yıllarının ortalarına doğru keşfedilmiştir, 1980'li yılların sonlarına gelindiğinde ise BMP'ler karakterize edilmiştir ve günümüze kadar geçen süreçte de yaklaşık 30 BMP üyesi tanımlanarak karakterize edildiği bildirilmiştir (Biver vd., 2013; Chen vd., 2004). BMP'lerin overlerde hücreye özgü bir şekilde eksprese edildiği, foliküler gelişim aşamasına bağlı olarak ekspresyonda

değişiklikler meydana geleceği, over fizyolojisinde ve fertilitede rol oynadığı bildirilmektedir (Leonie vd., 2013; Shi vd., 2010). Gremlin-1 TGF- β süper ailesinin bir alt ailesidir ve BMP antagonisti olarak bilinmektedir. BMP-2, BMP-4 ve BMP-7'ye bağlanma ve heterodimeri oluşturma yoluyla inhibitör etki gösterdiği ortaya konmuştur (Wordinger vd., 2008).

Mevcut literatür incelendiğinde PCOS ve gremlin'i konu alan üç çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalardan birinde gremlin-1 ve gremlin-2 seviyelerinin PCOS'daki düzeyleri ve klinik korelasyonları incelenirken, diğerinde serum ve foliküler gremlin-1 seviyeleri ve klinik korelasyonları, yakın zamanda yayınlanan son çalışmada ise sadece gremlin-1 seviyeleri incelenmiştir (Abdelkarim vd., 2023; Koroglu vd., 2019; Salih & Al-Dujaili, 2024). Her ne kadar PCOS ve BMP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar olsa da PCOS'ta gremlin-1, BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin birlikte incelendiği herhangi bir çalışma mevcut değildir. Yaptığımız bu çalışma ile hem literatürdeki bu eksikliği gidermek hem de PCOS'un patofizyolojisindeki rollerinin ortaya çıkarılması amaçlanmaktadır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. PCOS Tanımı ve Tarihçesi

PCOS üreme çağındaki kadınlarda görülen hiperandrojenizm, klinik oligo/anovulasyon ve/veya over disfonksiyonu ile karakterize olan yaygın ve heterojen endokrin bir bozukluktur (Moggetti & Tosi, 2021). PCOS'lu kadınlarda reproduktif ve metabolik olmak üzere iki farklı profil mevcuttur. Reproduktif profil, yüksek lüteinleştirici hormon (LH) ve seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyeleri ile düşük vücut kütle indeksi (VKİ) veya bazal insülin seviyesi ile ilişkilendirilirken; metabolik profil ise yüksek VKİ, bazal glukoz ve bazal insülin seviyeleri ile düşük LH veya SHBG ile ilişkilendirilmiştir. PCOS'lu kadınlarda reproduktif profil (%23), metabolik profil (%37) geriye kalanlar ise orta profil olarak adlandırılır (%40) ve spesifik bir profil barındırmadıkları için belirli bir model göstermemektedirler. PCOS'lu genç kadınlarda (20-30 yaş) özellikle reproduktif problemler gözükürken, daha ileri yaşlarda ise (30-40 yaş) metabolik işlev bozuklukları daha sık gözükmektedir (Abbott vd., 2022).

PCOS'u ilk tanımlayan kişiler 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal olarak kabul edilse de literatürde bu çalışmalardan önce farklı bilim insanlarının farklı tarihlerde PCOS için farklı çalışmalar yaptığı bilgisi de yer almaktadır (Insler & Lunenfeld, 1990; Stein & Leventhal, 1935). PCOS ile ilgili ilk çalışmaların italyan doktor ve doğa bilimcisi Vallisneri tarafından 1721 yılında evli ve infertil bir kadında tanımlanan güvercin yumurtası benzeri beyaz yüzeye sahip ve parlak yumurtalıklara dayandığı bildirilmektedir (Insler & Lunenfeld, 1990). 1844 yılına gelindiğinde ise Chereau ve Rokitansky isimli bilim insanları yumurtalıklara ait dejeneratif ve sklerotik lezyonları tanımladıkları ifade edilmektedir (Chereau, 1844). Hipertekozis ilk defa Bulius ve Kretschmar tarafından tanımlanırken, ilerleyen yıllarda Lawson Tait, yumurtalıklarda meydana gelen dejenerasyonlar için iki taraflı cerrahi işlem gerekliliğini ifade etmiştir, sonralarda ise kısmi rezeksiyon önerildiği bildirilmektedir (Bulius & Kretschmar, 1897; Tait, 1882). 1902 yılına gelindiğinde ise Kahlden tarafından dejeneratif yumurtaların patolojisi ve klinik etkileri üzerine bir çalışma yayınlamış, 1915 yılında ise John. A. McGlenn tarafından rezeksiyonun yerine "yüzeydeki kistlerin delinmesi" önerisi ortaya atılmıştır (McGLINN, 1916; Verlag,

1902). 1935 yılına gelindiğinde PCOS'un ilk tanımlayıcısı olarak kabul ettiğimiz Stein ve Leventhal isimli iki bilim insanı tarafından ortak özellikleri (menstrüasyon bozuklukları, hirsütizm, genişlemiş yumurtalıkların varlığına ek olarak birçok küçük folikülün varlığı) mevcut olan 7 kişilik bir kadın grubunun incelenerek, yumurtalık hacmi artmış kadınlarda menstrüasyon eksikliğini tanımladılar (Stein & Leventhal, 1935). Yumurtalık kama rezeksiyonunun uygulanmasını öneren ilk bilim insanları olarak PCOS'un tarihsel gelişimine katkı sunmuşlardır (Stein & Leventhal, 1935). McArthur ve arkadaşları tarafından 1958 yılında PCOS'lu kadınlarda LH düzeyinin yüksekliği gözlemlenmiştir (Mcarthur vd., 1958). Yıllar geçtikçe PCOS'un önce hiperandrojenizm ile sonra insülin direnci ve hiperinsülinemi ile ilişkisi tespit edildi. Ultrasonografinin keşfiyle birlikte PCOS teşhisinde biyopsi ve kama rezeksiyonu gibi invaziv yöntemlerden uzaklaşmaya başlandı (Burghen vd., 1980). 1981 yılında Swanson ve arkadaşları PCOS'lu kadınlarda ultrasonografi ile yumurtalıkların yapısını tanımlamıştır (Swanson vd., 1981). 1986 yılında Judy ve arkadaşları PCOS için trans abdominal ultrasonografi kullanarak hastalığı tanımladı (Adams vd., 1986). 1991 yılında Fox ve arkadaşları transabdominal ultrasonografiye göre transvajinal ultrasonografinin overlerin yapısındaki morfolojik değişikliklerin tespit etmede oransal olarak daha başarılı olduğunu ifade etmişlerdir (Fox vd., 1991). 1990 yılının başlarında günümüze kadar ki süreçte ise PCOS için uluslararası kabul görülen otoritelerce tanımlamalar ve tanı kriterlerinde standardizasyonlar belirlenmiştir, yıllar geçtikçe çeşitli eklemeler veya çıkartmalar yapılmıştır.

1.2. PCOS Tanı Kriterleri

PCOS, kadınlarda yaygın ve heterojen olarak gözükten endokrin bir bozukluk olarak bilinmektedir. Hiperandrojenizm, klinik oligoanovulasyon ve/veya overin mikro polikistik morfolojisi gibi over disfonksiyonu ile karakterizedir. Günümüze kadar farklı tanı kriterleri belirlenmiştir. PCOS, tanısında yer almayan birçok klinik sonuçla ilişkilidir (Moggetti & Tosi, 2021). PCOS'un genel olarak insülin direnci, infertilite, gebelikle alakalı sorunlar, endometriyal kanser, anksiyete ve depresyona yatkınlık ile ilişkilendirildiği çalışmalarla gösterilmiştir (Neven vd., 2018). PCOS'un tanımlanmasında tarihsel gelişim sürecine göre uluslararası kabul gören üç farklı kriter mevcuttur, bu kriterlerin dışında özellikle etnik köken, genetik farklılıklar gibi

sebeplerden kaynaklı bazı ülkelerin kendi rehberleri ve tanı kriterleri bulunmaktadır. Bu bölümde sadece uluslararası otoritelerce belirlenen tanı kriterleri ele alınacaktır.

1.2.1. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 Kriterleri

NIH kriterleri 1990 yılının nisan ayında yapılan toplantıda belirlenmiştir. Bu kritere göre PCOS tanısında (a) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, (b) oliganovulasyon veya oligomenore olmak üzere kliniğe başvuran hastaların her iki kritere de uygun olması halinde PCOS tanısı alabileceği bildirilmiş, 2012 yılına gelindiğinde ise NIH kriterleri revize edilerek üçüncü bir belirteç olarak (c) polikistik over morfolojisi (PCOM) varlığının tespit edilmesi eklenerek Rotterdam kriterlerine entegre edilmiştir (Azziz, 2021; Islam vd., 2022).

1.2.2. Rotterdam Kriterleri

2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Radyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından PCOS'un tanısında kullanılan hiperandrojenizm, ovulator disfonksiyon belirteçlerine ek olarak üçüncü bir belirteç olan ve ultrasonografik görüntüleme ile tespit edilen PCOM varlığının tanı kriterlerine eklenilmesi önerilmiştir. Bu öneri kabul edilmiş, PCOM belirteç olarak Rotterdam kriterlerine eklenmiştir. Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı için (a) hiperandrojenizm, (b) ovulator disfonksiyon, (c) PCOM durumlarından en az iki tanesine sahip olmak gerekmektedir (Islam vd., 2022).

Rotterdam kriterlerinde farklı olarak PCOS'u fenotip A, fenotip B, fenotip C, fenotip D olmak üzere dört farklı fenotip olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 1). Fenotip A: Hiperandrojenizm, ovulator disfonksiyon, PCOM kriterlerinin üçünün de gözüktüğü fenotiptir. Fenotip B: Hiperandrojenizm ve ovulator disfonksiyon kriterlerine uyan fenotiptir. Fenotip C: Hiperandrojenizm ve PCOM kriterlerine uyan fenotiplerdir. Fenotip D: Ovulator disfonksiyon ve PCOM kriterlerinin gözüktüğü fenotiptir (Islam vd., 2022). Fenotiplerin yaygınlığı özellikle popülasyonun nasıl tanımlandığına bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir (Neven vd., 2018). Hindistan'da yapılan bir çalışmaya göre; klasik PCOS fenotipi olarak da bilinen fenotip A ve B obez kadınlarda daha fazla gözüktüğü ve bu grupta hiperandrojeniminin daha fazla, insülin direnci ve kardiyometabolik profilin ise daha kötü olduğu bildirilmiştir (Lizneva, Suturina, vd., 2016; Neven vd., 2018). Ovulatuvar PCOS'lu

grup olarak tanımlanan fenotip C'ye sahip bireylerde orta düzeyde serum androjen, insülin, aterojenik lipit profili, hirsütizm skorları ve metabolik sendrom prevalansı bildirilmiştir (Lizneva, Suturina, vd., 2016). Nonhiperandrojenik profil olarak da bilinen fenotip D grubundaki hastalarda genellikle yüksek olmayan androjen seviyeleri, hafif düzeyde metabolik ve endokrin bozukluklar görülebildiği bildirilmektedir (Lizneva, Suturina, vd., 2016).

Tablo 1. PCOS Fenotipleri

Fenotipler	Hiperandrojenizm	Ovulator Disfonksiyon	PCOM
Fenotip A	+	+	+
Fenotip B	+	+	
Fenotip C	+		+
Fenotip D		+	+

Kaynak: (Lizneva, Suturina, vd., 2016)

PCOS yaşam boyu devam eden bir hastalıktır. Fenotip A; PCOS'lu kadınlar arasında %61 oranında gözükmekte olup, bireylerde düzensiz periyotlara, polikistik over görünümüne, yüksek androjen konsantrasyonu, artmış insülin konsantrasyonu ve uzun vadede risklerin oluşumuna yol açmaktadır. Fenotip B; PCOS'lu kadınlar arasında %7 oranında gözükmekte olup, bireylerde düzensiz periyotlara, yüksek androjen konsantrasyonu, artmış insülin konsantrasyonu ve uzun vadede risklerin oluşumuna yol açmaktadır. Fenotip C; PCOS'lu kadınlar arasında %16 oranında gözükmekte olup, bireylerde polikistik over görünümüne, yüksek androjen konsantrasyonu, artmış insülin konsantrasyonu oluşumuna yol açmaktadır. Fenotip D; PCOS'lu kadınlar arasında %16 oranında gözükmekte olup, bireylerde düzensiz periyotlara, polikistik over görünümüne, hafif yüksek androjen konsantrasyonu oluşumuna yol açmaktadır (Tablo 2) (Kliegman vd., 2020).

Tablo 2. 2023 Rotterdam Kriterlerine Göre PCOS Fenotipleri

İŞARETLER, RİSKLER, PREVALANS	FENOTİP A	FENOTİP B	FENOTİP C	FENOTİP D
Periyotlar	Düzensiz	Düzensiz	Normal	Düzensiz
Yumurtalık ultrasonu	Polikistik	Normal	Polikistik	Polikistik
Androjen konsantrasyonu	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Hafif yüksek
İnsülin konsantrasyonu	Artmış	Artmış	Artmış	Normal
Risk	Uzun vadede risk	Uzun vadede risk	Bilinmiyor	Bilinmiyor
PCOS'lu kadınlarda yaygınlık	61%	7%	16%	16%

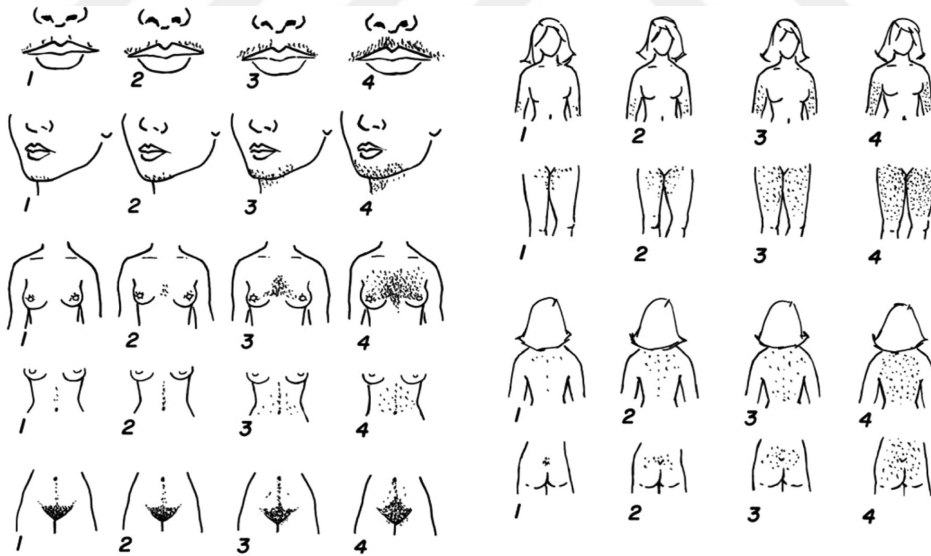
Kaynak: (Kliegman vd., 2020)

1.2.2.1. Hiperandrojenimi

Hiperandrojenimi yunanca “erkek” anlamına gelen “andro” ön ekinden türemiş, erkek fizyolojisinde merkezi bir rolü olan fakat kadınlarda da az miktarda bulunan androjen olarak isimlendirilen bir grup steroid hormon üretiminin arttığı durumları ifade etmek için kullanılmaktadır (Chappell & Schutt, 2018). Kadınlarda ve erkeklerde endojen androjenler (dihidrotestosteron (DHT), androstenedion (A), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS)) yumurtalıklar, adrenal bezler, testis, plasenta, beyin ve deri tarafından sentezlenmektedir. Kadınlarda hiperandrojenimi görülme sıklığının %5 ile %10 civarında olduğu, PCOS'lu kadın hastalarda ise bu oranın %80 civarlarına çıktığı bildirilmektedir (Abbott vd., 2022; Bianchi vd., 2021; Chappell & Schutt, 2018). Hiperandrojenimi klinik belirtilerinde; anormal kıl artışı (hirsütizm), erkek tipi saç dökülmesi (alopesi) ve akne yer almaktadır. Bu üç duruma kıyasla daha az görülmele birlikte düzensiz adet döngüleri, virilizasyon (ses kalınlaşması, klitoris büyümesi, meme atrofisi) veya insülin direnci gibi androjen fazlalığına bağlı gelişebilen belirtilerin de olabileceği bildirilmektedir (Chappell & Schutt, 2018; Neven vd., 2018). Hiperandrojenimi, klinik veya biyokimyasal olarak tespit edilmektedir. Biyokimyasal olarak tespitine, PCOS tanısının konulabilmesi ve/veya PCOS fenotipinin belirlenmesi amacıyla klinik hiperandrojeniminin belirsiz veya bulunamadığı durumlarda başvurulabileceği önerilmektedir. Biyokimyasal hiperandrojenizm tespitinde; hesaplanan serbest testosteron, serbest androjen indeksi veya hesaplanan biyoyararlanımlı testosteron kullanılması önerilmektedir. Total veya serbest testosteron yüksek olmadığı durumlarda androstenedion ve DHEAS ölçümünün

yapılabileceği fakat PCOS tanısında sınırlı ek bilgi sağlayacağı ifade edilmektedir (H. Teede vd., 2023).

Hirşutizm kadınlarda androjen fazlalığına bağlı olarak erkek tipi kıl büyümesi olarak kendini göstermektedir (Rosenfield vd., 2015; H. Teede vd., 2018). Hirşutizm tanısında terminal kıl ve vellus kıl ayrımı iyi yapılmalıdır terminal kıllar hiç dokunulmadığında >5 mm uzunluğuna ulaşan, genellikle pigmentli ve medullalı kıllar olarak tanımlanmaktadır. Hirşutizm varlığının tespitinde ve derecesinin belirlenmesinde en yaygın kullanılan görsel değerlendirme aracı Ferriman-Gallwey Görsel Skorlama yöntemidir. Modifiye Ferriman-Gallwey Görsel Skorlama terminal kıllar için dokuz temel erkeksi vücut bölgesinin (üst dudak, çene ve boyun, üst göğüs, üst karın, alt karın, uyluklar, üst sırt, alt sırt, üst kol) 0 (terminal kıllar gözüküyor) ile 4 (iyi gelişmiş bir erkekle uyumlu terminal kıl görünümü) puan arasında değerlendirilmesini içermektedir (H. Teede vd., 2018). Ferriman-Gallwey'den alınan 4-6 arası bir puanlamanın hirşutizmi kesin kıldığı fakat etnik farklılıklar sebebiyle 8 puana kadar genişletildiği bildirilmektedir (Şekil 1) (Islam vd., 2022).



Şekil 1. Ferriman Gallwey Görsel Skoru

Kaynak: (Martin vd., 2008)

Hiperandrojeniminin klinik belirtileri arasında alopesi ve akne yer alsa da androjen fazlalığını gösteren güvenilir bir belirteç olmadığı bildirilmektedir (S. Chang & Dunaif, 2021). Literatürde alopesi için Ludwig veya Olsen ölçeğinin

kullanılabileceği belirtilirken akne için uluslararası geçerliliğe sahip bir ölçek mevcut değildir (Şekil 2) (Lizneva, Gavrilova-Jordan, vd., 2016; Ludwig, 1977; Neven vd., 2018; H. J. Teede vd., 2023).



Şekil 2. Ludwig Ölçeği

Kaynak: (Lizneva, Gavrilova-Jordan, vd., 2016; Ludwig, 1977)

1.2.2.2. Ovulator Disfonksiyon

Ovulator disfonksiyon menarştan 1 yıl sonra değerlendirilmektedir, menarşı takip eden ilk yılda düzensiz adet döngüleri normal ve ergenlik sürecinin bir parçası olarak kabul edilmektedir (Neven vd., 2018). Mevcut literatürde PCOS'lu bireylerde yumurtlama bozukluğu görülme sıklığının yaklaşık olarak %75 civarında olduğu belirtilmektedir (Islam vd., 2022).

Düzensiz adet döngüleri uluslararası otoritelerce;

- Adet döngüsünün menarş sonrası 1 ile 3 yıl arasındaki süreçte 21 günden az veya 45 günden fazla olması
- Adet döngüsünün menarştan 3 yıl sonra perimenopoza kadar 21 günden az veya 35 günden fazla olması veya 1 yılda 8 siklustan daha az olması
- Menarştan 1 yıl sonra herhangi bir döngü için 90 günden fazla olması
- Primer amenore, 15 yaşına kadar veya telarştan (meme gelişimi) 3 yıl sonrasına kadar adet görememe durumu olarak tanımlanmaktadır (H. Teede vd., 2018; H. J. Teede vd., 2023).

1.2.2.3. Polikistik Over Morfolojisi (PCOM)

PCOM hızlı folikül büyümesi ve/veya küçük foliküllerin uzun süre hayatta kalması sonucunda oluşan aşırı miktardaki antral folikül ile karakterize edilmektedir (S. Chang & Dunaif, 2021). Her ne kadar ultrasonografi, ovulator disfonksiyonun ve hiperandrojenizmin birlikte bulunduğu durumlarda gerekli olmasa da PCOS fenotipinin belirlenmesi ve diğer endikasyonlarının tespitinde PCOM varlığının tespit edilmesi için önerilmektedir (Neven vd., 2018). Rotterdam Kriterlerine göre bir yumurtalıkta 2-9 mm ölçülerinde ≥ 12 folikül varlığı veya over hacminin $\geq 10 \text{ cm}^3$ olması PCOM varlığını göstermekte olduğu fakat ultrason teknolojisine veya trans vajinal olarak tespiti dayalı olarak folikül varlığının tek yumurtalık için ≥ 20 olarak revize edildiği over hacminde ise $\geq 10 \text{ cm}^3$ olan kriterin devam ettiği ek olarak transabdominal yaklaşımda over hacminin dikkate alınmasının önerildiği bildirilmektedir (Alataş vd., 2019; H. Teede vd., 2018; H. J. Teede vd., 2023). Uluslararası otoritelerce ultrasonun endike olduğu durumlarda aktif cinsel yaşamı olan bireylerde ve/veya bireylerin de onaylaması durumunda transvajinal yaklaşımın PCOM tanısı için en doğru yaklaşım olacağı önerilmektedir (H. J. Teede vd., 2023). Genç yetişkinlerde karakteristik foliküler artış prevalansının yüksekliği, bu dönemde yumurtalık hacminde genişlemelerin meydana gelebileceği, transvajinal yola göre ayarlanan yetişkin eşik değerlerinin ergenlere uygun olmadığı, ergenlerde ultrasonda PCOM tanımlamaya yönelik net kriterlerin bulunmaması ve ultrasonun ergenlerde güvenilir bir PKOS tanısı olmaması sebebiyle menarş sonrası 8 yıla kadar ultrasonun tanı kriteri olarak kullanılmaması önerilmemektedir (Islam vd., 2022; Teede vd., 2023).

Önceki yıllarda PCOS tanısında kullanılması konusunda ikilemler bulunan serum AMH düzeylerinin 2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuzda yetişkinlerde PCOM varlığının tespitinde ultrasona alternatif olarak kullanılabileceği önerisi yer almaktadır. Bu öneri ergenlerde yeterli kanıt olmadığı için geçerli değildir (H. Teede vd., 2023).

1.2.3. Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği (AE-PCOS) Kriterleri

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği tarafından önerilmiş kriterlerdir. Hiperandrojenizm varlığıyla birlikte diğer bir veya iki kriterin olmasının PCOS tanısı için yeterli olduğu belirtilmiştir. Bu kriterleri, Rotterdam kriterlerinden ayıran en büyük fark Rotterdam kriterlerine göre değerlendirildiğinde fenotip D olarak sınıflandırılan grubun AE-PCOS kriterlerine göre değerlendirildiğinde hiperandrojenizm görülmediği için PCOS olarak tanımlanmamasıdır (S. Chang & Dunaif, 2021; Islam vd., 2022).

1.3. Adolesanlarda PCOS Tanısı

Adolesanlarda PCOS tanısının konulması oldukça zordur, bu durumun temel sebebi ise adolesanlarda vücut yapısı, over gelişimi, hormon dengesi gibi faktörlerin tam olarak oturmamış olması ve bu süreçte normal kabul edilebilecek durumların PCOS tanı kriterlerinde de yer aldığı için tanıda yanılma riskinin artmasından kaynaklanmaktadır (Witchel vd., 2020).

Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) tarafından 2012 yılında adolesanlar için yayınlanan kriterlere göre a) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (artmış serum androjenleri ve/veya ilerleyici hirsütizm), b) Oligo-/anovulasyon (en az iki yıldır oligo-/amenone veya 16 yaşına kadar primer amenore) c) PCOM (over hacmi $>10\text{ cm}^3$) varlığında PCOS tanısının düşünülebileceği bildirilmektedir. Endokrin Derneği tarafında 2013 yılında yayınlanan kriterlere göre ise a) klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (artmış serum androjenleri ve/veya ilerleyici hirsütizm), b) persistant oligo-/anovulasyon (en az iki yıldır oligo-/amenone veya 16 yaşına kadar primer amenore) varlığında PCOS tanısı düşünülebileceği bildirilmektedir. Bu iki kriterde de ortak olan noktalardan en önemlisi ise önerilen kriterlerin hiçbirinin henüz doğrulanmadığıdır (Lizneva, Suturina, vd., 2016).

2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıt Dayalı Kılavuzda: adolesanlarda menarştan itibaren 8 yıl sonraya kadar PCOS tanısı için ultrason görünümünün kabul edilmemesi gerektiğini, tanısı netleşmeyen adolesanlarda (risk altındaki adolesanlarda) takip değerlendirilmesi yapılması önerilmektedir (H. Teede vd., 2023).

Sonuç olarak Al Wattar ve arkadaşlarının çalışmalarında da ifade edildiği üzere literatürdeki bilgiler incelendiğinde adolesanlarda PCOS tanısı, yönetimi ve tedavisi konusunda netleşmeyen noktaların ve çelişkilerin varlığının tespit edildiği bu sebeple daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (Al Wattar vd., 2021).

1.4. Perimenopozal ve Postmenopozal Kadınlarda PCOS Tanısı

PCOS'lu kadınlarda yaş ilerledikçe adet döngüsü düzeni kazanıldığı, yumurtalık hacminde, folikül sayısında azalma meydana geldiği, dolaşımdaki androjen seviyelerinde düşüşlerin yaşandığı fakat bu iyileşmelerin sonrasında da yine normal kadınlara göre daha yüksek androjen seviyelerin olduğu bildirilmektedir (Lizneva, Suturina, vd., 2016).

2013 yılında, Endokrin Derneği tarafından atanan uzmanlardan oluşan bir komite sınırlı kanıtlara dayanarak postmenopoz süreci için olası PCOS tanımının; postmenopozal kadınlarda PCOS tanısının daha öncesi tıbbi menstrüasyon bozukluğu öyküsüne ve üreme döneminde hiperandrojenizm varlığına dayanabileceğini, PCOM varlığının ise destekleyici bir kriter olarak değerlendirilebileceğini fakat yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle de saptanmasının oldukça zor olacağını bildirmişlerdir (Lizneva, Suturina, vd., 2016). 2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıtı Dayalı Kılavuzda da Endokrin Derneği'nin perimenopozal ve postmenopozal kadınların PCOS tanısındaki kriterlere dikkat çekilmiştir (H. Teede vd., 2023).

1.5. PCOS Prevalansı

PCOS ilk olarak Kafkasyalılarda tanımlanmıştır ve ilerleyen çalışmalarla birlikte dünyada da yaygın olduğu bildirilmiştir. 2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıtı Dayalı Kılavuzda: PCOS prevalansının dünya çapında %10-13 aralığında olup kullanılan tanı kriteri kaynaklı olarak sendromun görülme sıklığında değişim meydana gelebileceği ek olarak ülkelere, etnik kökene, genetik yatkınlığa bağlı olarak da bu oranın değişebileceği belirtilmektedir (H. Teede vd., 2023).

PCOS prevalansı dünya genelinde büyük oranda benzer dağılımlar göstermektedir fakat Güneydoğu Asya ve Doğu Akdeniz bölgelerinde prevalansın

daha yüksek olabileceği bildirilmektedir (Teede vd., 2023). PCOS prevalansı Türkiye’de ise %15-20 oranında olduğu bildirilmektedir (Deswal vd., 2020; Skiba vd., 2018; Yıldız vd., 2012). PCOS tanı kriterlerinde yer alan belirtilere göre de dünya genelinde bölgesel farklılıklar gözükmemektedir. Örneğin Avustralya popülasyonunda hirsutizm daha yüksek prevalansa sahipken, Çin popülasyonunda prevalansının daha düşük olduğu ifade edilmektedir (Lizneva, Suturina, vd., 2016).

1.6. PCOS Etiyolojisi

Bir hastalığın kökenini, nedenini araştıran tıp bilimine etiyoloji ismi verilmektedir. Mevcut literatürde ise PCOS’un etiyolojisinde rol alan etmenler tam olarak bilinmemektedir. Bunu aydınlatmak için birçok çalışma yürütülmektedir (Siddiqui vd., 2022). Bunlardan bazıları; PCOM’un diğer belirtiler olmadan tek başına varlığının PCOS için bir risk faktörü olduğu, PCOS’un kalıtımının ailesel olabileceği bu nedenle de PCOS’lu anneden doğan kız çocuğunun ergenlikte veya sonrasında kendi PCOS fenotipini oluşturabileceklerini ve PCOS teşhisini alma ihtimallerinin PCOS’suz bir anneden doğan kız çocuğuna oranla beş kat daha fazla olduğu, PCOS’lu anneden doğan kız çocuklarında artmış yumurtalık hacmi ve yüksek Anti Müllerial Hormon (AMH) seviyelerinin olduğu ve PCOS’lu anneden doğan kız çocuklarında PCOS’suz anneden doğanlara oranla tenner IV ve V. evrede (kız ve erkeklerde genital değişim gelişim evresi) artmış testosteron seviyelerinin gözlemlendiği gibi tespitlerde bulunulmuştur (Abbott vd., 2022; Crisosto, 2022; Kliegman vd., 2020).

PCOS etiyolojisinde çevresel kirlleticilerin, gen çevre etkileşimlerinin ve epigenetiğin rolünün olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (Diamanti-Kandarakis vd., 2022; Singh vd., 2023; Stener-Victorin vd., 2020). PCOS’daki yumurtalık işlev bozukluğu, hipotalamus-hipofiz-yumurtalık eksenine sorunlarına dayandırılmaktadır. Bu durum artan Gonadotropin-Releasing Hormon (GnRH) salınım frekansı, yüksek LH seviyeleri ve yüksek Kısıptin seviyelerinin varlığı ile ifade edilmektedir. Yumurtalık işlev bozukluğunun hiperandrojenizm kaynaklı sebeplerden de etkilenebileceği ifade edilmektedir (Mascarenhas & Balen, 2022). Literatürdeki bilgiler göz önünde bulundurulduğunda PCOS etiyolojisinde yer alan çevresel ve genetik faktörlerin; iç faktörler (insülin direnci, hiperandrojenizm, inflamasyon, oksidatif stres, obezite) ve dış faktörler (epigenetik mekanizmalar, çevresel toksinler,

fiziksel ve duygusal stres, diyet) olarak ikiye ayrılabilceği ifade edilmektedir (Aversa vd., 2020; Sadeghi vd., 2022).

1.7. PCOS Patolojisi ve Patofizyolojisi

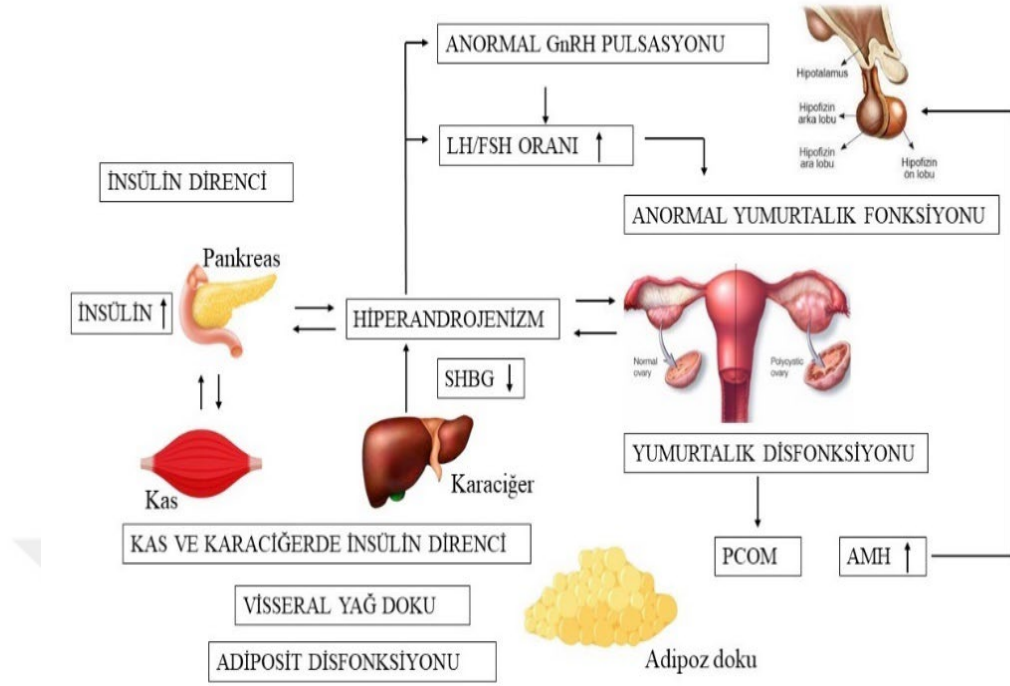
PCOS'un patofizyolojisi nesiller arası etkileşimi içeren faktörlere, çevresel ve genetik faktörlere dayanmaktadır, diğer bir ifade ile poligenik ve çok faktörlüdür (Balen, 2004; Fahs vd., 2023). PCOS'da meydana gelen patolojik değişiklikler; nöroendokrin düzensizlik, insülin direnci, yağ dokusu biyolojisinde değişiklikler, aşırı androjen üretimi olarak sıralanabilir (Dong & Rees, 2023). PCOS patolojisinde AMH, östrojen ve androjen hormonlarının rolü olduğu ortaya konmuştur. AMH ekseninden ele alındığında PCOS'lu kadınlarda serum AMH seviyelerinin yüksek bulunduğu, bu durumun sebebinin ise küçük antral folikül sayısındaki artıştan, AMH'nin granüloza hücrelerden (GC) aşırı ekspresyonundan kaynaklanabileceği ifade edilmektedir. Ayrıca AMH'nin de PCOS'lu kadınlarda folikül sayısında artışa sebep olarak PCOS'un patofizyolojinde yer aldığı düşünölmektedir (Fahs vd., 2023; Racine vd., 2021). Androjen ekseninde değerlendirdiğimizde ise PCOS patofizyolojisinde hiperinsülinemi/insülin direncinin rolü olduğu, başlatıcı neden olmasa bile kilo alımı olan bireylerde hiperandrojenizmi güçlendirici bir faktör olarak değerlendirilmektedir (Balen, 2004; Fahs vd., 2023). 2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıta Dayalı Kılavuzda insülin direncinin PCOS'un patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilmektedir (H. Teede vd., 2023). Hiperandrojenizm, hipotalamus-hipofiz-yumurtalık aksın sinyalizasyonundaki bozukluklar ve teka hücre disfonksiyonu gibi birçok faktöre bağlı olarak da meydana gelebilmektedir (Fahs vd., 2023). PCOS'da inhibin-B ve testosteron seviyelerinin önemli ölçüde arttığı bildirilmektedir. İnhibin-B'nin polikistik overin eksojen FSH'ya artan duyarlılıktan ve LH/FSH oranındaki artıştan sorumlu olduğu düşünölmektedir. PCOS patofizyolojide yumurtalık disfonksiyonunun merkezi bir rol oynadığı ama yumurtalık dışı faktörlerin de etkili olduğu ve dikkate alınması gerektiği ifade edilmektedir (Balen, 2004).

PCOS'lu kadınlarda beyaz yağ dokusu morfolojisi ve işlevinde değişimler gözüköbileceği bildirilmiştir. Genişlemiş adipositler, azalmış lipoprotein lipaz

aktivitesi, proinflamatuvar sitokin salgılanmasındaki artış beyaz yağ dokusu morfolojisi ve işlev bozuklukları ile ilgili bilgi vermektedir (Dong & Rees, 2023).

PCOS'un patofizyolojisinde ovulator disfonksiyon, hiperandrojenizm, anormal GnRH pulsasyonu ve bunların sonucunda ortaya çıkan anormal gonodotropin sekresyonu ve insülin direnci rol oynamaktadır (Şekil 3). Hiperandrojenizm, anormal GnRH pulsasyonuna ve gonodotropin salgılanmasına neden olur. Bu anormal sekresyon sonucunda ise PCOS'lu bireylerde androjenlerin aşırı salgılanması ve yumurtalık disfonksiyonu ortaya çıkmaktadır. PCOS'lu kadınlardaki anormal GnRH pulsasyonu ve hiperandrojenizm sonucunda LH miktarı artarken FSH miktarının azalıyor olması LH/FSH oranında artışa neden olur. Bu artış, yumurtalık disfonksiyonunu tetikler ve disfonksiyonun şiddetini artırır. Ayrıca GnRH pulsasyonunun artışıyla yumurtalıklardaki antral foliküllerden yüksek miktarda salgılanan AMH'nin foliküler mikro çevreyi olumsuz etkileyerek disfonksiyonu artırıcı rolü olduğu da belirtilmektedir. İnsülin direncine sekonder gelişen hiperinsülinemi şiddeti, hiperandrojenizm tarafından artırılarak teka hücrelerden androjen salınımında artış, karaciğerde de seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretimi inhibisyonu meydana gelir. Sonuçta dolaşımdaki biyoaktif testosteronun konsantrasyonu artışıyla karaciğer ve kas dokularında insülin direnci gelişimi ve/veya şiddetinin artışı gerçekleşir. PCOS patogenezi dair şekilde yer alan son mekanizmada ise hiperandrojenizm sonucunda şiddetlenen visseral yağlanmanın adipoz dokudaki bozuklukla ilişkili olduğu belirtilmektedir (Harada, 2022).

PCOS'un patofizyolojisi günümüzde dahi karmaşıklığını korumaktadır. Literatürde patofizyolojiye dair burada bahsedilmeyen endoplazmik retikulum stresi, ileri glikasyon ürün birikimi, endokrin bozucular, metabolik sendrom, bağırsak mikrobiyotası, safra asidi metabolizması, çeşitli sinyalizasyon bozuklukları, nöroendokrin bozuklukların sebebiyet verdiği dair bilgiler de yer almaktadır (Bulun & Adashi, 2007; Dong & Rees, 2023; Fahs vd., 2023; Harada, 2022).



Şekil 3. PCOS Patogenezi

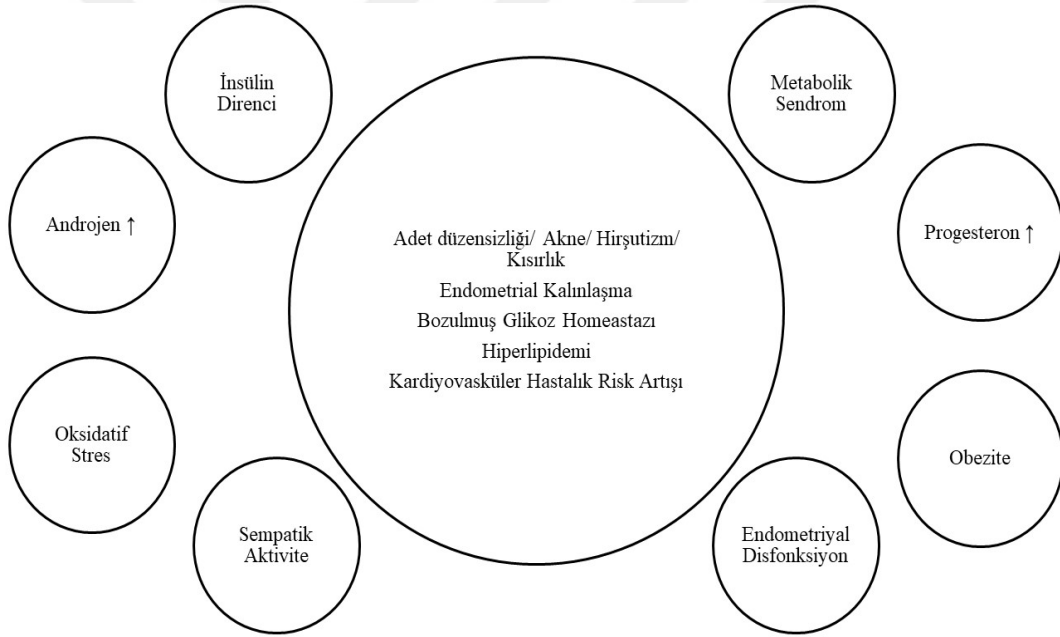
Kaynak: (Harada, 2022)

1.8. PCOS ve İlişkili Olduğu Hastalıklar

2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıt Dayalı Kılavuzda: PCOS'a bağlı olarak endometrial hiperplazi, endometrial kanser, insülin direnci, gestasyonel diyabet, bozulmuş glikoz toleransı, tip II diyabet, obstrüktif uyku apnesi, psikososyal işlev bozukluğu, depresyon, anksiyete, yeme bozuklukları, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinde artışın gözükebileceği bildirilmektedir (H. Teede vd., 2023).

Uyurken geçici hava akışının azalması (hipopne) veya durması (apne) durumlarının meydana gelmesi Obstrüktif Uyku Apnesi (OUA) olarak isimlendirilmektedir. Uyku apnesi durumunda oksijen satürasyonu azalır, uykudan uyanıldığında ise engellenen hava akışı yeniden sağlanır bu bağlamda uyku mimarisi, düzeni ve kalitesinde olumsuzluklar meydana gelmektedir. Uyku apnesi varlığında; horlama, kişilik değişiklikleri, sinirlilik, uykuda boğulma atakları, noktüri kaynaklı gündüz aşırı uykululuk hali, konsantrasyon bozuklukları, motorlu araç kazalarında risk artışı, depresyon ve huzursuzluk görülebileceği bildirilmektedir (Kyrou vd., 2022).

Yapılan çalışmalara, yayınlanan uluslararası kılavuzlara göre PCOS hastalarında OUA görülme sıklığının PCOS olmayanlara oranla fazla olduğu, PCOS'un mevcut patolojisi durumu kaynaklı metabolizmada meydana gelen değişikliklere bağlı olarak yaş ile artabileceği yine PCOS hastaları kendi içlerinde değerlendirildiğinde kilolu veya obez olan bireylerde OUA gelişim riskinin arttığı, OUA'ya sahip bireylerde PCOS gelişim riskine dair ise yeterli kanıtların mevcut olmadığı bildirilmektedir (Bambhroliya vd., 2022; Georgescu, 2022; Kyrou vd., 2022). Hem PCOS hem de OUA için artan santral yağlanma, oksidatif stres, aşırı sempatik aktivite, hiperandrojenemi, endotel disfonksiyonu, insülin direnci ile doğrudan ilişkili oluşunun her birinin patofizyolojisini beslediği hatta daha da ileri götürdüğü sonucuna ulaşılmasına neden olduğu belirtilmektedir (Şekil 4) (Kyrou vd., 2022).



Şekil 4. PCOS Patofizyolojisini Besleyen Faktörler

Kaynak: (Kyrou vd., 2022)

PCOS'lu genç kadınlarda fenotiplere bağlı olarak KVH riskinde değişkenliğin olduğu ve bazı fenotiplerde riskin düşük olduğu fakat yine de sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında KVH riskinin yaygın olduğu bildirilmektedir. PCOS'lu kadınlarda obezite prevalansının KVH ve metabolik risk faktörlerini etkileyebileceği ifade edilmektedir. Tüm bu bilgilere ek olarak çoğu genç hastada yaş ile birlikte çevresel

etmenler gibi birtakım faktörlere bağı olarak PCOS şiddetinde azalma meydana gelebileceğı bunun sonucunda da KVH riskinde de düşüşün yaşanabileceğı göz önünde bulundurulmalıdır. KVH riskinin PCOS'lu genç kadınlarda yüksek, geç üreme çağında orta, post menopozal dönemde ise düşük olabileceğı ifade edilmektedir. Özetle gençlik yıllarında PCOS öyküsüne sahip olan kadınlarda hem gençlik çağında hem de post menopozal dönemde KVH riski bakımından yeniden değerlendirilmesinin gerekliliğı belirtilmektedir (Carmina, 2022).

PCOS'un alkole bağı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NASH) gelişim riskini normal popülasyona oranla artırdığı bildirilmektedir (Georgescu, 2022). PCOS'un ilişkili olduğu hastalıkları genel manada toparlayacak olursak PCOS vücudumuzda birçok mekanizmanın etkilendiğı kompleks bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır bu bağlamda da oluşturacağı riskler ve etkileyebileceğı hastalıklarda hem çeşitlilik hem de şiddet bakımından farklılıklar barındırmaktadır. Ek olarak PCOS bazı hastalıkların patolojisi ile benzeştiğı için gözden kaçırılabilir noktaların olduğu ifade edilmektedir. Bu bağlamda PCOS ile benzer bazı patolojilere sahip hiperprolaktinemi, tiroit bozuklukları, 21-hidroksilaz eksikliğine bağı konjenital adrenal hiperplazi, cushing sendromu, akromegali ve şiddetli insülin direnci gibi hastalıklar ile arasındaki ayrımlara dikkat edilmesi gerektiğı bildirilmektedir (Gambineri vd., 2022).

1.9. PCOS Tedavi Yöntemleri

PCOS tedavisinde yaygın olarak kullanılan farmakolojik tedaviler için Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) veya Avrupa İlaç Ajansı tarafından spesifik olarak onaylanan bir ilaç mevcut değildir (Aversa vd., 2020). PCOS yönetiminde en iyi yaklaşım ve tedavi protokolü seçiminde hastaya ve onun önceliklerine yönelik hedefler belirlenmektedir (Sadeghi vd., 2022). PCOS kaynaklı aknelerde oral kontraseptif tedavisinin FDA onaylı olduğu bildirilmektedir (Rosenfield vd., 2015). PCOS'un yönetiminde yaşam tarzında değişikliğe gidilmesi (kilo kaybı, diyet değişikliği, fiziksel aktivite eklenmesi) birincil olarak önerilmektedir. Yaşam tarzında yaşanan olumlu gelişmelerin PCOS'un sebep olabileceğı hastalık riskinde düşüslere, tedaviye yanıtın hızlanmasına katkı sağlayabileceğı ifade edilmektedir (Mascarenhas & Balen, 2022; Oguz vd., 2022).

PCOS tedavisinde kombine oral kontraseptif haplar, antiandrojenler, insülin duyarsızlaştırıcılar, metformin, triazolindionlar, inositol, orlistat, bupropion/naltekson, glukagon benzeri peptit-1 reseptörü antagonistleri, statinler, sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri, tamamlayıcı ve alternatif tıp bileşenleri, akupunktur, takviye kullanımı, hamilelik öncesi tansiyon yüksekliğine ve tiroid fonksiyon bozukluğuna yönelik sırasıyla antihipertansif ve tiroid ilaç tedavisi, yaşam tarzında değişikliğe yönelik müdahaleler kullanılmaktadır (K. W. Kim, 2021; Markantes vd., 2022; Oguz vd., 2022; Sadeghi vd., 2022). 2023 yılında yayınlanan Polikistik Over Sendromunun Değerlendirilmesi ve Yönetimi için Uluslararası Kanıt Dayalı Kılavuzda: yaşam tarzı değişiklikleri (diyet, fiziksel aktivite, davranış değişikliği, kilo vermek), kombine oral kontraseptif tedavisi, antiandrojen, metformin, orlistat, inositol ve bariatrik cerrahi gibi tedavilerinden bahsedilmekte ve öneriler sunulmaktadır (H. Teede vd., 2023). 2018 yılında yayınlanan kılavuz ile kıyaslandığında 2023 yılında yayınlanan kılavuzda; tıbbi tedavilere ilişkin öneriler güçlendirilmiş, mekanik lazer ve ışın tedavisinden bahsedilmiş, bazı yöntemlerde (anti obezite ajanları, inositol, bariatrik cerrahi) mevcut kanıtların sınırlılıkları ifade edilmiştir. PCOS gebelikte yüksek riskli bir durum olarak tanımlanarak yakından izlenmesi önerilmiştir (H. Teede vd., 2018, 2023).

PCOS tedavisinde tercih edilecek yaklaşımlar, hedef grubunun yaşına, içinde bulunduğu duruma, semptomların şiddetine göre değişkenlik gösterebilmektedir. Geç üreme yaşındaki kadınlarda yıllık olarak kan glukozu, kan lipitleri, kan basıncı, obezite, psikolojik destek ihtiyacı, metabolik sendrom durumu bakımından değerlendirilmesi önerilir. Postmenopozal kadınlarda yıllık olarak smear, transvajinal ultrasonografi, meme mamografisi, kan lipit profili, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve kan glukozu takibinin yapılması önerilmektedir (Armeni & Lambrinoudaki, 2022).

PCOS yönetiminde yapılan diyetten bağımsız olarak vücut ağırlığında %5-10 kaybın semptomları hafifletebileceği, bir dizi küçük araştırma sonucuna göre ise psiko sosyal durum ve yaşam kalitesini önemli ölçüde iyileştirebileceği bildirilmektedir (Armeni & Lambrinoudaki, 2022; Neven vd., 2018) . Kilonun korunması ve sağlıklı yaşamın devamı için haftalık en az 150 dk orta şiddetli veya haftada toplamda en az 75 dakika yüksek yoğunlukta aerobik egzersiz yapılması önerilmektedir. Yine

hareketsiz yaşamın terk edilmesine yönelik yaşam tarzı değişikliklerine ve yukarıdaki önerilere ek olarak birbirini takip etmeyen iki günde yapılan kas güçlendirici egzersiz yapılması önerilmektedir. Kilo kaybının sağlanması ve yeniden kilo alınmasının önlenmek istediği durumlarda ise haftada en az 250 dk orta şiddetli veya haftada 150 dakika yüksek şiddetli egzersiz yapılması önerilmektedir. Adolesanlarda ise bu öneri haftada en az üç defa kas ve kemik güçlendirici aktivite ve günlük en az 60 dk orta veya şiddetli fiziksel aktivitenin yaşama dahil edilmesi önerilmektedir (H. Teede vd., 2023). Kilo kaybının sağlanmasında bir diğer yol bariatrik cerrahi yöntemleridir. Bariatrik cerrahi diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda infertilitenin artmaması, hastalık risklerinin azalması, kilo kaybının sağlanması adına düşünülebileceği fakat tüm bu süreçlerin kapsamlı bir danışmanlık sürecini içermesi gerektiği, gebelik planlanmak isteniyorsa metabolik beslenmenin yeniden sağlanana kadar ertelenmesi gerektiği önerilmektedir (Mascarenhas & Balen, 2022).

1.10. Dönüştürücü Büyüme Faktörü- β (TGF- β) Süper Ailesi

Omurgalıların en büyük büyüme faktörü ailesi olarak bilinen TGF- β süper ailesini; 40'ın üzerinde yapısal olarak birbiri ile ilişkili proteinler oluşturmaktadır. Sitokin olarak da isimlendirilen TGF- β süper ailesinin üyelerinin epitelyal hücre büyümesi, farklılaşması, hareketliliği, organizasyonu ve tümörogenezi düzenlediği, kıkırdak, cinsel organ, kemik oluşumunun kontrolü, epitelyal hücre büyümesinin baskılanması, yara onarımın desteklenmesi, endokrin fonksiyonların ve bağışıklığın düzenlenmesinde de rol oynadığı bilinmektedir (H.-M. Chang vd., 2019; Chin vd., 2004; De Caestecker, 2004; Fullerton vd., 2018).

TGF- β süper ailesi ~200-300 rezidü içeren prodomain, ~115 rezidü içeren sinyal domaini olarak sentezlenmektedir. Monomerlerin merkezi bir α -heliks ile birlikte bir çift β - iplikçik ile büyüme faktörüne benzeri yapıya sahiptir (Goebel vd., 2019). TGF- β süper ailesi; TGF- β , GDF, BMP, ACT (aktivin), INH (inhibin), GDNF (glia kaynaklı nörotrofik faktörler) ve diğer ligandlardan (Müllerian inhibe edici madde (MIS) veya AMH, sol-sağ belirleme faktörü (Lefty), nodal büyüme farklılaşma faktörü (Nodal)) oluştuğu bildirilmektedir (Poniatowski vd., 2015). TGF- β süper ailesinin neredeyse tamamının (GDF-3 ve GDF-9 hariç) yapısında kovalent bağlı

olarak bulunan ve reseptörler ile etkileşime girebilen kovalent bağlı yedinci bir sistein rezidüsünün olduğu ve bu rezidü aracılığı ile dimerik yapıların oluşturulabileceği bilinmektedir (De Caestecker, 2004).

TGF- β reseptörleri tip I ve tip II olmak üzere iki çeşit olup ikisinde de transmembran alan, hücre içi serin-treonin kinaz alanı, ligand bağlayıcı ekstraselüler alanda üç parmaklı toksin katlaması bulunmaktadır (Chin vd., 2004; De Caestecker, 2004; Sanchez-Duffhues vd., 2020). Tip I reseptörün serin ve glisin bakımından zengin rezidülere sahip yan membran içermesi, tip II reseptörün ise küçük bir kinaz eklenmesine sahip olması iki reseptörü birbirinden farklılaştıran noktalardır (Sanchez-Duffhues vd., 2020). Tip II reseptör, tip I reseptörün aktivasyonunda rol oynamaktadır (Santibanez & Kocic, 2012). Tip I reseptör aktivin benzeri kinaz (ALK) şeklinde isimlendirilmekte olup yedi adet olduğu (ALK1, ALK2, ALK3, ALK4, ALK5, ALK6, ALK7) bildirilmektedir. Tip II reseptör ise beş adet olup (TGF- β reseptör 2 (TGF β R2), kemik morfogenetik protein reseptör 2 (BMPR2), aktivin reseptör 2A (ACVR2A), aktivin reseptör 2B (ACVR2B), AMH reseptör 2 (AMHR2) şeklinde isimlendirilmektedir (Sanchez-Duffhues vd., 2020; Santibanez & Kocic, 2012). Sırası ile tip I ve tip II reseptörler 53 kDa ve 70 kDa molekül ağırlığına sahiptirler (Chin vd., 2004; De Caestecker, 2004; Sanchez-Duffhues vd., 2020; Santibanez & Kocic, 2012). TGF- β süper ailesini oluşturan ligandların reseptörlere farklı derecede afiniteler ile bağlandığı bu bağlanmanın ise salgılanan antagonistler (gremlin, noggin, follistatin vb.) ile doğrudan etkileşim sonucunda inhibe edildiği bilinmektedir (De Caestecker, 2004).

TGF- β süper ailesinin alt üyesi olarak tanımlanmakta olan BMP'lerin aktivitesi 1960 yılında keşfedilmiştir (Chen vd., 2004). 1980 yıllarının sonlarına doğru gelindiğinde ise karakterize edilmişler ve günümüzde 30'dan fazla BMP üyesi tanımlanmıştır (Biver vd., 2013; Chen vd., 2004). BMP'lerin önceden sadece kemikten üretildiği sanılırken günümüzde kemik, kıkırdak, kas, böbrek, kemik gibi organların oluşum ve onarımında, yağ dokusunda meydana gelen dönüşümlerde, foliküler gelişimi vb. durumların kontrolü gibi farklı roller üstlendiği bildirilmektedir (Tablo 3) (De Caestecker, 2004; Elsen vd., 2014; Katagiri & Watabe, 2016; Krause vd., 2011; Yang vd., 2021). BMP'ler N terminalde sinyal peptitleri, C terminalde pro- alanlarla ayrılmış polipeptit olarak pre-pro-protein şeklinde sentezlenmektedir, furin tarafından

pro- proteine dönüştürülmektedir. İki BMP arasında yedinci sistein rezidüsü aracılığı ile reseptör aktivasyonunu sağlayan disülfid bağı oluşturularak dimerleşme reaksiyonu gerçekleştirilir (Katagiri & Watabe, 2016). BMP ailesi birtakım benzerlikler esas alınarak alt aileler halinde sınıflandırılmaktadır; sınıf I (BMP2 ve BMP4), sınıf II (BMP5, BMP6, BMP7, BMP8) olarak bilinmektedir (H.-S. Kim vd., 2019). Sınıf I ve sınıf II alt ailesine ait BMP'ler homodimer veya heterodimer oluşturabilmektedir. Heterodimerleşme farklı sınıflardan iki BMP arasında gerçekleşebilmektedir (BMP2-BMP7, BMP4-BMP7 gibi) ve bu heterodimerleşme şeklinin homodimerleşmeden daha yüksek spesifik aktivite gösterdiği tespit edilmiştir (H.-S. Kim vd., 2019). TGF- β süper ailesinin üyelerinden olan BMP'lerin en bilinen inhibitörleri olarak, noggin, follistatin, follistatin benzeri proteinler, gremlin-1'inde üyesi olduğu CAN (cerberus ve DAN: nöroblastomda seçilmiş gen anormalliğinin diferansiyel taraması) ailesi, chordin ailesi oldukları ifade edilmektedir (Correns vd., 2021).

BMP-4, BMP2/4 alt grubuna mensup olup BMP-2B ismi ile de bilinmektedir. İntramembranöz kemik, kas, kıkırdak, rahim, böbrek, bağırsak, dişler, karaciğer, tükürük bezi, pankreas, kalp, yumurtalıklar, sperm, kıl folikülü, akciğer dokularında bulunmaktadır. ALK3, ALK6, BMPR2 reseptörlerine bağlanarak SMAD1, SMAD5 ve SMAD8 sinyal yolunu kullanmaktadır. Reseptör ligand ilişkisinin inhibe edilmesinde follistatin, chordin, noggin, cerberus, gremlin, DAN, follistatin-like-protein 1 en bilinen antagonistleridir (Tablo 3) (De Caestecker, 2004; Fullerton vd., 2018; Krause vd., 2011).

Tablo 3. BMP Türleri ve Özellikleri

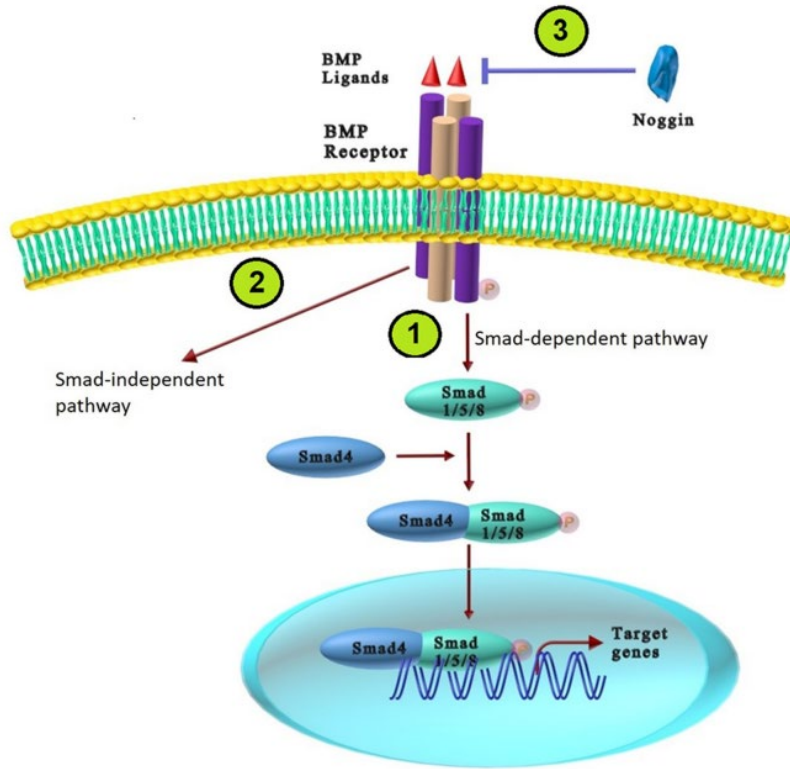
Ligand	Diğer adlar	BMP doku konumu	Reseptör	Sinyal	Antagonist	Alt Grup
BMP-4	BMP-2B	İntramembranöz kemik, kas, kıkırdak, rahim, böbrek, bağırsak, dişler, karaciğer, tükürük bezi, pankreas, kalp, yumurtalıklar, sperm, kıl folikülü, akciğer	ALK3 ALK6 BMPR2	SMAD1 SMAD5 SMAD8	Follistatin Chordin Noggin Cerberus Gremlin DAN Follistatin-like-protein 1	BMP2/4
BMP-7	OP1	Epidermis, böbrek, sperm, intramembranöz kemik, yumurtalıklar, kıkırdak, kalp, göz, akciğer, tükürük bezi, karaciğer, pankreas	ALK2 ALK3 ALK6 BMPR2 ACVR2 ACVR2B	SMAD1 SMAD5 SMAD8	Follistatin Chordin Noggin Gremlin DAN	BMP5/6/7

Kaynak: (De Caestecker, 2004; Fullerton vd., 2018; Krause vd., 2011)

BMP-7, Osteogenic Protein-1 (OP-1) ismi ile de bilinmektedir, BMP5/6/7 alt grubuna aittir, epidermis, böbrek, intramembranöz kemik, yumurtalıklar, kıkırdak, kalp, göz, akciğer, tükürük bezi, karaciğer, pankreas dokularında bulunmaktadır. ALK2, ALK3, ALK6, BMPR2, ACVR2A, ACVR2B reseptörleri ile etkileşime girerek SMAD1, SMAD5, SMAD8 sinyal yollarını kullanırlar ve follistatin, chordin, noggin, gremlin, DAN bilinen antagonistleridir (De Caestecker, 2004; Fullerton vd., 2018; Krause vd., 2011).

Gremlin, BMP ailesinin inhibitörlerinden olan DAN ailesine ait 184 aminoasit içeriğine sahip 20,7 kDa ağırlığında bir proteindir (Abdelkarim vd., 2023; Wordinger vd., 2008). Gremlin-1 ve gremlin-2 adında iki türü bulunmaktadır (Nilsson vd., 2014). Gremlin'in BMP ailesi üyelerine reseptör ligand etkileşimi üzerinden, farklı afinitelerde (BMP2>BMP4>BMP7) inhibe edebilme özelliğine sahip olduğu yine BMP dışı mekanizmalarla da hücre fonksiyonu üzerinde etki gösterebilmektedir (Abdelkarim vd., 2023; Church vd., 2015; Wordinger vd., 2008). Gremlin 1 yağ dokusu disfonksiyonu, insülin direnci, tip 2 diyabet, obezite, PCOS, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığında, kalp hastalıkları, çeşitli kanser türlerinin patogenezinde rol oynadığı bildirilmektedir (Deischinger vd., 2023).

BMP sinyali SMAD bağımlı ve SMAD bağımsız yol ile iletilir (Şekil 5). SMAD bağımlı yolda; BMP ligandlarının tip II reseptöre bağlanması, tip I reseptörün tip II reseptör tarafından fosforilasyonuna ve aktifleşmesine katkı sağlar, SMAD1/5/8 proteinlerin fosforillenip, SMAD 4 ile birleşmesinin ardından nükleusa geçerek BMP genlerinin transkripsiyonunun modülasyonunda görev alır. SMAD bağımsız yolda ise mitojenle aktifleşen protein kinaz (MAPK) sinyali gibi yolların rol aldığı bildirilmektedir (H.-M. Chang vd., 2019; Manzari-Tavakoli vd., 2022).



Şekil 5. BMP Sinyal Yolu Mekanizması

Kaynak: (Manzari-Tavakoli vd., 2022)

BMP inhibisyonu durumunda BMP antagonistinin BMP ligandına bağlanması ile sinyalleşmenin bloke edilmesinin ardından SMAD6'nın tip I reseptörüne bağlanması ile SMAD 1/5/8 etkinleştirilemez. Tob BMP ile etkinleştirilmiş SMAD proteinleri ile etkileşime girerek BMP sinyalinin inhibisyonuna yol açar. Smurf1 ise SMAD1/5 ve Runx2 ile etkileşime girip bozunmalarına yol açarak SMAD 6 ile kompleks oluşturup nükleus dışına gönderilir. Nükleus dışındaki komplekslerin

Gremlin-1'in BMP-2, BMP-4 ve BMP-7'nin reseptör düzeyinde antagonisti olduğu bilinmektedir (Kruszewska vd., 2022). Yine deri altı yağ dokusundan ve visseral yağ dokusundan gremlin-1 salgılandığı ve BMP-4'ün aktivitesini inhibe ederek yağ dokusunun bej veya kahverengi yağ dokusuna dönüşümü engelleyerek insülin sinyalini antagonize edebileceği bildirilmiştir (Deischinger vd., 2023). BMP-4, BMP-7 ve reseptörlerinin yumurtalıklardan eksprese edildiğine dair çalışmalar mevcuttur (Abir vd., 2008; Shimasaki vd., 1999). BMP-7'nin progesteron biyosentezini inhibe, östrojen biyosentezini aktive edebilme, FSH reseptörünün mRNA ekspresyonunu artırdığı, LH reseptörünün mRNA ekspresyonunu ise azalttığı bildirilmiştir (Shi vd., 2010). (Abir vd., 2008; Shi vd., 2010; Shimasaki vd., 1999).

Enerji düzenlenmesinde aktif rol alan yağ dokusu işlevsel olarak; beyaz, kahverengi ve brite olarak sınıflandırmak mümkündür. Beyaz yağ dokusu enerji depolanması, kahverengi yağ dokusu içerdiği bol miktarda mitokondri ve uncoupling protein 1 sayesinde enerjinin ısı enerjisine dönüşümünün sağlanmasında etkilidir. Kahverengi yağ dokusu hücreleri miyojenik kökenli iken brite yağ dokusu hücreleri kökenini beyaz yağ dokusu hücrelerinden almaktadır. Brite yağ dokusu, beyaz yağ doku içerisinde yer alan hücrelerinin bir kısmının soğuk maruziyeti ile farklılaşması sonucunda uncoupling protein 1 sentezi yapan kahverengi yağ dokusu hücrelerinin olduğu doku olarak tanımlanmaktadır. Dokuların farklılaşmasında BMP-4 ve BMP-7'nin rol oynadığı bildirilmektedir (Elsen vd., 2014).

BMP-4 ve/veya BMP-7'nin ele alındığı bazı PCOS çalışmaları mevcuttur: Leonie ve arkadaşlarının 20 PCOS hastasında serum BMP düzeylerini incelediği çalışmada BMP-2, BMP-4 ve BMP-6'nın tespit edilemediği, BMP-7'nin ise sadece 3 hastada tespit edilebildiği fakat standart eğrinin altında değerler olduğu; Oktem ve arkadaşlarının çalışmasında ise BMP-7 seviyelerinin PCOS'lu hastalarda kontrole kıyasla düşük bulunduğu bildirilmiştir (Leonie vd., 2013; Oktem & Urman, 2011).

Mevcut literatür incelendiğinde her birinin PCOS'lu hastalarda ayrı ayrı veya ikisi birlikte (BMP-4/BMP-7) incelendiği çalışmalar çok az miktarda da olsa mevcuttur fakat gremlin-1, BMP-4/BMP-7 serum seviyelerinin PCOS'lu bireylerde birlikte incelendiği herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürde yer alan çalışmalar ayrı ayrı ele alındığında PCOS'lu hastalarda serum gremlin-1 seviyelerinin yüksekliği, BMP-4 ve BMP-7 seviyelerinin tespit edilememesi, kadın üreme

sisteminde her birinin farklı rollerinin olması, yağ doku dönüşümünde BMP-4 ve BMP-7'nin aktif rol oynaması, bozulmuş BMP sinyalinin PCOS patogenezinde yer alabileceğine dair kanıtlar ve gremlin-1'in BMP'nin antagonistlerinden biri olması bahsi geçen üç proteinin PCOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum seviyelerinin araştırılmasının gerekliliğini ve literatürde yer alan bu boşluğun giderilmesi gerektiğini düşündürmüştür. Bu çalışma ile literatürde yer alan bu boşluğun giderilmesi ve PCOS patogenezinin gremlin ve BMP ile ilişkisinin aydınlatılması amaçlanmıştır.



2. MATERYAL METOT

2.1. Kullanılan Ekipmanlar

Analizlerde kullanılan cihazlar, malzemeler tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Analizlerde kullanılan Laboratuvar Malzemeleri

Cihaz Adı	Cihaz Markası
Balon joje, beher vb. cam malzemeler	Iso Lab
Buzdolabı	Beko BK 7121 T
Derin dondurucu (-80° C)	NÜVE DF 590
Distile su cihazı	Sartorius Arium 61316
Ettiv	Memmert UF55
Hassas terazi	Precisa XB 220 A
Manyetik karıştırıcı	Wisd Laboratory Instruments
Mikroplaka okuyucu	Thermo Scientific Multiscan GO
Mikroplaka yıkayıcı	BioTek ELX50/8
Otomatik pipetler	Brand Transferpette®
Rotator Movil-Rod	J.P. Selecta
Santrifüj	Beckman Coulter Microfuge'16 Microcentrifuge
Soğutmalı Santrifüj	Heraeus Multifuge 3SR+ Centrifuge
Vorteks	Velp Scientifica

2.2. Kullanılan Ticari Kitler

Analizlerde kullanılan ticari kitler tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Kullanılan Elisa Ticari Kitleri

Ticari Kit	Üretici Firma
Human BMP-4 ELISA Kit	Cloud-Clone Corp.
Human BMP-7 ELISA Kit	Elabscience®
Human Gremlin-1 ELISA Kit	Elabscience®

2.3. Çalışmanın Planlanması

Çalışmanın planlanma aşamasında ScienceDirect, Google Scholar, Web of Science vb. akademik veri tabanlarından “PCOS and Gremlin-1”, “PCOS and BMP-4”, “PCOS and BMP-7” “PCOS”, “Gremlin-1”, “BMP-4”, “BMP-7”, “Bone

Morphogenetic Protein” gibi anahtar kelimeler yardımı ile ilgili makalelere erişim sağlanıp literatürdeki boşluğun tespiti sağlanarak yapacağımız çalışma ile soru işaretlerinin giderilmesi amaçlandı. Literatürde “PCOS and Gremlin-1, BMP-4, BMP-7 serum level” şeklinde araştırıldığında herhangi bir çalışmaya rastlanılmadı, gerekli izinlerin alınmasının ardından çalışmaya başlanmıştır. Örneklem olarak Türkiye’nin Rize kentinde, RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği’ne başvuran sağlıklı ve PCOS tanılı veya yeni PCOS tanısı alan 18-40 yaş arası premenopozal kadınlar seçildi. Literatürdeki benzer çalışmalar baz alınarak sağlıklı kontrol grubunda normal over morfolojisine sahip olmak, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizme sahip olmamak şartı aranırken PCOS grubunda normal tiroid ve prolaktin düzeylerine sahip olunması istendi. Tüm gruplarda over ameliyatı öyküsünün varlığı, endometrioma, endokrin bir hastalığa sahip olmak, malignite, sigara kullanımı, insülin seviyelerini değiştiren herhangi bir ilaç kullanan ve/veya oral kontraseptif kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmamız kadın doğum polikliniğine başvuran toplam 80 katılımcı ile başladı. Katılımcılardan gönüllü olur formu doldurtulup çalışmaya dahil edilmeleri için taraflarından gerekli izinler alınmasının ardından rutinde çalışılan kan örneklerinden arta kalan serum örnekleri RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı’nda çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Yine çalışma gününe kadar hastanenin sisteminden hastalara ait boy, kilo, yaş ve rutin yapılmış kan testi sonuçları toplanıp dosyalandı. Çalışmada serum BMP-4, BMP-7 ve gremlin-1 seviyelerinin tespiti için ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) yönteminin kullanıldı. Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS programına aktarılarak istatistiksel analizler gerçekleştirilip, çalışma tamamlanmıştır.

2.4. Veri Toplama Yöntemi

Çalışmamız için Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi (RTEÜ) Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’nın 23.02.2023 tarihli ve 2023/46 sayılı kararı ile onay alındı. Çalışmaya RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği’ne başvuran PCOS tanısına sahip veya yeni PCOS tanısı almış katılımcılar ile sağlıklı katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayanlar dahil edilmiştir. Katılımcılardan alınan kan örneklerinin kullanımına dair

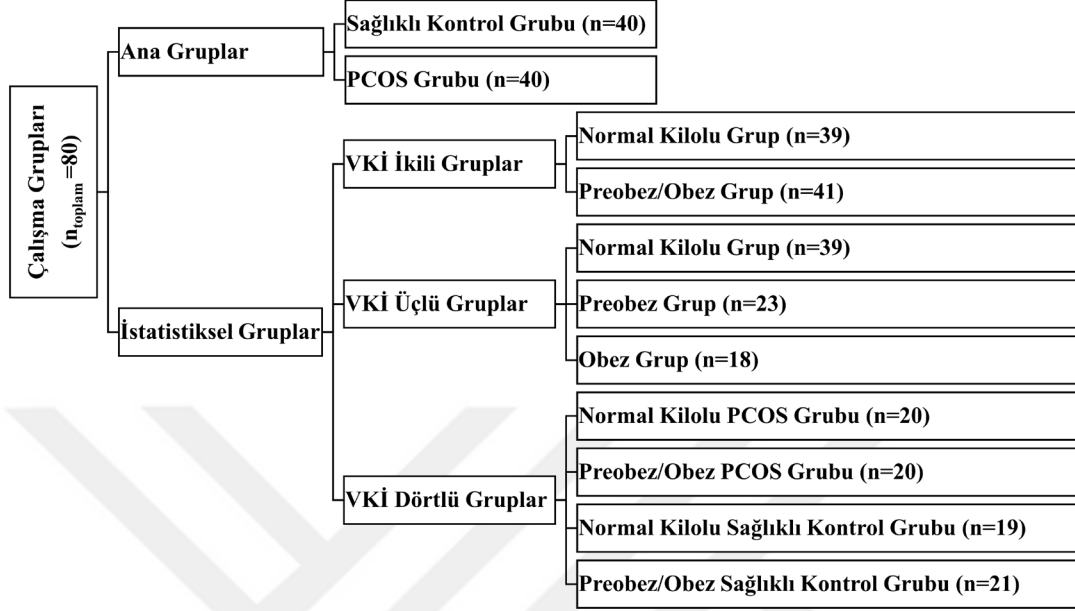
gerekli izinler İl Sağlık Müdürlüğü'nden alınmıştır. Rutin istenen kan örneklerinden FSH, LH, estradiol tüm katılımcılarda çalışılırken, PCOS tanı ve izleminde kullanılan testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron düzeyleri ise sadece PCOS'lu hastalarda çalışılmıştır. Katılımcılardan rutin testler için alınan kan örnekleri hastanede çalışıldıktan sonra arta kalan serumlar alikotlanarak RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra -80°C sıcaklıkta çalışma gününe kadar muhafaza edildi. Yeterli katılımcı sayısına ulaşıldıktan sonra RTEÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda aynı gün ve aynı saatte ELISA yöntemi ile serum örneklerinden gremlin-1, BMP-4 ve BMP-7 seviyeleri analiz edildi.

2.5. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

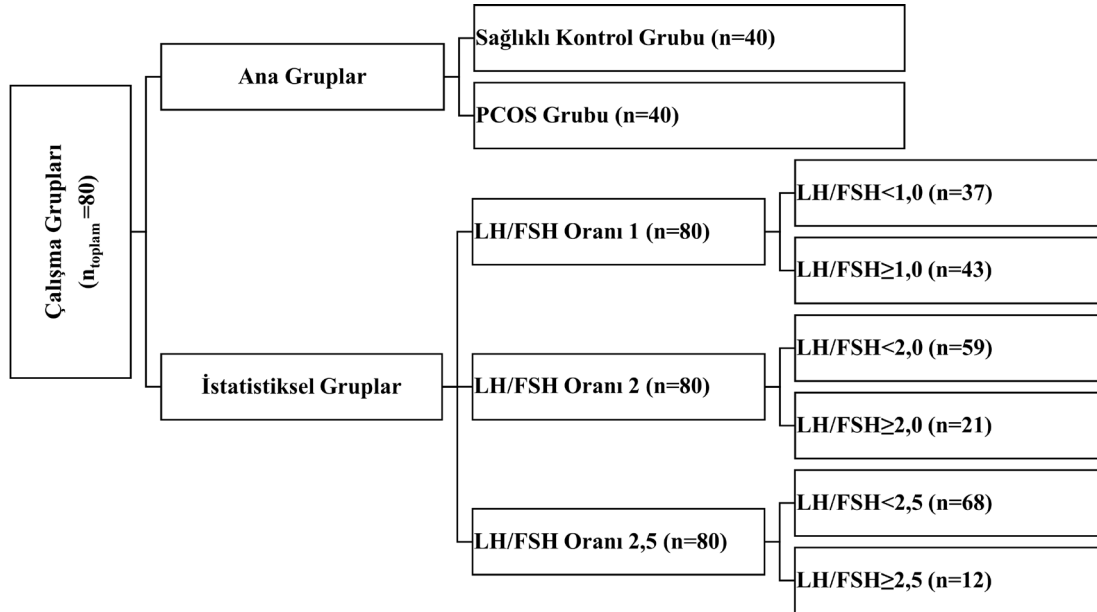
Çalışmamız, alınan gerekli izinlerden sonra başlatılmış olup örneklem olarak RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvuran kadınlardan PCOS tanısına sahip veya yeni PCOS tanısı almış katılımcılar ve sağlıklı katılımcılar seçilmiştir. Literatürde yer alan benzer bir çalışma referans alınarak güç analizi yapılmış olup test sonucuna göre PCOS grubunda en az 13, sağlıklı kontrol grubunda ise en az 23 katılımcının yer almasının yeterli olacağı tespit edilmiştir. Biz ise çalışmamızda ulaşabildiğimiz ve kriterlerimize uyan katılımcılardan her iki grupta da 40 kişinin yer almasının sonuçların güvenilirliği artırması, istatistiksel olarak iki ana grubun dışında yeni gruplar tanımlamamıza katkı sağlaması bakımından tercih ettik.

Çalışmamız toplam 80 katılımcı ile gerçekleştirilmiştir. İstatistiksel olarak çalışmamızdaki katılımcılar gruplarına, VKİ'ye, LH/FSH oranlarına ve sadece PCOS hastalarında olmak üzere PCOS fenotiplerine göre kategorize edilmiştir. Ana gruplarına göre PCOS/Sağlıklı Kontrol gruplarına ayrılmışlardır. VKİ baz alınarak oluşturulan gruplarda ise ikili (18-25 VKİ [normal kilolu] / ≥ 25 [preobez/obez]) ve üçlü (18-25 VKİ [normal kilolu] / 25-30 VKİ [preobez] / ≥ 30 VKİ [obez]) gruplardır. Ana grup ve VKİ'ye göre oluşturulan gruplar (VKİ Dörtlü Gruplar); Normal Kilolu PCOS/ Preobez veya Obes PCOS/ Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol/ Preobez veya Obes Sağlıklı Kontrol Gruplar olmak üzere dört gruptan oluşmaktadır. LH/FSH oranı baz alınarak oluşturulan gruplar: LH/FSH oranı 1, 2 ve 2,5 eşik değerlerine göre dikotomize edilen üç farklı gruptan oluşmaktadır. PCOS fenotip grubu; fenotip A,

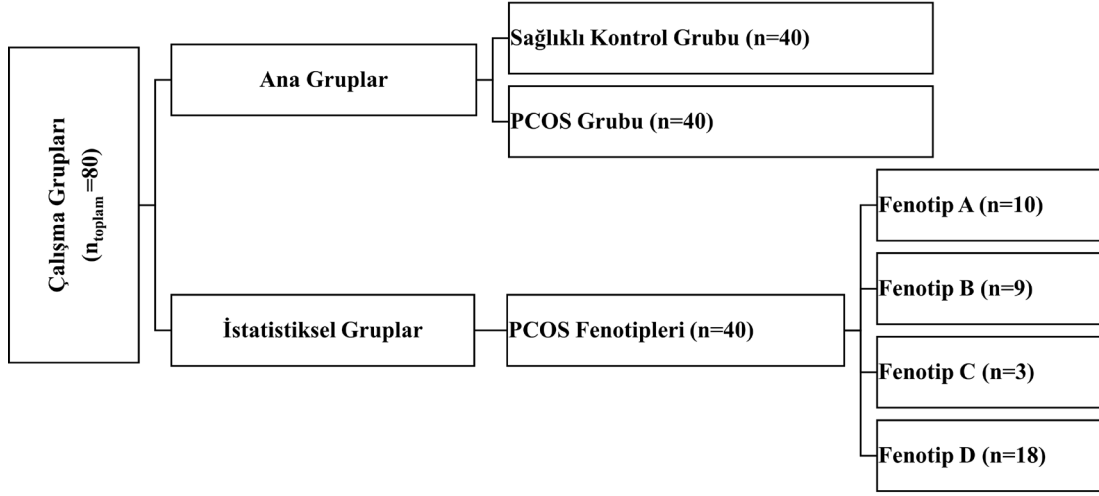
fenotip B, fenotip C ve fenotip D şeklinde gruplandırılmıştır (Şekil 7, Şekil 8, Şekil 9).



Şekil 7. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel VKİ Grupları



Şekil 8. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel LH/FSH Oranları Grupları



Şekil 9. Çalışma Grupları: Ana Gruplar ve İstatistiksel PCOS Fenotipleri Grupları

2.5.1. Sağlıklı Kontrol Grubu Dahil Edilme Kriterleri

- A) 40 yaş altı premenopozal kadınlar
- B) Normal over morfolojisine sahip olmak
- C) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizme sahip olmamak

2.5.2. PCOS Tanılı Grup Dahil Edilme Kriterleri

- A) 40 yaş altı premenopozal kadınlar
- B) Normal tiroid ve prolaktin düzeyi
- C) PCOS tanısı (Rotterdam kriterlerine göre belirlenmiştir)

2.5.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- A) Over ameliyatı öyküsü
- B) Endometrioma
- C) Endokrin hastalığa sahip olmak
- D) Malignite
- E) Sigara kullanımı
- F) İnsülin seviyelerini değiştiren herhangi bir ilaç kullanımı
- D) Oral kontraseptif kullanımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

2.6. Biyokimyasal Analizler

2.6.1. Hormon Analizleri

Katılımcılardan alınan kan örneklerinin analizi RTEÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Laboratuvarı ve hastanenin anlaşmalı olduğu dış laboratuvarında (DHEAS, 17-OH Progesteron) yapıldı. Katılımcılara ait veriler hastanenin laboratuvar sistemi üzerinden elde edilmiştir. Rutin biyokimyasal analizlere ait bilgiler tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Biyokimyasal Analizler

Analiz	Cihaz Adı ve Modeli (Üretici Firma, Ülke)	Analiz Yöntemi	Ölçüm Aralığı
DHEAS	Stratech Sr 300 (Stratech, Almanya)	Radyoimmün Test	2,67-950 (mcg/dL)
17-OH Progesteron	Stratech Sr 300 (Stratech, Almanya)	Radyoimmün Test	0,07-50 (ng/mL)
Estradiol	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Kompetitif kemilüminesan	11,8-3000 (pg/mL)
FSH	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Doğrudan kemilüminometrik	0,3-200 (mIU/mL)
LH	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Direkt kemilüminometrik	0,07-200 (mIU/mL)
Prolaktin	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Direkt kemilüminometrik	0,3-200 (ng/mL)
Testosteron	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Doğrudan kemilüminometrik	7-1500 (ng/mL)
TSH	Advia Centaur XPT (Siemens, Almanya)	Direkt kemilüminometrik	0,01-150 (μ IU/mL)

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimülant Hormon; LH: Luteinleştirici Hormon, TSH: Tiroit Stimülant Hormon.

2.6.2. Serumda BMP-4 Seviyelerinin Tespiti

BMP-4 seviyelerinin tespiti için ELISA yöntemi ile Cloud-Clone Corp. firmasından (Katalog Numarası: SEA014Hu) temin edilen ticari kit kullanıldı. Serumda BMP-4 seviyelerinin ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Mikroplaka okuyucusunda örnekler 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki BMP-4 seviyelerinin konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı.

2.6.2.1. BMP-4 Kit İçeriği

BMP-4 kit içeriği tablo 7’de belirtilmiştir.

Tablo 7. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit İçeriği

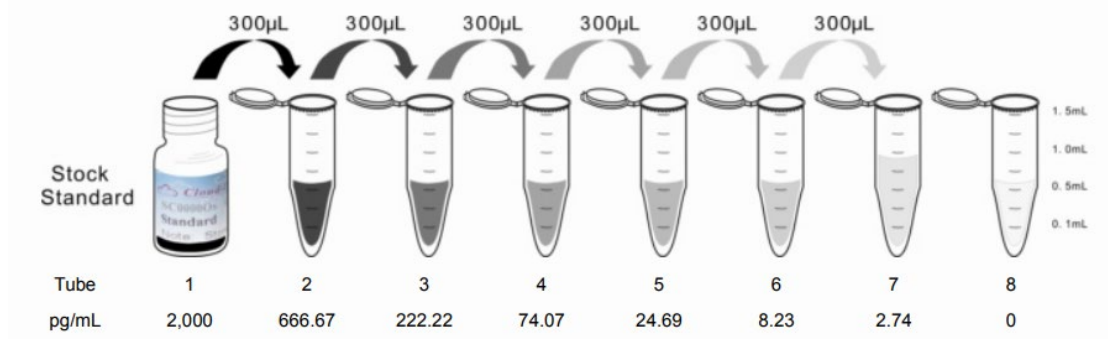
Madde	Özellikler
ELISA Plakası	8 kuyucuk x 12 şerit
Standart	2 şişe
Saptama Reaktif A	1 şişe, 120 µL
Saptama Reaktif B	1 şişe, 120 µL
Standart Seyreltici	1 şişe, 20 mL
Saptama Reaktif Seyreltici A	1 şişe, 12 mL
Saptama Reaktif Seyreltici B	1 şişe, 12 mL
Konsantre Yıkama Tamponu (30x)	1 şişe, 30 mL
Substrat A	1 şişe, 10 mL
Substrat B	1 şişe, 2 mL
Plaka Kapayıcı	4 parça
Kullanım Kılavuzu	1 kopya

2.6.2.2. Örnek Hazırlama

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Laboratuvardaki tüm kullanılacak cihazlar hazır hale getirilerek ölçüm hazırlıklarına başlandı.

2. Standart alışma çözeltisi: 10 dakika oda sıcaklığında beklemiş 0,5 mL standart seyreltici eklenerek köpürmeyecek şekilde hafifçe çalkalandı. Stok solüsyondaki standart konsantrasyonu 2000 pg/ml idi.

3. Seyreltme yöntemi: 7 adet endorff tüpü alınıp her tüpe 600 mL standart seyreltici eklendi. 2000 pg/mL çalışma solüsyonundan 300 µL ilk tüpe pipetlenip pipet yardımı ile iyice karıştırıldı. Her adımda bir önceki tüpten ikinci tüpe 300 µL solüsyon pipetlendi. Son tüp boş bırakıldı bir önceki tüpten herhangi bir pipetleme işlemi yapılmadı. Seyreltme işlemi, protokolde önerildiği şekilde üç kat seyreltilerek 2000 pg/ mL, 666,67 pg/mL, 222,22 pg/mL, 74,07 pg/mL, 24,69 pg/mL, 8,23 pg/mL, 2,74 pg/mL, 0 pg/mL (kör) olarak gerçekleştirildi (şekil 10).



Şekil 10. BMP-4 ELISA Standart Seyreltme İşlemi

4. Yıkama Solüsyonu: 600 mL yıkama solüsyonu (1x) hazırlamak için; 20 mL konsantrite yıkama solüsyonu konsantritesi (30x) 580 mL distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

5. Saptama Reaktifi A: Saptama Reaktifi A kısa süreli döndürülüp, Saptama Reaktifi seyreltici A ile 100 kat seyreltildi.

6. Saptama Reaktifi B: Saptama Reaktifi B kısa süreli döndürülüp, Saptama Reaktifi seyreltici B ile 100 kat seyreltildi.

7. Substrat Çalışma Solüsyonu: Substrat çalışma solüsyonu hazırlamak için A ve B substratı sırası ile 99:1 oranında iyice karıştırılarak hazırlandı.

2.6.2.3. Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit Protokolü

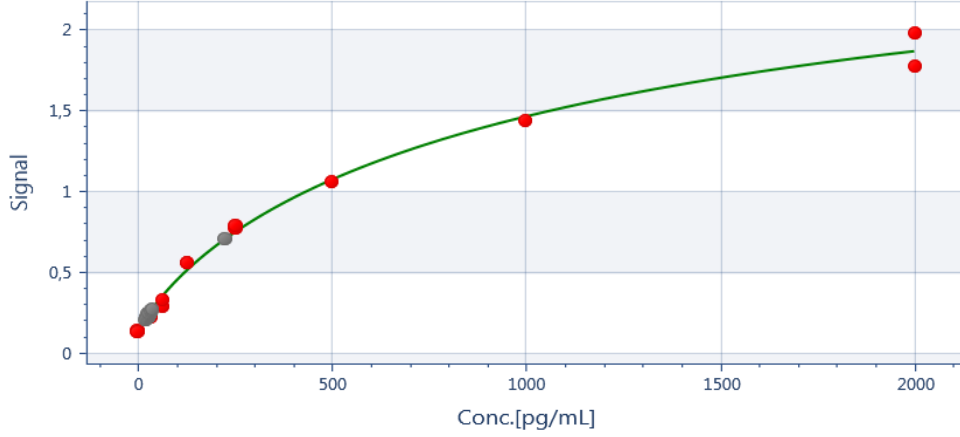
Serumda BMP-4 seviyelerinin ölçümü aşağıda belirtilen kit protokolüne uygun olarak yapıldı (Tablo 8).

Tablo 8. BMP-4 ELISA Kit Protokol Adımları

Adımlar	Human Sandviç Model BMP-4 ELISA Kit Protokolü
1	Tüm reaktifler, numuneler ve standartlar hazırlandı.
2	Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
3	İnkübasyonun ardından ELISA kiti aspire edilip, hazırlanan Detection Reagent A. çözeltilisinden her kuyucuğa 100 µL eklenip 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
4	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolaka yıkayıcıda 3 kere yıkandı.
5	Her kuyucuğa hazırlanmış 100 µL Detection Reagent B. Eklenip, 37°C'de 30 dk inkübe edildi.
6	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolaka yıkayıcıda 5 kere yıkandı.
7	Her kuyucuğa 100 µL Substrate Solution eklenip 37°C'de 10 dk inkübe edildi.
8	Zaman kaybetmeden mikrolaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.

2.6.2.4. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği

Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbands değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki BMP-4 seviyelerinin konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı (Şekil 11).



Şekil 11. Serum BMP-4 Konsantrasyon Grafiği

2.6.3. Serumda BMP-7 Seviyelerinin Tespiti

ELISA ile BMP-7 seviyelerinin tespiti için Elabscience® firmasından (Katalog Numarası: E-EL-H0013) temin edilen ticari kit kullanıldı. Serumda BMP-7 seviyelerinin ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Mikroplaka okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbands değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki BMP-7 seviyelerinin konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı.

2.6.3.1. BMP-7 Kit İçeriği

BMP-7 kit içeriği tablo 9 da belirtilmiştir.

Tablo 9. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit İçeriği

Madde	Özellikler
Mikro ELISA Plakası	8 kuyucuk x 12 şerit
Referans Standardı	2 şişe
Konsantre Biyotinlenmiş Tespit Ab (100x)	1 şişe, 120 µL
Konsantre HRP Konjugatı (100x)	1 şişe, 120 µL
Referans Standardı & Numune Seyreltici	1 şişe, 20 mL
Biyotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici	1 şişe, 14 mL
HRP konjugat Seyreltici	1 şişe, 14 mL
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe, 30 mL
Substrat Reaktif	1 şişe, 10 mL
Stop Solisyonu	1 şişe, 10 mL
Plaka Kapayıcı	5 parça
Manuel	1 kopya
Analiz sertifikası	1 kopya

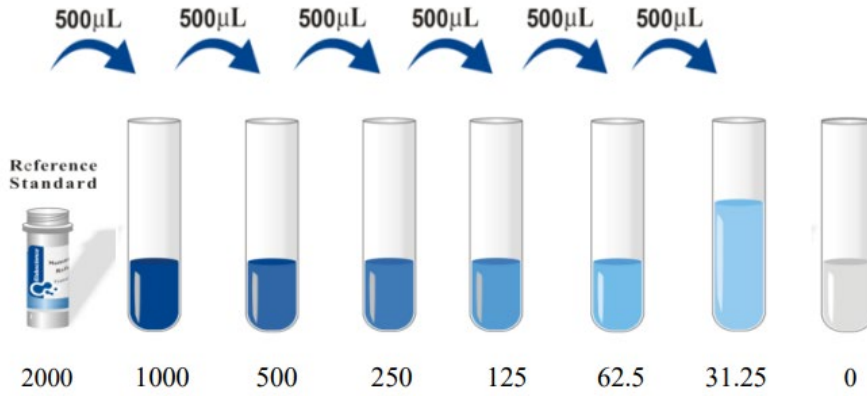
2.6.3.2. Örnek Hazırlama

1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Laboratuvardaki tüm kullanılacak cihazlar hazır hale getirilerek ölçüm hazırlıklarına başlandı.

2. Yıkama tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 30 mL konsantre yıkama tamponu 720 mL distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

3. Standart çalışma çözeltisi: Standart 1000xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. 1 mL referans standart & örnek seyreltici eklenerek 1-2 dakika beklenip düşük hızda vortekslendi. Kit protokolünde önerilen şekilde: 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,25, 0 (kör) pg/mL olarak dilüe edildi.

4. Seyreltme yöntemi: 7 adet ependorf tüpü alınıp her tüpe 500 µL referans standart & örnek seyreltici eklendi. 2000 pg/mL çalışma solüsyonundan 500 µL ilk tüpe pipetlenip 1000 pg/mL çalışma solüsyonu elde edilene kadar karıştırıldı. Her adımda bir önceki ikinci tüpe 500 µL solüsyon pipetlendi. Son tüp boş bırakıldı bir önceki tüpten herhangi bir pipetleme işlemi yapılmadı (Şekil 12).



Şekil 12. BMP-7 ELISA Standart Seyreltme İşlemi

5. Biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu: Çalışmadan önce işlem için gerekli miktar hesaplanıp, hesaplanandan biraz daha fazla biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu hazırlandı. Konsantre Biotinlenmiş Detection Ab 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Konsantre Biotinlenmiş Detection Ab 100x stok solüsyonu, Biotinlenmiş Detection Ab seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltildi. Biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu kullanımdan hemen önce hazırlandı.

6. HRP konjugat çalışma solüsyonu: HRP konjugat, HRP konjuge avidindir. Çalışmadan önce işlem için gerekli miktar hesaplanıp, hesaplanandan biraz daha fazla HRP konjugat çalışma solüsyonu hazırlandı. Konsantre HRP konjugat 800xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. Konsantre HRP konjugat 100x stok solüsyonu, HRP konjugat seyreltici ile 1x HRP konjugat çalışma solüsyonuna seyreltildi. HRP konjugat çalışma solüsyonu kullanımdan hemen önce hazırlandı.

2.6.3.2.1. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit Protokolü

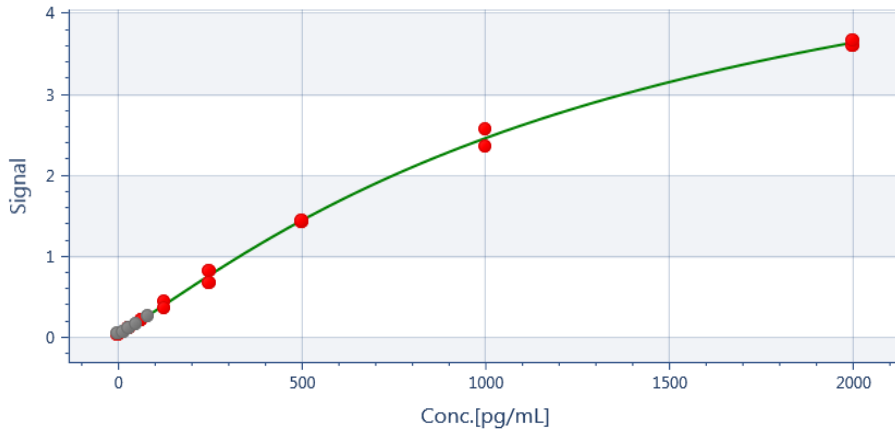
Serumda BMP-7 seviyelerinin ölçümü aşağıda belirtilen kit protokolüne uygun olarak yapıldı (Tablo 10).

Tablo 10. Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit Protokol Adımları

Adımlar	Human Sandviç Model BMP-7 ELISA Kit Protokolü
1	Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37°C'de 90 dakika inkübe edildi.
2	İnkübasyonun ardından ELISA kitindeki sıvı boşaltılıp, her kuyucuğa 100 µL Biotinlenmiş Detection Ab çalışma solisyonu eklenip 37°C'de 60 dakika inkübe edildi.
3	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolpaka yıkayıcıda 3 kez aspire edilip yıkandı.
4	Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solisyonu eklenip 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
5	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolpaka yıkayıcıda 5 kez aspire edilip yıkandı.
6	Her kuyucuğa 90 µL Substrat Reagent eklenip 37°C'de 15 dakika inkübe edildi.
7	Her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklendi.
8	Zaman kaybetmeden mikrolpaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.

2.6.3.3. Serum BMP-7 Konsantrasyon Grafiği

Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki BMP-7 seviyelerinin konsantrasyonu pg/mL cinsinden hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13. Serum BMP-7 Konsantrasyon Grafiği

2.6.4. Serumda Gremlin-1 Seviyelerinin Tespiti

ELISA ile gremlin-1 seviyelerinin tespiti için Elabscience® firmasından (Katalog Numarası: E-EL-H1350) temin edilen ticari kit kullanıldı. Serumda gremlin-1 seviyelerinin ölçümü kit protokolüne uygun olarak yapıldı. Mikrolpaka

okuyucusunda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki gremlin-1 seviyelerinin konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı.

2.6.4.1. Gremlin-1 Kit İçeriği

Gremlin-1 kit içeriği tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit İçeriği

Madde	Özellikler
Mikro ELISA Plakası	8 kuyucuk x 12 şerit
Referans Standardı	2 şişe
Konsantre Biotinlenmiş Tespit Ab (100x)	1 şişe, 120 µL
Konsantre HRP Konjugatı (100x)	1 şişe, 120 µL
Referans Standardı & Numune Seyreltici	1 şişe, 20 mL
Biotinlenmiş Tespit Ab Seyreltici	1 şişe, 14 mL
HRP konjugat Seyreltici	1 şişe, 14 mL
Konsantre Yıkama Tamponu (25x)	1 şişe, 30 mL
Substrat Reaktifi	1 şişe, 10 mL
Stop Solisyonu	1 şişe, 10 mL
Plaka Kapayıcı	5 parça
Manuel	1 kopya
Analiz sertifikası	1 kopya

2.6.4.2. Örnek Hazırlama

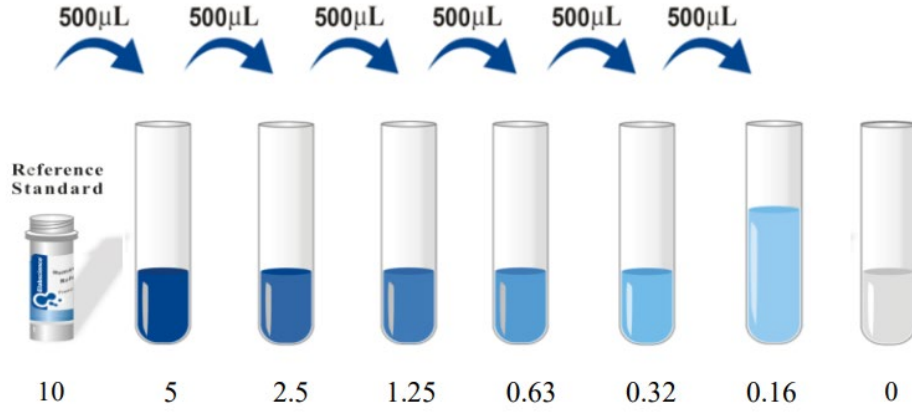
1. Tüm reaktifler kullanılmadan önce oda sıcaklığına getirildi. Laboratuvardaki tüm kullanılacak cihazlar hazır hale getirilerek ölçüm hazırlıklarına başlandı.

2. Yıkama tamponu: 750 mL yıkama tamponu hazırlamak için 30 mL konsantre yıkama tamponu 720 mL distile su ile seyreltilerek hazırlandı.

3. Standart çalışma solüsyonu: Standart 1000xg’de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. 1 mL referans standart & örnek seyreltici eklenerek 1-2 dakika beklenip düşük hızda vortekslendi. Kit protokolünde önerilen şekilde: 10 ng/mL, 5 ng/mL, 2,5 ng/mL, 1,25 ng/mL, 0,63 ng/mL, 0,32 ng/mL, 0,16 ng/mL ve 0 (kör) ng/mL seyreltildi.

4. Seyreltme yöntemi: 7 adet ependorf tüpü alınıp her tüpe 500 µL referans standart & örnek seyreltici eklendi. İlk tüpe 10 ng/mL çalışma solüsyonundan 500 µL pipetlenip 5 ng/mL çalışma solüsyonu elde edilene kadar karıştırıldı. Her adımda bir

önceki ikinci tüpe 500 µL solüsyon pipetlendi. Son tüp boş bırakıldı bir önceki tüpten herhangi bir pipetleme işlemi yapılmadı (Şekil 14).



Şekil 14. Gremlin-1 ELISA Standart Seyreltme İşlemi

5. Biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu: Çalışmadan önce işlem için gerekli miktar hesaplanıp, hesaplanandan biraz daha fazla biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu hazırlandı. Konsantre Biotinlenmiş Detection Ab 800xg'de 1 dakika santrifüjlendi. Konsantre Biotinlenmiş Detection Ab 100x stok solüsyonu, Biotinlenmiş Detection Ab seyreltici ile 1x çalışma solüsyonuna seyreltildi. Biotinlenmiş Detection Ab solüsyonu kullanımdan hemen önce hazırlandı.

6. HRP konjugat çalışma solüsyonu: HRP konjugat, HRP konjuge avidindir. Çalışmadan önce işlem için gerekli miktar hesaplanıp, hesaplanandan biraz daha fazla HRP konjugat çalışma solüsyonu hazırlandı. Konsantre HRP konjugat 800xg'de 1 dakika boyunca santrifüjlendi. Konsantre HRP konjugat 100x stok solüsyonu, HRP konjugat seyreltici ile 1x HRP konjugat çalışma solüsyonuna seyreltildi. HRP konjugat çalışma solüsyonu kullanımdan hemen önce hazırlandı.

2.6.4.3. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü

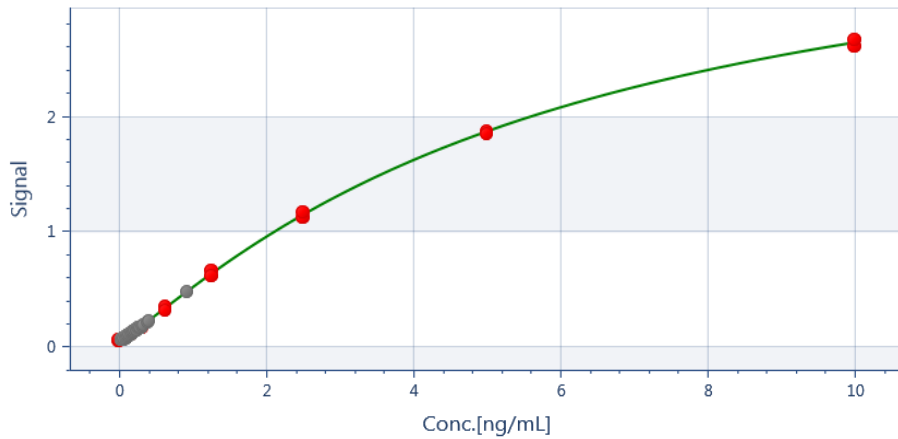
Serumda gremlin-1 seviyelerinin ölçümü aşağıda belirtilen kit protokolüne uygun olarak yapıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü

Adımlar	Human Sandviç Model Gremlin-1 ELISA Kit Protokolü
1	Her kuyucuğa 100 µL standart veya numune eklendi. 37°C’de 90 dakika inkübe edildi.
2	İnkübasyonun ardından ELISA kitindeki sıvı boşaltılıp, her kuyucuğa 100 µL biyotinlenmiş Detection Ab çalışma solisyonu eklenip 37°C’de 60 dakika inkübe edildi.
3	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolplaka yıkayıcıda 3 kez aspire edilip yıkandı.
4	Her kuyucuğa 100 µL HRP konjugat çalışma solisyonu eklenip 37°C’de 30 dakika inkübe edildi.
5	İnkübasyonun ardından ELISA kiti mikrolplaka yıkayıcıda 5 kez aspire edilip yıkandı.
6	Her kuyucuğa 90 µL Substrat Reagent eklenip 37°C’de 15 dakika inkübe edildi.
7	Her kuyucuğa 50 µL Stop Solution eklendi.
8	Zaman kaybetmeden mikrolplaka okuyucuda 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüm yapıldı.

2.6.4.4. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği

Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile grafikler çizildi. Bu standart grafikler kullanılarak serumdaki gremlin-1 seviyelerinin konsantrasyonu ng/mL cinsinden hesaplandı (Şekil 15).



Şekil 15. Serum Gremlin-1 Konsantrasyon Grafiği

2.7. İstatistiksel Analiz

Katılımcılara ait veriler ve katılımcıların biyokimyasal analizler sonucunda elde edilen veriler IBM SPSS Statistics 29.0.2.0 (20) istatistik programı kullanılarak hesaplandı. Sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi, histogram grafikleri, ortalama ve ortanca değerlerin birbirine yakın olması, ± 2 standart sapma değerinin ortalamaya eklendiğinde minimum ve maksimum değerlerle uyumlu olması, skewness ve kurtosis değerlerinin ± 2 aralığında olması ve son olarak da skewness ve kurtosis değerlerinin standart hataya bölüldüğünde $\pm 1,96$ değer aralığında bir sonucun elde edilmesine göre belirlenmiş olup tüm değerlerde çoğunluk normallik yönünde ise normal dağılım kabul edilmiş parametrik testler uygulanmış ve veriler ortalama \pm standart sapma olarak raporlanmış, aksi durumda normal dağılım yoktur kabul edilmiş nonparametrik testler uygulanmış ve veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak raporlanmıştır.

Normal dağılıma uyan gruplarda parametrik Independent Samples T testi, ikiden fazla bağımsız gruplarda ise OneWay ANOVA testi uygulandı, One Way ANOVA'da anlamlılık tespit edilmesi halinde sonuçlarda varyansların homojenliği dikkate alınarak Bonferroni veya Tamhane's T2 post hoc testler yapılmıştır. Yaşın gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği durumlarda MANCOVA analizi ile yaşa göre düzeltilmiş analizler yapıldı. Bunun için normallik varsayımının sağlanmaması durumunda veriler ln transformasyonuna tabi tutuldu. Uç değer varlığı mahalnobis uzaklıkları kullanılarak analiz edildi. Varyans-kovaryans matrislerinin homojenliği Box's M test ile kontrol edildi. Normal dağılan sürekli değişkenler için Pearson korelasyonu kullanılmış ve r değerleri raporlanmıştır.

Normal dağılıma uymayan bağımsız ikili gruplarda nonparametrik Mann-Whitney U Testi, bağımsız ikiden fazla grupta Bonferroni düzeltilmeli nonparametrik Independent Samples Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. Normal dağılmayan sürekli ikili değişkenler için Spearman korelasyon testi yapılmış ve rho değerleri raporlanmıştır.

PCOS'taki bağımsız risk faktörü analizi için yaşa göre düzeltilmiş Binary lojistik regresyon analizi yapıldı, BackwardLR ile multivariate model seçimi yapıldı bağımsız risk faktörlerine ait OR (%95 Güven aralıkları) raporlanmıştır. Testlerde p değeri $<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gremlin-1'in obezitedeki, BMP-4'ün ise PCOS'taki tanı performansını değerlendirmek için ROC Curve analizi yapıldı.



3. BULGULAR

3.1. Ana Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları

PCOS ve kontrol grubuna göre katılımcılara ait yaş, VKİ, gremlin-1, BMP-4, FSH, LH, estradiol, LH/FSH parametrelerine ait sonuçlar tablo 13'te verilmiştir. Buna göre kontrol grubunun yaşının PCOS grubuna oranla anlamlı yüksek olduğu belirlenmiştir (Şekil 16). LH seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup PCOS grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek LH seviyesi olduğu belirlenmiştir (Şekil 17). Yine LH/FSH oranının PCOS grubunda, kontrol grubuna oranla daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Şekil 18). Serum gremlin-1 seviyeleri her iki grupta da benzerdi (Şekil 19). Serum BMP-4 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilemedi (Şekil 20).

Tablo 13. Ana Gruplara Göre Verilerin Dağılımı

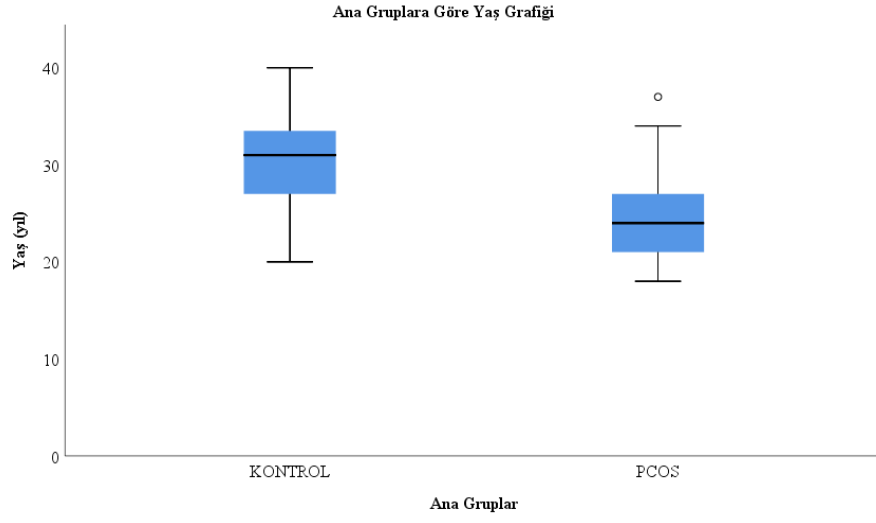
	KONTROL (n=40)	PCOS (n=40)	p değeri*	p değeri**
	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	31 (20-40)	24 (18-37)	<0,001	-
VKİ (kg/m ²)	25 (19-38)	25 (19-42)	0,981	0,310
Gremlin-1 (ng/mL)	0,12 (0,05-0,33)	0,10 (0,03-0,40)	0,333	0,449
BMP-4 (pg/mL)	26,81 ± 3,50	25,98 ± 3,96	0,329	0,155
FSH (mIU/mL)	5,64 (1,77-18,19)	5,00 (1,71-10,04)	0,697	0,515
LH (mIU/mL)	4,62 (0,95-70,00)	6,21 (0,26-31,48)	0,031	0,369
Estradiol (pg/mL)	51,85 (18,11-634,71)	40,90 (18,70-271,03)	0,115	0,309
LH/FSH	0,83 (0,22-3,85)	1,27 (0,15-8,22)	0,038	0,178

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Lütinleştirici Hormon; VKİ: Vücut Kütle İndeksi

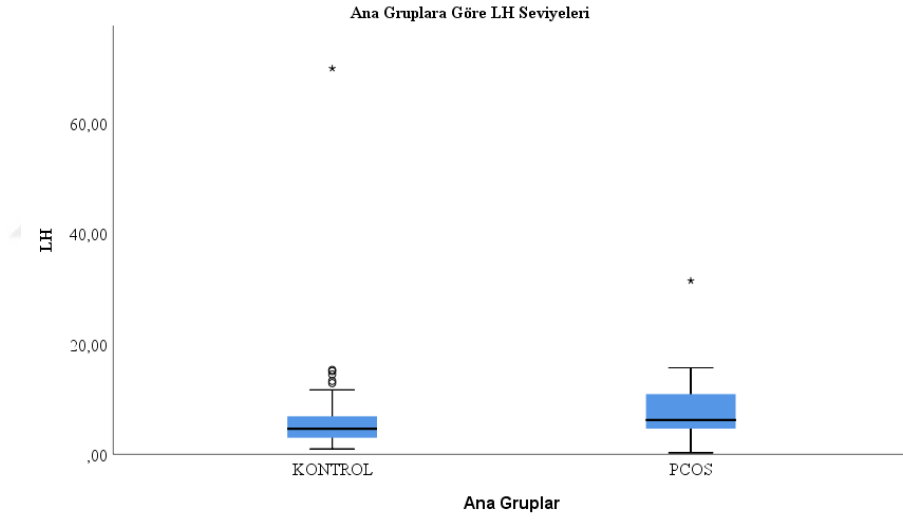
(n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

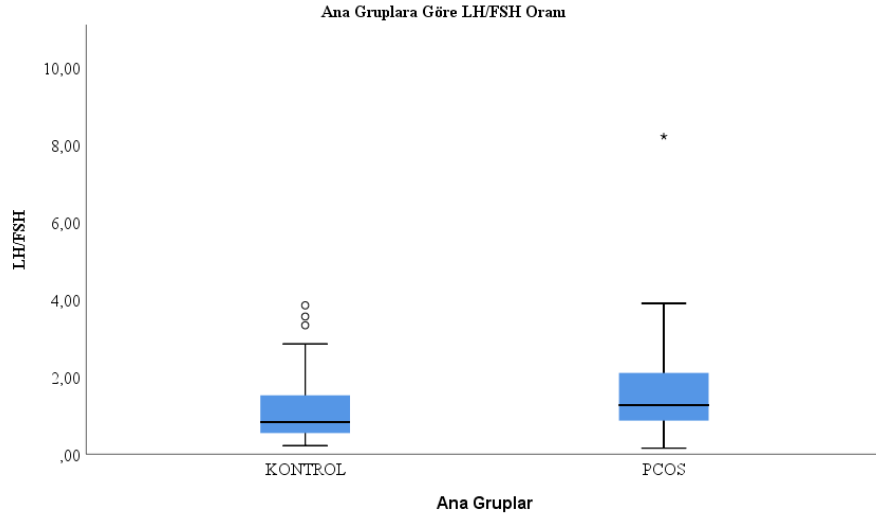
** : Yaşa göre düzeltilmiştir.



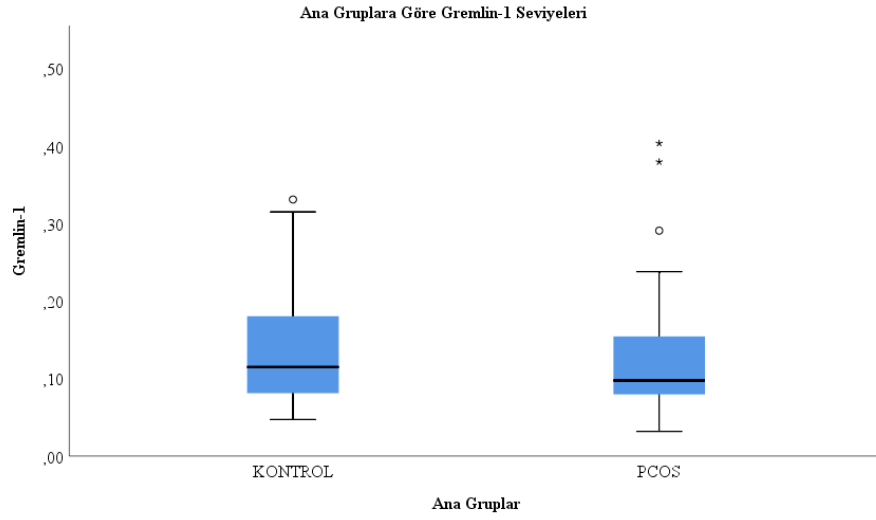
Şekil 16. Ana Gruplara Göre Yaş Grafiği



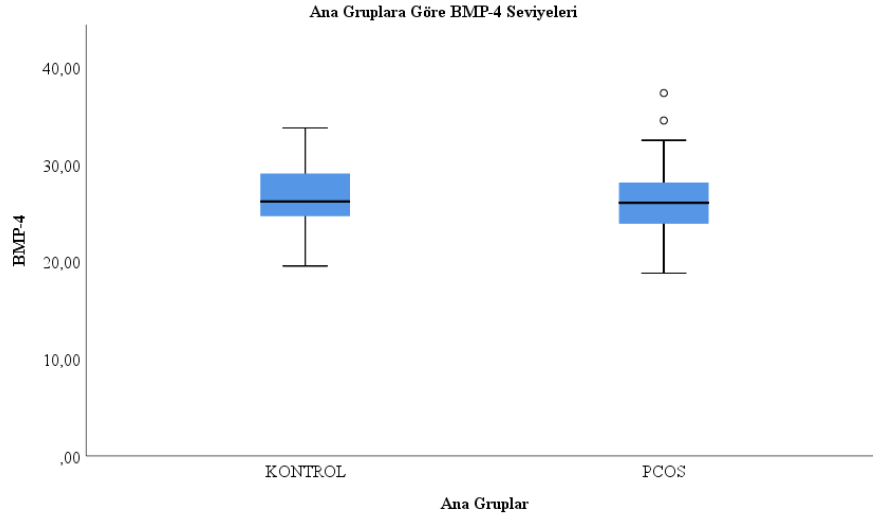
Şekil 17. Ana Gruplara Göre LH Seviyeleri Grafiği



Şekil 18. Ana Gruplara Göre LH/FSH Oranı Grafiği



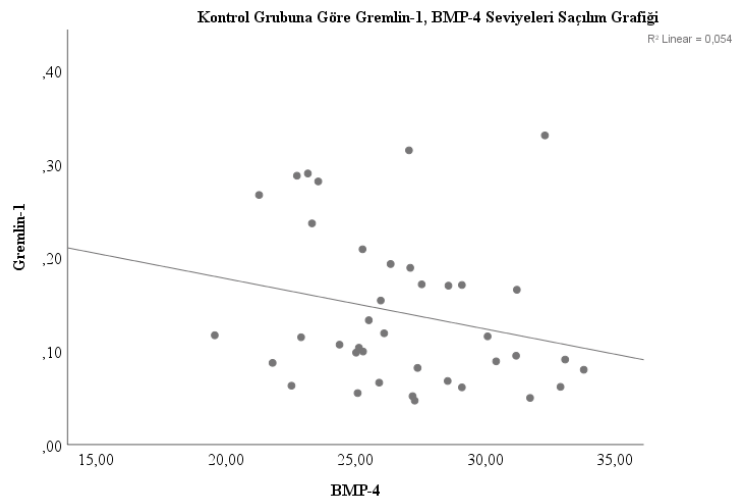
Şekil 19. Ana Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri



Şekil 20. Ana Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri

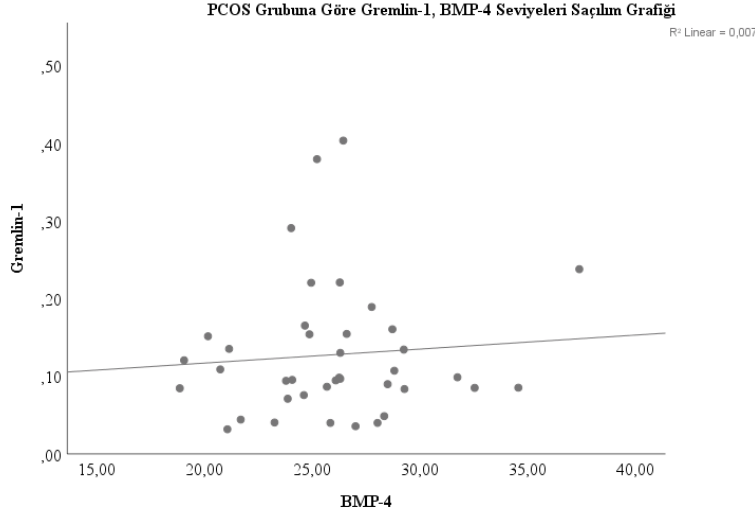
Gremlin-1 ve BMP-4 arasında ilişki her iki grupta da incelenmiştir. Buna göre kontrol ve PCOS gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ayrıca LH/FSH oranı ve estradiol seviyelerinde korelasyon testi yapılmış olup anlamlı fark tespit edilmiştir. Korelasyon katsayıları kontrol grubunda 0,655 ($p < 0,001$) ve PCOS grubunda 0,474 ($p < 0,001$) olarak hesaplanmıştır.

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri ile BMP-4 seviyeleri arasında yapılan korelasyon analizinde kontrol grubunda anlamlı fark bulunamamış olup, korelasyon katsayısı -0,266 ($p = 0,102$) olarak hesaplanmıştır (Şekil 21).



Şekil 21. Ana Gruplarda Gremlin-1, BMP-4 Saçılım Grafiği

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri ile BMP-4 seviyeleri arasında yapılan korelasyon analizinde PCOS grubunda anlamlı fark olmayıp korelasyon katsayısı 0,073 ($p=0,657$) olarak hesaplanmıştır (Şekil 22).



Şekil 22. Ana Gruplarda Gremlin-1, BMP-4 Saçılım Grafiği

PCOS için risk faktörü değerlendirmesi için yapılan lojistik regresyon analizine ait veriler tablo 14’te gösterilmiştir. Multivariate analizde estradiol ve LH/FSH oranının yaştan bağımsız risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir. Buna göre LH/FSH oranındaki artışın PCOS görülme sıklığını artırdığı, estradiol seviyelerindeki artışın ise azalttığı tespit edilmiştir.

Tablo 14. Ana Gruplarda Yaşa Göre Düzeltilmiş Lojistik Regresyon Testi

	Univariate Regresyon			Multivariate Regresyon		
	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri	OR	%95 Güven Aralığı	p değeri
VKİ	1,017	0,934-1,107	0,699			
Gremlin-1	0,251	0,01-115	0,658			
BMP-4	0,917	0,800-1,050	0,211			
Estradiol	0,995	0,987-1,003	0,23	0,982	0,968-0,997	0,017
LH/FSH Oranı	1,208	0,787-1,855	0,386	2,35	1,128-4,893	0,022

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; LH: Lüteinleştirici Hormon; VKİ: Vücut Kütle İndeksi

OR: Odds Ratio

Tüm testler yaşa göre düzeltilmiştir.

3.2. İstatistiksel Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları

3.2.1. VKİ İkili Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları

VKİ değerlerine göre normal kilolu ve preobez/obez gruplarına ayrılan katılımcılara ait yaş, gremlin-1, BMP-4, FSH, LH, estradiol, LH/FSH parametrelerine ait veriler tablo 15’te verilmiştir. Bu sonuçlara göre gremlin-1 düzeyinin preobez/obez grupta anlamlı yüksek ve FSH seviyelerinin de anlamlı düşük olduğu tespit edildi. Diğer parametreler, her iki grupta da benzerdi.

Tablo 15. VKİ İkili Gruplara Göre Verilerin Dağılımı

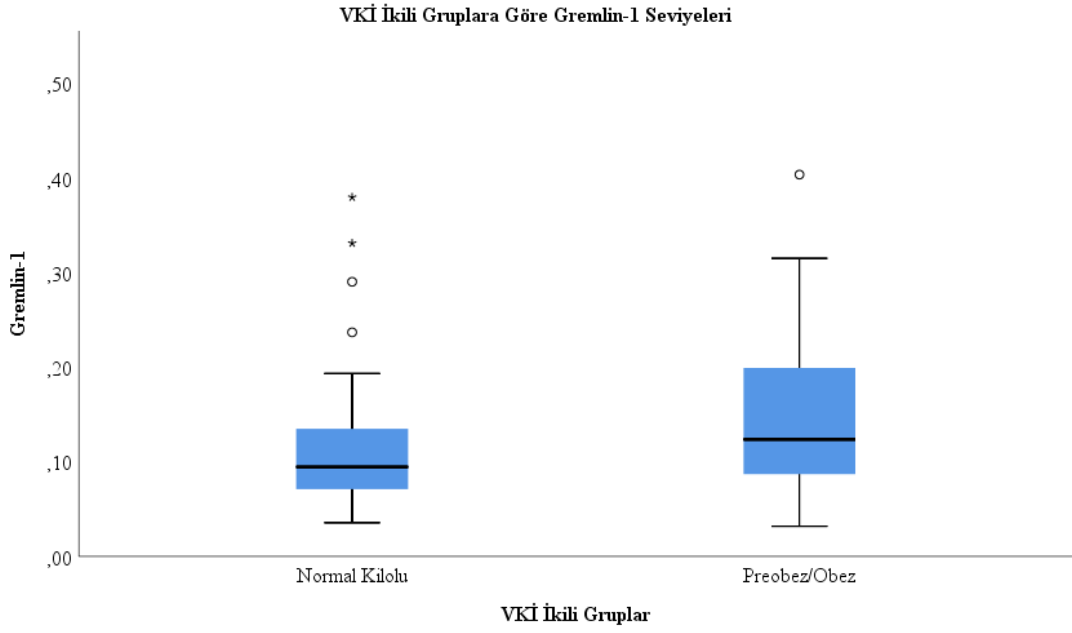
	Normal Kilolu (n=39)	Preobez/Obez (n=41)	p değeri*
	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	26(18-38)	28(18-40)	0,272
Gremlin-1 (ng/mL)	0,09 (0,04-0,38)	0,13 (0,03-0,40)	0,042
BMP-4 (pg/mL)	26,57±3,94	26,25±3,58	0,705
FSH (mIU/mL)	6,01(2,13-18,19)	4,93(1,71-12,66)	0,038
LH (mIU/mL)	5,91(1,13-70)	5,86(0,26-14,37)	0,430
E2 (pg/mL)	50,21(22,04-634,71)	45,31(18,11-350,4)	0,170
LH/FSH Oranı	1,08(0,28-8,22)	1,01(0,15-3,67)	0,806

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Luteinleştirici Hormon; VKİ: Vücut Kütle İndeksi

(n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

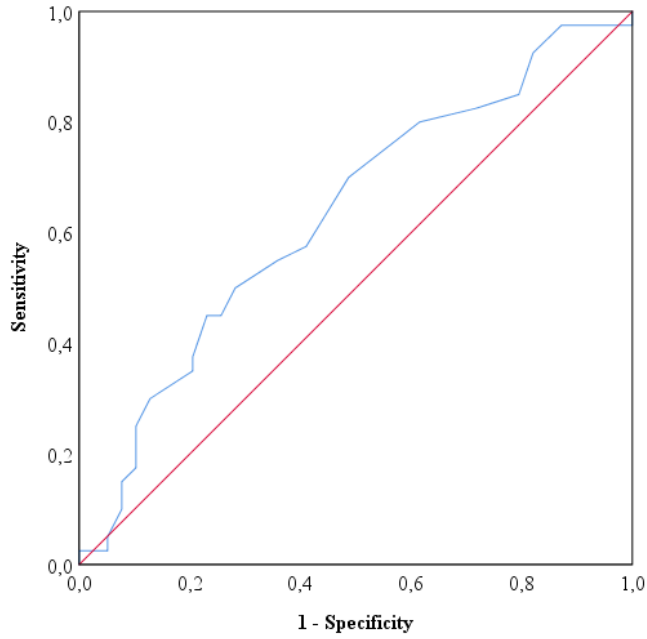
*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

Serum gremlin-1 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmuş olup medyan değerleri karşılaştırıldığında preobez/obez grubunda, normal kilolu grubuna göre daha yüksek düzeyde olduğu tespit edilmiştir (Şekil 23).



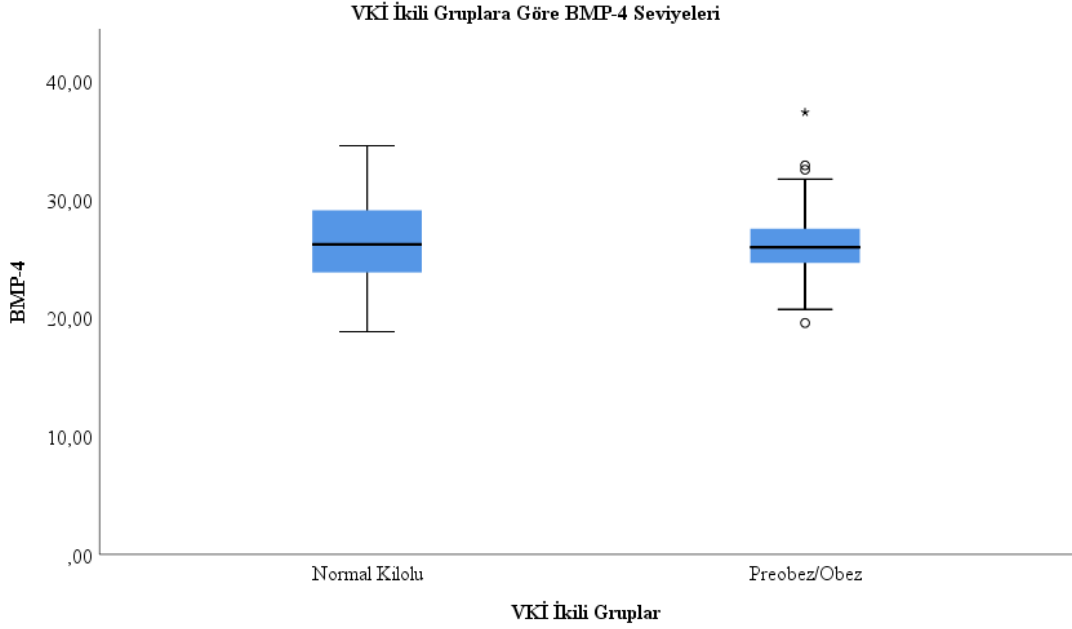
Şekil 23. VKİ İkili Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Gremlin-1'in VKİ ve obezite ile ilişkisini değerlendirmek için ROC curve analizi yapıldı. ROC eğrisi $>0,095$ kesme değeri, %70 sensitivite, %51,3 spesifite değerlerine sahipti ve eğri altında kalan alan 0,632 ($p=0,043$) olarak hesaplandı (Şekil 24).



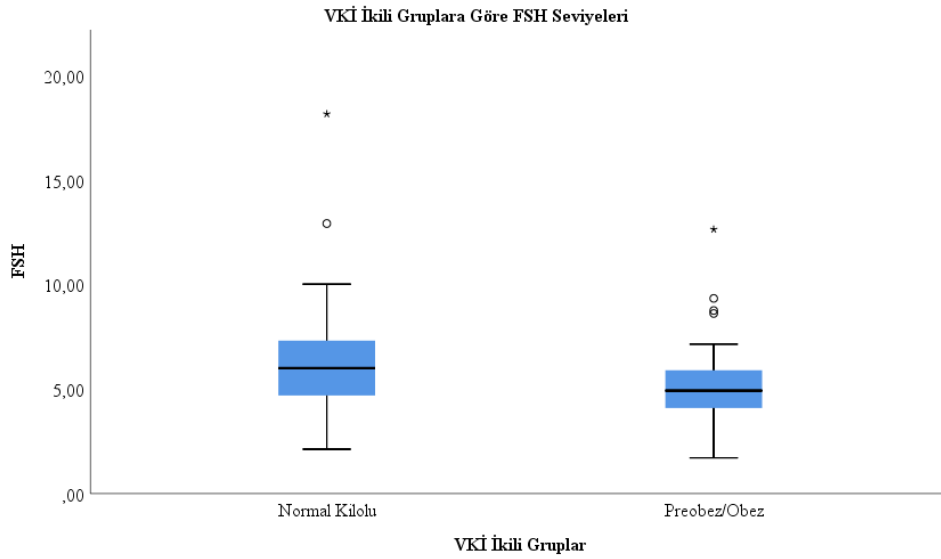
Şekil 24. Gremlin-1 ROC Eğrisi Grafiği

BMP-4 seviyeleri normal kilolu ve preobez/obez grupta benzer olup ($p=0,705$) her iki grubun da ortalama değerleri sırasıyla 26,57 pg/mL ve 26,25 pg/mL idi (Şekil 25).



Şekil 25. VKİ İkili Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği

FSH değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş olup normal kilolu grupta 6,01 mIU/mL iken preobez/obez grupta 4,93 mIU/mL olup daha düşük FSH seviyeleri gözlemlenmiştir (Şekil 26).



Şekil 26. VKİ İkili Gruplara Göre FSH Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda VKİ ikili gruplar arasında gremlin-1 ve BMP-4 seviyelerinde korelasyon analizi yapılmış olup anlamlı fark tespit edilememiştir. Korelasyon katsayısı normal kilolu grupta -0,046 (p=0,783) ve preobez/obez grupta -0,118 (p=0,470) olarak hesaplanmıştır.

3.2.2. VKİ Üçlü Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Normal kilolu grup, preobez grup ve obez gruplarına göre katılımcılara ait yaş, gremlin-1, BMP-4, FSH, LH, estradiol, LH/FSH parametrelerine ait veriler tablo 16'de verilmiştir. Analiz sonuçlarına göre gruplar arasında herhangi bir parametre açısından anlamlı fark tespit edilememiştir.

Tablo 16. VKİ Üçlü Gruplara Göre Verilerin Dağılımı

	Normal Kilolu (n=39)	Preobez (n=23)	Obez (n=18)	p değeri*
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
Yaş (yıl)	26 (18-38)	27 (19-39)	31 (18-40)	0,405
Gremlin-1 (ng/mL)	0,09 (0,04-0,38)	0,17 (0,05-0,4)	0,12 (0,03-0,29)	0,102
BMP-4 (pg/mL)	26,23 (18,84-34,56)	26,27 (21,28-32,9)	25,74 (19,57-37,39)	0,535
FSH (mIU/mL)	6,01 (2,13-18,19)	5,06 (1,71-8,77)	4,57 (2,25-12,66)	0,095
LH (mIU/mL)	5,91 (1,13-70)	6,21 (0,26-13,3)	3,54 (0,95-14,37)	0,544
E2 (pg/mL)	50,21 (22,04-634,71)	45,31(18,7-350,4)	43,92 (18,11-239,41)	0,382
LH/FSH Oranı	1,08 (0,28-8,22)	1,04(0,15-3,56)	0,83 (0,22-3,67)	0,863

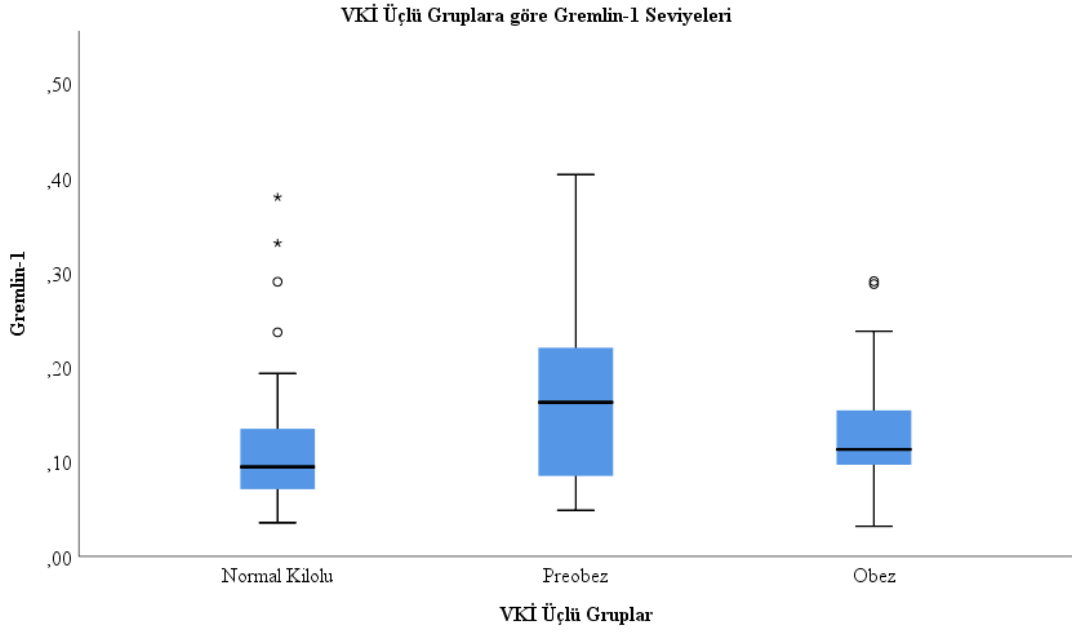
BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Luteinleştirici Hormon;

VKİ: Vücut Kütle İndeksi

(n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

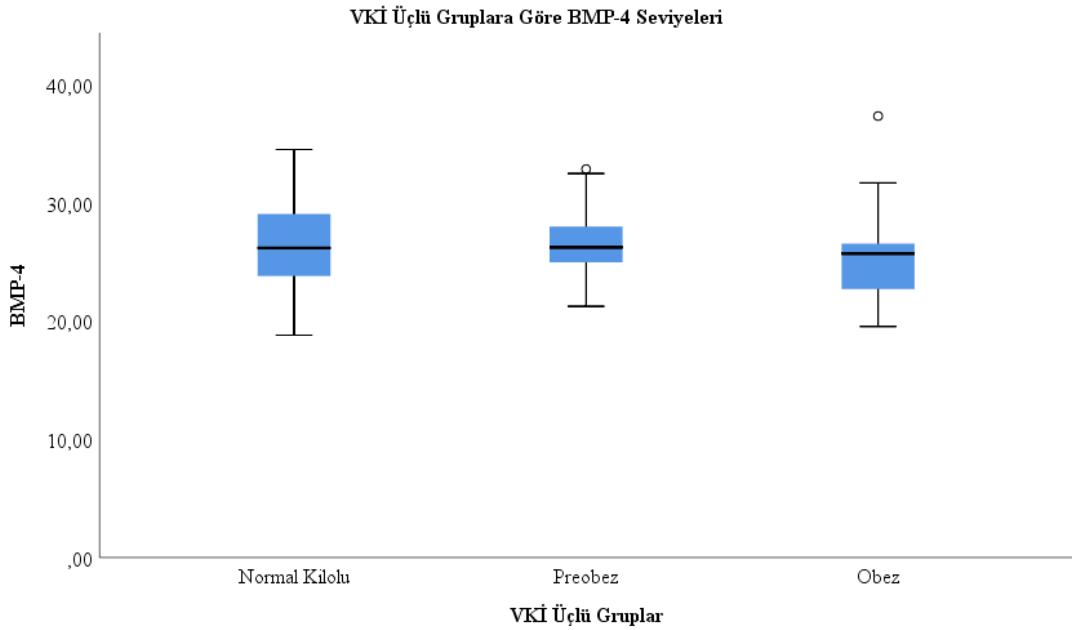
*: Kruskal Wallis testi kullanılarak elde edilmiştir.

Gremlin-1 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış olup en yüksek ortanca gremlin-1 düzeyi preobez grupta en düşük gremlin-1 düzeyi ise normal kilolu grupta tespit edilmiştir (Şekil 27).



Şekil 27. VKİ Üçlü Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

BMP-4 seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunamamış olup en yüksek ortanca BMP-4 düzeyi preobez grupta en düşük BMP-4 düzeyi ise obez grupta tespit edilmiştir. (Şekil 28).



Şekil 28. VKİ Üçlü Gruplarda BMP-4 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda VKİ üçlü gruplarda gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup hiçbir grupta anlamlı bir ilişki tespit

edilememiştir. Korelasyon katsayıları normal kilolu grupta $-0,046$ ($p=0,783$), preobez grupta $-0,351$ ($p=0,109$) ve obez grupta $0,001$ ($p=0,997$) olarak hesaplanmıştır.

3.2.3. VKİ Dörtlü Gruplarda Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Normal Kilolu PCOS grubu, Preobez/Obez PCOS grubu, Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol grubu, Preobez/Obez Sağlıklı Kontrol grubuna ait katılımcıların yaş, gremlin-1, BMP-4, FSH, LH, estradiol, LH/FSH parametrelerine ait veriler tablo 17’de verilmiştir. Buna göre yaş ve BMP-4 düzeylerinin gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği diğer parametrelerin ise benzer olduğu tespit edilmiştir.



Tablo 17. VKİ Dörtlü Gruplara Göre Verilerin Dağılımı

	Normal Kilolu PCOS (n=20)	Preobez/Obez PCOS (n=20)	Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol (n=19)	Preobez/Obez Sağlıklı Kontrol (n=21)	p değeri*	p değeri**
	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	23 (18-37)	25 (18-34)	30 (20-38)	31 (20-40)	<0,001	-
Gremlin-1 (ng/mL)	0,09 (0,04-0,38)	0,14 (0,03-0,40)	0,11 (0,05-0,33)	0,12 (0,05-0,32)	0,057	0,121
BMP-4 (pg/mL)	24,60 (18,84-34,56)	26,29 (20,72-37,39)	28,55 (23,16-33,80)	25,51 (19,57-32,90)	0,022	0,013
FSH (mIU/mL)	5,32 (2,26-10,04)	4,84 (1,71-8,77)	6,38 (2,13-18,19)	4,96 (1,77-12,66)	0,126	0,252
LH (mIU/mL)	6,04 (1,78-31,48)	7,57 (0,26-14,37)	5,03 (1,13-70,00)	3,45 (0,95-13,30)	0,128	0,416
Estradiol (pg/mL)	44,18 (26,85-272,03)	34,82 (18,70-239,41)	56,1 (22,04-634,71)	50,82 (18,11-350,40)	0,193	0,368
TESTOSTERON (ng/dL)	27,57 ± 6,68	28,72 ± 10,40	-	-	0,737	-
DHEAS (mcg/dL)	250,00 ± 111,97	182,91 ± 68,02	-	-	0,081	-
17-OH PROGESTERON (ng/mL)	0,98 (0,65-3,00)	0,96 (0,41-2,48)	-	-	0,396	-
LH/FSH	1,12 (0,47-8,22)	1,42 (0,15-3,67)	0,90 (0,28-3,85)	0,82 (0,22-3,56)	0,219	0,583

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Lüteinleştirici Hormon.

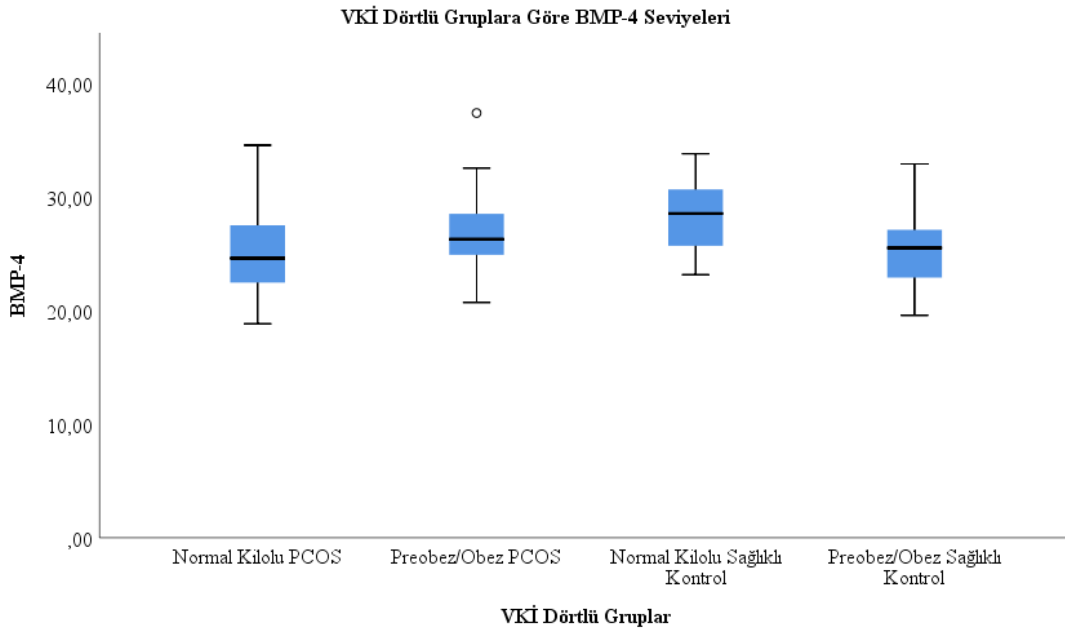
VKİ: Vücut Kütle İndeksi; (n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

*: Verilerin dağılımına ve grup sayılarına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak elde edilmiştir.

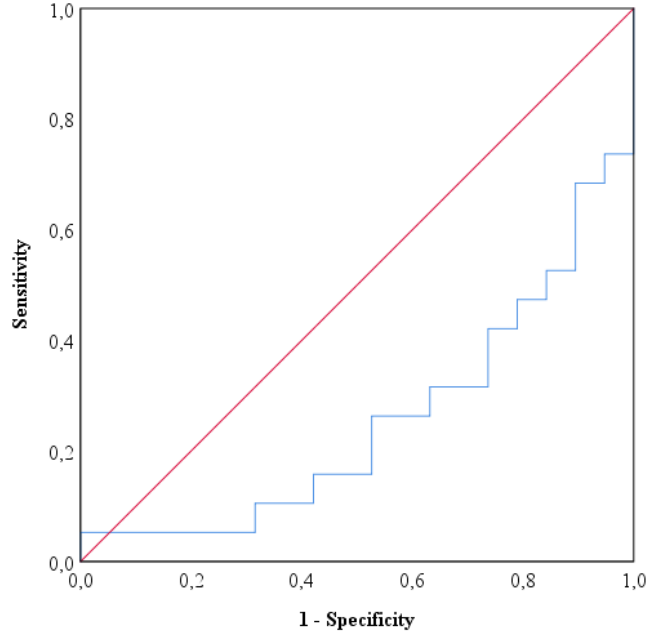
** : Yaşa göre düzeltilmiştir.

Çalışmamızda yaş ile gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiş, anlamlı farkın hangi gruplarda olduğunun tespitinin yapılması için *post hoc* bonferroni düzeltmeli Independent Samples Kruskal Wallis testi uygulanmıştır. Test sonucunda Normal Kilolu PCOS grubu ile Preobez/Obez Sağlıklı Kontrol grubu arasında ($p=0,001$) ve Normal Kilolu PCOS grubu ile Normal Kilolu Kontrol grubu arasında ($p=0,003$) anlamlı fark tespit edilmiştir.

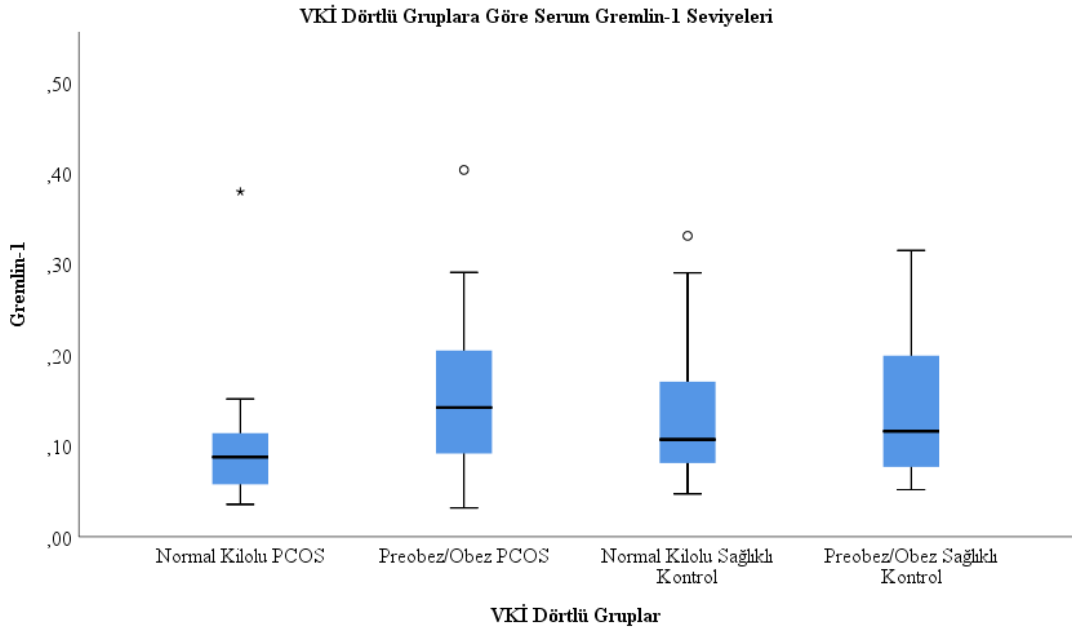
BMP-4 seviyeleri gruplar arasında anlamlı farklı olduğu tespit edilmiş olup bu anlamlı farkın hangi gruplar arasında olduğunun tespiti için *post hoc* Bonferroni düzeltmeli Independent Samples Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. Test sonucunda Normal Kilolu PCOS grubu ile Normal Kilolu Kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,033$), veriler yaşa göre düzeltildiğinde yine bu gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,014$) (Şekil 29). BMP-4 için PCOS'taki tanı performansının değerlendirilmesi adına ROC curve analizi yapıldı. BMP-4 $\leq 26,09$ kesme değeri için sensitivitesi %68,4, spesifitesi %73,7 olup eğri altında kalan alanı 0,745 ($p=0,010$) olarak hesaplandı (Şekil 30). Gremlin-1 seviyeleri ise gruplar arasında benzerdi (Şekil 31).



Şekil 29. VKİ Dörtlü Gruplara Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği



Şekil 30. BMP-4 ROC Eğrisi Grafiği



Şekil 31. VKİ Dörtlü Gruplara Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Her dört grupta gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup yapılmış olup hiçbir grupta anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

Korelasyon kat sayıları Normal Kilolu PCOS grubunda -0,133 (p=0,589), Preobez/Obez PCOS grubunda -0,065 (p=0,786), Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol grubunda -0,267 (p=0,270) ve Preobez/Obez Sağlıklı Kontrol grubunda -0,206 (p=0,384) olarak hesaplanmıştır.

3.2.4. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Katılımcılar LH/FSH oranı 1 eşik değerine göre LH/FSH<1 ve LH/FSH≥1 olmak üzere dikotomize edildi. Katılımcılara ait yaş, VKİ, gremlin-1, BMP-4, estradiol, testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron parametrelerine ait veriler tablo 18’de verilmiştir. Buna göre katılımcıların yaş ve estradiol parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi.

Tablo 18. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı

	LH/FSH<1,0 (n=37)	LH/FSH≥1,0 (n=43)	p değeri*	p değeri***
	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS		
Yaş (yıl)	29±6	26±6	0,018	-
VKİ kg/m ²	25 (19-42)	24 (18-40)	0,289	0,661
Gremlin-1 (ng/mL)	0,12 (0,03-0,40)	0,10 (0,04-0,38)	0,694	0,189
BMP-4 (pg/mL)	25,86±3,60	26,87±3,83	0,233	0,971
Estradiol (pg/mL)	41,43 (18,11-111,98)	63,31 (26,85-634,71)	<0,001	0,019
Testosteron**	25,31 (11,92-41,33)	31,12 (9,38-46,83)	0,264	0,503
DHEAS (mcg/dL)**	245,00 (99,70-485,00)	217,00 (63,00-374,00)	0,815	0,354
17-OH Progesteron (ng/mL)**	0,91 (0,41-2,48)	0,99 (0,41-3,00)	0,640	0,629

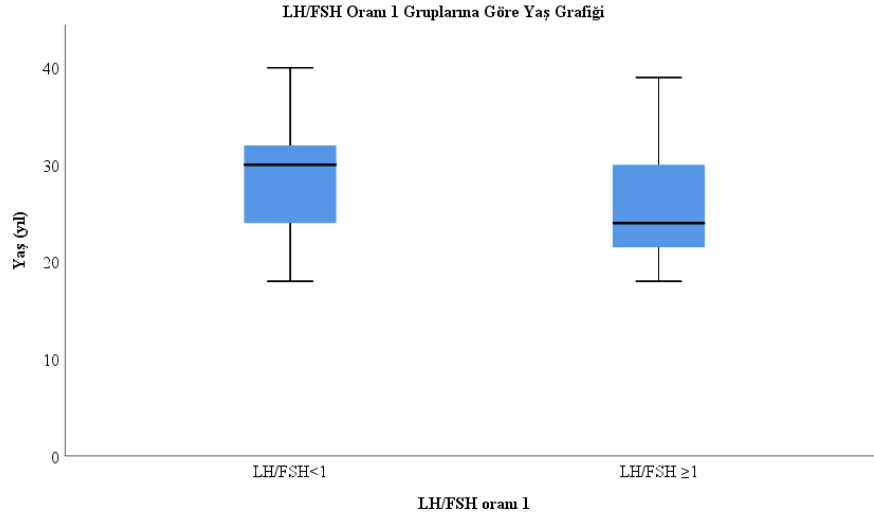
BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Lüteinleştirici Hormon.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi; (n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma
*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

** : Sadece PCOS hastalarının değerleri ile analiz yapılmıştır.

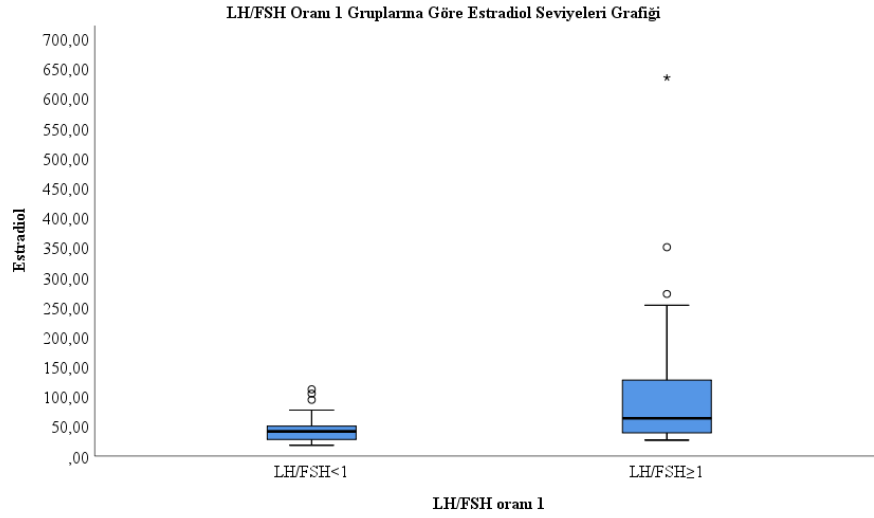
***: Yaşa göre düzeltilmiştir.

Gruplar incelendiğinde LH/FSH<1 grubunun yaş ortalaması 29 yıl olup LH/FSH≥1 grubunun yaş ortalamasına göre anlamlı olarak daha yüksek idi (Şekil 32).



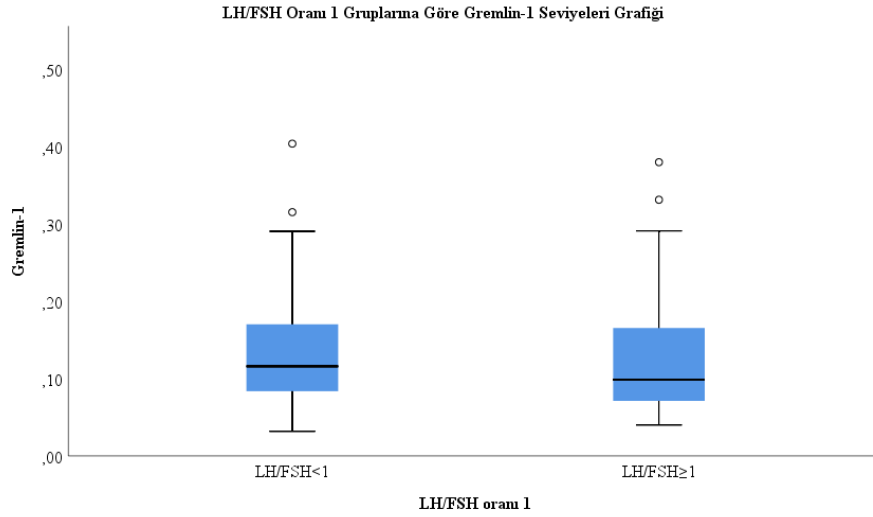
Şekil 32. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Yaş Grafiği

Estradiol düzeyleri LH/FSH<1 grubunda ortalama 41,43 pg/mL olup LH/FSH≥1 grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bulunmuştur (Şekil 33).



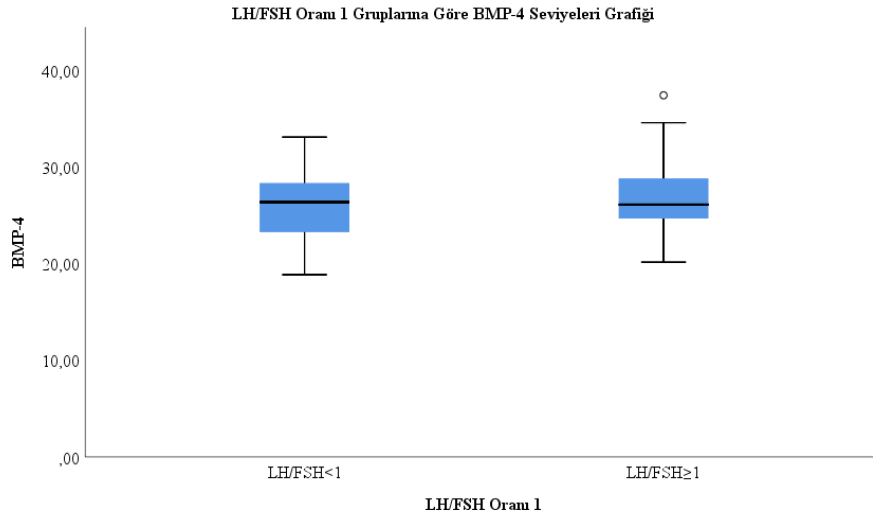
Şekil 33. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri LH/FSH oranı 1 grupları arasında benzer idi ($p=0,694$) (Şekil 34).



Şekil 34. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda BMP-4 seviyeleri açısından LH/FSH oranı 1 grupları arasında anlamlı olarak fark bulunamamıştır ($p=0,233$) (Şekil 35).



Şekil 35. LH/FSH Oranı 1 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda LH/FSH oranı 1 gruplarında gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup hiçbir grupta anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Korelasyon katsayıları LH/FSH <1 grubunda 0,680 ($p=0,691$) ve LH/FSH ≥1 grubunda -0,250 ($p=0,786$) olarak hesaplanmıştır.

3.2.5. LH/FSH Oranı 2 Grubuna Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Katılımcılar LH/FSH oranı 2 eşik değerine göre LH/FSH<2 ve LH/FSH≥2 olmak üzere dikotomize edildi. Katılımcılara ait yaş, VKİ, gremlin-1, BMP-4, estradiol, testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron parametrelerine ait veriler tablo 19’da verilmiştir. Buna göre katılımcıların estradiol ve DHEAS parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi.

Tablo 19. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı

	LH/FSH<2,0 (n=59)	LH/FSH≥2,0 (n=21)	p değeri*
	Medyan (min-max)	Medyan (min-max)	
Yaş (yıl)	28 (18-40)	24 (18-37)	0,183
VKİ kg/m ²	24 (18-42)	26 (18-36)	0,822
Gremlin-1 (ng/mL)	0,10 (0,03-0,40)	0,11 (0,04-0,38)	0,427
BMP-4 (pg/mL)	26,03 (18,84-33,80)	26,24 (20,72-37,39)	0,315
Estradiol (pg/mL)	44,77 (18,11-634,71)	95,35 (27,84-350,40)	<0,001
Testosteron (ng/dL)**	25,63 (11,92-41,33)	31,57 (9,38-46,83)	0,533
DHEAS (mcg/dL)**	246,00 (76,00-485,00)	158,00 (63,00-217,00)	0,040
17-OH Progesteron (ng/mL)**	0,94 (0,41-2,51)	1,36 (0,41-3,00)	0,537

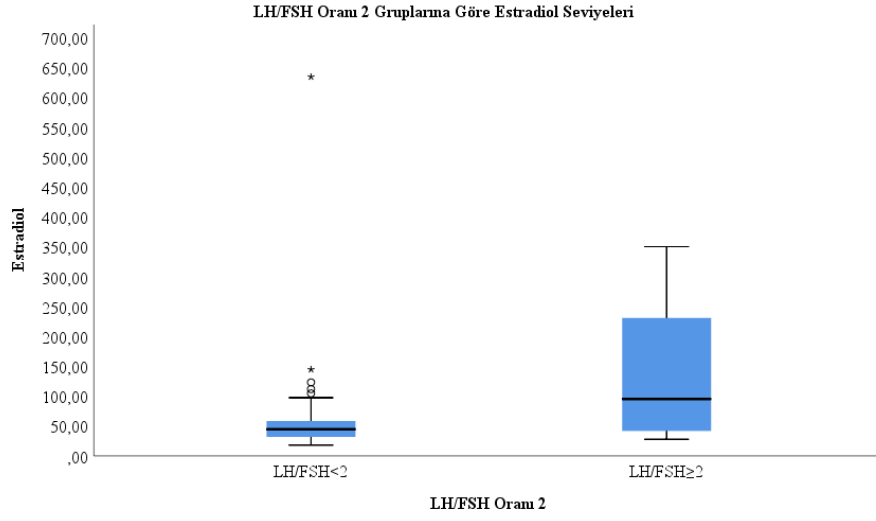
BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimülant Hormon; LH: Luteinleştirici Hormon.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi; (n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

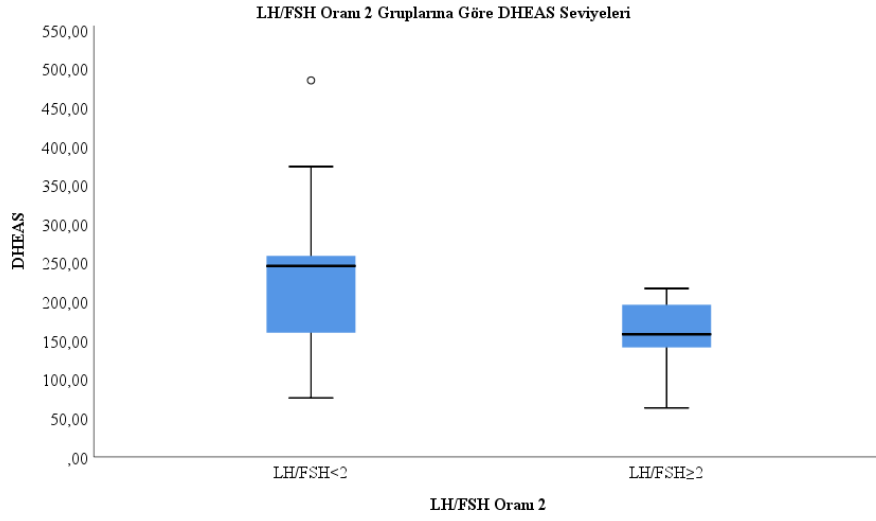
** : Sadece PCOS hastalarının değerleri ile analiz yapılmıştır.

Gruplar incelendiğinde LH/FSH≥2 grubunda ortalama estradiol düzeyi 95,35 pg/mL olup anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001) (Şekil 36).



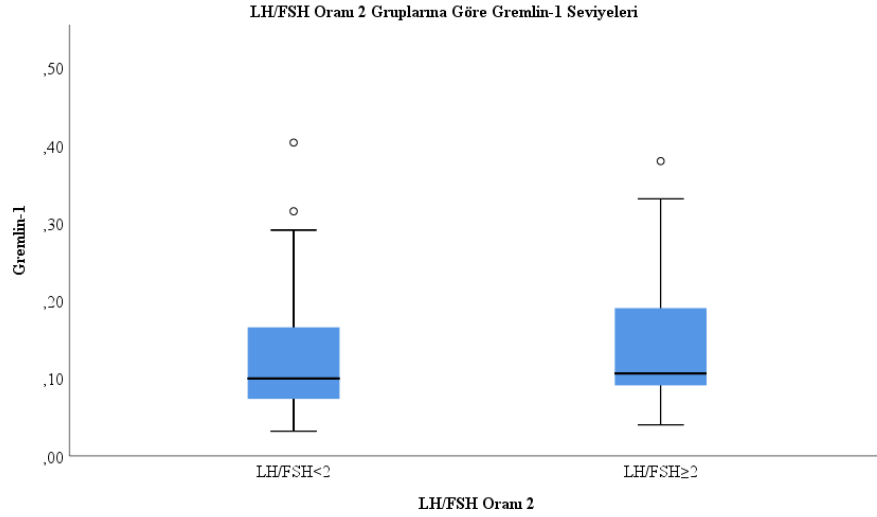
Şekil 36. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği

DHEAS seviyesi LH/FSH<2 grubunda 246 mcg/dL olup anlamlı düzeyde daha düşüktü ($p=0,04$) (Şekil 37).



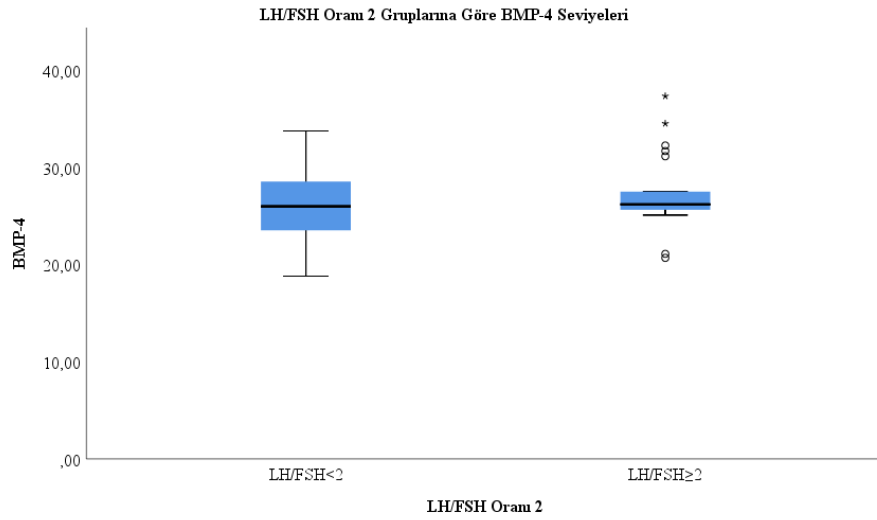
Şekil 37. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre DHEAS Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri LH/FSH oranı 2 gruplarında benzerdi ($p=0,427$) (Şekil 38).



Şekil 38. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda BMP-4 seviyeleri ile gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,315$) (Şekil 39).



Şekil 39. LH/FSH Oranı 2 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği

3.2.6. LH/FSH Oranı 2,5 Grubuna Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Katılımcılar LH/FSH oranı 2,5 eşik değerine göre LH/FSH<2,5 ve LH/FSH≥2,5 olmak üzere dikotomize edildi. Katılımcılara ait yaş, VKİ, gremlin-1, BMP-4, estradiol, testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron parametrelerine ait veriler tablo 20’de verilmiştir. Buna göre katılımcıların estradiol ve DHEAS parametreleri gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi.

Tablo 20. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Verilerin Dağılımı

	LH/FSH<2,5 (n=68)	LH/FSH≥2,5 (n=12)	p değeri*
	Median (min-max); Ortalama±SS	Median (min-max); Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	28 (18-40)	24 (20-33)	0,073
VKİ kg/m ²	25 (18-42)	27 (18-31)	0,941
Gremlin-1 (ng/mL)	0,11 (0,03-0,40)	0,10 (0,04-0,38)	0,859
BMP-4 (pg/mL)	26,32±3,71	26,86±4,03	0,646
Estradiol (pg/mL)	45,04 (18,11-634,71)	118,24 (36,42-350,40)	<0,001
Testosteron**	26,13 (11,92-41,33)	30,77 (9,38-46,83)	0,764
DHEAS (mcg/dL)**	245,00 (76,00-485,00)	150,00 (63,00-196,00)	0,03
17-OH Progesteron (ng/mL)**	0,91 (0,41-2,51)	1,50 (0,41-3,41)	0,208

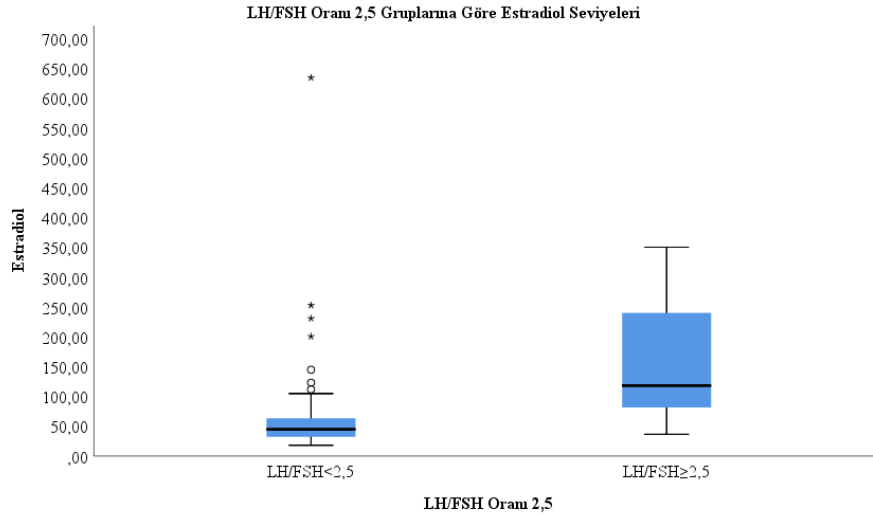
BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimülan Hormon; LH: Lüteinleştirici Hormon.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi; (n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

*: Verilerin dağılımına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi kullanılarak elde edilmiştir.

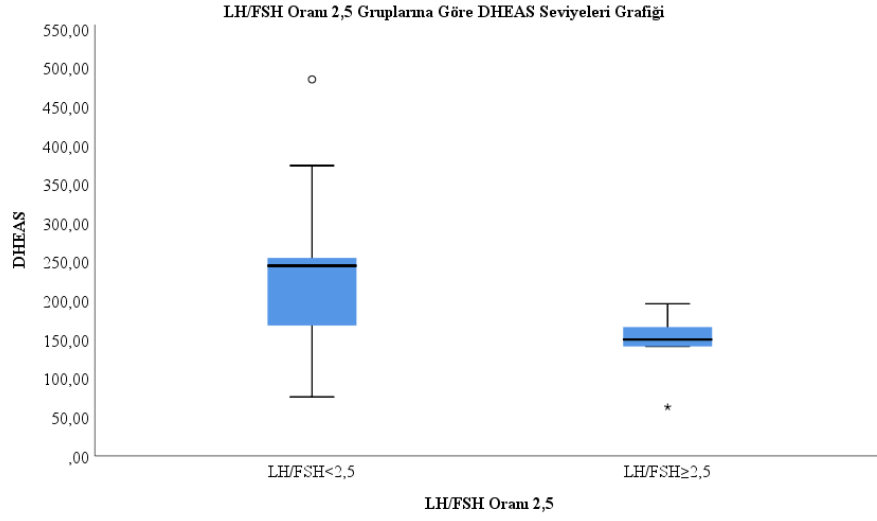
** : Sadece PCOS hastalarının değerleri ile analiz yapılmıştır.

Gruplar incelendiğinde LH/FSH≥2,5 grubunda ortalama estradiol düzeyi 118,24 pg/mL olup anlamlı düzeyde daha yüksekti (p<0,001) (Şekil 40).



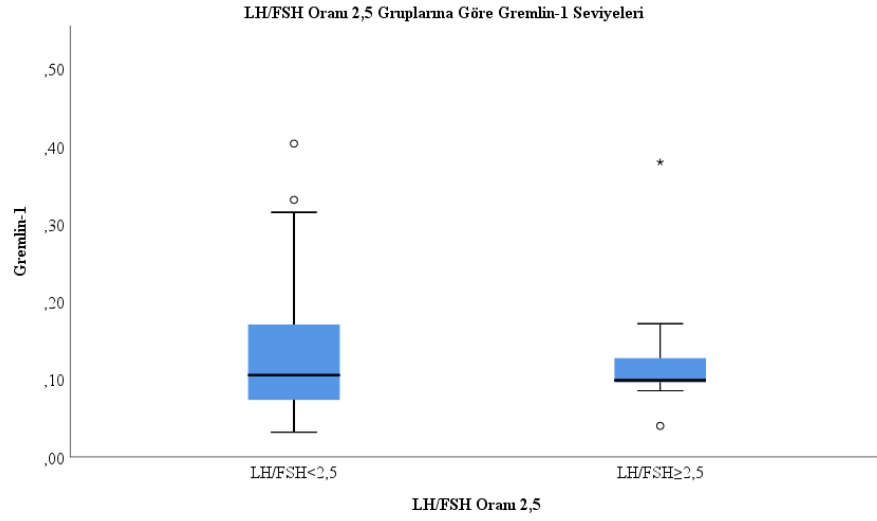
Şekil 40. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Estradiol Seviyeleri Grafiği

DHEAS seviyesi LH/FSH<2,5 grubunda 245 mcg/dL olup anlamlı düzeyde daha düşüktü (p=0,03) (Şekil 41).



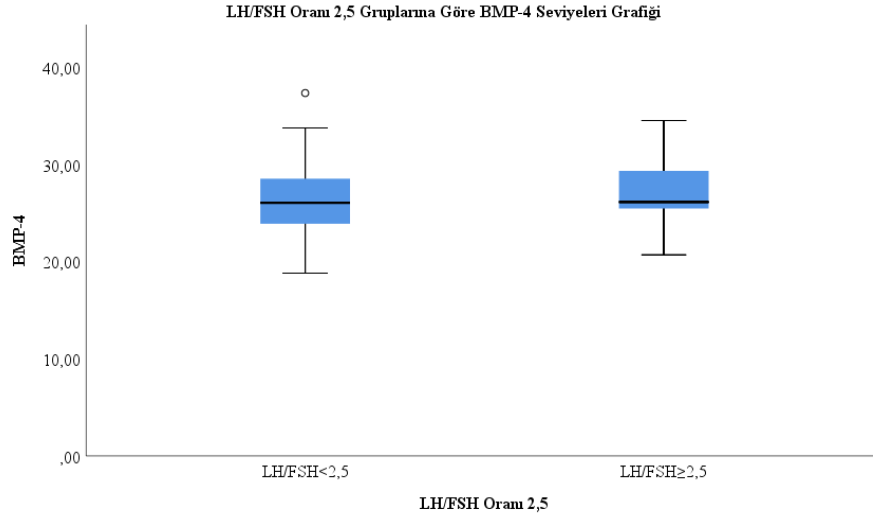
Şekil 41. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre DHEAS Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri LH/FSH oranı 2,5 gruplarında benzerdi ($p=0,859$) (Şekil 42).



Şekil 42. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda BMP-4 seviyeleri ile gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,646$) (Şekil 43).



Şekil 43. LH/FSH Oranı 2,5 Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda LH/FSH oranı 2,5 gruplarında gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup hiçbir grupta anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Korelasyon katsayıları LH/FSH < 2,5 grubunda -0,064 ($p=0,607$) ve LH/FSH \geq 2,5 grubunda -0,427 ($p=0,190$) olarak hesaplanmıştır.

3.2.7. PCOS Fenotiplerine Göre Biyokimyasal Analiz Sonuçları

Fenotip A, fenotip B, fenotip C ve fenotip D gruplarına ayrılan katılımcılara ait yaş, VKİ, gremlin-1, BMP-4, FSH, LH, estradiol, testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron, LH/FSH oranı parametrelerine ait veriler tablo 21’de verilmiştir. Buna göre sadece yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi; ancak *post-hoc* Bonferroni düzeltmesi sonrası bu fark anlamlılığını kaybetmiştir.

Tablo 21. Fenotip gruplarına Göre Verilerin Dağılımı

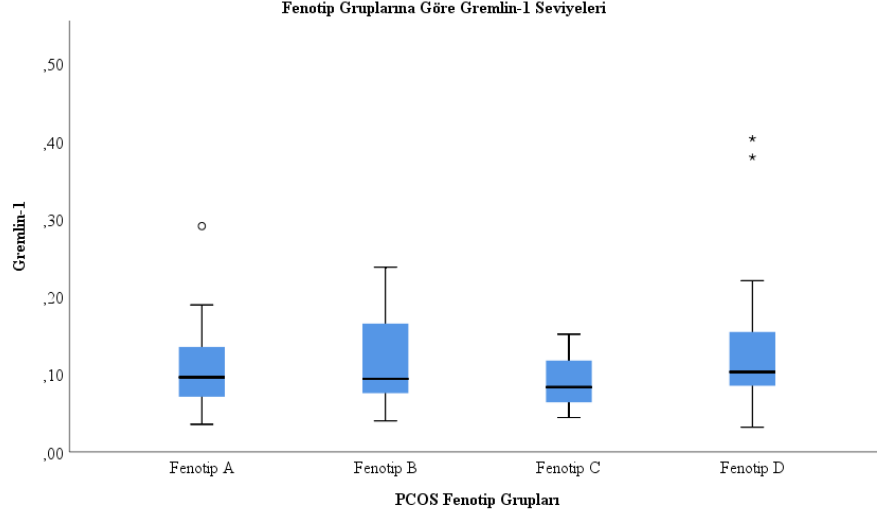
	Fenotip A (n=10)	Fenotip B (n=9)	Fenotip C (n=3)	Fenotip D (n=18)	p değeri
	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	Medyan (min-max); Ortalama±SS	
Yaş (yıl)	23 (20-27)	21 (18-33)	24 (23-26)	27 (19-37)	0,042
VKİ kg/m ²	24 (20-40)	24 (19-36)	22 (20-26)	26 (18-42)	0,572
Gremlin-1 (ng/mL)	0,10 (0,04-0,29)	0,09 (0,04-0,24)	0,08 (0,04-0,15)	0,11 (0,03-0,40)	0,788
BMP-4 (pg/mL)	26,29 (18,84-28,02)	25,83 (19,04-37,39)	21,67 (20,15-29,27)	26,16 (20,72-34,56)	0,703
FSH (mIU/mL)	5,76 ± 1,61	4,31 ± 1,61	7,18 ± 0,76	5,46 ± 2,12	0,114
LH (mIU/mL)	8,05 (1,78-14,37)	5,87 (0,26-10,91)	6,16 (4,19-8,57)	7,09 (2,56-31,48)	0,541
E2 (pg/mL)	48,12 (18,70-111,98)	33,94 (24,86-139,70)	36,69 (30,27-42,43)	47,76 (23,39-272,03)	0,405
TESTOSTERON (ng/dL)	30,77 (22,34-37,49)	24,21 (17,27-35,60)	27,04 (25,31-31,12)	25,63 (9,38-46,83)	0,811
DHEAS (mcg/dL)	249 (196-267)	232 (104-485)	253 (245-261)	158 (63,00-374,00)	0,052
17-OH PROGESTERON (ng/mL)	1,47 (0,65-2,51)	0,89 (0,47-3,00)	1,59 (0,70-2,48)	0,97 (0,41-1,50)	0,406
LH/FSH	1,30 (0,47-3,32)	1,35 (0,15-3,90)	0,96 (0,59-1,08)	1,42 (0,40-8,22)	0,6

BMP-4: Kemik Morfogenetik Protein-4; DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat; 17-OH Progesteron: 17-Hidroksi Progesteron; FSH: Folikül Stimulan Hormon; LH: Lüteinleştirici Hormon.

VKİ: Vücut Kütle İndeksi; (n= katılımcı sayısı); min: minimum; max: maksimum; SS: standart sapma

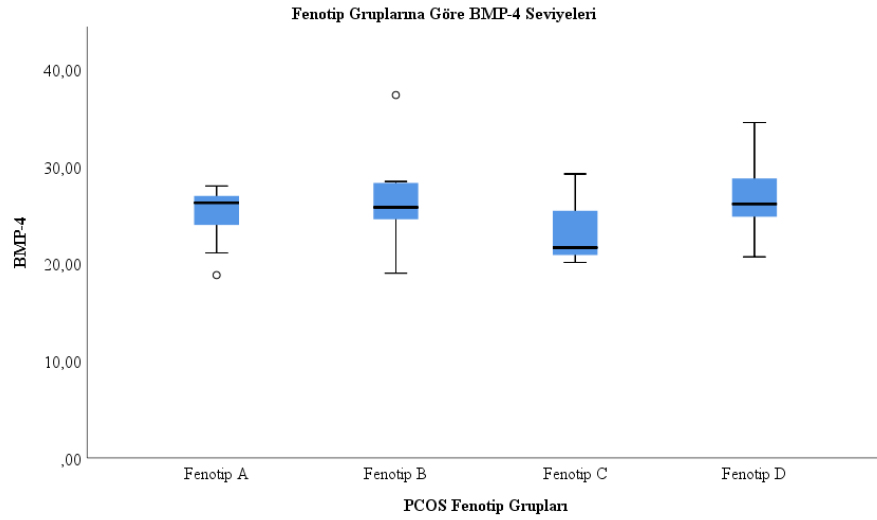
*: Verilerin dağılımına ve grup sayılarına göre Independents Samples t-test ya da Mann Whitney-U testi ve Kruskal Wallis testleri kullanılarak elde edilmiştir.

Çalışmamızda gremlin-1 seviyeleri fenotip gruplarında benzerdi ($p=0,788$) (Şekil 44).



Şekil 44. Fenotip Gruplarına Göre Gremlin-1 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda BMP-4 seviyeleri ile gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0,703$) (Şekil 45).



Şekil 45. Fenotip Gruplarına Göre BMP-4 Seviyeleri Grafiği

Çalışmamızda fenotip gruplarında gremlin-1 ve BMP-4 arasındaki ilişki, korelasyon analizi ile değerlendirilmiş olup hiçbir grupta anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Korelasyon katsayıları fenotip A grubunda $-0,259$ ($p=0,500$), fenotip B

grubunda 0,133 ($p=0,732$), fenotip C grubunda -0,500 ($p=0,667$) ve fenotip D grubunda 0,125 ($p=0,622$) olarak hesaplanmıştır.



4. TARTIŞMA

PCOS üreme çağındaki kadınlarda görülen metabolik ve reproduktif bozukluk olarak tanımlanan bir halk sağlığı sorunudur (H. Teede vd., 2018). PCOS'un patofizyolojisi ve etiyolojisi günümüzde hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu bağlamda araştırmalar sürmektedir. Gerçekleştirilen çalışmalarda BMP-4, BMP-7 ve gremlin-1 düzeylerinin PCOS hastalığı ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (Abdelkarim vd., 2023; Koroglu vd., 2019; Salih & Al-Dujaili, 2024). Ancak birbiriyle yakından ilişkili olan BMP-4 ve antagonisti gremlin-1'in PCOS'lularda beraber çalışıldığı herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle her iki parametrenin beraber değerlendirilerek PCOS patogenezindeki rollerinin daha iyi anlaşılmasına aracılık etmesi amacıyla bu çalışmayı planladık.

Gremlin-1, BMP antagonistleri olarak ifade edilen DAN proteinleri ailesine mensup bir protein olarak bilinmekte olup literatürde PCOS hastalarında seviyelerinin arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır (Abdelkarim vd., 2023; Koroglu vd., 2019; Salih & Al-Dujaili, 2024). Çalışmamızda PCOS'lu hastalardaki serum gremlin-1 düzeyinin sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığını tespit ettik. Gremlin-1'in PCOS hastalığındaki değişiminin incelendiği çalışmalardan biri olan Koroglu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum gremlin-1 seviyeleri, PCOS'lu hastalarda daha yüksek tespit edilmiştir (Koroglu vd., 2019). Bir diğer çalışma Abdelkarim ve arkadaşları tarafından yapılmış olup hem serum hem de foliküler gremlin-1 düzeyleri PCOS'lu hastalarda daha yüksek bulunmuştur (Abdelkarim vd., 2023). Son olarak Salih ve Al-Dujaili tarafından yapılan çalışmada da PCOS'lu hastalarda serum gremlin-1 düzeylerinde anlamlı yükseklik saptandığı bildirilmiştir (Salih & Al-Dujaili, 2024). Gremlin-1 ile ilgili elde ettiğimiz verilerin mevcut çalışmalarla uyumlu olmadığı görülmüştür. Koroglu ve arkadaşlarının çalışmasında her ne kadar istatistiksel anlamlılık düzeyine çıkmasa da PCOS'lu hastaların çoğunun kontrol grubuna göre daha yüksek VKİ'ye sahip olduğu raporlanmıştır (Koroglu vd., 2019). Salih ve Al-Dujaili'nin yaptığı çalışmada PCOS'lu hastaların tamamının aşırı kilolu ya da obez oldukları görüldü. Sağlıklı kontrol grubunda VKİ ile ilişkili herhangi bir veri paylaşılmamıştı (Salih & Al-Dujaili, 2024). Abdelkarim ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise her ne kadar PCOS'lu hastalarda gremlin-1 düzeylerinde

anlamli yükseklik olduğu ifade edilse de çalışmada ilgili veriye ulaşilamadı. Ayrıca bu çalışmada PCOS grubundaki hastaların VKİ düzeyleri anlamli yükseklik gösteriyordu (Abdelkarim vd., 2023). Çalışmamız ile uyumsuzluğun nedeninin gruplardaki VKİ dağılımının olabileceğini düşünmekteyiz. PCOS ve sağlıklı kontrol grupları VKİ'ye göre eşleştirildiği için gremlin-1 sonuçlarımızın VKİ'den etkilenmediğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla nceki çalışmalardaki yüksek gremlin-1 düzeylerinin yağ dokusu kaynaklı olabileceğini düşündürmektedir. Nitekim alışmamızda hasta ve kontrol grupları VKİ'ye göre değerlendirildiğinde PCOS'tan bağımsız olarak preobez/obez grupta gremlin-1'in anlamli yükseklik göstermesi, Gremlin-1'in PCOS ile ilişkili olmadığı ancak VKİ ilişkili olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Bu sonuçlar literatürde yer alan Al-Regaiey ve arkadaşlarının tip 2 diabetes mellitus hastası 41 kadın ve 31 sağlıklı kadın kontrol grubu katılımcı ile gerçekleştirdiği çalışma sonucu ile paralellik göstermektedir (Al-Regaiey vd., 2022). Bu çalışmada serum gremlin-1 seviyesinin yağ kütlesi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir. Çalışmamızdan farklılığı katılımcıların vücut bileşimlerinin biyoelektriksel empedans analizi (BIA) gerçekleştirilmiş olmasıdır. Katılımcılar aynı VKİ değerlerine sahip olmasına karşın yüksek veya düşük yağ oranına sahip olabilirler ve bu durum yağ dokudan da sentezi olan gremlin-1 serum düzeyinde farklılıklara sebep olabilir.

TGF-β süper ailesine mensup BMP'lerin gremlin vb. proteinlerce antagonize edilebileceği, birçok dokudan sentezinin meydana geldiği, yağ dokusundaki dönüşümlerde rol oynadığı, PCOS durumunda seviyelerinin azaldığı ve BMP sinyal bozukluğu kaynaklı hastalıkların patogenezi ile ilişkilendirilebileceğine dair literatür bilgileri mevcuttur (Chen vd., 2004; Correns vd., 2021; Fullerton vd., 2018; Leonie vd., 2013; Manzari-Tavakoli vd., 2022; Oktem & Urman, 2011). Leonie ve arkadaşlarının 20 PCOS hastasında serum BMP düzeylerini incelediği çalışmada BMP-2, BMP-4 ve BMP-6'yı tespit edilemediği BMP-7 ise sadece 3 hastada tespit edilebildiği fakat standart eğrinin altında değerler olduğu; Oktem ve arkadaşlarının çalışmasında ise BMP-7 seviyelerinin PCOS'lu hastalarda kontrole kıyasla düşük bulunduğu bildirilmiştir (Leonie vd., 2013; Oktem & Urman, 2011). Bizim alışmamızda ise sadece 5 hastada düşük düzeyde BMP-7 llebildi, her iki grupta da hastaların BMP-7 değerleri llemedi. BMP-4 seviyeleri incelendiğinde Normal

Kilolu PCOS'lularda, Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol grubuna kıyasla daha düşük seviyeler tespit edildi. Elde ettiğimiz bu sonuçların Leonie ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olduğu söylenebilir (Leonie vd., 2013). Liu ve arkadaşlarının çalışmasında BMP-4 seviyelerinin dişi farelerde hiperandrojenik ortamda azaldığı bildirilmiştir (Liu vd., 2017). Çalışmamızda BMP-4 düzeylerinde anlamlı bir değişiklik tespit edilmeyişi, PCOS grubundaki katılımcılarımızın çoğunluğunu, hiperandrojenizm belirtilerinin olmadığı fenotip D ağırlıklı olmasına bağlanabilir.

PCOS'lu kadınlarda patofizyolojideki değişimler sonucunda LH seviyelerinde artma ve FSH seviyelerinde azalma olduğu bildirilmektedir (Harada, 2022). Çalışmamızda FSH düzeyleri preobez/obez grupta düşük olması, VKİ değerindeki artışla birlikte insülin direnci, androjen yüksekliği gibi faktörlere bağlı olarak FSH düzeylerinin düşmesine neden olabileceğini düşündürmektedir. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürdeki Harvey ve arkadaşlarının VKİ değerlerinin FSH üzerindeki etkisinin incelenmesi amacı ile yaptıkları retrospektif kohort çalışması sonucu ile uyumludur (Harvey vd., 2015). Katılımcılar arasında ana gruplarda LH seviyelerinde de anlamlı fark tespit edildi ve PCOS grubunda daha yüksek LH seviyeleri ölçüldü. Bulmuş ve Usta tarafından yapılan çalışmada PCOS grubu ile kontrol grubu arasında LH düzeylerinde anlamlı fark tespit edildiği ve PCOS grubunda daha yüksek LH düzeylerinin ölçüldüğü bildirilmiştir (Bulmuş & Usta, 2021). Kabil Kucur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada ise PCOS ve kontrol grubundaki hastaların biyokimyasal parametrelerinin ölçümü sonucunda PCOS grubunda LH seviyelerinde anlamlı fark tespit edildiği ve PCOS grubunda daha yüksek LH seviyelerinin ölçüldüğü bildirilmiştir (Kabil Kucur vd., 2016). Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki çalışmalarla uyumludur.

Literatürde LH/FSH oranının PCOS ile ilişkisine dair farklı sonuçlar yer almaktadır. Bazı çalışmalarda LH/FSH oranının PCOS ile ilişkisi olmadığı bildirilirken bazı çalışmalarda da LH/FSH oranının PCOS ile ilişkili olduğu, LH/FSH oranında meydana gelen artışın PCOS teşhisi alma ihtimalini artırdığı bildirilmektedir (Alnakash & Al-Tae', 2007; BÜYÜKYILMAZ vd., 2023; Le vd., 2019). LH/FSH oranı, PCOS teşhisine dair net bilgiler içermese de PCOS'lu kadınlarda meydana gelen anormal GnRH pulsasyonu, hiperandrojenizm ve SHBG seviyelerindeki artış sonucunda LH seviyelerinde yükselme, FSH seviyelerinde düşme ve LH/FSH

oranında ise artış meydana geldiği bilinmektedir (Hajam vd., 2024; Harada, 2022). Kabil Kucur ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada PCOS hastalarında daha yüksek LH/FSH oranı hesaplandığı bildirilmiştir. PCOS hastalarındaki bu artışın hiperandrojenizmin hipotalamus-hipofiz-yumurtalık aksına etkisine bağlı olabilir. PCOS durumunda hormonlarda dengesizlikler meydana gelmektedir. Foliküldeki granüloza hücreler tarafından salgılanan estradiol, pozitif geri bildirimle LH salınımını uyarabilir. PCOS'da görülen ve normalden daha küçük olan foliküller tarafından anormal miktarda estradiol üretilmesi sonucunda FSH seviyelerinin inhibisyonu meydana gelmektedir (Hashemi vd., 2016). LH/FSH oranı için literatürde kullanılan 1, 2 ve 2,5 olmak üzere 3 farklı kesme değeri kullanılmaktadır. Çalışmamızda bu kesme değerlerinden yüksek LH/FSH 2 ve LH/FSH 2,5 gruplarında estradiol seviyelerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca LH/FSH oranı ile estradiol düzeyleri arasında PCOS grubunda daha yüksek olmak üzere, pozitif yönde bir ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuçlar yüksek estradiol seviyelerinden artan antral folikül sayısının sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), böbrek üstü bezlerinde salgılanan bir steroid hormondur. DHEAS, vücutta diğer hormonların üretiminde ve düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. PCOS hastalarında incelediğimiz DHEAS seviyelerinin, yüksek LH/FSH 2 ve LH/FSH 2,5 gruplarında daha düşük olduğunu tespit ettik. Buna göre hiperandrojenizmin neden olduğu LH/FSH oranındaki artışla DHEAS-estradiol dönüşümünün artmış olması muhtemeldir.

Bazı gruplarımızda yaş açısından anlamlı fark mevcuttu. Bu durum çalışmamızın bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Örnekleme büyüklüğümüz her ne kadar referans çalışmalarla uyumlu seçilmiş olsa da hastanemize başvuruda bulunan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan katılımcılarda yaş değişkeni gruplara göre benzer olarak dağıtılamamıştır. Bu kısıtlılığın giderilmesi adına çalışmamızda ileri istatistiksel analizlerle yaşa göre düzeltmeler yapılması bu kısıtlılığımızın üstesinden gelmemizi sağlamıştır.

PCOS hastaları, Rotterdam kriterlerine göre gruplandırılarak fenotiplere ayrılmıştır. Fenotip A'ya sahip bireylerde hiperandrojenizm, ovulator disfonksiyon ve PCOM gözükmemektedir. Fenotip B'ye sahip bireylerde hiperandrojenizm ve ovulator disfonksiyon mevcuttur. Fenotip C'ye sahip bireylerde hiperandrojenizm ve PCOM

gözükmektedir. Fenotip D'ye sahip bireylerde ise ovulator disfonksiyon ve PCOM mevcuttur ve bu profil nonhiperandrojenik profil olarak da bilinmektedir (Islam vd., 2022). PCOS grubundaki katılımcılar fenotiplerine göre istatistik aşamasında ayırdıklarından kaynaklı grup sayıları orantılı dağıtılamamış olup hiperandrojenizm belirtisi göstermeyen fenotip D profiline sahip katılımcı sayısı diğer gruplardaki katılımcılara oranla daha yüksektir. PCOS ve semptomlarının şiddeti hiperandrojenizm varlığında arttığına dair birçok kanıt literatürde mevcuttur. Fenotip D'nin gruplarımızdaki dağılımındaki baskınlık başka bir kısıtlılık olarak göz önünde bulundurulabilir. Gremlin-1 seviyelerinin literatürdeki çalışmalardan farklı olmasının başka bir nedeni de bu olabilir (Abdelkarim vd., 2023; Koroglu vd., 2019; Lizneva, Suturina, vd., 2016).

Çalışmamızın dizaynı gereği katılımcıların rutin laboratuvar testleri arşivlenmiştir. Bu nedenle tüm katılımcıların serbest testosteron, total testosteron, DHEAS, 17-OH Progesteron, glukoz metabolizmasına dair biyokimyasal parametreler, AMH ve SHBG düzeyleri gibi testleri temin edilememiştir. Bu durumun hastaları metabolik diğer açılardan değerlendirmemizi engellemesi de çalışmanın başka bir kısıtlılığı olarak kabul edilebilir. Ayrıca katılımcıların vücut yağ yüzdesi parametrelerini değerlendirebileceğimiz antropometrik ölçümler, kaliper ölçümleri gibi ölçümler yapılamamıştır. Bu da yağ dokudan da sentezi olan BMP-4 ve gremlin-1 seviyelerinin değerlendirilmesinde eksikliğe neden olmuş olabilir. Aynı şekilde foliküler gremlin-1 seviyelerinin ölçülemediği olması katılımcılardan elde edilen dolaşımdaki serum gremlin-1 seviyelerinin hangi dokuya ait olduğu belirtmesinde yetersizliğe neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda sadece 5 hastanın BMP-7 düzeyleri kantite edilebilmiş, diğer tüm örneklerde ölçüm limitinin altında değerler elde edilmiştir. Özellikle PCOS hastalarında BMP-7 seviyelerinin tespitinin yapılamadığı başka bir çalışma daha literatürde mevcuttur. Bu çalışmada da BMP-7 değerlerinin tespit edilememesinin sebebinin serum örneklerinin dondurulup çözülmesi kaynaklı immünoreaktivitenin korunamamış olabileceği, kitlerin yeterince hassas ölçüm aralığına sahip olmayabileceği şeklinde yorumlanmıştır (Leonie vd., 2013). Katılımcılara ait BMP-7 seviyelerinin tespit edilemediği olması çalışmaya başlamadan önceki hipotezimizi tam olarak değerlendirmemizin önüne geçmiştir.

BMP-4 ve BMP-7'nin antagonisti sadece gremlin değildir. Follistatin, chordin, noggin, DAN proteinleri de BMP-4 ve BMP-7'nin ortak antagonistleri olarak bilinmektedir (Krause vd., 2011; Liu vd., 2017). BMP-4 ile gremlin-1 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamamızın sebeplerinden birisi de BMP'lerin birden fazla antagonistlerinin olması olabilir.



5. SONUÇ

Çalışmamızın sonucunda BMP-7 seviyeleri tespit edilememiş olup, gremlin-1 ile BMP-4 arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. LH ve LH/FSH oranı PCOS grubunda yüksek olarak tespit edilmiştir. Preobez/obez grupta gremlin-1 yüksek, FSH ise düşük olarak bulunmuştur. BMP-4 düzeyleri ise Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol grubunda Normal Kilolu PCOS grubuna göre yüksek olduğu görülmüştür. Estradiol düzeyinin LH/FSH<1 grubunda düşük olduğu görülmüştür. DHEAS düzeyleri LH/FSH≥2 ve LH/FSH≥2,5 grubunda düşük bulunurken, estradiol düzeyleri yüksek olarak ölçülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda gremlin-1 seviyelerinin PCOS hastalarında değişmediği, gremlin-1'in PCOS'tan bağımsız sadece obezite durumunda düzeyinin arttığı, BMP-4 seviyeleri ise Normal Kilolu PCOS grubunda, Normal Kilolu Sağlıklı Kontrol grubuna göre düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürdeki bu konudaki diğer çalışmaların farklı bir açıdan tekrar değerlendirmesini teşvik ederek literatüre önemli bir katkı sağlamıştır.

5.1. Öneriler

Çalışmalarda örneklem büyüklüğü genel olarak düşüktür, daha büyük örneklemelerde ve daha detaylı laboratuvar test panelleri ile çalışılabilir. Serum düzeyleri incelenen gremlin-1 ve BMP-4'ün dokuda da bakılması çalışmanın perspektifini genişletebilir. Ek olarak gremlin-2, AMH ve diğer BMP antagonistlerinin de değerlendirilmesi patofizyolojinin anlaşılmasına önemli katkı sağlayacaktır. Ayrıca sinyalizasyon mekanizmasındaki bozuklukların değerlendirilebilmesi için bu proteinlere ait reseptörlerinin değerlendirilmesi yararlı olacaktır. PCOS'lu bireyler genetik faktörlere bağlı olarak farklı düzey ve şiddette semptomlar yaşayabilmektedirler çalışmalarda genetik faktörlerin de araştırılması çalışmaların ve tedavilerin bireyselleştirilmesi bakımından yol gösterici olacaktır. Elde ettiğimiz sonuçlar ile literatüre farklı bir bakış açısı kazandırılmıştır. PCOS çok faktörlü bir bozukluk olup ileride planlanacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

- Abbott, D. H., Greinwald, E. P., & Levine, J. E. (2022). Developmental origins of polycystic ovary syndrome: Everything starts in utero. *Çinde Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 23-38). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00009-2>
- Abdelkarim, A. M., Rezk, A. Y., Nosair, N. A. E. A., Ellakany, M. F., & Fathy, A. M. (2023). Gremlin-1 level in polycystic ovary syndrome and its clinical correlations; A case control study. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 73(4), S109-S113. <https://doi.org/10.47391/JPMA.EGY-S4-23>
- Abir, R., Ben-Haroush, A., Melamed, N., Felz, C., Krissi, H., & Fisch, B. (2008). Expression of bone morphogenetic proteins 4 and 7 and their receptors IA, IB, and II in human ovaries from fetuses and adults. *Fertility and Sterility*, 89(5 SUPPL.), 1430-1440. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.04.064>
- Adams, J., Dwpolson, D., & Franks, S. (1986). Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *British Medical Journal (Clinical research ed.)*, 293(6543), 355-359. <https://doi.org/10.1136/bmj.293.6543.355>
- Al Wattar, B. H., Fisher, M., Bevington, L., Talaulikar, V., Davies, M., Conway, G., & Yasmin, E. (2021). Clinical Practice Guidelines on the Diagnosis and Management of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Quality Assessment Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 106(8), 2436-2446. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab232>
- Alataş, E., Kılıç, D., & Güler, T. (2019). 2018 Uluslararası kanıta dayalı polikistik over sendromu değerlendirme ve yönetim rehberi doğrultusunda tanıdaki 'yeniler' ve 'yineler'. *Pamukkale Medical Journal*, 595-602. <https://doi.org/10.31362/patd.563485>
- Alnakash, A. H., & Al-Tae', N. K. (2007). Polycystic ovarian syndrome: the correlation between the LH/FSH ratio and disease manifestations. *Middle East Fertility Society Journal*, 12(1), 35.
- Al-Regaiey, K. A., Habib, S. S., Alshamasi, A. R., Alnuwaybit, A. F., Alwhaibi, B. A., Alsulais, N. M., Alothman, A. I., Alomar, F. M., & Iqbal, M. (2022). Relationship of Plasma Gremlin 1 Levels with Body Adiposity and Glycemic Control in Saudi Female Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 3429-3436. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S372146>

- Armeni, E., & Lambrinoudaki, I. (2022). Long-term health in women of age more than 40 years with polycystic ovary syndrome. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 245-285). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00003-1>
- Aversa, A., La Vignera, S., Rago, R., Gambineri, A., Nappi, R. E., Calogero, A. E., & Ferlin, A. (2020). Fundamental concepts and novel aspects of polycystic ovarian syndrome: Expert consensus resolutions. İçinde *Frontiers in Endocrinology* (C. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00516>
- Azziz, R. (2021). How polycystic ovary syndrome came into its own. İçinde *F and S Science* (C. 2, Sayı 1, ss. 2-10). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.xfss.2020.12.007>
- Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: Trying to understand PCOS and its endocrinology. İçinde *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (C. 18, Sayı 5 SPEC. ISS., ss. 685-706). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2004.05.004>
- Bambhroliya, Z., Sandrugu, J., Lowe, M., Okunlola, O., Raza, S., Osasan, S., Sethia, S., Batool, T., & Hamid, P. (2022). *Diabetes, Polycystic Ovarian Syndrome, Obstructive Sleep Apnea, and Obesity: A Systematic Review and Important Emerging Themes*. <https://doi.org/10.7759/cureus.26325>
- Bianchi, V. E., Bresciani, E., Meanti, R., Rizzi, L., Omeljaniuk, R. J., & Torsello, A. (2021). The role of androgens in women's health and wellbeing. *Pharmacological Research*, 171, 1043-6618. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105758>
- Biver, E., Hardouin, P., & Caverzasio, J. (2013). The "bone morphogenic proteins" pathways in bone and joint diseases: Translational perspectives from physiopathology to therapeutic targets. İçinde *Cytokine and Growth Factor Reviews* (C. 24, Sayı 1, ss. 69-81). <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2012.06.003>
- Bulius, G., & Kretschmar, C. (1897). *Bulius, G., & Kretschmar, C. (1897). Angiodystrophia ovarii. F. Enke.*
- Bulmuş, Ö., & Usta, A. (2021). PKOS Hastalarında Yüksek Kan Basıncı Sıklığı ve Bunun Klinik ve Laboratuvar Parametrelerle İlişkisi. *Balıkesir Health Sciences Journal*, 10(2), 173-179. <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.962549>
- Bulun, S., & Adashi, E. (2007). The Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis. In HM. Kronenberg, S. Melmed, KS. Polonsky, & PR.

- Larsen (Eds.), Elsevier Health Sciences. İçinde *Williams Textbook of Endocrinology* (ss. 587-663).
- Burghen, G. A., Givens, J. R., & Kitabchi, A. E. (1980). Correlation of Hyperandrogenism with Hyperinsulinism in Poly cystic Ovarian Disease*. İçinde *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (C. 50, Sayı 1). <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/50/1/113/2679498>
- BÜYÜKYILMAZ, G., KOCA, S. B., TOKSOY ADIGÜZEL, K., BOYRAZ, M., & GURBUZ, F. (2023). The Role of the AMH, SHBG and LH/FSH Ratio in the Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescent. *Turkish Journal of Pediatric Disease*, 1-7. <https://doi.org/10.12956/tchd.1347807>
- Carmina, E. (2022). Cardiometabolic risk in women with PCOS. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 217-224). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00016-X>
- Chang, H.-M., Zhu, Y.-M., & Leung, P. C. K. (2019). Cell-Cell Interactions in Ovarian Follicles: Role of TGF- β Superfamily Members. İçinde *The Ovary* (ss. 107-125). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813209-8.00007-8>
- Chang, S., & Dunaif, A. (2021). Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: Which Criteria to Use and When? İçinde *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (C. 50, Sayı 1, ss. 11-23). W.B. Saunders. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>
- Chappell, N., & Schutt, A. (2018). Hyperandrogenemia. İçinde *Encyclopedia of Reproduction* (ss. 70-76). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64518-X>
- Chen, D., Zhao, M., & Mundy, G. R. (2004). Bone morphogenetic proteins. *Growth Factors*, 22(4), 233-241. <https://doi.org/10.1080/08977190412331279890>
- Chereau, A. (1844). *Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries*. <https://wellcomecollection.org/works/rdbh532x>
- Chin, D., Boyle, G. M., Parsons, P. G., & Coman, W. B. (2004). What is transforming growth factor-beta (TGF- β)? İçinde *British Journal of Plastic Surgery* (C. 57, Sayı 3, ss. 215-221). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2003.12.012>
- Church, R. H., Krishnakumar, A., Urbanek, A., Geschwindner, S., Meneely, J., Bianchi, A., Basta, B., Monaghan, S., Elliot, C., Mstedt, M. S. O., Ferguson, N., Martin, F., & Brazil, D. P. (2015). Gremlin1 preferentially

- binds to bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) and BMP-4 over BMP-7. *Biochemical Journal*, 466, 55-68. <https://doi.org/10.1042/BJ20140771>
- Correns, A., Zimmermann, L. M. A., Baldock, C., & Sengle, G. (2021). BMP antagonists in tissue development and disease. İçinde *Matrix Biology Plus* (C. 11). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2021.100071>
- Crisosto, N. (2022). PCOS in adolescence: Pathophysiology, diagnostic challenges, and therapeutic controversies. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 315-324). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00001-8>
- De Caestecker, M. (2004). The transforming growth factor- β superfamily of receptors. İçinde *Cytokine and Growth Factor Reviews* (C. 15, Sayı 1, ss. 1-11). Elsevier BV. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2003.10.004>
- Deischeringer, C., Bastian, M., Leitner, K., Bancher-Todesca, D., Kiss, H., Baumgartner-Parzer, S., Kautzky-Willer, A., & Harreiter, J. (2023). Gremlin-1 in pregnancy and postpartum: relation to the fatty liver index, markers of bone health, glucose metabolism and gestational diabetes mellitus status. *Acta Diabetologica*, 60(12), 1699-1707. <https://doi.org/10.1007/s00592-023-02151-7>
- Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. S. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261-271. https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_95_18
- Diamanti-Kandarakis, E., Papalou, O., & Kandarakis, E. (2022). Endocrine-disrupting chemicals and PCOS: A novel contributor in the etiology of the syndrome. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 227-244). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00015-8>
- Dong, J., & Rees, D. A. (2023). Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Medicine*, 2(1), e000548. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000548>
- Elsen, M., Raschke, S., Tennagels, N., Schwahn, U., Jelenik, T., Roden, M., Romacho, T., & Eckel, J. (2014). First published November 27. *Am J Physiol Cell Physiol*, 306, 431-440. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00290.2013.-While>
- Fahs, D., Salloum, D., Nasrallah, M., & Ghazeeri, G. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. İçinde *Diagnostics* (C. 13, Sayı 9). MDPI. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091559>

- Fox, R., Corrigan, E., Thomast, P. A., & Hull', M. G. R. (1991). The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. İçinde *Clinical Endocrinology* (C. 34).
- Fullerton, P. T., Monsivais, D., & Matzuk, M. M. (2018). Follistatin and transforming growth factor β (TGF β) family. İçinde *Encyclopedia of Reproduction* (ss. 211-221). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64644-5>
- Gambineri, A., Cecchetti, C., Altieri, P., Ribichini, D., Preiato, V. Lo, Fanelli, F., & Pagotto, U. (2022). Secondary PCOS: Well-defined causes, leading to the PCOS phenotype. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 15-22). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00008-0>
- Georgescu, C. E. (2022). Polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 187-216). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00007-9>
- Goebel, E. J., Hart, K. N., McCoy, J. C., & Thompson, T. B. (2019). Structural biology of the TGF β family. İçinde *Experimental Biology and Medicine* (C. 244, Sayı 17, ss. 1530-1546). SAGE Publications Inc. <https://doi.org/10.1177/1535370219880894>
- Hajam, Y. A., Rather, H. A., Neelam, Kumar, R., Basheer, M., & Reshi, M. S. (2024). A review on critical appraisal and pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. İçinde *Endocrine and Metabolic Science* (C. 14). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100162>
- Harada, M. (2022). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. İçinde *Reproductive Medicine and Biology* (C. 21, Sayı 1). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12487>
- Harvey, L., Yunker, A., & Thomasee, M. (2015). Interaction of Follicle Stimulating Hormone (FSH) and Body Mass Index (BMI) in a Large Cohort. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 22(6), S161-S162. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.606>
- Hashemi, A. H., Mozdarani, H., & Naghavi, A. (2016). Comparison of the Levels of LH and FSH, TSH, Prolactin, Progesterone and Estradiol Hormones between Iranian Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Women. *International Journal of Medical Research & Health Sciences*, 5, 370-375. www.ijmrhs.com
- Insler, V., & Lunenfeld, B. (1990). Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. İçinde *Gynecol. Endocrinol* (C. 4).

- Islam, H., Masud, J., Islam, Y. N., & Haque, F. K. M. (2022). An update on polycystic ovary syndrome: A review of the current state of knowledge in diagnosis, genetic etiology, and emerging treatment options. *Çinde Women's Health* (C. 18). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/17455057221117966>
- Kabil Kucur, S., Yüksel, B., Seven, A., Polat, M., Aksoy, A. N., & Keskin, N. (2016). Farklı dört Polikistik over sendromu fenotipinin klinik ve laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi*, 7(26). <https://doi.org/10.17944/mkutfd.81890>
- Katagiri, T., & Watabe, T. (2016). Bone morphogenetic proteins. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(6). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021899>
- Kim, H.-S., Neugebauer, J., Mcknite, A., Tilak, A., & Christian, J. L. (2019). *BMP7 functions predominantly as a heterodimer with BMP2 or BMP4 during mammalian embryogenesis.* <https://doi.org/10.7554/eLife.48872.001>
- Kim, K. W. (2021). Unravelling polycystic ovary syndrome and its comorbidities. *Çinde Journal of Obesity and Metabolic Syndrome* (C. 30, Sayı 3, ss. 209-221). Korean Society for the Study of Obesity. <https://doi.org/10.7570/JOMES21043>
- Kliegman, R. M., St Geme, J. W., Blum, N. J., Shan, S. S., Tasker, R. C., & Wilson, K. M. . (2020). *NELSON TEXTBOOK OF PEDIATRICS, TWENTY-FIRST EDITION* (W. H. Mason & H. A. Gans, Ed.; 21. bs, C. 2-Volume Set). Elsevier.
- Koroglu, N., Aydogan Mathyk, B., Tola, E. N., Aslan Cetin, B., Temel Yuksel, I., Dag, I., & Yetkin Yıldırım, G. (2019). Gremlin-1 and gremlin-2 levels in polycystic ovary syndrome and their clinical correlations. *Gynecological Endocrinology*, 35(7), 604-607. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1566452>
- Krause, C., Guzman, A., & Knaus, P. (2011). Noggin. *Çinde International Journal of Biochemistry and Cell Biology* (C. 43, Sayı 4, ss. 478-481). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2011.01.007>
- Kruszewska, J., Laudy-Wiaderny, H., & Kunicki, M. (2022). Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients—The Debate Is Still Open. *Çinde International Journal of Environmental Research and Public Health* (C. 19, Sayı 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042099>
- Kyrou, I., Kahal, H., Weickert, M. O., Barber, T. M., & Randeva, H. S. (2022). Obstructive sleep apnea and polycystic ovary syndrome: Clinical interactions and underlying pathophysiology. *Çinde Polycystic Ovary*

Syndrome (ss. 325-344). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-823045-9.00029-8>

Le, M. T., Le, V. N. S., Le, D. D., Nguyen, V. Q. H., Chen, C., & Cao, N. T. (2019). Exploration of the role of anti-Mullerian hormone and LH/FSH ratio in diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 90(4), 579-585. <https://doi.org/10.1111/cen.13934>

Leonie, E., Van Houten, A. F., Se Laven, J., Louwers, Y. V., Mcluskey, A., Themmen, A. P., & Visser, J. A. (2013). *Bone morphogenetic proteins and the polycystic ovary syndrome*. <http://www.ovarianresearch.com/content/6/1/32>

Liu, Y., Du, S. Y., Ding, M., Dou, X., Zhang, F. F., Wu, Z. Y., Qian, S. W., Zhang, W., Tang, Q. Q., & Xu, C. J. (2017). The BMP4-Smad signaling pathway regulates hyperandrogenism development in a female mouse model. *Journal of Biological Chemistry*, 292(28), 11740-11750. <https://doi.org/10.1074/jbc.M117.781369>

Lizneva, D., Gavrilova-Jordan, L., Walker, W., & Azziz, R. (2016). Androgen excess: Investigations and management. İçinde *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* (C. 37, ss. 98-118). Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.05.003>

Lizneva, D., Suturina, L., Walker, W., Brakta, S., Gavrilova-Jordan, L., & Azziz, R. (2016). Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. İçinde *Fertility and Sterility* (C. 106, Sayı 1, ss. 6-15). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>

Ludwig, E. (1977). Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. İçinde *British Journal of Dermatology*.

Manzari-Tavakoli, A., Babajani, A., Farjoo, M. H., Hajinasrollah, M., Bahrami, S., & Niknejad, H. (2022). The Cross-Talks Among Bone Morphogenetic Protein (BMP) Signaling and Other Prominent Pathways Involved in Neural Differentiation. İçinde *Frontiers in Molecular Neuroscience* (C. 15). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.827275>

Markantes, G. K., Tsihli, G., & Georgopoulos, N. A. (2022). Diet and exercise in the management of PCOS: Starting from the basics. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 97-115). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00010-9>

Martin, K. A., Chang, R. J., Ehrmann, D. A., Ibanez, L., Lobo, R. A., Rosenfield, R. L., Shapiro, J., Montori, V. M., & Swiglo, B. A. (2008). Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society

clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 93(4), 1105-1120. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-2437>

Mascarenhas, M., & Balen, A. H. (2022). Targeting infertility in PCOS: Unfolding “Ariadne’s thread”. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 153-165). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00011-0>

Mcarthur, J. W., Ingersoll, F. M., And, J., & Worcester, D. R. P. H. <. (1958). *THE URINARY EXCRETION OF INTERSTITIAL-r CELL AND FOLLICLE-STIMULATING + HORMONE ACTIVITY BY WOMEN v WITH DISEASES OF THE RE-PRODUCTIVE SYSTEM**.

McGLINN, J. A. (1916). The end result of resection of the ovaries for microcystic disease. *The American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children* , 73(3), 433.

Moghetti, P., & Tosi, F. (2021). Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? İçinde *Journal of Endocrinological Investigation* (C. 44, Sayı 2, ss. 233-244). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01351-0>

Neven, A. C. H., Laven, J., Teede, H. J., & Boyle, J. A. (2018). A summary on polycystic ovary syndrome: Diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Seminars in Reproductive Medicine*, 36(1), 5-12. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668085>

Nilsson, E. E., Larsen, G., & Skinner, M. K. (2014). Roles of Gremlin 1 and Gremlin 2 in regulating ovarian primordial to primary follicle transition. *Reproduction*, 147(6), 865-874. <https://doi.org/10.1530/REP-14-0005>

Oguz, S. H., Sendur, S. N., Unluturk, U., & Yildiz, B. O. (2022). Targeting metabolism in the management of PCOS: Metformin and beyond. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome: Challenging Issues in the Modern Era of Individualized Medicine* (ss. 117-133). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823045-9.00006-7>

Oktem, Ö., & Urman, B. (2011). Patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS) have decreased serum levels of theca cell derived bone morphogenetic protein-7 (BMP-7): a new hormonal marker? *Fertility and Sterility*, 40.

Poniatowski, L. A., Wojdasiewicz, P., Gasik, R., & Szukiewicz, D. (2015). Transforming growth factor beta family: Insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. İçinde *Mediators of Inflammation* (C. 2015). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2015/137823>

- Racine, C., Genêt, C., Bourgneuf, C., Dupont, C., Plisson-Petit, F., Sarry, J., Hennequet-Antier, C., Vigouroux, C., Mathieu D'Argent, E., Pierre, A., Monniaux, D., Fabre, S., & Di Clemente, N. (2021). New Anti-Müllerian Hormone Target Genes Involved in Granulosa Cell Survival in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *106*(3), E1271-E1289. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa879>
- Rosenfield, R. L., Barnes, R. B., & Ehrmann, D. A. (2015). Hyperandrogenism, Hirsutism, and Polycystic Ovary Syndrome. İçinde *Endocrinology: Adult and Pediatric* (C. 2-2, ss. 2275-2296.e6). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-18907-1.00133-5>
- Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. İçinde *International Journal of Molecular Sciences* (C. 23, Sayı 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- Salih, S. I., & Al-Dujaili, A. N. (2024). Estimation the level of Gremlin in Polycystic ovarian syndrome patients. *BIO Web of Conferences*, *108*, 04011. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410804011>
- Sanchez-Duffhues, G., Williams, E., Goumans, M. J., Heldin, C. H., & ten Dijke, P. (2020). Bone morphogenetic protein receptors: Structure, function and targeting by selective small molecule kinase inhibitors. İçinde *Bone* (C. 138). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115472>
- Santibanez, J. F., & Kocic, J. (2012). Transforming growth factor- β superfamily, implications in development and differentiation of stem cells. İçinde *Biomolecular Concepts* (C. 3, Sayı 5, ss. 429-445). De Gruyter Mouton. <https://doi.org/10.1515/bmc-2012-0015>
- Shi, J., Yoshino, O., Osuga, Y., Nishii, O., Yano, T., & Taketani, Y. (2010). Bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) increases the expression of follicle-stimulating hormone (FSH) receptor in human granulosa cells. *Fertility and Sterility*, *93*(4), 1273-1279. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.11.014>
- Shimasaki, S., Zachow, R. J., Li, D., Kim, H., Chang, R. J., & Erickson, G. F. (1999). A functional bone morphogenetic protein system in the ovary. İçinde *Cell Biology* (C. 96). www.pnas.org.
- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). İçinde *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* (C. 39, Sayı 11, ss. 2439-2473). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>

- Singh, S., Pal, N., Shubham, S., Sarma, D. K., Verma, V., Marotta, F., & Kumar, M. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. İçinde *Journal of Clinical Medicine* (C. 12, Sayı 4). MDPI. <https://doi.org/10.3390/jcm12041454>
- Skiba, M. A., Islam, R. M., Bell, R. J., & Davis, S. R. (2018). Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. İçinde *Human Reproduction Update* (C. 24, Sayı 6, ss. 694-709). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy022>
- Stein, I. F., & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 29(2), 181-191. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(15)30642-6)
- Stener-Victorin, E., Padmanabhan, V., Walters, K. A., Campbell, R. E., Benrick, A., Giacobini, P., Dumesic, D. A., & Abbott, D. H. (2020). Animal Models to Understand the Etiology and Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. İçinde *Endocrine Reviews* (C. 41, Sayı 4). Endocrine Society. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaa010>
- Swanson, M., Sauerbrei, E. E., & Cooperberg, P. L. (1981). Medical Implications of Ultrasonically Detected Polycystic Ovaries. İçinde *J Clin Ultrasound* (C. 9).
- Tait, L. (1882). The Diagnosis and Treatment of Chronic Inflammation of the Ovary. *British medical journal*, 2(1126), 161-163. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.1126.161>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., M. Redman, L., A. Boyle, J., Norman, Robert. J., Mousa, A., Joham, A. E., Arlt, W., Azziz, R., Balen, A., Bedson, L., Berry, L., Boivin, J., ... Tan, K. (2023). Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2023.07.025>
- Teede, H., Misso, M., Costello, M., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., & Norman, R. (2018). International evidencebased guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. İçinde *National Health and Medical Research Council (NHMRC) on* (C. 2).
- Teede, H., Tay, C. T., Laven, J. S. E., Dokras, A., Moran, L. J., & Piltonen, T. (2023). *Teede, Helena; Tay, Chau Thien; Laven, Joop S. E.; Dokras, Anuja; Moran, Lisa J; Piltonen, Terhi; et al. (2023). International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome 2023. Monash University. Online resource. https://doi.org/10.26180/24003834.v1. https://doi.org/10.26180/24003834.v1*

- Verlag, G. F. (1902). *Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie* (C. 31).
- Witchel, S. F., Teede, H. J., & Peña, A. S. (2020). Curtailing PCOS. İçinde *Pediatric Research* (C. 87, Sayı 2, ss. 353-361). Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0615-1>
- Wordinger, R. J., Zode, G., & Clark, A. F. (2008). Focus on Molecules: Gremlin. İçinde *Experimental Eye Research* (C. 87, Sayı 2, ss. 78-79). <https://doi.org/10.1016/j.exer.2007.11.016>
- Yang, D., Yang, X., Dai, F., Wang, Y., Yang, Y., Hu, M., & Cheng, Y. (2021). The Role of Bone Morphogenetic Protein 4 in Ovarian Function and Diseases. *Reproductive Sciences*, 28(12), 3316-3330. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00600-8/Published>
- Yildiz, B. O., Bozdag, G., Yapici, Z., Esinler, I., & Yarali, H. (2012). Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, 27(10), 3067-3073. <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>

ETİK KURUL KARARI



RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Polikistik Over Sendromu Patogenezinde Serum Gremlin-1, Kemik Morfogenetik Protein 4 ve 7 Seviyelerinin Rolü
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	544

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Dr.Öğr.Üyesi Medeni ARPA		
Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	15.02.2023	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	15.02.2023	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	Karar No: 2023/46		Tarih: 23.02.2023	
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "Oy birliği" ile karar verilmiştir.			
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI		Doç.Dr.Tahsin Gökhan TELATAR		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile İlişki		Katılım *		İmza
Doç.Dr. Tahsin Gökhan TELATAR (Başkan)	Halk Sağlığı	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 15px; width: 100%; height: 100%;"></div>
Doç.Dr. Fatma BEYAZAL ÇELİKER (Üye)	Radyoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Uğur KOSTAKOĞLU (Üye)	Enfeksiyon Has. ve Klinik Mikr.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Özlem ÇELEBİ ERDİVANLI (Üye)	Kulak-Burun-Boğaz Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr. Şenol ŞENTÜRK (Üye)	Kadın Hastalıkları ve Doğum	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zeynep GÜMRÜKÇÜ (Üye)	Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi	RTEÜ Diş Hek. Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Utku İŞİK (Üye)	Beden Eğitimi ve Spor	RTEÜ Spor Bilimleri Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Yasin YILDIZ (Üye)	Çocuk Sağlığı ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Atila TOPÇU (Üye)	Tıbbi Farmakoloji	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehtap ATAK (Üye)	Tıbbi Biyokimya	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Meltem PUŞUROĞLU (Üye)	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Turgay AYDIN (Üye)	Çocuk Sağ. ve Hast.	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Nuray DEMİRCİ GÜNGÖRDÜ (Üye)	Tıp Tarihi ve Etik	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KIVRAK (Raportör)	Biyostatistik ve Tıp Bilişimi	RTEÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

Sayfa 2