

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

18-28 YAŞ ARASI POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA KANDA İRİSİN SEVİYESİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

DR.HÜLYA TOKLUCU

TEZ DANIŞMANI: DOÇ. DR. PAŞA ULUĞ

UZMANLIK TEZİ

ERZİNCAN-2018

İÇİNDEKİLER

ONAY	v
TEŞEKKÜR.....	vi
TABLO LİSTESİ.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET	xii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANIM, TARİHÇE VE PREVELANSI	3
2.2. PKOS UN ETYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ	6
2.2.1. PKOM	7
2.2.2. Metabolik Sendrom	7
2.2.3. Gen Varyantları	7
2.2.4. İntrauterin Ortam.....	8
2.2.5. Konjenital Virilizasyon	8
2.2.6. Bozulmuş Fetal Beslenme	8
2.2.7. Postnatal Çevre.....	9
2.2.8. İnsülin Direnci	9
2.2.9. Hiperandrojenizm.....	9
2.2.10. Fonksiyonel Ovaryen Hiperandrojenizm (FOH)	10
2.2.11. Primer Fonksiyonel Ovaryen Hiperandrojenizm.....	11
2.2.12. Fonksiyonel Olarak Tipik PKOS/FOH	11
2.2.13. Fonksiyonel Olarak Atipik PKOS	11
2.2.14. FOH Mekanizmaları.....	13
2.3. DEĞERLENDİRMEYE GENEL BAKIŞ.....	17
2.4. TEMEL DEĞERLENDİRME.....	18
2.5. TEMEL TANILAYICI YAKLAŞIM	23
2.5.1. Hikaye ve Fizik Muayene.....	23
2.5.2. Hirsutizm.....	23

2.5.3. Akne	24
2.5.4. Hiperandrojenemi Testi	26
2.5.5. Testosteron Analizleri	26
2.5.6. Ultrasonografi.....	30
2.5.7. Endokrin Tarama Paneli	32
2.5.7.1. Erken Sabah 17-OHP	32
2.5.7.2. DHEA-S	33
2.5.7.3. Serum Kortizol	33
2.5.7.4. Prolaktin	33
2.5.7.5. Tiroid Fonksiyon Testleri.....	34
2.5.7.6. IGF-1	34
2.5.7.7. DAST	34
2.5.7.8. Cosyntropin ACTH Stimülasyon Testi	35
2.5.7.9. Yardımcı Testler.....	36
2.6. PKOS HASTALARININ EK DEĞERLENDİRİLMESİ	36
2.7. PKOS TEDAVİSİ	37
2.7.1. Yaşam Tarzı Değişiklikleri.....	37
2.7.2. Oral Kontraseptifler.....	39
2.7.3. Anti-Androgen Tedavi	40
2.7.4. Diğer Medikal Tedaviler	41
2.8. PKOS VE İNFERTİLİTE	41
2.8.1. Kilo Kaybı	41
2.8.2. Medikal Tedavi	42
2.8.3. Laparoskopik Cerrahi	43
2.8.4. IVF	43
2.9. İRİSİN	44
2.9.1. İrisinin Biyokimyası	44
2.9.2. İrisinin Kimyası.....	45
2.9.3. İrisinin Sentezi ve Sekresyonu	45
2.9.4. İrisinin Etki Mekanizması	46
2.9.5. İrisinin İnsülin Direncinde ve Tip 2 Diyabetes Mellitustaki Potansiyel Rolü	47
2.9.6. İrisin ve İskelet Kası	47
2.9.7. İrisin ve Adipoz Doku.....	49

2.9.8. İrisin ve Karaciğer	50
2.9.9. İrisin ve pankreasın β hücresi	51
2.9.10. İrisin ve Kalp	52
3. GEREÇ VE YÖNTEM	54
3.1. HASTA SEÇİMİ	54
4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ.....	69
7. KAYNAKLAR	70
8. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ KATILIMCI RIZA BELGESİ	94



ONAY

18-28 yaşı Polikistik Over sendromlu hastalarda kanda irisin seviyesinin değerlendirilmesi isimli çalışmamızın Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 25/04/2017 tarih ve 5 sayılı oturumunda alınan 5/06 sayılı kararı ile başvuru sonrasında tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve 24/05/2017 tarih ve 01/01 sayılı yazı ile Anabilim Dalımıza bildirilmiştir.



TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlanma olanağı bulduğum, mesleki deneyim ve bilgilerini aktararak iyi bir hekim olmam için yol gösteren klinik şefim ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Paşa ULUĞ'a;

Mesleki deneyim ve bilgilerini aktararak, her zaman ilgi ve yardımlarını gördüğüm başta Doç. Dr. Ümit ARSLAN NAYKI, Dr.Öğrt.üyesi Cenk NAYKI ve Op. Dr. Sercana ULUĞ'a;

Asistanlığım boyunca akademik açıdan her zaman beni destekleyen, iyi bir hekim olmam için yol gösteren sayın Dr.Öğrt. üyesi Mehmet KULHAN'a;

Asistanlığımda tanıdığım hayatımın her anında maddi manevi desteğini hiç çekmeyen, tezimi planlamam ve hazırlamamda büyük emekleri olan sayın Dr.Öğrt. üyesi Nur Gözde KULHAN'a;

Asistanlık eğitimimde emekleri olan Dr. Öğrt. üyesi Can TÜRKLER ve Dr. Öğrt. üyesi Tunay KİREMİTLİ' ye;

Asistanlık eğitimim boyunca çalışmaktan memnun olduğum ve tezimin toplanmasındaki emeklerinden dolayı Dr. Nesrin YILMAZ'a;

Başta kadın doğum servisi, doğumhane, poliklinikler, ameliyathane, anestezi, laboratuarda bulunan hekim, hemşire, teknisyen, sekreter ve hastane personeli arkadaşlarıma;

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, fedakarlıklarını hiç esirgemeyen maddi manevi destek olan babam Hasan SAÇLI, annem Ayşe SAÇLI ve kardeşlerim Arzu, Ömer, Ebubekir'e;

Son olarak hiçbir zaman beni yalnız bırakmayan desteğini hiç esirgemeyen sevgili eşim Ekrem TOKLUCU'ya ve bu zorlu asistanlık sürecime katlanan canım çocuklarım Yiğit Burak ve Ali Kerem'e

Teşekkür ederim...

Hülya TOKLUCU

Erzincan-2018

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PKOS da azalan klinik şiddete göre yetişkin fenotip sınıflaması.....	5
Tablo 2. Androjen fazlalığının kaynağına göre PKOS'un fonksiyonel sınıflandırılması	12
Tablo 3. Adolesanlardaki polikistik over sendromunun uluslararası tanı kriterleri.....	17
Tablo 4. Tedavide başlangıç değerlendirmesi- semptom ve bulguların PKOS'u gösterdiği adolesanlar	19
Tablo 5. Hiperandrojeniminin başlangıç değerlendirmesi.....	21
Tablo 6. Adolesanlarda hiperandrojenizminin ayırıcı tanısı.....	22
Tablo 7. Adolesanlarda akne skorelama sistemi.....	24
Tablo 8. Adolesan PKOSlarda anormal anovulasyon derecesini düşündüren anormal uterin kanama tipleri	25
Tablo 9. Androjen fazlalığı kaynağının belirlenme algoritması	29
Tablo 10. Kontraseptif ilaçlardaki progestinlerin androjenik aktivitesi	39
Tablo 11. PKOS ile ilişkili anovulatuvar infertilitede tedavide multistep yaklaşım ...	42
Tablo 12. Rotterdam 2003 PKOS tanı kriterleri	55
Tablo 13. Çalışma popülasyonlarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları	58
Tablo 14. PKOS hastalarında irisin düzeyi ve klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki	59
Tablo 15. Xue Cai ve arkadaşlarının yaptığı irisinle ilgili 2014-2016 arasında yapılan 8 çalışmanın derlemesi	66

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. PKOS patofizyolojisinin birleştirilmiş minimal modeli	10
Şekil 2. Androjen ve prevelansı ile ilişkili olarak PKOSların fonksiyonel sınıflandırılması	13
Şekil 3. Ovaryan steroid biosentez yolları	14
Şekil 4. Ferriman-Gallwey skorlaması	23
Şekil 5. 15 yaş PKOS hastasında polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü	30
Şekil 6. İrisinin Yapısı	45
Şekil 7. İrisinin sentez ve sekresyon mekanizması	46
Şekil 8. İrisinin potansiyel rolleri	47
Şekil 9. İrisinin iskelet kasındaki fizyolojik etkileri	49
Şekil 10. İrisinin glukoz / lipid metabolik bozulmalarını önleme üzerindeki etkisi..	50
Şekil 11. İrisinin, hepatositlerde glukoneogenez ve glikojenez üzerindeki temel mekanizmaları.....	51
Şekil 12. İrisin-betatrofin yolu ve insülin direncindeki olası etkileri	52
Şekil 13. PKOS ve kontrol grubundaki İrisin seviyeleri	61

KISALTMALAR

ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AMH	: Anti Müllerian Hormon
AMPK	: Adenozin Monofosfat Aktive Edici Kinaz
ANGPTL-4	: Angiopoietin Like-4
ASRM	: The American Society For Reproductive Medicine
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ATP	: AdenozinTrifosfat
AUB	: Anormal Uterine Bleeding
BAT	: Siyah Adipoz Doku
BDNF	: Brain Derived Neurotrophic Factor-Beyin Türevli Nörotrofik Faktör
BMI	: Body Mass İndex
CaMKs	: Ca (2+)/ Calmodulin-Dependent Protein Kinases
c-AMP	: Siklik AdenozinMonofosfat
CPAP	: Continuous Positive Airway Pressure
CREB	: Camp Response Elements
CRP	: C-Reaktif Protein
CYP-17	: 17 Alfa-hidroksilaz
DAST	: Deksametazon Androjen Supresyon Testi
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dehidroepiandrosteron Sülfat
DSÖ	: Dünya SağlıkÖrgütü
EGF	: Epidermal Growth Factor
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FAH	: Fonksiyonel Adrenal Hiperandrojenizm
FBG	: Fasting Blood Glucose
FGF	: Fibroblast Growth Factor
FNDC5	: Fibronectin Type III Domain Containing 5
FNIII	: Fibronektin Tip 3
FOH	: Foksiyonel Ovaryen Hiperandrojenizm

FOXO1	: Forkhead Box Protein O1
FSH	: Folikül StimulanHormon
FSTL-1	: Follistatin Like 1
GLUT 4	: Glucose Transporter Type 4
GnRH	: Gonadotropin Releasing Hormone
GnRHag	: Gonadotropin Releasing Hormon Agonisti
GSK3	: Gylcogen Synthase Kinase 3
GWAS	: Genome Wide Association Studies
G6Pase	: Glukoz 6 fosfataz
hCG	: Human Chorionic Gonadotropin
HDL	: Yüksek DansiteliLipoprotein
HBA1C	: Hemoglobin a1c
HK 2	: Hexokinase 2
HOMA-IR	: İnsülin RezistansınınHomeostatik Model Değerlendirmesi
IGF	: İnsülin Like Growth Factor
IL-15	: İnterlökin-15
KOK	: Kombine Oral Kontraseptif
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinizan Hormon
MAPK	: Mitojen Aktif Protein Kinaz
MEF2D	: Myocyte Enhancer Factor 2D
mRNA	: Messenger Ribonükleik Asit
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
NFAT	: Nuclear Factor of Activeted T-cells
NIH	: National İnstitute Of Health
OGTT	: Oral Glokuz Tolerans Testi
OK	: Oral Kontraseptif
PCOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
PCOS-A	: Polikistik Over Sendromu-Atipik
PCOS-T	: Polikistik Over Sendromu-Tipik
PEPCK	: Phospoenol Pyruvate Carboxy Kinase
PGC1 alfa	: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PI3K	: Phosphoinositide-3 Kinase

PKA	: Protein Kinaz A
PKO	: Polikistik Over
PKOM	: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPAR γ	: Peroksizom Proliferatör Aktivite Reseptör γ
PYGM	: Glycogen Phosphorylase, Muscle Associated
RIA	: Rahim İçi Araç
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TFAM	: Transcription Factor A Mitochondrial
TGF	: Transforming Growth Factor
TGF-BETA	: Transforming Growth Factor Beta
TIMP4	: Tissue Inhibitors Of Metalloproteinase 4
TNF-ALFA	: Tumor Necrosing Factor-Alfa
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T2DM	: Tip 2 Diyabetes Mellitus
UCP 1	: Uncoupling Protein 1
VEGF-beta	: Vascular Endothelial Growth Factor Beta
VKI	: Vücut Kitle İndeksi
VTE	: Venöz Tromboembolizm
WAT	: Beyaz Adipoz Doku
17-beta HSD	: 17- Beta Hidroksidehidrogenaz
5 ALFA R	: 5 Alfa Redüktaz
3-BETA HSD	: 3- Beta Hidroksidehidrogenaz
17-OHP	: 17-Hidroksiprogesteron

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS), oligo-ovulasyon veya anovulasyon, androjen fazlalığı bulguları ve çok sayıda küçük ovaryen kistlerle karakterize, sık görülen heterojen bir endokrinopatidir (1). Sıklığı National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6-10, genişletilmiş Rotterdam kriterlerine göre %15 oranındadır (2). Rotterdam 2003 kriterleri, bugün için revize edilmiş hali ile yaptığımız çalışmadaki PKOS'lu hastalara tanı koymak için kullanılmıştır (3). PKOS olan kadınlar, etkilenmemiş kadınlara kıyasla yüksek derecelerde insulin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi gösterirler. Son yıllarda etiopatogenezinde insülin direncinin rolünün ortaya konması ve obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları, obstruktif uyku apnesi, endometrium kanseri ve mood bozuklukları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisi gösterilmiştir. İrisin ise yeni tanımlanmış bir myokin olup beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya dönüştürerek termogenez, glukoz homeostazisi ve enerji metabolizmasında rol oynar. İrisin, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. İrisin hormonu, enerji harcanmasını artırıp kilo kaybına neden olduğu için metabolik hastalıkların tedavisinde umut verici olmuştur.

Biz bu çalışmamızda 18-28 yaş arası PKOS'lu olan ve olmayan gruplarda klinik, biyokimyasal, hormonal parametrelerle serum irisin düzeylerini karşılaştırdık. Her iki grupta metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun vadedeki riskleri öngörmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 18-28 yaş arası, ek sistemik hastalığı olmayan, Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan 64 hasta ve 60 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastalara pelvik ultrasonografi yapıldı. Kilo, boy, tansiyon ölçüldü. HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, açlık insulin, LH, FSH, estradiol, total testesteron, serbest testesteron, homosistein, CRP, TSH, prolaktin, açlık glukoz, DHEAS, AMH, ALT, AST, HbA1c ve irisin düzeylerine bakıldı. Hastalar Ferriman Gallwey skorlama sistemine göre hirsutizm açısından değerlendirildi. Vücut kitle indeksleri ve HOMA-IR değerleri hesaplandı.

Bulgular: PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu klinik özellikler açısından

karşılaştırıldığında her iki grup arasında yaş, boy, HDL, trigliserit, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, AMH, ALT, AST, HOMA-IR indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Kilo, vücut kitle indeksi, tansiyon, LDL, total kolesterol, total testesteron, serbest testesteron, homosistein, CRP, açlık glukoz, DHEAS, HbA1c değerleri açısından PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi ($p<0,05$). İrisin düzeyleri PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p<0,05$).

Sonuç: PKOS hasta grubunda irisin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, irisin düzeyi, BMI, açlık insülin, açlık glukoz.

ABSTRACT

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common heterogeneous endocrinopathy characterized by oligo-ovulation or anovulation, androgen excess and multiple small ovarian cysts.(1) Its frequency is %6-10 according to National Institutes of Health (NIH) and %15 according to Rotterdam criteria (2). In our study we diagnosed PCOS according to Rotterdam 2003 criteria (3). Women with PCOS show high levels of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia compared to unaffected women. It has recently been shown that insulin resistance plays a role in the etiopathogenesis of PCOS and it has also been shown lately that it is related with long term health risks such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and ischemic heart disease, obstructive sleep apnea syndrome, endometrium cancer and mood disorders. Irisin is a newly identified myokine which plays a role in thermogenesis, glucose homeostasis and energy metabolism by turning white adipose tissue to brown adipose tissue. Irisin has been shown to be associated with insulin resistance and metabolic syndrome. Irisin hormone has been promising in the treatment of metabolic diseases because it increases energy expenditure and causes weight loss.

The purpose of this study was to determine and compare the serum levels of irisin in PCOS patients and the control groups and thereas to predict their long term health risks such as the increased metabolic syndrome and cardiovascular risk.

Material and Methods: 64 patients with PCOS diagnosed according to Rotterdam 2003 criteria and 60 healthy controls who admitted to Erzincan Binali Yıldırım University Obstetrics and Gynecology out-patient clinics. Age range of both groups was 18-28 and they had no additional systemic diseases. Pelvic ultrasounds were performed during a gynecological examination. Height, weight, blood pressure were measured. Fasting glukoz, fasting insulin, total cholesterol, LDL, HDL, trigliserid, total testosterone, FSH, LH, estradiol, free testosterone, homosistein, CRP, TSH, prolactin, DHEAS, AMH, ALT, AST, HbA1c and irisin levels were measured. Patients were evaluated for hirsutism according to the Ferriman Gallwey scoring system. HOMA-IR values were calculated.

Results: When the patients with PCOS and control group were compared in terms of

clinical features, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, height, HDL, TG, fasting insulin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactin, AMH, ALT, AST, HOMA-IR index. There was statistically significant difference between two groups in term of weight, body mass index, blood pressure, LDL, total cholesterol, total testosterone, free testosterone, homocysteine, CRP, fasting glucose, DHEAS, HbA1c ($p < 0,05$). The irisin levels in the PCOS group were statistically significantly lower than the control group.

Conclusions: In our research the irisin levels in the PCOS group were statistically significantly lower than the control group.

Key Words: Polycystic over syndrome, irisin level BMI, fasting glucose, fasting insulin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınları etkileyen heterojen endokrin bir bozukluktur. Epidemiyolojik çalışmalar sıklığının doğurgan çağındaki kadınlarda biyokimyasal ve/veya klinik tanı kriterleri kullanıldığında %6.5-8, ultrasonografik görünüm esas alındığında %20 kadar olduğunu göstermişlerdir. (4-8) Tanı kriterleri karmaşık ve tartışmalı olduğundan dolayı, hastalığın yönetimi uzun dönemde yol açtığı sağlık problemlerinin takibini zorlaştırmaktadır. (4) Erken tanı koyulması ile hastalığın geç dönemde sebep olduğu infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, metabolik sendrom, Tip II diyabet, kardiyovasküler hastalıklara müdahale edilebilir.(4-9) Sendrom polikistik over morfolojisi, kronik ovulasyon bozukluğu ve androjen hormonların artışıyla karakterizedir ve başta infertilite olmak üzere insülin direnci ve tip 2 diyabet gibi hastalıklarla da doğrudan ilişkilidir. PKOS'un görülme sıklığı kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. ESHRE / ASRM (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu / Amerika Üreme Tıbbi Derneği) kriterlerine göre her 100 kadından yaklaşık 15-20'sine PKOS teşhisi konmaktadır. National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6-10, genişletilmiş Rotterdam kriterlerine göre %15 oranındadır(2). PKOS hastası kadınların %50-70'inde insülin direnci ve bu duruma bağlı olarak gelişebilen hipertansiyon, dislipidemi, glikoz intoleransı, diyabet gibi hastalıklar gelişmektedir. Hirsutizm ve menstürel siklus düzensizlikleri de yine PKOS ile birlikte görülebilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, PKOS'un kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi hastalıklarla ilişkisi de gösterilmiştir (10-13). Yine mental düzensizliklerin de (depresyon, kaygı bozukluğu, bipolar bozukluk ve tikanırcasına yeme bozukluğu) PKOS hastası kadınlarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (10-13). Polikistik over sendromu metabolik, endokrinolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler etkileri ile kompleks bir hastalıktır. Etkileri hastaların hayatı boyunca sürebilmekte ve yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Bu nedenle daha etkili tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hastanın yaşam süresini kısaltabilecek diyabet, kanser ve kardiyovasküler hastalıklardan korunması için önemlidir. İrisinin vücuttaki adipoz dokunun enerji dengesi ve homeostazisin düzenlenmesinde önemli rolü vardır. Adipoz dokunun, beyaz adipoz doku ve kahverengi adipoz doku olmak üzere iki tipi vardır. Beyaz adipoz doku, enerjinin depolandığı yer olarak

bilinirken; kahverengi adipoz doku vasküler ağıdan yoğun olup yüksek metabolik aktiviteye ve zengin mitokondri içeriğine sahiptir (14).

İrisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan termojenik bir proteindir (16). İrisin, düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruyan ve iskelet kasından salınan bir miyokin olup, kaslarda fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılan membran proteinin proteolitik ürünü olarak bilinir (17).

Yapılan ilk çalışmalarda irisin, obezite ve Tip II diyabet gibi hastalıkların tedavisi için bir alternatif olarak düşünülmüştür. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda, özel hasta gruplarında farklı egzersiz tipleri uygulandıktan sonra irisinin çelişkili sonuçlara neden olduğu gözlemlenmiştir. Bu nedenle irisinin metabolik etkileri ve obezite üzerindeki rolüne ilişkin tartışmalar hala devam etmektedir (17).

Biz bu çalışmamızda PKOS'lu olan ve olmayan kontrol grubunda serum irisin düzeylerini ölçerek irisinin diğer hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisini belirlemeyi ve serum irisin düzeylerinin PKOS'un kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem risklerini öngörmedeki değerini belirlemeyi amaçladık.

2. GENELBİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TANIM, TARİHÇE VE PREVALANSI

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda infertilitenin en sık nedenidir (18). Sıklıkla ergenlik döneminde kendini gösterir ve öncelikle ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenizm ile karakterizedir. Sendrom, klinik ve biyokimyasal olarak heterojendir. PKOS tanısı metabolik sendrom, tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma için artmış risk ile yaşam boyu etkileri mevcuttur (19-23). PKOS, hirsutizm, tedaviye dirençli akne, adet düzensizliği veya obeziteşikayetiolan herhangi bir adolesan kızda düşünülmelidir. PKOS'un nedeni bilinmemektedir. Önemli kanıtlar, hem kalıtsal hem de kalıtsal olmayan intrauterin ve ekstrauterin faktörler nedeniyle ortaya çıktığını ve bunların arasında insülin direncinin ve obezitenin yaygın olarak karşımıza çıktığını ortaya koymaktadır (24,25). Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm genellikle androjen fazlalığının temel kaynağıdır (26-28) ve sendromun başlıca özelliklerini, yani hirsutizm, anovulasyonu ve polikistik overleri açıklayabilir (26-29).

Polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (31). İlk kez 1921 yılında Fransız doktorlar Achard ve Thiers (30) sakallı bir kadında diyabet tanımlayarak hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir.

1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyon ile seyreden bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler tanımlamışlardır) (38-42). Orjinal yedi vakanın beşinde hirsutizm veya akne ve dördünde obezite vardı. Overlerin normalden büyük ve tunika tabakasının kalın olduğunu tarifledikleri bu tabloya Stein-Leventhal sendromu adını vermişlerdir. Bu hastaların over dokularının $\frac{1}{2}$ - $\frac{3}{4}$ 'ü kadarlık kısmına kama rezeksiyon yapmış ve tümünde düzenli menstruasyonun yeniden başladığını ve ikisindedey gebelik sağlandığını görmüşlerdir. Yapılan histolojik çalışmalarbu hastaların overlerinin normal overlerden iki kat daha fazla kesit alanına, %50 daha kalın ve daha fazla kollajen içeren tunika tabakasına, 5 kat daha kalın stromaya, 4 kat daha fazla sayıda hiler hücre alanına sahip olduklarını göstermiştir. Böylece hipertekozis terimi ortaya çıkmıştır. Hipertekozis,

hilar hücrelerin aşırı artışı ve aşırı artmış stroma ile karakterizedir. Mc Arthur, Ingersoll, Worcester 1958’de, tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak idrar LH düzeyinin yüksek olduğunu bulmuşlardır (31). 1980’de Yen ve arkadaşları PKO görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında anormallikler olduğunu söylemiş, serum LH/FSH oranının arttığını bildirerek PKOS’nun tanısında kullanılmasını önermiştir (32). Radyoimmunoassay tekniğinin gelişmesiyle birlikte biyokimyasal androjenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler gösterilebilmiş, ilerleyen zamanda da insülin direnci ve PKOS ilişkisi ortaya konmuş ve PKOS multisistemik metabolik, reproduktif bir sendrom olarak kabul edilmiştir (33). 1990 Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) tanı kriterleri:

a- hiperandrojenizm ve /veya hiperandrojenemi,

b-kronik anovulasyon,

c-b enzer klinik tabloya sebep olan tiroid hastalıkları, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi gibi diğer hastalıkların dışlanması olarak sıralanır(34).

NIH kriterlerine göre üç fenotip vardır:

1- hirsutizm, hiperandrojenizm ve oligoovulasyon

2- hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon

3-hirsutizm ve oligo- ovulasyon

O yıllarda Kuzey Amerika’da ultrasonografinin kullanımı yaygın olmadığı için kriterler arasında ultrasonun yeri yoktur (35).

2003 yılında Rotterdam’da, 'The American Society for Reproductive Medicine' ve “European Society of Human Reproduction and Embryology” ASRM/ESHRE tarafından PKOS tanımı yeniden düzenlenmiş ve genişletilmiştir. PKOS’un primer olarak overin disfonksiyonu olduğu, androjen fazlalığına sebep olan diğer hastalıkların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olduğu tanımlanmıştır. Bu kriterler;

a- Oligoovulasyonve/veya anovulasyon,

b- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri

c- Ultrasonografide overde PKO görünümü olması olarak belirtilmektedir (36).

Overlerin ultrasonografik olarak polikistik görünümde olması klinik bulguların

ve serum androjen seviyesinin normal olduğu durumlarda tek başına tanı için yeterli olmamaktadır. PKO, Adams ve arkadaşları tarafından ultrasonografik olarak stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü olarak tanımlanmaktadır. Bu bulguların en az bir overde görülmesi tanı için yeterli kabul edilmiştir (37).

Rotterdam konsensus kriterleri azalan klinik şiddete göre dört fenotip oluşturur (43-45).

TABLO 1: PKOS da azalan klinik şiddete göre yetişkin fenotip sınıflaması (251-255)

<u>Fenotip1 (klasik PKOS)</u>	ROTTERDAM KRİTERLERİ 2003	AES KRİTERLERİ 2006	NIH KRİTERLERİ 1992	KLASİK PKOS
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal varlığı				
Oligo-anovulasyon varlığı				
Usg de polikistik over varlığı				
<u>Fenotip 2 (hiperandrojenik anovulasyon)</u>				
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal varlığı				
Oligo-anovulasyon varlığı				
<u>Fenotip 3 (ovulatuar PKOS)</u>				
Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal varlığı				
Usg de polikistik over varlığı				
<u>Fenotip 4 (non-hiperandrojenik PKOS)</u>				
Oligo-anovulasyon varlığı				
Usg de polikistik over varlığı				

2015 yılında, uluslararası pediatri toplulukları tarafından, adolesanlarda PKOS için uygun tanı ölçütlerinin “Ulusal Sağlık Ölçütleri Enstitüleri” nin (örneğin, açıklanamayan persistan hiperandrojenik anovulasyon) yaş ve evre-uygun modifikasyonları olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (43-45).

2.2. PKOS'UN ETYOLOJİSİ VE PATOFİZYOLOJİSİ

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda anovulatuvar semptomların ve hiperandrojenizmin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (46). PKOS infertilite, metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma için yaşam boyu etkilere sahiptir (47-50). PKOS, adolesan çağda açıklanamayan, inatçı hiperandrojenik anovulatuvar semptomları olan adolesanlarda teşhis edilir. Hirsutizm, tedaviye dirençli akne, menstrüel düzensizlik veya akantozis nigrikansı olan herhangi bir adolesan kızda düşünülmeli ve obezite için değerlendirilen hastalarda özellikle bu belirtiler ve semptomlar aranmalıdır.

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşiminden kaynaklanan, genellikle ilk olarak adolesan döneminde matür gonadotropin düzeylerine ulaşıldığında ortaya çıkan bir sendrom olarak kabul edilmektedir.

Konjenital faktörler ya kalıtsal (genetik) ya da edinilmiş olabilir (örneğin, anne ilaçları ya da fetusu etkileyen beslenme bozuklukları). Doğum sonrası provokatif faktör genellikle insüline dirençtir. Bu da doğum sonrası obezite nedeniyle doğumsal olarak programlanmış ve / veya edinilmiş olabilir.

Bu paradoksun mantıklı bir açıklaması, PKOS'un doğal seleksiyon yoluyla gelişmesidir. Uzun süre açlık dönemlerinde avantajlıdır çünkü bu durum anabolizmanın ve üreme kapasitesinin artmış androjen ve insülin üretimi yoluyla korunmasına yardımcı olur. Aksine, bol miktarda beslenme ve obezite mevcut zamanlarda bu fenotip dezavantajlıdır. PKOS'un etiyolojisi hakkındaki büyük gizemlerden biri, ovaryen hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezitenin altında yatan ortak paydadır.

PKOS'un risk faktörlerinden kalıtlı olabilir olanlar; maternal PKOS, polikistik over morfolojisi (PKOM), hiperandrojenemi ve metabolik sendromdur.

Maternal PKOS adolesanlarda PKOS için bir risk faktörüdür. PKOS'lu adolesanların yaklaşık yüzde 25'i PKOS'lu bir anneye sahiptir ancak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar mevcuttur (51-53). En büyük uzun vadeli prospektif çalışma, PKOS'lu 99 hastanın kızını (Ulusal Sağlık Enstitüleri [NIH] kriterleri ile tanımlanmış) 88 kontrol hastasıyla karşılaştırmıştır (54,55). Yüksek dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyleri peripubertal olarak ortaya çıkmış ve pubertenin geç dönemlerinde daha yüksek bazal testosteron ve gonadotropin salgılatıcı hormon agonistine (GnRHag) karşı daha yüksek 17-OHP yanıtları alınmıştır.

Postmenarşal dönemde PKOS'lu hastaların kızlarının yarısı, kontrol grubundaki kızlardan daha yüksek testosteron seviyelerine sahip bulunmuştur (54,55).

2.2.1. Polikistik over morfolojisi (PKOM)

PKOM, PKOS ile değişken olarak ilişkili olan overdeki ultrasonografik polikistik değişikliklere işaret eder. Bu özellik, PKOS'ta otozomal dominant bir şekilde aktarılmaktadır (56,57). Çalışmalar, PKOM'lu bireyler arasında büyük ölçüde farklılık gösteren polikistik overlerin steroidojenik fonksiyonu hakkındaki verileri içermez. PKOM'lu görünüşe göre normal kadınların yaklaşık yarısı, PKOS için bir taşıyıcı durumu temsil ettiği düşünülen, ovaryen ve androjenik disfonksiyonun subklinik biyokimyasal kanıtlarına sahiptir (46).

2.2.2. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom (santral obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) ve onun temel patojenik bileşenleri, insülin direnci ve obezite, kalıtsal bileşenlere sahiptir (46). Defektif insülin sekresyonu PKOS'ta kalıtsaldır ve PKOS'un en yaygın alt tipi ile yakından ilişkilidir(46,59).

PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında yüksek oranda metabolik sendrom veya bileşenlerinin (yani insülin direnci ve / veya obezite) görülmesi, bu faktörlerin PKOS patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürmektedir (46,58).

2.2.3. Gen Varyantları

Devam eden araştırmalar, PKOS'un intrinsik nedeninin altında yatan spesifik genleri tanımlamayı amaçlamaktadır. Hücre büyümesinde rol oynayan genlerin düzensizliği, endometriyumdaki proto-onkogenik genlerin artması ve lökositlerde telomer kısalması raporlarda gösterilmiştir (60-65).

Birkaç önemli araştırmada, 2011 yılında etnik Han Çin popülasyonunda yapılan bir dizi çalışma ile başlayarak PKOS ile bağlantılı genleri tanımlamak için genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) kullanılmıştır (46). Bu popülasyondaki başlıca bulgular genellikle incelenen diğer popülasyonlarla uyumaktadır. Katılan yolların çeşitliliği ve ortak bir yolağın olmaması, sendromun multifaktöriyel doğasına ve heterojenliğine işaret eder.

GWAS çalışmalarının bugüne kadarki en çarpıcı bulguları arasında, birçok popülasyonda PKOS'a bağlanan oldukça anlamlı bir intronik lokus olarak DENND1A'nın (MIM * 613633) bulunması olmuştur (66-69). Bu beklenmedik lokus önemlidir, çünkü DENND1A.V2 (normal ve neoplastik gelişim izoformu 1A, varyant 2'de farklı olarak eksprese edilir) steroidogenezi uyaran ve PKOS teka hücrelerinde aşırı eksprese edilen önceden tanınmayan bir proteindir (70,71).

2.2.4. İntrauterin ortam

Fetal gelişim sırasındaki çevresel durumlar, epigenomda gen ekspresyonunun değişmesine dolayısıyla hastalığa yol açan kalıcı değişikliklerin tetiklenmesine neden olmaktadır (46). Konjenital virilizasyon ve intrauterin beslenme PKOS için risk faktörü olarak suçlanmıştır.

2.2.5. Konjenital virilizasyon

PKOS, konjenital virilize edici rahatsızlıkları olan adölesanlarda sık görülür. Bunların en sık görüleni konjenital adrenal hiperplazidir (46). Çeşitli hayvan modellerinde yapılan deneyler, konjenital androjenizasyonun PKOS özelliklerine yol açtığını göstermektedir. Rhesus maymununda gestasyonun erken dönemlerinde androjen fazlalığına maruz kalan çalışmalar özellikle bilgilendirici olmuştur (46,72,73). Bu hayvanlarda ovaryan ve adrenal hiperandrojenizm, oligomenore, polifoliküler over ve yüksek LH seviyeleri ile PKOS'un karakteristik özellikleri vardır. Ayrıca abdominal obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve dislipidemi tespit edilmiştir.

Bir sıçan modelinde yapılan çalışmalar, prenatal androjen maruziyetinin, hipotalamik progesteron reseptörlerinin östrojen ile uyarılmasını baskıladığını göstermektedir; bu etki yetişkinlikte devam eder (74). Bu gözlemler, in utero maruziyetin epigenetik programlama ve doğum sonrası gelişimi etkileme potansiyelini ortaya koymaktadır.

2.2.6. Bozulmuş fetal beslenme

Fetal yetersiz beslenmenin yetişkinlikte metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalığa yatkın olduğuna dair kanıtlar vardır. Bu ilişki bazen metabolik programlama olarak adlandırılır. Düşük doğum ağırlığının da PKOS için bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür (75). Bazı çalışmalarda, yüksek doğum ağırlığı PKOS ile

ilişkilendirilmiştir. PKOS vakalarının çoğu, normal doğum ağırlığı olan bireylerde görülür (76,77).

2.2.7. Postnatal çevre

Postnatal çevresel risk faktörleri, sekonder bir faktör olarak görülebilir ve bu da kalıtsal veya doğuştan programlanmış bir duyarlılık özelliğinin PKOS olarak ortaya çıkmasına neden olur.

2.2.8. İnsülin direnci

İnsülin direncinin tüm durumları (örn; insülin reseptör mutasyonları ve generalize lipodistrofi) PKOS ile ilişkilidir (46).

Obezite, insülin direncinin en yaygın nedenidir. İnsülin direnci, PKOS'un anovülasyonu ile yakından ilişkili olan kompensatuar hiperinsülinemiye neden olur. Buna göre PKOS'lu ovulatuar hastalar PKOS'lu anovulatuar hastalardan daha fazla insüline duyarlıdır (46,78). İnsülin seviyelerini düşüren herhangi bir tedavide olduğu gibi, PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığını arttırmak için yeterli kilo kaybının sağlanması menstrüel siklus ve ovulasyonu iyileştirir (46).

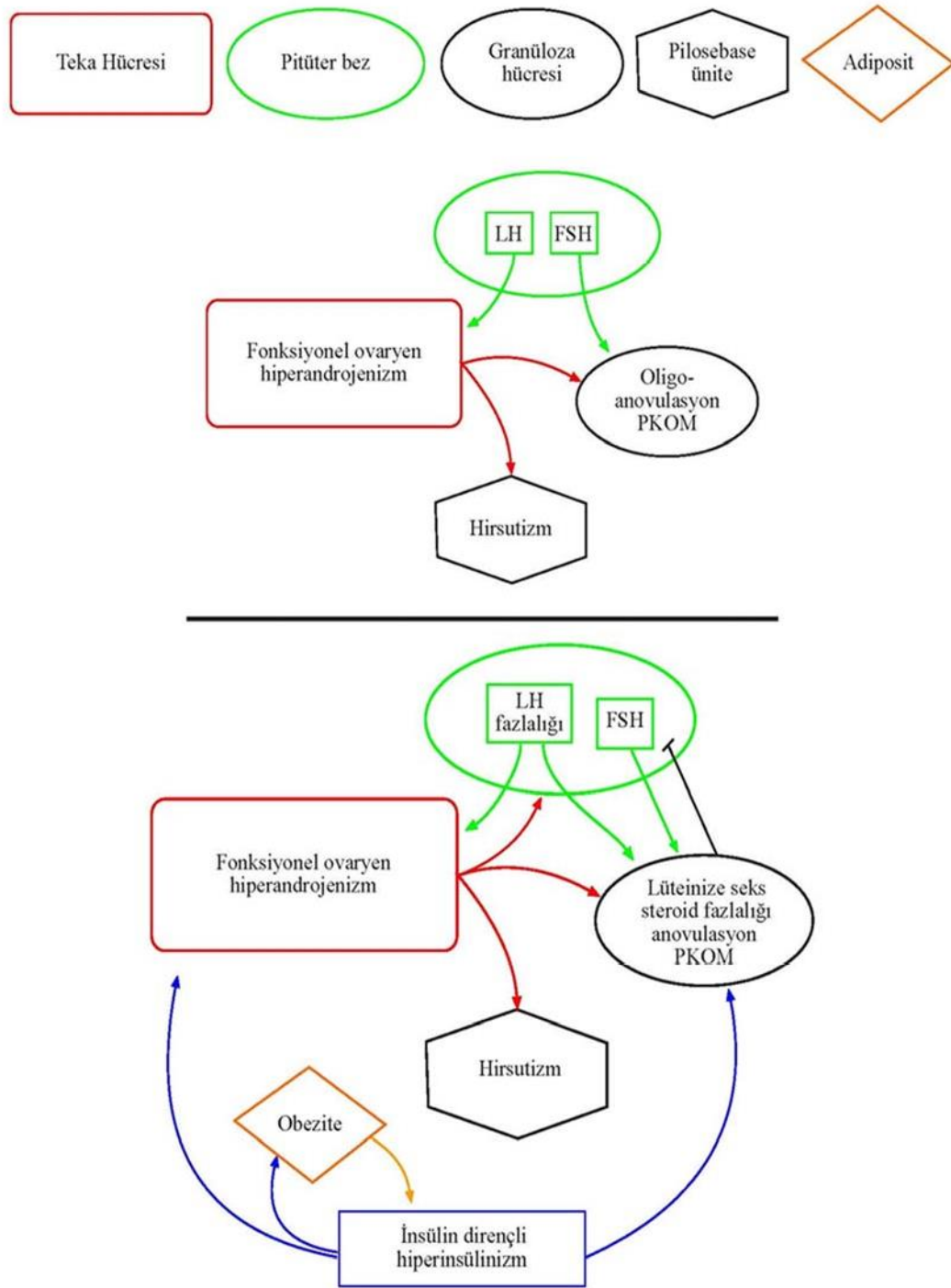
2.2.9. Hiperandrojenizm

PKOS'u olan kız kardeşlerin yaklaşık olarak yarısında yüksek serum testosteron düzeyi vardır (79). Bununla birlikte, androjen fazlalığı olan bu kız kardeşlerin sadece yarısında menstrüel düzensizlik mevcuttur, diğerleri ise asemptomatiktir.

Birinci derece erkek akrabaların da adrenal steroidlerinin ve serum lüteinize edici hormonlarının (LH) normal popülasyona göre fazla olduğu bildirilmiştir (80) KAH gibi kötü kontrollü konjenital adrenal virilize edici bozukluğu olan kızlarda, androjen fazlalığı reverzibl over hiperandrojenizmi ve PKOM'a neden olur (79).

Prematüre adrenarş PKOS gelişimi için orta derecede artmış risk (yaklaşık olarak iki kat) ortaya koymaktadır (46,75).

PKOS'lu bireylerin yaklaşık yüzde 90'ında anormal ovaryan androjenik fonksiyon vardır (46,59,81). Anormal derecede insülin direnci, obezite veya lüteinizan hormon (LH) fazlalığı vakaların yaklaşık yarısında bulunur. Bu nedenle, PKOS'taki ana sebep ovaryan hiperandrojenizmdir. İnsüline dirençli hiperinsülinizm, patofizyolojide esas olmayan ama yaygın agrevan faktördür. LH fazlalığı ve obeziteye olan eğilim altta yatan ovaryan hiperandrojenizmi ve hiperinsülinizme sekonder görünmektedir.



ŞEKİL 1: PKOS Patofizyolojisinin birleştirilmiş minimal modeli (246)

2.2.10. Fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm (FOH)

PKOS'ta vakaların büyük çoğunluğunun FOH olduğu ileri sürülmektedir. Bu PKOS'un temel klinik özellikleri olan hirsutizm, oligo-anovülasyon ve polikistik

overleri açıklayabilir. PKOS'lu çoğu bireyde, ovaryen hiperandrojenizmin nedeni intrinsik gibi görünmektedir.

Hiperinsülinizm ve obezite

PKOS olgularının yaklaşık yarısı kompensatuvar hiperinsülinemiyle birlikte insülin direncine sahiptir. İnsülin direnci seçicidir. Hiperinsülinemi overi etkiler çünkü bu doku iskelet kası ve karaciğerde insülin direncine rağmen insüline duyarlı kalır.

Overlerde hiperinsülinizm, teka hücrelerinde androjen üretimini LH'ye karşı duyarlı hale getirerek ve aynı zamanda granüloza hücrelerini luteinize ederek up regüle eder. Bu insülin etkileri, hiperandrojenizmi, polikistik over gelişimini ve anovülasyonu şiddetlendirir. İnsüline dirençli hiperinsülinemi aynı zamanda adipoziteyi de artırır.

Hiperandrojenemi, negatif feedbackle sekonder LH yükselmesine neden olur. İnsülin fazlalığı varlığında, bu LH fazlalığı over disfonksiyonunu şiddetlendirir.

2.2.11. Primer fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm

PKOS hastalarının yaklaşık olarak yüzde 90'ında, ovaryen-androjenik fonksiyon testine göre FOH vardır (46,59,81). Dolaşımdaki fazla androjen, ciltte pilosebace birimlerinde sendromun kutanöz belirtilerine yol açar, örn.hirsutizm. Aşırı intraovarian androjen, oligo-anovülasyon ve sıklıkla polikistik over morfolojisi (PKOM) olarak ortaya çıkan granüloza hücre disfonksiyonuna neden olur. PKOS, androjen fazlalığına neden olan farklı kaynakları temsil eden çeşitli fonksiyonel kategorilere ayrılabilir.

2.2.12. Fonksiyonel olarak tipik PKOS / FOH

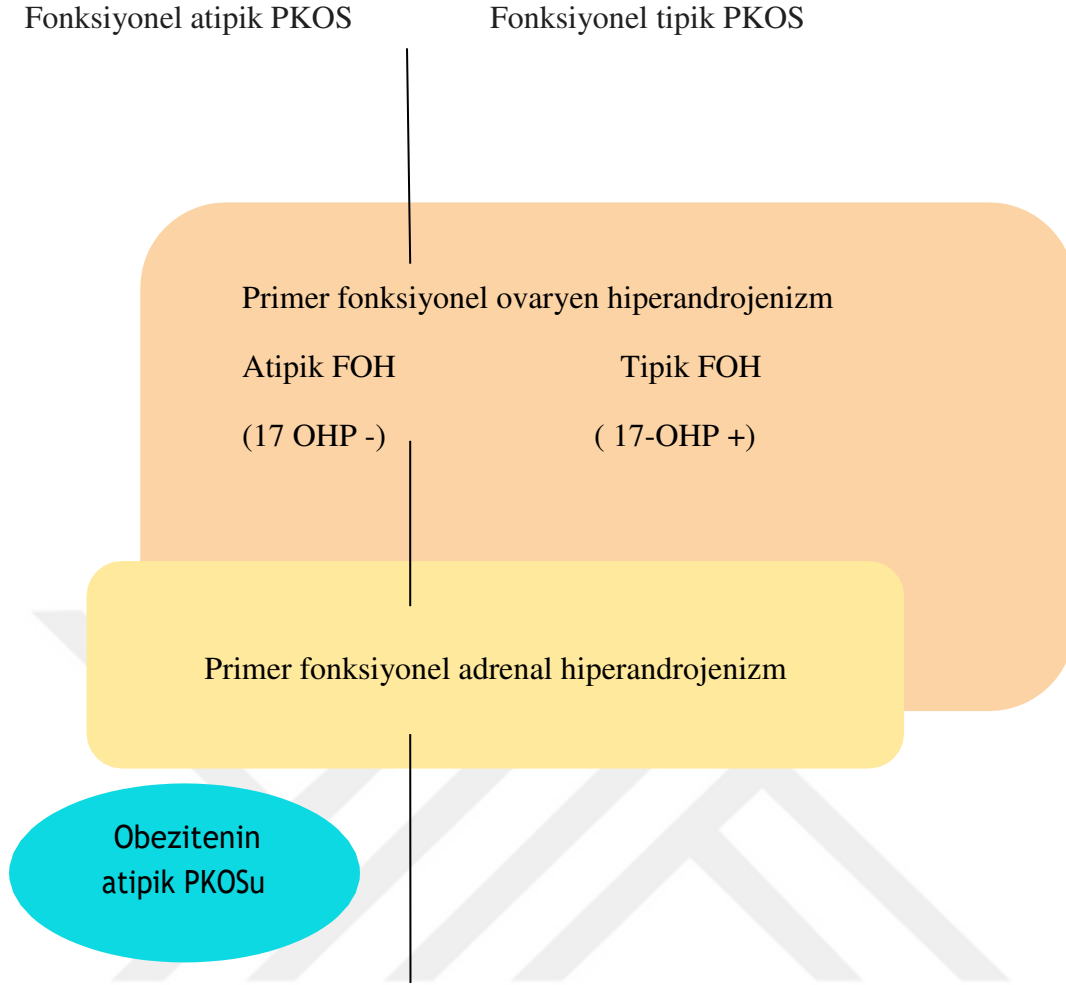
Olguların üçte ikisi fonksiyonel olarak tipik kabul edilir. Çünkü ya bir gonadotropin salgılatıcı hormon agonisti (GnRHag) veya human koryonik gonadotropin (hCG) uyarısına yanıt olarak 17-hidroksiprogesteronun (17OHP) anormal yüksekliği vardır. Bu hastalar (DAST) deksametazon supresyon testinin anormal sonuçlarına sahiptir.

2.2.13. Fonksiyonel olarak atipik PKOS

GnRHag'e verilen yanıt normal olduğundan, vakaların geriye kalan üçte biri fonksiyonel olarak atipik kabul edilir. Bunların çoğunluğu da anormal bir DAST ile karakterize FOH'a sahiptir.

TABLO 2: Androjen fazlalığının kaynağına göre PKOS un fonksiyonel sınıflandırılması (247)

PKOS fonksiyonel tip	Androjen kaynağı	GNRHag test: 17 OHP cevabı	DAST testosteron cevabı	ACTH test DHEA cevabı	PKOS ta görülme prevalansı
PKOS-T	Primer fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm (Tipik FOH)	Yüksek	%92,5 te yüksek	%28 de yüksek (FAH ile ilişkili)	%67
PKOS-A	Primer fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm (Atipik FOH)	Normal	Yüksek	%30 da yüksek (FAH ile ilişkili)	%20
	İzole primer fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (izole FAH)	Normal	Normal	Yüksek	%5
	FOH yada FAH olmadan PKOS(Obezitenin atipik PKOS u yada idiopatik atipik PKOS)	Normal	Normal	Normal	%8

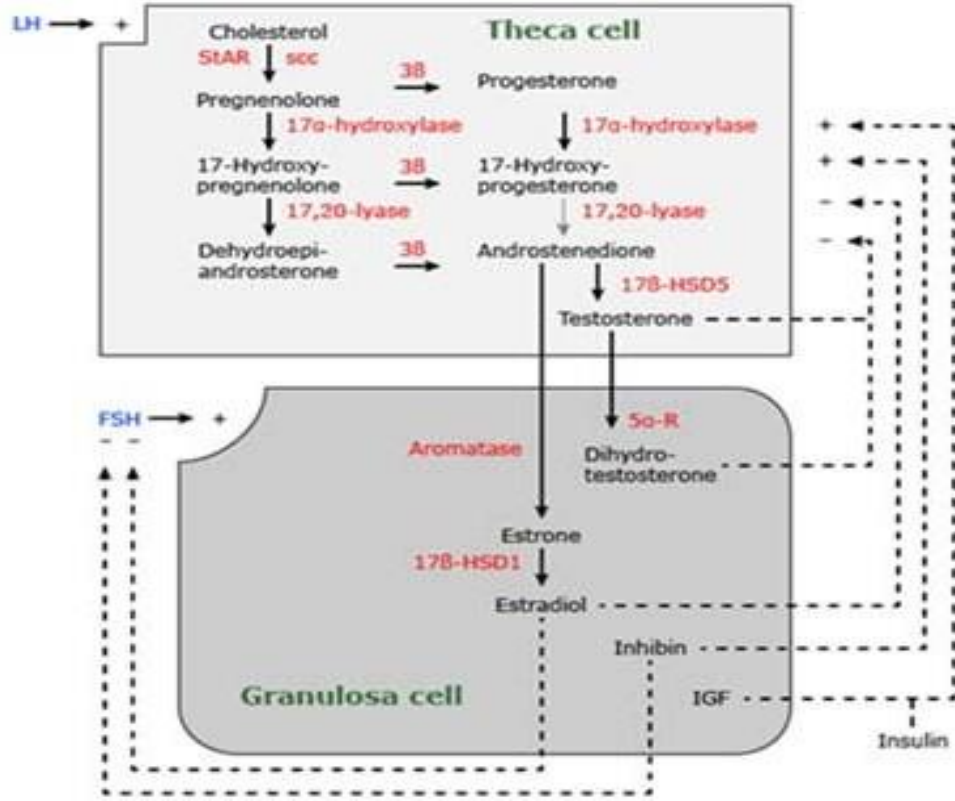


ŞEKİL 2: Androjen ve prevalansı ile ilişkili olarak PKOSların fonksiyonel sınıflandırılması (245)

2.2.14. FOH Mekanizmaları

a) Teka hücre steroidogenezinin düzensizliği: PKOS'daki anormal ovaryen steroidojenik kaskadın göstergesi 17 OHP'nin belirgin olarak yükselmesidir (46,82). Sitokrom P450c17 hem 17-hidroksilaz hemde 17,20 liyaz aktivitesine sahiptir ve androjen oluşumunda hız kısıtlayıcı aşamadır.

Overde östrojen üretimi için substrat olarak androjen gereklidir (46,83). Bununla birlikte, aşırı androjen, overde foliküler gelişimini bozar. Gelişimin küçük antral folikül aşamasında LH, ovaryan teka hücrelerini androjen oluşturmak için uyarır. Folikül stimule edici hormon da (FSH), östrojen oluşturmak için granüloza hücrelerini uyarır.



ŞEKİL 3: Ovaryen steroid biyosentez yolları (244)

Teka hücrede androjen üretimi, intraovarian mekanizmalarla granüloza hücre östrojen üretimi ile koordine edilir. Over içinde, LH'ye verilen yanıt, down ve up-regülasyon süreçleri arasındaki denge tarafından modüle edilir. Down regülasyon, kısmen LH reseptör bağlanma bölgelerinden, yüksek LH seviyeleri (homolog duyarsızlaştırma) ile duyarsızlaştırılmıştır. LH'e cevap olarak P450c17'nin androjen oluşumu, androjen ve östrojen tarafından down regüle edilir. Down regülasyon, P450c17 aktivitelerini, özellikle insülin benzeri büyüme faktörlerini (IGF'ler) ve inhibini düzenleyen granüloza hücre faktörleri ile dengelenir. İnsülin ve inflamatuvar sitokinler (örn, tümör nekroz faktörü [TNF] - α ve transforme edici büyüme faktörü [TGF] -beta) ayrıca P450c17 aktivitelerini düzenler. PKOS'ta, tekal androjen üretiminin down regülasyonu temel olarak kusurludur: PKOS overleri LH stimülasyonuna aşırı duyarlıdır (46,82).

Erken folikül gelişiminde granüloza hücre proliferasyonunun androjen stimülasyonu, PKOS'ta anti-müllerian hormon üretiminin artmasına neden olabilir (46).

b) İnsülin Direnci: PKOS hastalarının yaklaşık yarısı anormal insülin direncine sahiptir. İnsülin direnci obezite derecesine (vücut kitle indeksi [BMI]) göre artmıştır (46,85,86). PKOS hastalarının diğer yarısı, benzer VKİ'leri olan diğer sağlıklı kişilere göre insüline dirençli değildir. PKOS'ta insüline direnç insülinin bazı metabolik etkileri için doku seçicidir (46). İskelet kası gibi dokular, glikoz metabolizması üzerindeki insülin etkisine karşı dirençli iken, over ve yağ gibi dokularda durum tam tersidir. Sinyal yolları, birçok büyüme faktörü-benzeri, protein-anabolik ve insülinin lipojenik etkilerine duyarlı kalır. İnsülin etkileri steroidojenik düzensizliği şiddetlendirir ve PKOS'un ortak komorbiditeleri olan obezite ve akantozis nigrikansa katkıda bulunur.

Hiperinsülinizm, özellikle sendromun gelişimsel (adolesan) fazında, tutarsız ve genellikle hafif seyreder. Bununla birlikte, PKOS ile komplike olan şiddetli veya aşırı insülin direnci olan hastalarda primer patojenik bir rol oynar. Hiperinsülinizm, vakaların yaklaşık yarısında PKOS patogenezinde önemli bir alevlendirici faktördür. Özellikle, FOH'yi şiddetlendirir. İnsülin ayrıca, adipogenezi uyaran bir transkripsiyon faktörü ile tip 5, 17β-hidroksisteroid dehidrogenaz ile testosteron oluşumunu up regüle eder (46). İnsülin fazlalığı, granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini indüklemek için androjen fazlalığı ve FSH ile sinerji oluşturur ve granüloza hücrelerinin erken luteinizasyonuna katkıda bulunur (46,84). Granüloza hücrelerinin LH'nuna bu erken yanıt vermesi, onların işlev bozukluğunu şiddetlendirir. İnsülin direncinin şiddeti, hiperandrojenizmin şiddeti, anovulatuvar semptomatolojinin şiddeti ve PKOM prevalansı ile ilişkilidir. Tipik PKOS'un hiperandrojenizmi, çoğu popülasyonda bu tür tedavilerle nadiren tam olarak düzeltilse, insülin seviyelerini düşüren herhangi bir tedavi hiperandrojenizmi düzeltir. Aşırı gonadotropin sekresyonu, adipozite ve adrenal androjenik fonksiyon, PKOS'un steroidogenez ve / veya insüline dirençli hiperinsülinizmin düzensizliği ile ilişkili görünmeyen tutarsız özellikleridir.

c) Gonadotropin Anormallikleri: LH, steroidojenik enzimlerin fonksiyonu için gereklidir. Böylece PKOS, ovaryen hiperandrojenizminin gonadotropin bağımlı, yani fonksiyonel bir formudur. LH seviyelerini (örneğin, östrojen-progestin oral kontraseptifleri) baskılayan herhangi bir tedavi, ovaryen hiperandrojenizmi baskılar (46). Artmış FSH ile birlikte görülen artmış LH, klasik PKOS'larda tanımlanan ilk laboratuvar anormallığı idi ve tarihsel olarak ovaryen androjen üretimini artırarak patogenezinde rol oynadığı düşünülüyordu. Daha sonraki araştırmalar, serum LH'nin

kanıtlanmış FOH'lu PKOS hastalarının sadece yarısında yükseldiğini gösterdi (46). Dahası, homolog duyarsızlaşma fenomeni insüline dirençli hiperinsülinizm varlığının dışında, aşırı LH'ya yanıt olarak ovaryen androjen fazlalığını sınırlar. Kanıtlar, PKOS'lu hastalarda görülen artmış LH'nin, esas olarak, seks steroid negatif feedbackine müdahale eden androjenden kaynaklandığını düşündürmektedir (46). Serum LH, PKOS'ta östrojen-progestin negatif feedback'e karşı zayıf yanıt verir (88). Bu veriler, PKOS'ta LH fazlalığının, androjen fazlalığının sebebinden ziyade sonucu olduğunu göstermektedir.

d) Obezite: PKOS hastalarının yaklaşık yarısı obezdir ve obez olmayan PKOS hastalarının en az üçte biri santral obeziteye sahiptir (46,89). PKOS'ta obezitenin yüksek prevalansının nedeni tamamen açık değildir. İnsülin direnci önemli bir faktör gibi görünmektedir. Çünkü in vitro çalışmalar subkütanöz yağ dokusunda insülin sinyalinin PKOS'da bozulmadığını göstermektedir (46,90). İnsülin sinyalleme adipoz doku deposunun büyüklüğü ve fonksiyonu için büyük önem taşır. Lipolizi inhibe ederken adipogenezi ve lipogenezi uyarır (90-92). Adiposit popülasyonunun kurulması için adolesan dönem kritik bir dönemdir.

Obezite, FOH'nin klinik şiddetini insülin direncini artırarak şiddetlendirir.

Obezitenin insülin direncine neden olduğu mekanizmalar belirsizdir (93). PKOS'da visseral yağ, subkutan yağ dokusundan daha fazla insülin direncine katkıda bulunur, çünkü katekolaminlere (insandaki ana lipolitik uyarıcı) lipolitik cevabı fazladır (46).

PKOS'un geliştirilmiş visseral yağ lipolizi, portal dolaşımına salınan serbest yağ asitlerinin lipotoksitesi yoluyla hepatik insülin direncine neden olur. Aşırı yağ dokusunun mononükleer hücreleri, hem insülin direncini hem de ovaryen hiperandrojenizmini arttıran TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinleri üretir.

Hiperandrojenizm, dolaşımdaki mononükleer hücreleri, glikoz ve doymuş yağ alımına yanıt olarak inflamatuvar sitokinleri salgılayacak şekilde uyarır (46,94). İnsülin direnci ile artmakta olan PKOS'a ek olarak obezite, çoğu fonksiyonel atipik PKOS'un tek nedeni olarak görünmektedir (46). Yağ dokusu hem testosteron oluşturabilir (87,95-97), hem de metabolizmalarının hızlanması yoluyla gonadotropin seviyelerini baskılayabilir (98,99). Bu nedenle obezite, obez PKOS'lu kadınlarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve LH'nin normale döndüğü, menstrual düzensizlik nedeni olarak düşünülmelidir.

e) **Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH):** Olguların yüzde 25 ila 50'sinde, primer FOH'ye benzer bir primer FAH eşlik eder. PKOS vakalarının yüzde 5'inde izole primer FAH saptanabilir tek androjen fazlalığı kaynağıdır (46). Primer FAH, başka türlü açıklanamayan adrenokortikotropik hormona (ACTH) 17-ketosteroidin aşırı duyarlılığı olarak tanımlanır.

2.3. DEĞERLENDİRMEYE GENEL BAKIŞ

PKOS, aksi açıklanmayan çeşitli ilişkili klinik özelliklerin bir spektrumunu kapsar:

- Hiperandrojenizmin kutanöz bulguları (örneğin, hirsutizm, orta şiddetli akne)
- Menstrüel düzensizlik (örneğin, oligo veya amenore veya düzensiz kanama)
- Polikistik overler (biri veya her ikisi)
- Obezite ve insülin direnci

TABLO 3: Adolesanlardaki PKOS'un uluslararası tanı kriterleri

1. Anormal uterin kanama paterni
a) Yaşa yada jinekolojik yaşa göre anormal
b) Persistan semptomların 1,2 yıldır devam etmesi
2. Hiperandrojenizm varlığı
a) Güvenilir laboratuvar referansı altında,yetişkin normların üzerinde persistan testosteron yüksekliği (en iyi kanıt)
b) Hiperandrojenizmi gösteren orta-ağır hirsutizm
c) Hiperandrojenemi gösteren orta- ağır inflamatuvar akne vulgaris

Aşağıdaki özelliklerden bir veya daha fazlasına sahip adolesan kızlarda PKOS için değerlendirme önerilir:

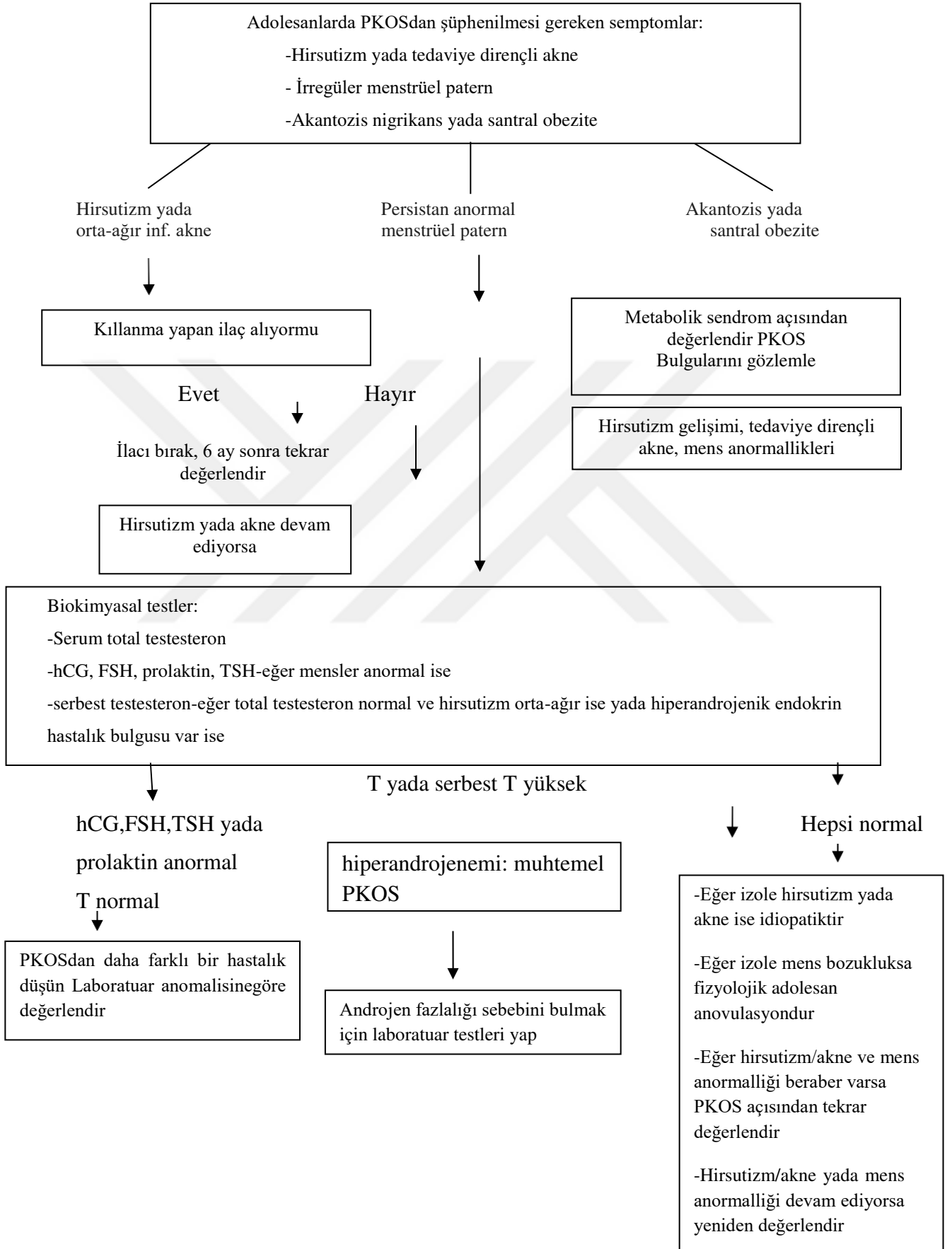
- Topikal tedavilere kötü yanıt veren, anormal derecede hirsutizm veya inflamatuvar akne vulgaris gibi bir hirsutizm eşdeğer bulgusu
- Menstrüel anormallik (kalıcı amenore veya oligomenore veya aşırı uterus kanaması)
- Menstrual anormallik eşliğinde obezite veya fokal hirsutizm

Adolesanlarda PKOS genellikle hiperandrojenik anovulasyon belirtileri nedeniyle tanınır. Ancak vakaların üçte biri, menstrüel anormallikler belirgin hale gelmeden önce, hirsutizm veya obezite ile ilişkili akantozis nigrikans nedeniyle gelir (100). Obezite ve insülin direnci, sendromla güçlü bir şekilde ilişkiliyken, bunlar tanı için gerekli değildir. Gerçekten de hastaların yaklaşık yarısı obez değildir. Bu klinik heterojenlik nedeniyle, çoğu vaka primer özelliklerin hepsine sahip olmayacaktır. Bu yüzden bazen PKOS'u teşhis etmek zor olabilir.

2.4. TEMEL DEĞERLENDİRME

Değerlendirme, PKOS'u düşündüren semptomlar ve belirtiler; hirsutizm (veya akne gibi hirsutizm eşdeğerleri), menstrüel düzensizlik ve akantozis nigrikans varlığı ile başlar. Bunu, algoritmada ana hatları verilen total veya serbest testosteronu ölçerek hiperandrojenemi için laboratuvar testleri izler. Yüksek total veya serbest testosteron düzeyi olan hastaların PKOS olması muhtemeldir.

TABLO 4: Tedavide başlangıç değerlendirmesi- semptom ve bulguların PKOS'u gösterdiği adolesanlar



Bu değerlendirme, PKOS'u taklit eden bozuklukların büyük çoğunluğunu içermez.

Persistan anormal menstürasyona sahip bir hastada persistan hiperandrojenizmin gösterilmesi, PKOS'u taklit eden en yaygın bozukluklar için endokrin tarama testlerinin negatif olması koşuluyla, PKOS için tanı kriterlerini karşılamaktadır.

Bu yaklaşıml, adolesanlarda PKOS için % 99 doğrudur ve PKOS tanısı için uluslararası konsensüs kriterlerini karşılar.

Hiperandrojenizmin yokluğu adolesanlarda PKOS tanısını etkin bir şekilde dışlamaktadır.

Bununla birlikte, PKOS'un ovaryan hiperandrojenizmi, menarştan sonraki birkaç yıla kadar gösterilemez hale gelebilir. Bu nedenle, menstrüel düzensizliği olan genç hastalarda ve PKOS tanısı, menstürel siklusları normale dönene ve androjen seviyeleri sürekli olarak normal kalmaya devam edinceye kadar reddedilmemelidir.

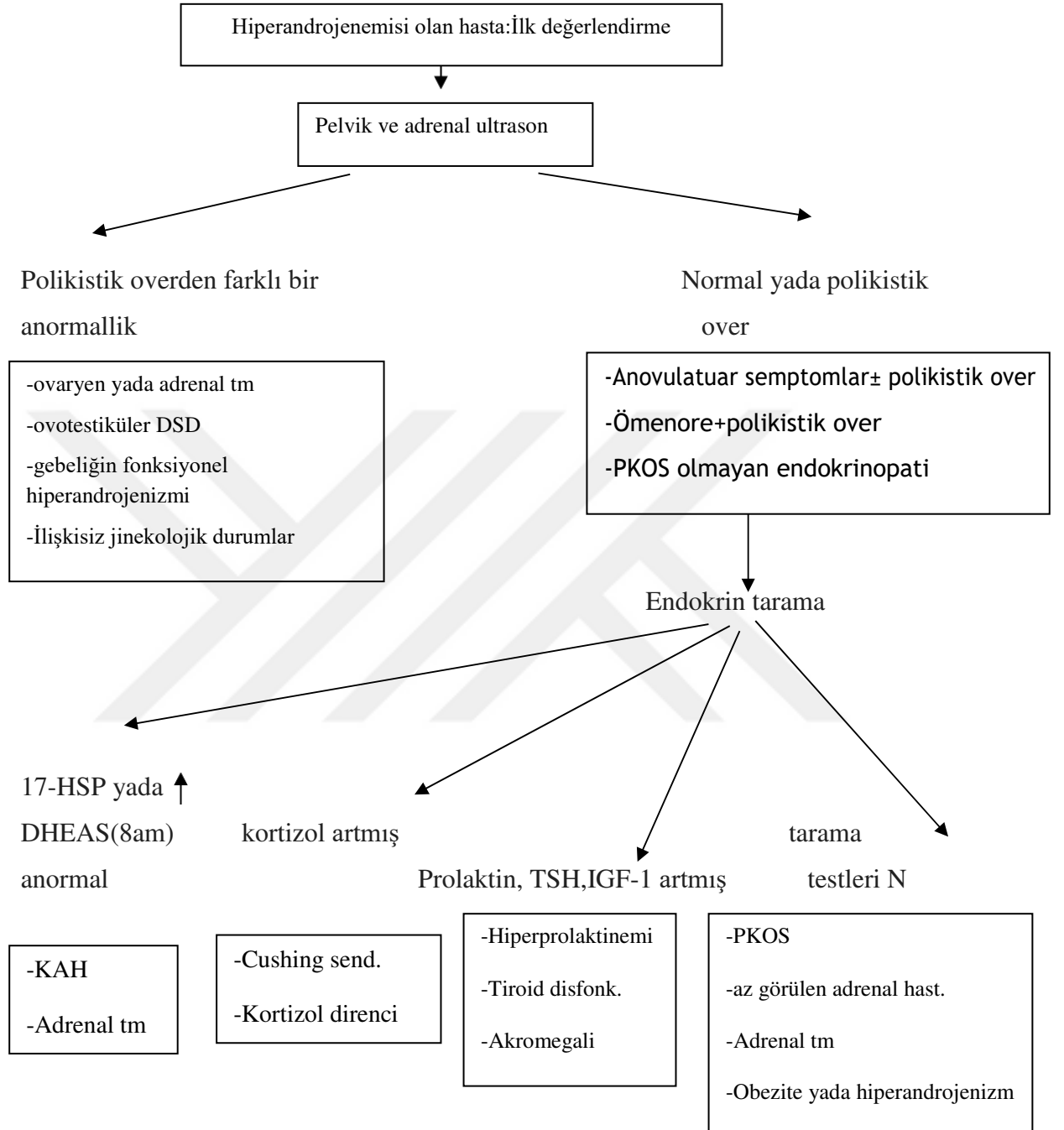
İLERİ ENDOKRİN DEğERLENDİRME

Yukarıda açıklanan temel değerlendirme, nadir virilize edici hastalıkları içermez.

Bir tümör veya nadir görülen doğuştan bozukluklar gibi virilize edici bir bozukluğun ortaya çıkması ile ilgili endişelerin varlığında, androjen kaynağını belirleyen deksametazon supresyon testi ve cosyntropin testi dahil daha kapsamlı bir değerlendirme önerilmektedir.

Bu testler ayrıca hafif bir PKOS tablosunun sadece obeziteye bağlı olma olasılığını dışlamaya yardımcı olur.

TABLO 5: Hiperandrojeneminin başlangıç değerlendirmesi



TABLO 6: Adolesanlarda hiperandrojenizminin ayırıcı tanısı (248)

Fizyolojik adolesan anovulasyon
Fonksiyonel gonadal hiperandrojenizm
PKOS: primer fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm (PKOSun en sık görülen formu)
Sekonder fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm
-virilizan konjenital adrenal hiperplazi
-overdeki adrenal kalıntılar
-ağır insülin direnç sendromları
-akromegali
-epilepsi ± valproik asit tedavisi
Ovaryen steroidojenik bloklar
Sex gelişim hastalıkları
Gebelik ilişkili hiperandrojenizm
Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
PKOS: primer fonksiyonel ovaryen hiperandrojenizm (PKOSun en sık görülmeyen formu)
virilizan konjenital adrenal hiperplazi
Diğer glukokortikoid baskılanabilir fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm
-prolaktin fazlalığı
-kortizon redüktaz eksikliği(belirgin kortizon redüktaz eksikliği)
-belirgin dihiroepiandrostenedion sulfotransferaz eksikliği
Glukokortikoid baskılanamayan fonksiyonel adrenal hiperandrpojenizm
-Cushing sendromu
-Glukokortikoid direnci
Periferik androjen aşırı üretimi
Obezite
İdiopatik hiperandrojenizm
Portohepatik şant
Virilizan tümörler (adrenal yada ovaryen)
Androjenik ilaçlar (ör. eksojen androjen steroidler yada valproik asit)

PKOS tanısı alan adolesanların, özellikle obez olmaları halinde, metabolik sendromun glikoz intoleransı ve diğer özellikleri için ek değerlendirmelerinin yapılması gereklidir.

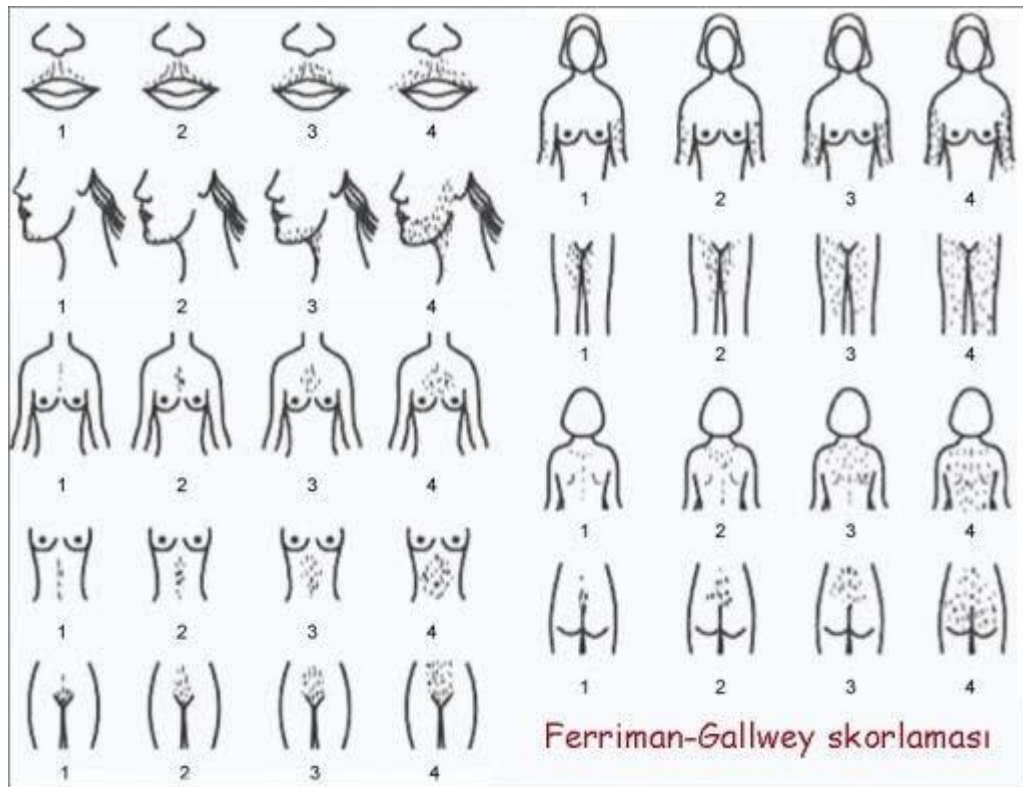
2.5. TEMEL TANILAYICI YAKLAŞIM:

2.5.1. Hikaye ve fizik muayene:

Değerlendirme, PKOS'u düşündüren klinik semptomların ve belirtilerin tam bir değerlendirmesi ve bunu taklit eden bozukluklarla başlar. Hiperandrojenizmin kutanöz belirtileri (özellikle PKOS vakalarının yaklaşık dörtte üçünde meydana gelen hirsutizm veya akne) hiperandrojenizmin klinik kanıtını sağlar. Anormal menstürel siklus düzeni oligo-anovülasyonun kanıtını oluşturur.

2.5.2. Hirsutizm:

Ferriman-Gallwey skoru kullanılarak ve hastanın yaşı ve etnik kökenine ilişkin normlar bağlamında yorumlanmalıdır.



ŞEKİL 4: Ferriman-Gallwey skorlaması (250)

Orta veya şiddetli hirsutizm (hirsutizm skoru > 15) adolesanda hiperandrojenizmin klinik kanıtını oluşturur (101,102).

Anamnez ve fizik muayenede, hastanın epilasyon öyküsü veya fiziksel bulguları gizleyebilecek tüy dökücü maddeler kullanıp kullanmadığını ve hastanın hirsutizme (örneğin, anabolik steroidler, valproat) neden olan ilaçları alıp almadığı sorgulanmalıdır.

2.5.3. Akne:

Akne derecesi hastanın jinekolojik yaşı bağlamında değerlendirilmelidir. Hiperandrojenizm olasılığı orta veya şiddetli inflamatuvar akne (herhangi bir alandaki > 10 lezyon, örneğin yüz, göğüs, sırt) ile perimenarşiyel yıllar boyunca veya topikal dermatolojik tedaviye kalıcı ve zayıf yanıt veren akne olarak tanımlanmaktadır.

TABLO 7: Adolesanlarda akne skrolama sistemi

	Komedonal	İnflamatuvar
Ağırlık durumu	Lezyonlar	Lezyonlar
Hafif	1-10	1-10
Orta	11-25	11-25
Ağır	>25	>25

Menarş yaşı ve sonraki menstürel siklusları, hastanın jinekolojik yaşı bağlamında tanımlanmalı ve yorumlanmalıdır. Adolesanda anormal anovülasyon dereceleri gösteren menstrüel disfonksiyonlar tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir.

TABLO 8: Adolesan PKOS larda anormal anovulasyon derecesini düşündüren anormal uterin kanama tipleri (249)

Semptom	Tanım
Primer amenore	15 yaşında yada meme gelişiminden 3 yıl sonra menarşın olmaması
Sekonder amenore	Daha önce menstruasyonları olan hastanın 90 gün yada daha uzun süre menstruel periyodunun olmaması
Oligomenore (yetersiz AUB)	Postmenarşal ilk yıl: -ortalama siklus uzunluğu >90 gün (yılda 4 periyottan daha az) Postmenarşal 2 yıl: -ortalama siklus uzunluğu >60 gün (yılda 6 periyottan daha az) Postmenarşal 3-5 yıl: -ortalama siklus uzunluğu >45 gün (yılda 8 periyottan daha az) Postmenarşal 6 yıl ve sonrası: -ortalama siklus uzunluğu >38-40 gün (yılda 9 periyottan daha az)
Aşırı uterin kanama	21 günden daha sık aralıklarla kanama yada ağır uzamış kanama (7 günden uzun süren yada her 1-2 saatte ped yada tampon dolduran)

Normal menstruel siklusun olmasının, over fonksiyonunun normal olduğu anlamına gelmediği unutulmamalıdır.

Semptomları (örn. oral kontraseptifler ve topikal veya sistemik akne ilaçları) maskeleyebilecek veya semptomlara neden olabilen (örneğin androjenik steroidler, antiepileptik ilaçlar) ilaç öyküsü sorgulanmalıdır.

Değerlendirmede ayrıca, virilizasyon (örn, hızla ilerleyen hirsutizm), galaktore, cushingoid veya akromegaloid değişiklikleri, tiroid disfonksiyon veya aile içi hiperandrojenik hastalık öyküsü dahil olmak üzere PKOS dışındaki hiperandrojenik bir bozukluğu gösteren özellikler için değerlendirilmede yer almalıdır.

2.5.4. Hiperandrojenemi testi:

Güvenilir bir referans laboratuvarında yetişkin normlarının üzerinde persistan serum testosteron artışı, hiperandrojenizmin en iyi kanıtıdır (103-105). Bu nedenle, PKOS için klinik risk faktörlerinin varlığında, rutin değerlendirme serum testosteron konsantrasyonlarını ölçerek başlamalıdır.

Primer adrenal kaynağın taranması için ciddi veya hızlı ilerleyen hiperandrojenizmi olanlarda dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü yapılmalıdır.

Total veya serbest testosteron testi ile çalışmaya başlama arasındaki seçim, analiz güvenilirliği ve maliyet etkinlik faktörlerine bağlıdır. Eğer total testosteronun güvenilir ölçümü kolayca yapılabilirse, bu bir başlangıç testi olarak kullanılabilir. Ancak sonuçlar hastanın klinik seyri ile tutarlı değilse, serbest testosteron ölçümü ile takip edilmelidir. Serum serbest testosteronu ölçmek için güvenilir bir yöntem mevcutsa ve maliyet bir sorun değilse, bu test ilk test için tercih edilen seçenektir.

Hiperandrojenemi, orta veya ağır hirsutizm vakalarının çoğunda bulunur, ancak hafif hirsutizm vakalarının sadece yarısında vardır. Bu nedenle, orta veya şiddetli hirsutizm hiperandrojenizmin klinik kanıtını oluşturabilir, ancak sadece hiperandrojenemi için güvenilir bir test mevcut olmadığında bir tanı kriteri olarak kullanılmalıdır.

2.5.5. Testosteron analizleri:

Kadınlarda bulunan düşük seviyelerde testosteron analizlerinde birçok değişken vardır ve güvenilir testosteron testleri birçok merkezde mevcut değildir.

Total testosteron:

Güvenilir bir total testosteron testi, hiperandrojenizmin biyokimyasal kanıtlarının doğru bir şekilde değerlendirilmesi için kritik öneme sahiptir. Çoğu laboratuvar da serum total testosteronunu ölçmek için kullanılan otomatik analizler, kadınlarda doğru ölçüm için uygun değildir.

Mevcut en iyi analizlerin sonuçları ortalama olarak yaklaşık yüzde 6 ila 26 arasında değişmektedir (106-109). Sıvı kromatografi kütle spektrometresi daha doğru sonuç vermektedir ancak bunların kullanılabilirliği özel laboratuvarlarla sınırlıdır (110). Bu teknolojinin mevcut olmadığı durumlarda, yüksek kaliteli post-kromatografik radyoimmüno assay tercih edilen yöntemdir (105).

Serbest testosteron:

Serum (veya plazma) serbest testosteronun yükselmesi, hiperandrojeneminin varlığını belirleyen en duyarlı testtir (103,107,108,111,112) Yüksek-normal total testosteron ve düşük-normal seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) kombinasyonu, yüksek serbest testosteron konsantrasyonu sağlar.

Serum serbest testosteron konsantrasyonu, toplam testosteron konsantrasyonundan hiperandrojeneminin saptanması açısından yaklaşık yüzde 50 daha duyarlıdır. Bunun nedeni, PKOS'taki biyoaktif olan serbest serum testosteron fraksiyonunun nedeni düşük SHBG seviyeleridir (160,161).

Karaciğer tarafından SHBG üretimi östrojen tarafından artırılır ve androjen, insulin dirençli obezite ve hipotiroidizm tarafından baskılanır (113). Obez bireylerde düşük SHBG nedeni hiperinsülinemi olarak gösterilse de (114), kanıtlar monosakkarit fazlalığının ve inflamatuvar sitokinlerin buna neden olduğunu göstermektedir (115).

Güvenilir yöntem, olarak serbest testosteron = total testosteron x serbest testosteron yüzdesi hesabı gösterilmektedir (116). Serbest testosteron serum konsantrasyonunun doğrudan analizleri yanlıştır ve bundan kaçınılmalıdır.

Testosteron düzeylerinin yorumlanması:

Erişkin kadınlarda serum total testosteronunun normal üst sınırı 40 ile 60 ng / dL'dir (1.4 ile 2.1 nmol / L) (108,111,112).

Yetişkin normu, adolesanlar için uygun referans aralığıdır (103,104). PKOS'lu hastaların çoğunda serum testosteron konsantrasyonu 29 ile 150 ng / dL'dir (1.0 ila 5.2 nmol / L). Toplam testosteron >200 ng/dL ise (6.9 nmol / L) virilize edici neoplazm olasılığını artırır.

Günün herhangi bir zamanında yüksek serum total ve serbest testosteron, anovulatuvar bir döngüde hiperandrojenizm kanıtı sağlar. Bununla birlikte, öğleden sonra normal bir seviye, hiperandrojenemi dışlamaz. Bunun nedeni, serum testosteronunun epizodik değişikliklere maruz kalmasıdır.

Düzenli egzersiz yapan kadınların menstrüel döngüsünün 4. ila 10. günlerinde sabah erken saatlerde örnek alınması standartlaştırılmalıdır. Çünkü normal testosteron seviyeleri sabah 8:00 ile 16:00 arasında yüzde 10 düşmekte ve siklus ortasında geçici olarak yükselmektedir (117,118).

PKOS ile tutarlı, ancak normal bir total testosteronu olan klinik özelliklere sahip hastalar, güvenilir bir özel laboratuvarında SHBG'den hesaplanan tercihen sabah erken serum serbest testosteron seviyesini tekrar test etmelidir.

Kombine oral kontraseptif hapların (KOK) östrojen ve progestin içerikleri androjenlerin değerlendirilmesini etkilemektedir. Gonadotropinleri bastırırlar, SHBG'yi yükseltir ve 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz (3 β -HSD) gibi steroidojenik enzimleri doğrudan inhibe ederler.

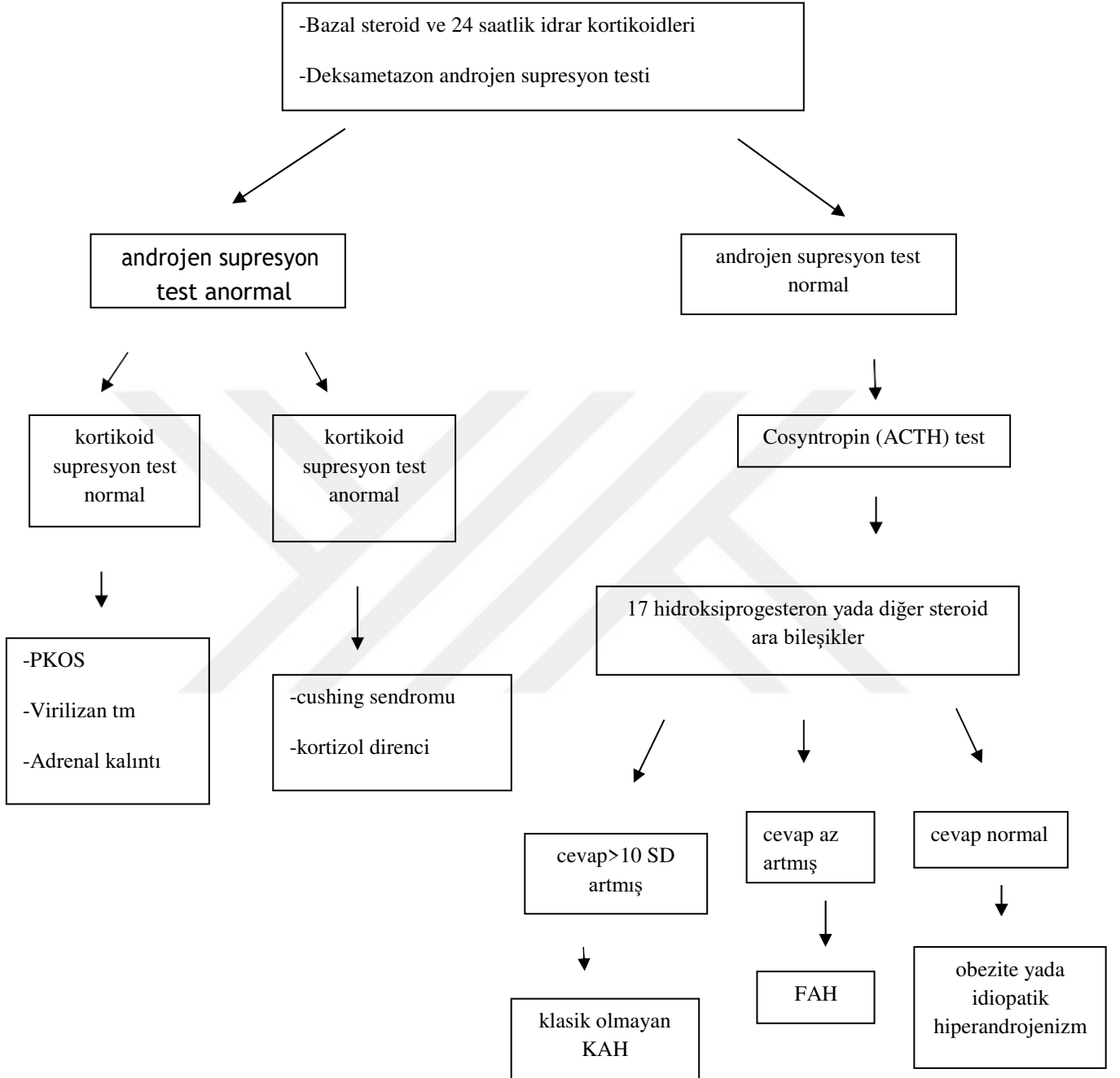
KOK, PKOSlu hastalarda androjen seviyelerini normalleştirir. Hatta bazı virilize tümörleri olan hastalarda, KOK kullanımı sonrası androjen seviyeleri normal olarak bildirilmiştir (119). KOK'ları bıraktıktan sonra, normal kadınlar geçici olarak biraz yüksek total testosteron düzeyine sahip olabilirler. Ancak bu dönemde serbest testosteron seviyesi normal de olabilir. Çünkü SHBG döngüsü testosteron döngüsünden daha yavaştır.

PKOS'lu veya tanısız kriterleri yerine getirmeyen PKOS özelliklerine sahip olan adolesanlar, adolesan PKOS'ların doğal seyri ile sınırlı olduğundan, hiperandrojenemi ve semptomların devam ettiğini belirlemek için takip edilmelidir. PKOS tanısı, menstrüel sikluslar normalleşene ve androjen seviyeleri normale dönene kadar tamamen reddedilmemelidir.

Hiperandrojenemik hasta, androjen fazlalığının altında yatan nedenini belirlemek için daha fazla değerlendirilmelidir. PKOS tanısı diğer hiperandrojenik bozukluklar dışlandığında konulur.

Endokrin tarama paneli, özellikle PKOS için yüksek klinik şüphesi olan hastalarda (orta veya şiddetli hirsutizmli oligomenoreik adolesanlar), genellikle hiperandrojenemi için ilk test ile aynı zamanda gerçekleştirilir.

TABLO 9: Hiperandrojenemiye yaklaşım algoritması (248)



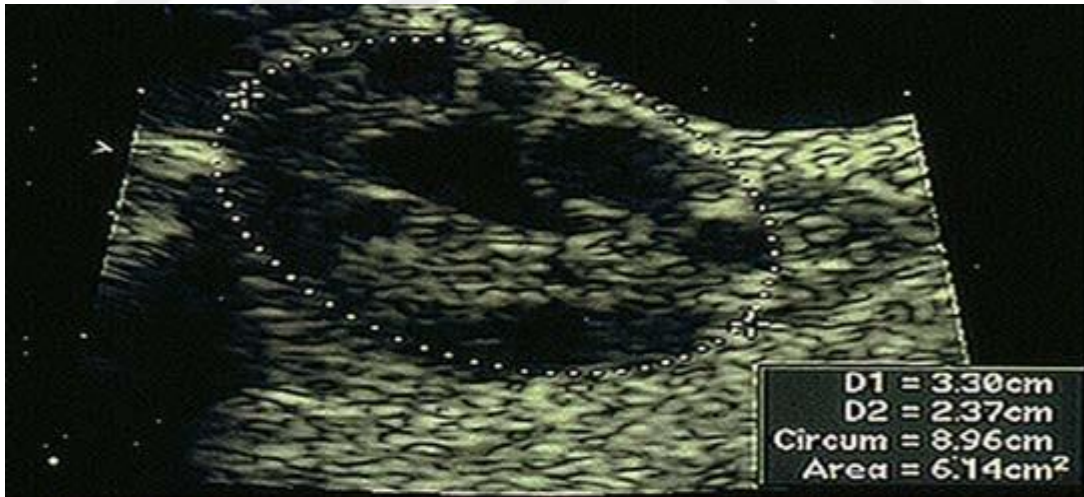
2.5.6. Ultrasonografi :

Rotterdam 2003 konferansının polikistik over için sonografi kriterleri; 12 veya daha üstü AF (2 ila 9 mm çapında) veya artmış over hacmi (10 mL'den daha büyük) veya her ikisinin olmasıdır. Bu kriterleri olan yalnızca tek bir over polikistik over tanısı için yeterlidir (3).

Adolesanlarda PKOS tanısı için ultrasonografi önerilmemektedir ya da gerekli değildir. Çünkü bu yaş grubundaki polikistik gözüken overlerin sıklığı bu durumu PKOS tanısı için güvenilir olmayan bir kriter haline getirmektedir. Hiperandrojenemik adolesanlarda ultrasonografinin temel amacı PKOS dışındaki nedenleri dışlamaktır. Sekonder bir fayda, PKOS şiddeti ve tanısal özgüllüğü hakkında daha fazla kanıt sağladığı çok büyük overleri olan hastaları tanımlamaktır.

Polikistikover morfolojisi için ultrasonografik kriterler :

Uluslararası konsensus kriterleri, transvajinal ultrasonografi değerlendirmesinde artmış boyut ve artmış folikül sayısı ve dominant folikül büyüklüğünde foliküller (> 1.0 mL) yada korpus luteum yokluğu polikistikover morfolojisi (PKOM) olarak tanımlanır (122,123)



ŞEKİL 5: 15 yaş PKOS hastasında polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü (Robert L. Rosenfield, MD.)

Bir yandan, PKOM klinik olarak ciddi PKOS vakalarında sık görülür (124).

Diğer taraftan, PKOM, asemptomatik kadınlarda, daha uzun bir fertilité dönemini öngörebilen normalin varyantıdır (124). Dahası, genç yetişkinlerde bu kriterlerin sorunlu olduğu ortaya çıkmıştır. Çünkü normal genç erişkinler daha büyük

overlere sahiptir ve yeni yüksek rezolüsyonlu vajinal görüntüleme teknikleri, 24'e kadar olan küçük antral folikül sayımlarının normal olduğunu göstermektedir (125).

Erişkin PKOM kriterleri özellikle adolesanlara uygulandığında sorunludur (103,104). Birincisi, doğru antral folikül sayısı, virgin adolesanlarda gerekli olan abdominal ultrasonografik yaklaşım ile tanımlanamaz (125,126). Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile doğru bir folikül sayımı elde edilse bile, PKOM için yetişkin kriterleri, over boyutunda artış olmadan 4 ile 10 mm çapında ≥ 6 folikül varlığında tanımlanan multifoliküler overle uyumludur ve hiperandrojenizmle ilgisi olmayan normalin bir varyantı olduğu bilinmektedir (103).

Ek olarak, çalışmalar, over hacminin adolesanlarda yetişkinlere göre biraz daha büyük olduğunu göstermektedir, ancak veriler önemli ölçüde değişmektedir (103,124,126). Sonuç olarak, normal adolesanların dörtte biri ile yarısı, PKOM için yetişkin kriterlerini karşılamaktadır (126,127).

Adolesanlarda ortalama bir yumurtalık hacminin (her iki yumurtalığın ortalaması) 12 mL'ye kadar veya tek bir yumurtalık hacminin 14-15 mL'ye kadar normal olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur (104,124,126,127).

PKOM için kesin kriterler ve adolesanlarda geniş kapsamlı bulgular hakkındaki bu belirsizlikler nedeniyle PKOM, adolesanlarda PKOS için 2015 konsensus tanı ölçütlerine dahil edilmemiştir (103-105). Ancak, açık PKOM varlığının, anovulatuvar semptomların yokluğunda semptomatik hiperandrojenizm ile birlikte, adolesan döneminde PKOS için risk oluşturur (124). Böylece PKOM'lu adolesanların dikkatli takibi önerilir.

PKOS ayırıcı tanısında ultrasonografinin yeri:

Bazı uzmanlar yüksek testosteron seviyeleri (ör, > 200 ng/dL), kliteromegali, hızla ilerleyen hirsutizm veya tedaviye kötü yanıt gibi PKOS için atipik olan seçilmiş hastalara ultrasonografi yaparlar (128).

Ultrasonografinin temel amacı, nadir fakat ciddi adrenal veya over tümörü ve PKOS ile ilişkili olmayan ovaryen patolojileri dışlamaktır. Ultrasonografi yetişkinlerde virilize edici bir over tümörünün saptanmasında yeterli olmayabilir (129,130). Ayrıca virilize tümörlerin yarısının adrenokortikal olduğunu hatırlamak gerekir. Hiperandrojenizm tesbit edilen adolesanların altta yatan neden için daha ileri tetkikler ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

2.5.7. Endokrin Tarama Paneli

PKOS'u taklit eden bozuklukların dışlanması, tanı sürecinin ayrılmaz bir parçasıdır. Tüm klinik kılavuzları konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, prolaktin fazlalığı, tiroid disfonksiyonu ve akromegali açısından hastanın taranmasını önermektedirler (103,120-122,131).

PKOS, hiperandrojenik anovulasyonun en sık nedenidir ve PKOS'u taklit eden bozuklukların en sık görüleni, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınların sadece yüzde 3'ünde görülen, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazidir (KAH).

Fizyolojik adölesan anovulasyonunun geçici hiperandrojenemisine sahip PKOS adolesanları olarak etiketlemeyi önlemek için hiperandrojenizmin sürekliliğini doğrulamak önemlidir. Anormal derecede menstruel düzensizliği olan adölesanların yaklaşık dörtte biri, yüksek androjen seviyesine sahip olacak, ancak hiperandrojenizmin klinik belirtilerini göstermeyecek ve ne menstruel düzensizlik ne de hiperandrojenemi devam edecektir.

2.5.7.1. Erken sabah 17-hidroksiprogesteron:

Sabah 08:00da 17-OHP seviyesi, uygun şekilde kontrol edilen koşullar altında gerçekleştirildiğinde, 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı klasik olmayan KAH için iyi bir tarama testidir:

Sabah erken örnekleme, klasik olmayan KAH'nin 17-OHP yüksekliğini saptamak için kritik öneme sahiptir. Çünkü adrenal steroid sekresyonunun diüurnal varyasyonu nedeniyle gün içinde hızla azalır.

Hastanın amenoreik olduğu zaman veya düzenli egzersiz yapan hastalarda menstruel siklusun başlamasından sonraki ilk 10 gün içinde kan örneğinin alınması önemlidir. Çünkü 17-OHP, siklusun preovulatuvar ve luteal fazları sırasında yükselir. Anovulatuvar bir döngü içinde bir kez 17-OHP değerinin $> 200 \text{ ng / dL}$ (6.0 nmol / L) olması klasik olmayan KAH'yi düşündürür. Klasik olmayan KAH'yi saptamada yüzde 92 ile 98 arasında bir duyarlılık sergiler (132,133). Ancak PKOS'tan ve tümöral hiperandrojenizmden ayırt edilmesinde sadece yüzde 12 ila 25 özgüllüğe sahiptir (PKOS'lu hastaların % 20'si başlangıçta artmış 17-OHP konsantrasyonlarına sahiptir) (134-136). Anormal bir tarama testi tanısal değildir. Ancak 17-OHP seviyesi $> 1000 \text{ ng / dL}$ (30 nmol / L) olmadığı sürece, KAH tanısını doğrulamak için cosyntropin (ACTH) stimülasyon testi gerektirir (133).

PKOS ile komplike olan bilinen KAH'lı hastalarda, glukokortikoid replasman tedavisi 17-OHP seviyesini normale indirecek, ancak androjen seviyeleri biraz yüksek seyredecektir.

2.5.7.2. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS):

DHEAS adrenal hiperandrojenizm için bir işarettir. Diurnal varyasyonu vardır. DHEAS yükselmesinin en sık nedeni PKOS'un fonksiyonel adrenal hiperandrojenizmidir (137). DHEAS düzeylerini ölçmenin temel amacı, kortizon redüktaz eksikliği (138,139) veya adrenal tümör gibi anormal bir virilize edici adrenal bozukluğu hızlı bir şekilde tanımlamaktır. Virilize edici tümörü olan adolesanlarda DHEAS seviyeleri tümörün adrenal kökenli olması durumunda genellikle artmaktadır (> 700 mcg / dL, 13.6 mmol / L). KAH nadiren ciddi DHEAS yükselmesine neden olur (137). Bununla birlikte, virilize tümörleri olan hastaların önemli bir kısmında semptomlar başlangıçta belirsizdir ve PKOS'u taklit eder. KOK'ların DHEAS seviyesi üzerinde eşit etkileri vardır.

2.5.7.3. Serum kortizol:

Santral obezitesi olan hastaların ilk değerlendirmesinde bakılır. Serum kortizol için normal aralık geniş olsa da (5 ila 25 mcg / dL), <10 mcg / dL (276 nmol / L) 'lik bir serum kortizol konsantrasyonu, santral obezitesi olan hiperandrojenik bir adolesanda endojen Cushing sendromunu dışlar. Gün ortası veya öğleden sonra örneği bu tarama için sabah erken alınan bir örnekten daha uygundur. Belirgin derecede yükselmiş serum kortizol düzeyleri olan veya Cushing hastalığını düşündüren klinik özellikleri olan hastalarda ileri değerlendirme (örneğin, serbest kortizol ve kreatinin için 24 saatlik idrar toplama ile) gerekmektedir.

2.5.7.4. Prolaktin:

Hiperprolaktinemi genellikle galaktore ile tanımlanabilir. Ancak hiperandrojenemik hiperprolaktinematik kadınların yaklaşık yüzde 15'inde galaktore yoktur. Östrojen içeren ilaçlar prolaktin sekresyonunu artırır, ancak düşük doz KOK'lerde östrojen miktarı genellikle hiperprolaktinemiye neden olmaz. Prolaktin yükselmesi, PKOS'ta nadir görülür ve spesifik klinik kanıtın yokluğunda prolaktinoma çalışmasını gerektirmez (131,140). Serum prolaktin değerleri 25 ng / mL'nin üzerinde ise PKOS yerine etyolojik başka neden aranmalıdır (140).

2.5.7.5. Tiroid fonksiyon testleri:

Normal serum tiroid stimulan hormon (TSH), tiroid fonksiyon bozukluğunu ekarte etmek için yeterlidir. Yüksek dozda östrojenik ilaçlar tiroksin bağlayıcı globulin seviyelerini yükselterek total serum T4'ü artırır, ancak düşük dozlu KOK'ler genellikle bu testler için yanlış anormal sonuçlara neden olmaz.

2.5.7.6. İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I):

Büyüme hormonu fazlalığı genellikle klinik semptomlarla (büyüyen çocuklarda gigantizm veya epifizyal füzyon sonrası akromegali) tanımlanabilir. Bununla birlikte, hastalık bazen PKOS benzeri semptomlarla kendini gösterebilir. Serum IGF-I konsantrasyonları tedavi edilmeyen akromegali hastalarının hemen hemen tamamında yükselir ve normal bireylerden ayrımı sağlar. KOK'ların içindeki östrojen, IGF-I düzeylerini düşürerek akromegalinin tanısını zorlaştırabilir.

2.5.7.7. Deksa metazon androjen supresyon testi (DAST):

Kortikoidlerin ve androjenlerin deksametazon supresyonuna cevabı (testosteron ve dehidroepiandrosteron sülfat [DHEAS] yanıtları birincil sonuç ölçütleridir) hiperandrojenizmin altta yatan nedenini ortaya çıkarır.

17-hidroksipregnenolon, 11-deoksikortizol ve androstenedion gibi steroid ara maddelerin bazal seviyeleri, nadir görülen konjenital adrenal hiperplazi (KAH) ve bazı virilize edici tümör formlarında oldukça yüksektir. Bazal idrar kortikoidleri (yani serbest kortizol ve kreatinin ile 17 alfa-hidroksikortikoidler) Cushing sendromu ve nadir görülen kortizon redüktaz eksikliği için tanı koydurucudur.

İkincisi, kortizol metabolitlerinden ziyade baskın olarak kortizondan oluşan yüksek üriner kortikoid atılımı ile karakterizedir (138).

Obez kadınlarda over kaynaklı olan androjen taraması için kısa (dört saatlik) DAST kullanılabilir (106). Öğlen vakti 0.5 mg deksametazon oral alındıktan 4 saat sonra kortizol, DHEAS, testosteron bakılır. Kısa bir DAST, PKOS'un fonksiyonel ovarian hiperandrojenizmi saptamak için sensitivitesi yüzde 95 oranındadır. Bu nedenle, kısa bir DAST ile plazma testosteronunun normal baskılanması yüksek olasılıkla PKOS'u dışlar. Bununla birlikte, kısa bir DAST'a yanıt olarak subnormal testosteron baskılanmasının virilize edici bozuklukları veya Cushing sendromunu PKOS'tan ayırması beklenemez.

Uzun (dört günlük) bir DAST hiperandrojenik bozuklukların ayırıcı tanısı için daha iyi bir yöntemdir.

DAST şöyle yorumlanır:

Testosteron fazlalığı deksametazon tarafından baskılanmazsa, kortizol ve DHEAS normal olarak baskılanırsa, PKOS tanısı hemen hemen konulur. Bununla birlikte uygun klinik varlığında virilize tümör ve adrenal rest ekarte edilemez.

Ne androjen (testosteron ve DHEAS) fazlalığı ne de kortikoidler deksametazon tarafından baskılanmazsa, Cushing sendromu, adrenal tümörler ve glukokortikoid direnci (veya deksametazon uygun şekilde alınmamıştır) gibi PKOS dışındaki hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Androjen düzeyleri adrenal bir tümöre yönlendiriyorsa, bilgisayarlı tomografi gibi görüntüleme yöntemleri endikedir.

Androjenler (testosteron ve DHEAS) ve kortikoidler normal olarak baskılanırsa over kaynaklı patoloji olma olasılığı düşüktür. Bu nedenle adrenal bozukluklar için daha fazla değerlendirme, KAH için cosyntropin (ACTH) testi yapılır.

2.5.7.8. Cosyntropin (ACTH) stimülasyon testi:

Yolak boyunca steroid ara maddelerinin kortizol ve androjenlere cevabı PKOS'u taklit eden adrenal steroidojenik bozuklukları ayırt eder.

Cosyntropin (ACTH) stimülasyon testi (30 ila 60 dakika sonra çekilen örneklerle 250 mcg dozunu kullanarak) aşağıdaki gibi yorumlanır:

17-OHP tek ölçümü >1000 ng / dL (30 nmol / L) ise şüphelidir. >1500 ng / dL ise klasik olmayan KAH'nin 21-hidroksilaz eksiklik formu için belirleyicidir (132). 17-OHP ara değer seviyeleri (1000 ila 1500 ng / dL), klasik olmayan KAH'nin kesin tanısını koymak için genetik doğrulama gerektirir (141,142).

17-hidroksipregnenolon ve DHEA'nın hafifçe artmış yanıtları, PKOS'un primer fonksiyonel adrenal hiperandrojenizminin karakteristiğidir ve genellikle non-klasik 3 β -hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği ile karıştırılır (143). ACTH'ye sadece 17-hidroksipregnenolon yanıtı normal ortalamanın üzerinde >10 SD olduğunda (yani >4500 ng / dL [150 nmol / L]) hirsutik adolesanlarda mutasyon analizi ile sınıflandırılmamış olan 3-hidroksisteroid dehidrogenaz eksikliği (3 β HSD) düşünülmelidir (144).

Nonklasik 11 β -hidroksilaz eksikliği, nadir görülen PKOS'dur (145). ACTH'nin normalin üst sınırından (>4000 ng / dL / 116 nmol / L) 5 kat daha fazla 11-deoksikortizol cevabının olması spesifiktir.

Hem DAST hem de ACTH stimölasyon testi normal ise, obezite ya da idiopatik hiperandrojenizmdir. Bunun en yaygın nedeni obezitenin psödo-PKOS'u olabilir (106).

Klinik tabloya göre nadir görölen kortizon redüktaz eksikliği de hastalarda düşünölmelidir.

2.5.7.9. Yardımcı testler

Foliküler büyümeyi ve seks steroid salgılanmasını normalde kısıtlayan yavaş büyüyen foliküllerin granülosa hücrelerinin bir ürünü olan anti-müllerian hormonun (AMH) serum düzeyleri, pek çok asemptomatik adolesan ve polikistik overli genç kadınlarda hafifçe artmaktadır (127,148,149)

Serum AMH'nin iki kat veya daha yüksek olması PKOS için oldukça spesifiktir (148). Bu durumun androjen fazlalığından kaynaklandığı düşünölmektedir (146). AMH yüksekliği, genişletilmiş bir folikül havuzunu (artmış over rezervi) gösterir ve bu da hayat boyu reproduktif dönemin kıaldığını gösterir (148-150).

Gonadotropin salgılatıcı hormon agonist testi: PKOS'lu hastalarda, bir gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistinin uygulanması 17-OHP'nin yükselmesine neden olur. Teste yanıt olarak steroid paterni, PKOS'u diğer nedenlerden, özellikle de klasik olmayan 3 β -hidroksisteroid dehidrojenaz eksikliği gibi steroidogenezin nadir hiperandrojenik bozukluklarından ayırır.

Test, deri altından löprolid asetat 10 mcg / kg verilmesi ve 20 ila 24 saat sonra steroid seviyelerinin kontrol edilmesiyle gerçekleştirilir; test, yorumlamaya müdahale edebilecek rastlantısal adrenal sekresyonunu baskılamak üzere deksametazon uygulaması (yukarıda tarif edilen DAST'nin bir parçası olarak) ile birlikte gerçekleştirilebilir (151,152). Bu test adolesanlarda PKOS'un erken tanısını kolaylaştırabilir (153). Aynı zamanda hafif PKOS'un, (hiperandrojenemi hafif olduğunda ve serum LH, AMH ve DHEAS'ın over morfolojisi ile birlikte normal olduğu) obeziteye bağı olup olmadığının belirlenmesine yardımcı olur (106).

2.6. PKOS HASTALARININ EK DEĞERLENDİRİLMESİ:

PKOS tanısı konduğunda yaşam kalitesi sorunları göz önünde bulundurulmalıdır. Bunun nedeni, PKOS'un tip 2 diabetes mellitusun erken gelişimi, metabolik sendrom, uyku bozuklukları, solunum ve kardiyovasküler hastalıklar için risk

faktörü teşkil etmesidir (154,155). PKOS'lu adolesanların yaklaşık dörtte biri metabolik sendrom için kriterleri karşılamaktadır.

PKOS'lu adolesanlarda, obezlerde veya diabetes mellitus için risk faktörleri taşıyanlarda tip 2 diabetes mellitus taraması yapılması önerilir. En azından açlık plazma glukozu veya hemoglobin A1C bakılmalıdır. Bununla birlikte, oral glukoz tolerans testi (OGTT) tercih edilir. Çünkü glukoz intoleransının saptanması için sensitivitesi ve spesivitesi yüksektir.

PKOS, genç kadınlarda endometrial karsinom için bir risk faktörüdür (156). Riskin temeli multifaktöriyeldir. Progesteronun proliferasyonunu inhibe etmeden ve ovulasyondan sonra ortaya çıkan sekretuar endometriuma farklılaşma olmadan kalıcı östrojen stimülasyonundan kaynaklanan endometrial hiperplazi ile ilgilidir. Hiperandrojenizm, insüline dirençli hiperinsülinizm ve obezitenin inflamatuvar değişiklikler riski arttırır. Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili olarak endometrial hücrelerde bağımsız proto-onkojenik değişiklikler görülmektedir (157).

PKOS prevalansında duygudurum, anksiyete bozuklukları ve duygusal sıkıntı artmaktadır (158,159). Uyku bozukluğuna katkıda bulunurlar. Yaşam kalitesini etkileyen bu önemli faktörler için PKOS'lu adolesanlar taranmalıdır.

2.7. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN TEDAVİSİ

Hedefler- PKOS'lu kadınlarda tedavi hedefleri şunlardır:

- Hiperandrojenik semptomların (hirsutizm, akne, saçlı deri dökülmesi) iyileşmesi
- Altta yatan metabolik anormalliklerin yönetimi ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin azaltılması
- Kronik anovulasyon sonucu ortaya çıkabilecek endometriyal hiperplazi ve karsinomun önlenmesi
- Gebelik istemeyenler için kontrasepsiyon, oligomenoresi olan kadınlarda aralıklı ve istenmeyen gebelikler oluşabilir.
- Gebelik isteyenler için ovülasyon indüksiyonu

2.7.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

PKOS'lu aşırı kilolu ve obez kadınlar için başlangıç olarak diyet ve kilo verme önerilir. Mevcut kanıtlar, yaşam tarzı müdahalelerinin başlangıçta (diyet, egzersiz ve

davranışsal müdahaleler) insülin direncini ve hiperandrojenizmi iyileştirmek için medikal tedaviden daha etkili olduğunu göstermektedir (163). Ayrıca, infertilitede de faydaları vardır.

Menstrüel döngü düzenlenmesi ve artmış metabolik risk nedeniyle kilo kaybı, çoğu kadın için tedavi açısından önceliklidir. Obezite yönetimine yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) ile başlayan PKOS'lu hastalar ile aynıdır (169). Bunu farmakoterapi ve gerektiğinde bariatrik cerrahi takip eder (170).

PKOS lu obez kadınlara egzersiz ile birlikte kalori kısıtlı diyetler kullanarak kilo verme stratejileri önerilir. Egzersizle hafif kilo kaybının olması, ovülasyon ve insülin duyarlılığında iyileşme olabileceğini göstermiştir (171).

PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı (vücut ağırlığında yüzde 5 ila 10 azalma) normal ovulasyon döngülerinin restorasyonuna (172-174) ve kısa dönem çalışmalarda (175) gebelik oranlarının artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, kilo kaybına yanıt değişkendir. Bazı bireylerde benzer kilo kaybına rağmen ovulasyon ya da düzenli menstrüel siklus yoktur (169,170,176).

Kilo kaybı serum androjen konsantrasyonlarında bir düşüşe ve bazı durumlarda hirsutizmde düzelmeye neden olur. Bununla birlikte, hirsutizmde iyileşme gösterdiğine dair veriler sınırlıdır (163,179).

Tip 2 diyabetin önlenmesi için Amerikan Diyabet Birliği (ADA) tarafından önerilen stratejiler ayrı ayrı tartışılmaktadır. PKOS'lu kadınlarda yaklaşım, PKOS'lu olmayan kadınlarla aynıdır.

PKOS'lu kadınlar için bir diyet şeklinin diğerine üstün olduğunu gösteren iyi bir kanıt yoktur. Düşük karbonhidratlı diyetlerin daha az hiperinsülinemiye ve dolayısıyla daha az insülin direncine yol açtığı fikrine dayanarak PKOS'lu kadınlar için çok popüler hale gelmiştir.

Bariatrik cerrahi, PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı için başka bir stratejidir.

Biguanidler (metformin) ve tiyazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon) dahil olmak üzere birçok ilaç, PKOS'lu kadınlarda insülin seviyelerini azaltabilir. Bu ilaçlar ayrıca ovaryen-androjen üretimini (ve serumda serbest testosteron konsantrasyonlarını) azaltabilir ve normal menstrüel döngüyü tekrar sağlayabilir (178-181).

Tiyazolidinedionlar metforminden daha az çalışılmıştır, fakat insülin duyarlılığını ve hiperandrojenemi geliştirdiklerini göstermektedir (178-184). Bununla birlikte, sınırlı klinik veriler, potansiyel kilo alımı ve kardiyovasküler advers olaylar ile

olası bir ilişki nedeniyle, diyabet olmayan PKOS'lu kadınlarda tiazolidinedionların kullanılması önerilmemektedir.

2.7.2. Oral Kontraseptifler

Genellikle, minimal androjenisite (noretindron gibi) ile birlikte bir progestin ile kombine edilmiş 20 mcg etinil estradiol içeren bir KOK ile başlanır. Minimal androjenisite veya antiandrojenik özelliklere sahip diğer progestinler, desogestrel ve drospirenonu içerir. Ancak her ikisi de olası yüksek venöz tromboembolizm riskiyle (VTE) ilişkilendirilmiştir.

TABLO 10: Kontraseptif ilaçlardaki progestinlerin androjenik aktivitesi

Aktivite derecesi	Androjenik jenerik isim
Yüksek	Norgestrel
	Levonorgestrel
Orta	Noretindron
	Noretindron asetat
Az	Etinodiol
	Norgestimat
	Desogestrel
	Drospirenon
	Dienogest

Orijinal progestinler, noretindron veya noretindron asetatı içeren KOK'ler de iyi bir seçenektir.

Bazı kadınlarda ovaryen androjenlerin optimal baskılanması ve hiperandrojenik semptomların yönetimi için daha yüksek dozlarda etinil estradiol (30 ila 35 mcg) gereklidir. Transdermal veya vajinal halka preparatlar potansiyel seçenekler olsa da, bunlarda hirsutizm açısından yeterli çaişma yoktur ve her iki rejimde de VTE riski ile ilgili endişeler vardır.

Oral kontraseptifler, hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonu yönetmek ve kontrasepsiyon sağlamak için PKOS'lu kadınlar için farmakolojik tedavinin temel

dayanağıdır. KOK'ler, tüm hastalarda, özellikle obez kadınlarda artmış venöz tromboembolizm (VTE) riskiyle ilişkilidir. PKOS'un varlığının VTE için ek bağımsız bir risk faktörü olabileceğine dair kaygılar vardır. Ancak mevcut veriler bunu desteklememektedir.

VTE için obezite, hasta yaşı ve VTE öyküsü dahil olmak üzere risk faktörleri değerlendirilmelidir.

Oral östrojen-progestin kontraseptiflerine alternatifler arasında siklik progestin tedavisi, sürekli progestin tedavisi (sadece progestin OK'ler [minipill]) veya progestin salgılayan rahim içi araç (RİA) yer alır. Siklik progestin tedavisi, düzenli çekilme kanamasını indükleyebilir ve endometriyal hiperplazi riskini azaltabilir. Sürekli progestin tedavisi (örn, sadece 0.35 mg / gün noretindron gibi bir progestin-sadece OK) ve progestin salan RİA kontrasepsiyon sağlar ve endometriyal hiperplazi riskini azaltır.

Polikistik over sendromunda (PKOS) görülen kronik anovulasyon, artmış endometriyal hiperplazi ve endometriyal kanser riski ile ilişkilidir.

Oral kontraseptifler (KOK'ler) insülin duyarlılığını, karbonhidrat metabolizmasını ve lipit metabolizmasını etkiler; etkileri, östrojen dozuna ve progestinin androjenisitesine bağlıdır. PKOS'lu kadınların KOK'lerin metabolik yan etkileri veya kardiyovasküler komplikasyonları açısından daha fazla risk altında olduğuna dair kanıt yoktur.

OK'lere başlamadan önce gebeliğin olmadığı belgelenmelidir.

Metformin, PKOS'lu kadınların yaklaşık % 30-50'sinde ovulatuvar mensleri düzelttiği için menstürel döngüyü yeniden sağlamaya yönelik potansiyel bir alternatiftir (164,165). Endometriyal koruma kabiliyeti daha azdır ve bu nedenle ikinci basamak tedavi olduğu düşünülmektedir (166,167).

2.7.3. Anti-Androjen Tedavi

2013 Endokrin Topluluğunun Polikistik Over Sendromu Tanısı ve Tedavisi ile ilgili Klinik Uygulama Kılavuz İlkeleri KOK'leri menstürel düzensizlikler ve hirsutizm için birinci basamak tedavi olarak önermektedir (162). Daha sonra kozmetik yanıt suboptimal ise altı ay sonra KOK monoterapisine (hiperandrojenik semptomlar için) verilen klinik yanıtın memnun değilse, genellikle günde iki kez 50 ila 100 mg spironolakton eklenir. Etkili olan diğer antiandrojenler finasterid ve siproteron asetatı içerir. Flutamid de etkilidir ancak potansiyel hepatotoksitesi nedeniyle kullanımı

önerilmez. Kutanöz belirtiler hasta için rahatsız edici olduğunda KOK'lar ve bir antiandrojen bazen başlangıçta eşzamanlı olarak başlanılabilir.

Hirsutizm ve kontrendikasyonları olan kadınlar için bazen tek başına spironolakton kullanılmaktadır. Fakat alternatif bir doğum kontrol yöntemi gereklidir. Çünkü gebelik meydana gelirse, spironolakton gibi bir antiandrojen, bir erkek fetüste normal dış genital gelişimini engelleyebilir. Spironolakton tek başına menstürel siklusu düzenlemez ve aslında bazen mens düzensizlikleri ile ilişkilidir. Bu nedenle, hiperandrojenizm için monoterapi olarak spironolakton kullanan kadınlarda progestin tedavisi sıklıkla gereklidir.

2.7.7. Diğer Medikal Tedaviler

Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonistleri de bazen ovaryen androjen üretimini baskılamak için kullanılır. Kemik kaybı ve östrojen eksikliği belirtilerini önlemek için östrojen-progestin tedavisi gereklidir. Bu yaklaşım etkili olmasına rağmen, karmaşıklığı ve maliyeti nedeni ile sınırlıdır.

Bazı klinisyenler, hirsutizmi tedavi etmek için metformin kullansalar da, Endokrin Derneği Klinik Uygulama Kılavuzları, minimal ya da faydasız olduğunun altını çizmektedir(168).

2.8. PKOS VE İNFERTİLİTE

2.8.1. Kilo kaybı:

PKOS'lu, obez, anovulatuvar kadınlar için ovulasyon indüksiyon tedavisine başlamadan önce kilo kaybı önerilir. Obezite yönetimine yaklaşım, yaşam tarzı değişiklikleri (diyet ve egzersiz) ile başlayan PKOS'lu hastalar ile aynıdır (169). Ardından farmakoterapi (eğer hamileliği takip etmiyorsa) ve gerektiğinde bariatrik cerrahi yapılır (170).

% 5 ile 10 arasında orta derecede kilo kaybı bile metabolik durumdaki bir iyileşmeyle, serum androjen konsantrasyonlarında azalma ve bazı çalışmalarda ovulasyonun yeniden başlatılması ile ilişkilendirilmiştir (169,170,172,177,185,186). Tüm kadınlar benzer kilo kaybı derecelerine rağmen ovulasyon döngüsü geliştirmez (169,170,174,176). Ek olarak, gebelik oranları ve sonuçları ile ilgili veriler sınırlıdır (163).

Anovulatuvar infertilite ile başvuran PKOS lu obez hastalarda başlangıçta kilo kaybı önerilirken, yaklaşımda yaşı kadınlarda (≥ 37 yaş) ya da testlerinde over rezervi azalmış olanlarda biraz farklıdır. Bu durumlarda ya ovulasyon indüksiyonunu ya da kısa dönem kilo kaybından (üç aylık) sonra ovulasyon indüksiyonu başlanır. Kilo vermek için daha uzun bir süre önerilmez.

2.8.2. Medikal Tedavi: Kilo veremeyen kadınlar için ovulasyon indüksiyonuna çok aşamalı bir yaklaşım önerilmektedir.

TABLO 11: PKOS ile ilişkili anovulatuvar infertilitede tedavide multistep yaklaşım

	Tedavi	Maliyet	Çoğul gebelik riski
İlk seçenek	Yüksek VKİ için kilo verme	Düşük	Artmamış
İlk seçenek	Klomifen yada letrozol	Düşük	Düşük
İkinci seçenek	Folikül-stimüle eden enjeksiyonlar	Yüksek	Yüksek
İkinci seçenek	Ovaryen drilling	Yüksek	Artmamış
Üçüncü seçenek	İVF	Çok yüksek	Yüksek ancak tek embriyo transferiyle azaltılabilir

Klomifen sitrat: PKOS'lu obez olmayan kadınlarda (BMI <30 kg / m²) ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavi olarak klomifen sitrat önerilmektedir (162).

Letrozol: Aromataz inhibitörü letrozol, PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için de etkilidir. PKOS'lu obez kadınlarda (BMI ≥ 30 kg / m²), letrozol klomifen sitrattan daha yüksek kümülatif canlı doğum oranları ile sonuçlanır. Bazı uzmanlar, obez PKOS hastalarında ovülasyon indüksiyonu için klomifen yerine letrozol önermektedir. Ovulasyon indüksiyonu, letrozolün label-off kullanımıdır.

Metformin: Metformin, başlıca etkisi hepatik glikoz çıkışını azaltmak ve böylece serum

insülin konsantrasyonlarını düşürmek olan bir ilaçtır. Metformin, tek başına ya da klomifen ile birlikte ovulasyonu desteklemek için kullanılmıştır, ancak klomifen gebelik oranları için üstündür. İnfertilite tedavisinde rolü sınırlıdır (162).

Gonadotropin tedavisi: Ovulasyonu indüklemek için başka bir yöntem ekzojen gonadotropinlerin uygulanmasıdır (187). Gonadotropinler ile tedavi edilen PKOS ve anovulatuvar infertilitesi olan kadınlar, over hiperstimülasyon sendromu (OHSS) için yüksek risk altındadır.

Ekzojen gonadotropin rejimleri karmaşık ve pahalıdır ve en iyi şekilde deneyimli klinisyenler tarafından gerçekleştirilir. Çoğu klinisyen, bu nispeten agresif tedavileri başlatmadan önce fallop tüpü açıklığının değerlendirilmesini önermektedir.

Diğer medikal tedaviler: Tiazolinedion tedavisi ovulasyonun indüksiyonu için araştırılmıştır (166,188-190). Ancak kardiyovasküler güvenliği konusundaki endişeleri nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

PKOS'lu kadınlarda gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) eksikliği olmamasına rağmen, pulsatil GnRH ovulasyon indüksiyonu için orta derecede etkilidir.

2.8.3. Laparoskopik cerrahi

Geçmişte, overlerin kama rezeksiyonu, PKOS'lu kadınlarda infertilite için standart bir tedaviydi. Bununla birlikte, bu yaklaşım klomifenin etkinliği ve kama rezeksiyonu ile görülen pelvik adezyonların yüksek insidansı nedeniyle terk edilmiştir. PKOS'lu bazı kadınlarda kama rezeksiyonu, laparoskopik over lazer elektrokoter yerine kullanılabilir. Ancak, ovulasyon indüksiyonu için diğer farmakolojik seçenekler göz önüne alındığında, cerrahi genellikle endike değildir.

2.8.4. İn vitro fertilizasyon

Eğer kilo kaybı, ilaçlarla ovülasyon indüksiyonu ve / veya laparoskopik ovaryan lazer elektrokoteri başarısız olursa, bir sonraki aşama in vitro fertilizasyondur. PKOS'lu kadınlar hem çoğul gebelik hem de OHSS için artmış risk altındadır. Metformin uygulaması bu kadınlarda OHSS riskini azaltmaya yardımcı olabilir.

2.9. İRİSİN

İrisin, fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) 'den bir proteaz tarafından kesilir ve salgılanır. Membranı saran bir protein olup iskelet kası, kalp, karaciğer, adipoz dokuda yüksek oranda salgılanan polipeptid yeni bir hormondur. 2012 yılında keşfedilmesinden bu yana, güçlü fizyolojik rolü nedeniyle birçok araştırmanın konusu olmuştur. İrisin işlevinin anlaşılmasının, birçok hastalığı ve gelişimini anlamanın anahtarı olabileceği düşünülmüştür. İrisin, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü uyararak artan enerji harcamasına neden olan bir miyokindir. Bu hormonun ilk tanımlamasında, prekürsör fibronektin tip III domain 5'ten ayrılan dolaşımdaki irisin düzeylerinin artması, insülin direncini azaltarak glikoz homeostazisini düzenlemesiyle ilişkilirdi.

İrisin, iskelet kası, karaciğer, pankreas, kalp, yağ ve beyin gibi belirli hücrelerin işlevini belirlemek için sinyal gönderen güçlü bir mesajcıdır. İrisinin farklı hedeflenen dokular veya organlardaki etkisi, metabolik hastalıkların düzenlenmesi için fizyolojik işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Sayısız çalışma, irisinin, tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci ile mücadele etmek için potansiyel yeni hedef olarak büyük ilgi gören metabolik hastalıklar ile ilişkisine odaklanmaktadır. İrisinin, kalp ve iskelet kasındaki insülin reseptör duyarlılığını arttırarak, hepatik glikoz ve lipit metabolizmasını iyileştirerek, pankreatik β hücre fonksiyonlarını geliştirerek ve beyaz adipoz dokusunu kahverengi adipoz dokuya dönüştürerek, insülin direncini ve tip 2 diyabeti geliştirdiği bulunmuştur. Birçok güncel çalışma, irisinin, kalpte ve iskelet kasında insülin reseptörü sezgisizasyonunu arttırarak tip 2 diabet ve insülin direncini geliştirdiğini, hepatik glukoz ve lipid metabolizmasını ve pankreatik beta hücre fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüştürdüğünü ortaya çıkarmıştır. (191-195)

İrisinin metabolik hastalıklar ile ilişkisine odaklanan çok sayıda çalışma, tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve insülin direnci ile mücadele için potansiyel yeni bir hedef olarak büyük ilgi görmüştür. (194-198)

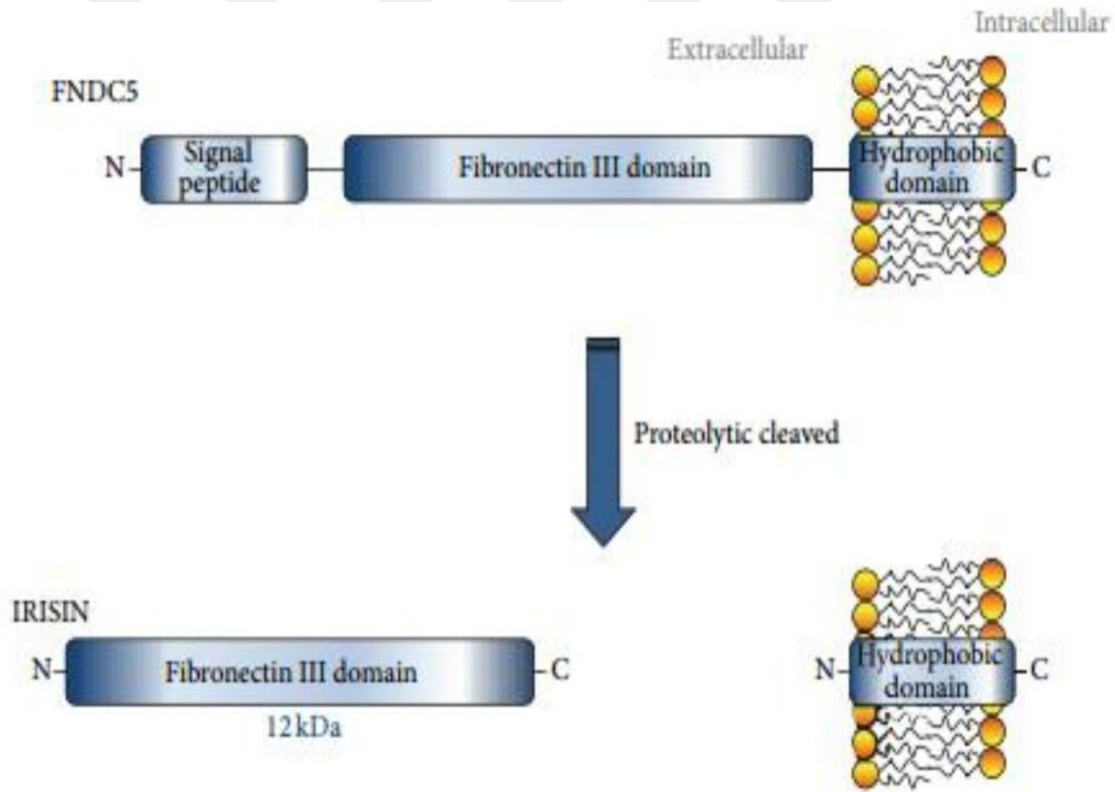
2.9.1. İrisinin Biyokimyası

Yeni bir polipeptid hormon olan irisin, proteolitik olarak fibronektin tipten gelişir. Fibronektin tip 3 domain 5 (FNDC5) kalpte ve iskelet kasında yüksek oranda eksprese olur. (196,197) Yakın zamandaki çalışmalarda FNDC5'in adipoz doku ve

karaciğer gibi diğer dokularda da eksprese olduğu gösterilmiştir ki bu da hormonun ek fonksiyonlarını göstermektedir. (196-199)

2.9.2. İrisinin Kimyası

İrisin, 112 amino asit içeren polipeptid hormondur ve fibronektin tip 3 domain 5 (FNDC5) olarak bilinen 196 amino asitli bir membranı kapsayan proteinin karboksi terminalinden üretilir. (196) Fibronektin tip III domain 5, fibronektin tip III domain (FnIII) içeren ekstraselüler bir bölgeden oluşur; sarmal transmembran bölümü ile küçük bir sitoplazmik bölgeden ayrılır ve irisine proteolitik olarak bölünür. (200,201) Fibronektin tip III alanları (FnIII) genellikle beta iplikçiklerin ve rastgele halkaların bir kombinasyonundan oluşur. İrisin, iskelet kası, karaciğer, pankreas, kalp, yağ ve beyin gibi belirli hücrelerin işlevini belirlemek için sinyal gönderen güçlü bir mesajcıdır. (194-196)

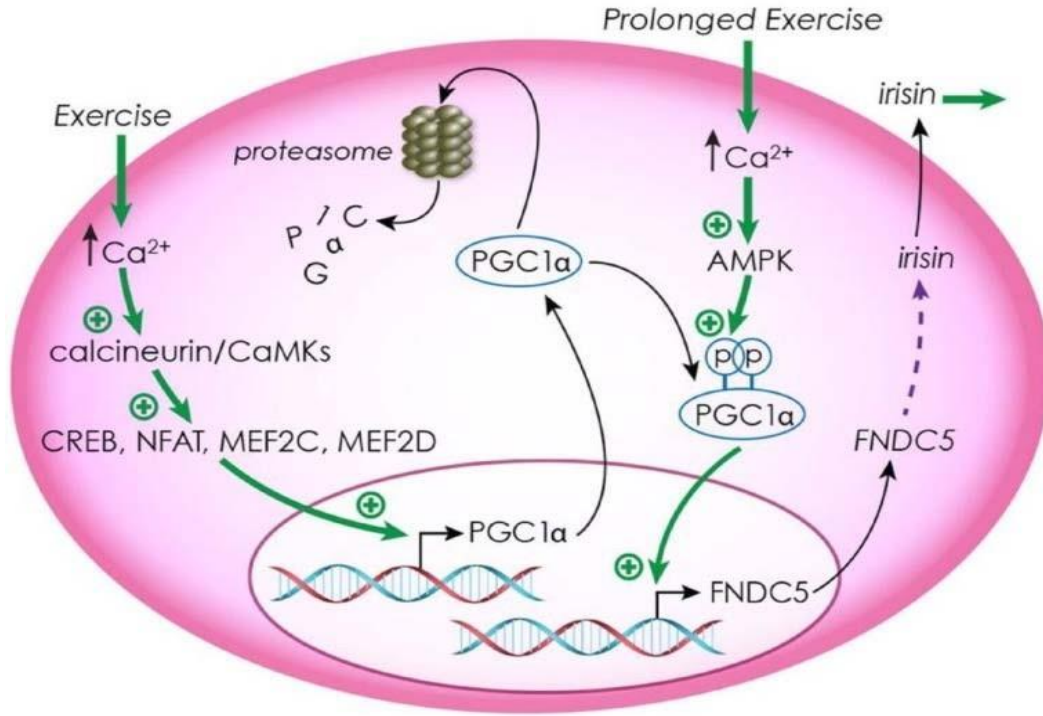


ŞEKİL 6: İrisinin Yapısı (243)

2.9.3. İrisinin Sentezi Ve Sekresyonu

İrisin sentezi ve sekresyonu, egzersiz ve peroksizom proliferatörü (PPAR- γ) ile aktive olan reseptör koaktivatörü 1- α (PGC1 α) ile indüklenir. (201) Peroksizom proliferatör (PPAR- γ) ile aktive olan reseptör-P koaktivatör 1- α , multispesifik

transkripsiyonel koaktivatördür. Besinlere ve dokulardan gelen fizyolojik sinyallere cevap olarak iskelet kası, kahverengi adipoz doku, karaciğer ve kalp gibi aşırı eksprese edildiği dokularda çoklu genlerin düzenlenmesini yapabilir. (201-203) Uzun süreli egzersiz PGC1 α 'nın özellikle kalp ve iskelet kasında ekspresyonunu artırır. Ve daha sonra insülin sensitivitesi ve sinyalleme gibi farklı metabolik parametreleri geliştirir. Ayrıca AMPK aktivasyonunu, PGC1 α 'nın fosforilasyonunu ve FNDC5 üretimini, irisin oluşturmak için FNDC5'in bölünmesiyle takip eder. (201-203)



ŞEKİL 7: İrisinin sentez ve sekresyon mekanizması (243)

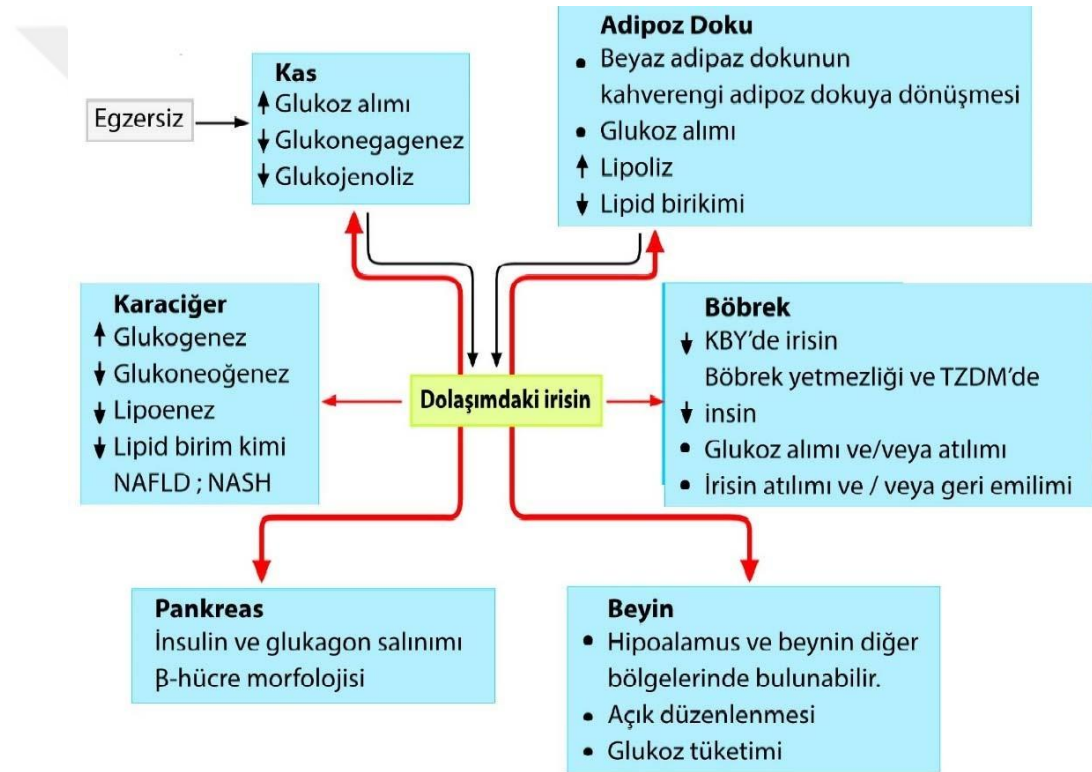
2.9.4. İrisinin Etki Mekanizması

İrisin ile ilgili en ilginç şeyler, etkileri ve potansiyel uygulamalarıdır. Ancak irisin aktivitesi, ekspresyonu ve reseptörü açısından bazı tartışmalar vardır. Son zamanlardaki birçok çalışma irisinin iskelete, kalbe, karaciğere, yağa ve beyin de dahil olduğu dokulara karşı mesajcı olarak harekete geçerek iskelet ve kalp tarafından salınan moleküller olduğunu öne sürmüştür. (194,196,198,199) Diğer birçok çalışma, irisinin, beyaz adipoz dokusunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü uyararak, iskelet kası ve kalpteki glukoz alımını arttırarak, hepatik glukoz ve lipid metabolizmasını ve pankreatik beta hücre fonksiyonu geliştirerek insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitusta terapötik potansiyel sergilediğini göstermiştir. (192-195) İrisinin bu ve diğer

birçok fizyolojik fonksiyonu, p38 mitojen aktif protein kinaz (p38 MAPK) ve ekstraselüler düzenlenmiş protein kinazın aktivasyonu ile gerçekleştirilebilir. (204,205)

2.9.5. İrisinin İnsülin Direncinde ve Tip 2 Diyabetes Mellitustaki Potansiyel Rolü

İrisin beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü ile, enerji tüketiminin ve glikoz kullanımının iyileştirilmesi, insülin direncinin azaltılması gibi ilgili fizyolojik işlevlerinin yerine getirilmesi için salgılanabilir, aktive edilebilir ya da birden fazla doku veya organ üzerindeki bir hedefe taşınabilir. İrisin, obezite ve tip 2 diyabet gibi metabolik hastalıkları sinerjistik olarak tedavi edebilir. (205-207)



ŞEKİL 8: İrisinin potansiyel rolleri (243)

2.9.6. İrisin ve İskelet Kası

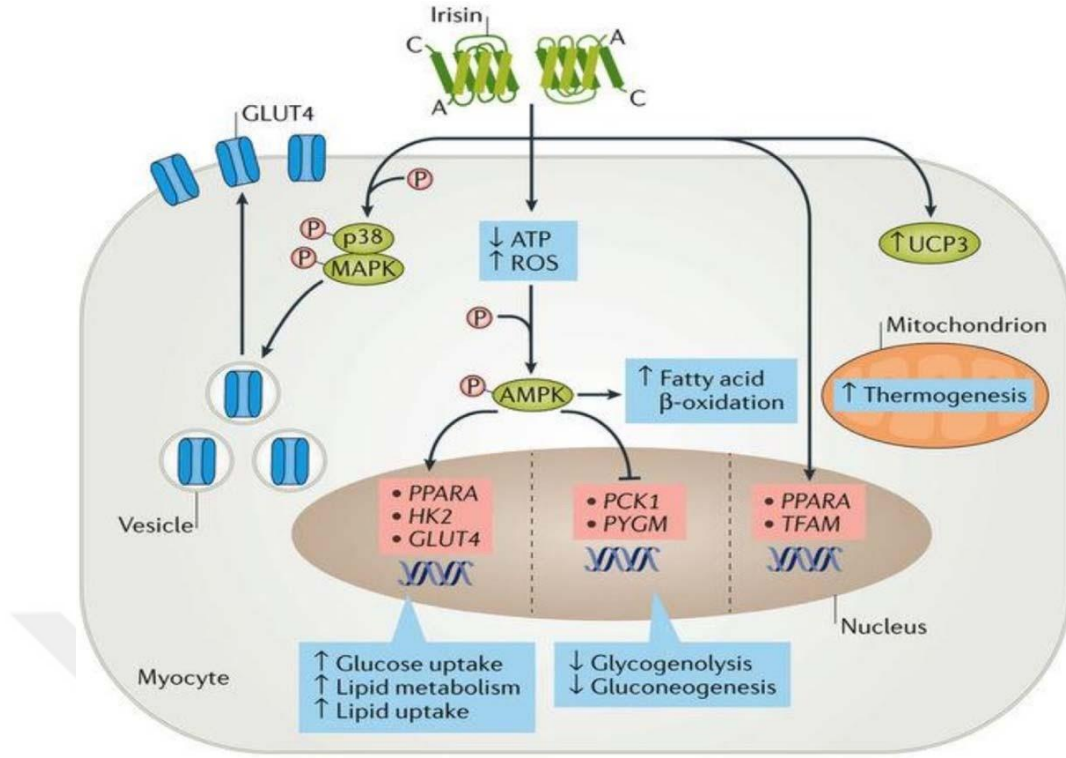
İskelet kası, insüline yanıt olarak glikoz uptakenin çoğunluğunu oluşturur ve insülin direncinde önemli bir yeri mevcuttur. Son çalışmalar, fiziksel egzersizin, iskelet kasında irisin oluşturmak üzere bölünmüş olan peroksizom proliferatör aktivatör

reseptör koaktivatörü 1 (PGC) ve membran proteini, fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) ekspresyonunu indüklediğini göstermiştir. (208)

İskelet kasında irisin oluşturmak üzere bölünmüş olan membran proteini FNDC5'in bulunmasıyla birlikte, irisin fonksiyonunun büyük bir kısmının iskelet kası olabileceği gösterilmiştir. İrisin, iskelet kas sistemlerinde glukoz homeostazisini regüle etme kapasitesinin otokrin bir şekilde bulunduğunu söylemek için çok az deneysel çalışma mevcuttur. (208,209)

Ek olarak, irisin aktivitesi in vivo çok düşük konsantrasyon aralıklarında gösterilmiştir, bu da iskelet kasında ve diğer birçok vücut dokusunda bir irisin reseptörünün varlığını düşündürmektedir. FNDC5 ektodomaininin kristal yapısının irisine karşılık geldiği gösterilmiştir. (209) Bu, irisin reseptörünün ve çözünebilir irisinin, henüz tanımlanmamış bir reseptöre bağlanarak çalışabileceği anlamına gelir. İrisin reseptörünün kimliği, varlığı ve işlevi bugüne kadar araştırılmamıştır.

Son deneysel çalışmalar, irisinin iskelet kaslarında glukoz alımını, kalsiyum / ROS ve P38 AMPK aracılı AMPK yolu ile aktive ettiğini göstermiştir. Bu nedenle irisin, AMPK ile ilişkili yolla iskelet kaslarında yararlı bir etkiye sahiptir. Özet olarak, irisinin p38 MAPK-GLUT4 translokasyonunu içeren AMPK2 aktivasyon mekanizması yoluyla iskelet kasındaki glukoz alımını uyardığı gösterilmiştir. (204,205) Bu bulgular, irisinin iskelet kası hücrelerindeki glukoz metabolizmasına katkısı ile ilgili yeni bilgiler vermektedir ve potansiyel olarak diyabetin tedavisi için gelecekte yapılacak araştırmaların odağı olabilir.



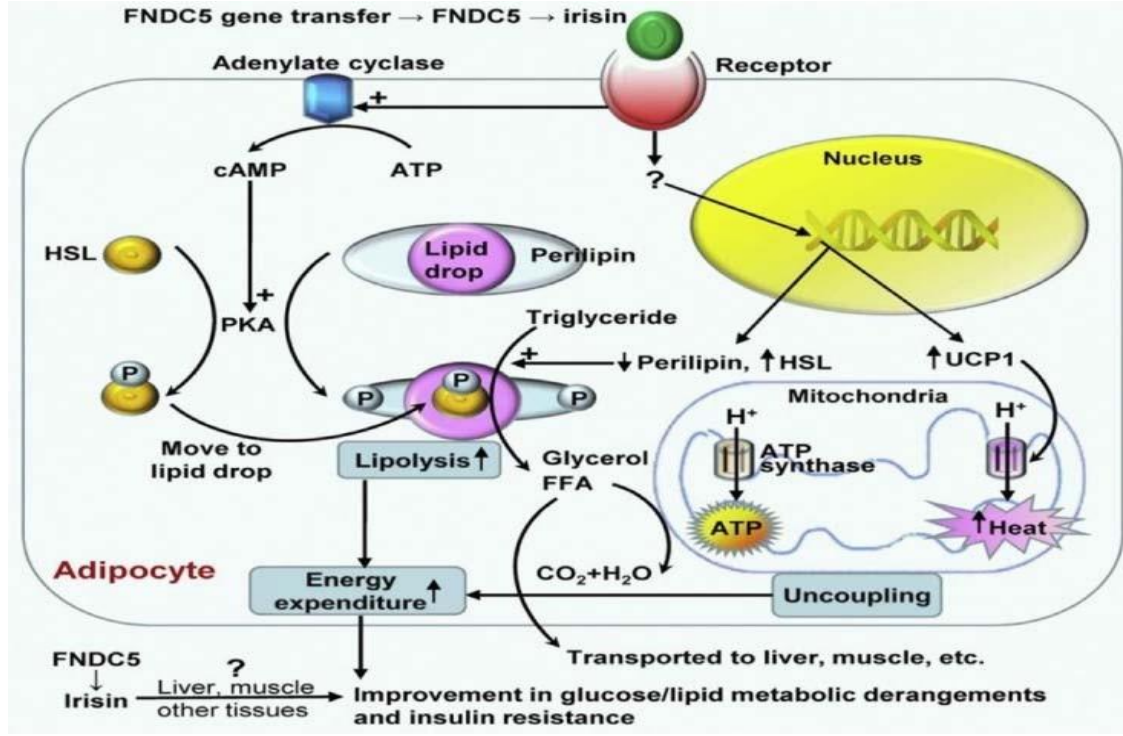
ŞEKİL 9: İrisinin iskelet kasındaki fizyolojik etkileri (243)

2.9.7. İrisin ve Adipoz Doku

İrisinin keşfi ve beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümüne neden olma potansiyeli son 5 yılda çok dikkat çekmiştir. Adipoz dokular, enerji homeostazında ve obezite ve metabolik sendrom gelişiminde önemli rol oynar. Böylece, obezite, insülin direnci ve tip 2 diabetes gibi metabolik hastalıklara karşı yeni bir hedef olabilir. (210,211) Adipoz doku lipid depolanması için baskın bölge olarak işlev gören beyaz adipoz doku (WAT) ve termojenez olarak işlev gören kahverengi adipoz doku (BAT) olmak üzere iki kısımdan oluşur. (210) WAT'den gelen adipositler, uniloküler lipid damlacıkları karakteristiğinde, az mitokondri ve nispeten düşük metabolik hızdadır. Öte yandan, BAT'ın adipositleri multiloküler lipid damlacıkları karakteristiğinde, bol mitokondri ve nispeten yüksek metabolik hızdadır. (211)

İrisin, beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümünü indükler; UCP1'in aşırı ekspresyonu ve metabolik düzelme yoluyla gerçekleştirilebilir; p38 mitojen aktif protein kinaz (p38 MAPK) ve ekstraselüler düzenlenmiş protein kinazın aktivasyonu ile düzenlenebilir. (204) İrisin esas olarak, beyaz adipoz dokuda insülin direncinin indüklediği yüksek yağlı diyet azaltılmasıyla enerji tüketim fonksiyonunu

arttırarak etki gösterir. (210-213) Güncel çalışmalar, irisin, cAMP – PKA-HSL / perilipin yoluyla ile lipolizi de artırabildiğini göstermiştir. (214) Genel olarak, beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümü, enerji tüketiminde ve termojenezde insülin duyarlılığın artması, vücut ağırlığında azalma ve farelerde geliştirilmiş glikoz toleransı ile sonuçlanır. (214-216)

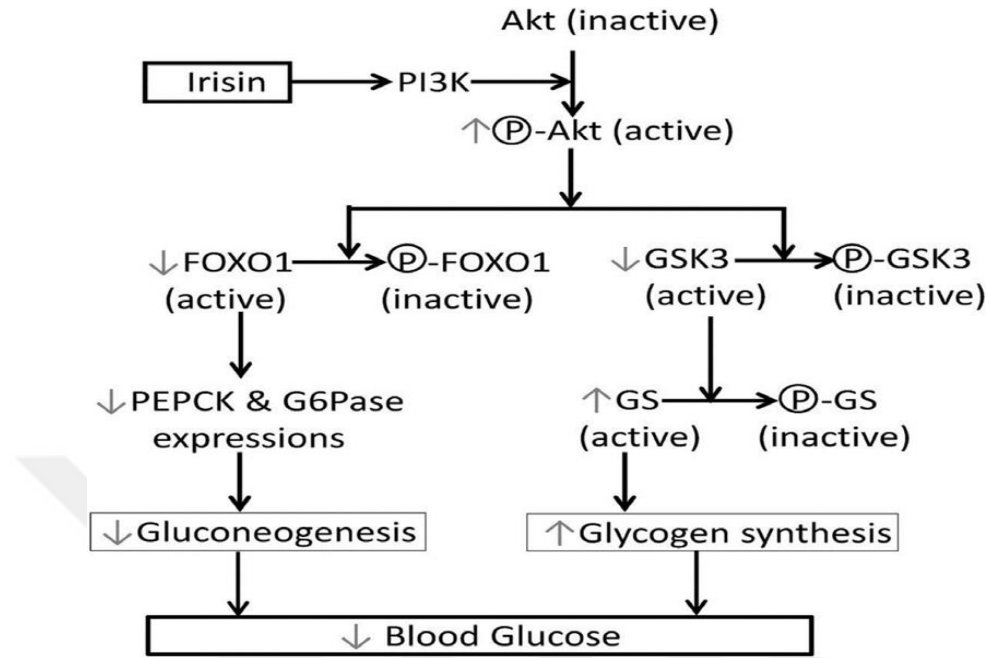


ŞEKİL 10. İrisinin glukoz / lipid metabolik bozulmalarını önleme üzerindeki etkisi, insülin direncini arttırır ve artırılmış lipoliz ve oksidatif fosforilasyonunun ayrılması yoluyla enerji tüketimini artırır. (243)

2.9.8. İrisin ve karaciğer

Artan glukoz üretimi ve azalmış hepatik glikojen depolanması, diyabetin metabolik anormalliklerine katkıda bulunur. Avrupa'da az sayıda çalışma, irisinin, dirençli hepatositlerde glikoneogenez ve glikojenez üzerindeki etkisini ve altta yatan mekanizmalarını ve tip 2 diyabetik farelerde terapötik rolünü araştırmaya çalışmıştır. (217-220) İrisinin subkutanöz perfüzyonunun insülin duyarlılığını artırdığını, açlık kan glukozunu azalttığını, GSK3 ve Akt fosforilasyonunu arttırdığını ve karaciğerde GS fosforilasyonu, PEPCCK ve G6Pase ekspresyonunu baskıladığını kanıtlamışlardır. Genel olarak, glukoz homeostazını PI3K / Akt / FOXO1 aracılı PEPCCK ve G6Pase down-regülasyonu ile glikoneogenez azaltarak ve PI3K / Akt / GSK3-aracılı GS aktivasyonu

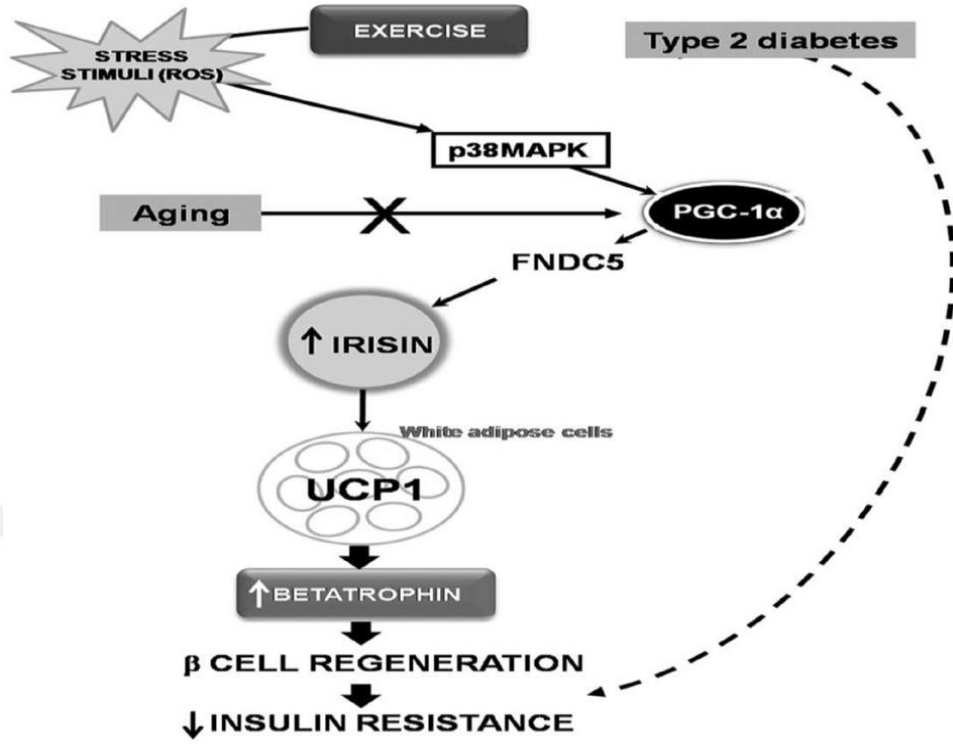
yoluyla glikojenezi artırarak glikoz homeostazını geliştirir. Dolayısıyla, irisin, insülin direnci ve tip 2 diyabet için yeni bir terapötik strateji olarak kabul edilebilir.



ŞEKİL 11. İrisinin, hepatositlerde glukoneogenez ve glikojenez üzerindeki temel mekanizmaları (243)

2.9.9. İrisin ve pankreasın β hücresi

Güncel çalışmalar, irisinin insülin yenileyici hormon olduğunu göstermiştir. Özellikle fare beta hücrelerinin oluşumunu hızlandırabilir ve fare beta hücrelerinin sayısını arttırabilir. (221-223) İnsan vücudunda beta hücrelerinin rejenerasyonu, diyabet tedavisi için yeni bir yol ortaya koyacaktır. (222) Bu çalışmalara dayanarak, sinyal yolunun yeni bir hipotezi olan p38-PGC-la irisin beta hücre sinyal yolağı önerilmiştir. Bu sinyal yolunda, kas uyarılması durumunda, PGC-1 β ekspresyonu artar böylece FNDC5'in irisin üretme ve ekspresyonunu uyarır, irisin varlığında UCP1 ekspresyonunu aktive eder, WAT'nin kahverengileşmesini hızlandırır, enerji tüketimini artırır ve beta hücrelerinin yeniden inşaatını tamamlamanın yanı sıra insülin rejenerasyonunu sağlar. (224,225) Genel olarak, birçok deneysel çalışma, irisinin pankreatik beta hücreleri üzerinde anti-apoptotik etkilere sahip olduğunu ve beta-hücre proliferasyonunu, insülinin biyosentezini ve sekresyonunu stimüle ettiğini kanıtlamıştır. Bu nedenle, dolaşımdaki irisin seviyesi, diabet hastalığının tedavisi için yeni bir strateji başlatabilen glikoz toleransını artırabilir ve insülin direncini azaltabilir. (224-226)



ŞEKİL 12. İrisin-betatrofin yolu ve insülin direncindeki olası etkileri (243)

2.9.10. İrisin ve Kalp

Kalbin hem fizyolojik hem de patolojik durumlarda muazzam enerji gereksinimleri vardır ve kardiyovasküler hastalıkların belirgin bir özelliği miyokardiyal metabolik disregülasyondur. Özellikle, patolojik yeniden biçimlenme, sağlıklı yetişkin insan kalbi için birincil enerji kaynağı olan yağ asidi metabolizmasından, fetal yaşamda ana enerji kaynağı olan glukoz kullanımına geçiş ile ilişkilidir. Kardiyak dokuların metabolik disfonksiyonlarının düzeltilmesi, insülin direnci ve tip 2 diyabetin tedavisi için çok önemlidir. (227) Kalp kası yüksek düzeyde FNDC5 eksprese eder ve egzersiz sonrası iskelet kasından daha fazla irisin üretir. (227)

Kalp kasındaki irisin düzeyinin yüksek olması potansiyelini ortaya koymaktadır, ancak sadece birkaç insan çalışması kardiyak fonksiyon ve performanstaki rollerini araştırmıştır. (228-230) Bununla birlikte, irisinin kardiyovasküler sistem üzerinde yararlı etkisi olabileceği bilinmemektedir.

Egzersiz eğitimi, glikoz sensörü AMP aktive kinaz (AMPK) ve peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma koaktivatörü 1a (PGC-1a) 'nın yükseltilmesi yoluyla etkin glukoz ve yağ asidi kullanımının yanı sıra kalbin mitokondriyal biyojenezini teşvik eder. (231-233)



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine başvuran 18-28 yaş arası, Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan, ek medikal özelliği olmayan 64 hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki grup klinik, hormonal, metabolik değerler ve irisin düzeyi açısından karşılaştırıldı.

Polikistik over sendromlu hastaların tanıları, menstrual düzensizlik (amenore, oligomenore) öyküsüne ek olarak hirsutizm veya diğer şikayetlerinin bulunup bulunmadığı, jinekolojik ultrason bulguları değerlendirilerek Rotterdam 2003 kriterleri göz önüne alınarak doğrulandı. Obstetrik, medikal, cerrahi, menstruel özgeçmiş bilgileri alındı. Fizik muayene sırasında ölçülen sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, vücut-kitle indeksi çalışmaya eklendi. PKOS tanı kriterleri arasında ultrasonografik olarak PKO görünümü için 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla folikül olması ve /veya artmış over volumu 10 ml ve üzerinde kabul edildi. Polikistik over sendromlu hastalardan ve kontrol grubu hastalarından istenilen biyokimyasal ve hormonal parametrelere ek olarak irisin düzeyi için kan alındı.

PKOS ve kontrol grubunda HDL, trigliserit, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, AMH, ALT, AST, LDL, total kolesterol, total testosteron, serbest testosteron, homosistein, CRP, açlık glukoz, DHEAS, HbA1c ve irisin düzeylerine bakıldı. Polikistik over sendromlu grupta ve polikistik over sendromu olmayan grupta insülin direnci hastadan 12 saatlik açlık sonrası alınan kanda açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi bakılarak hesaplanan HOMA-IR = $[Açlık\ glukozu\ nmol/L \times açlık\ insülin\ \mu U/mL / 22.5]$ formülü ile hesaplandı.

Bu tez çalışması Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projesi (BAP) tarafından desteklenmiştir.

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışma grubu için 18-28 yaş arası ek sistemik hastalığı olmayan ve Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan kadınlar dahil edildi. Kontrol grubu için ise, 18-28 yaş arası düzenli mensrül siklusa sahip ek sistemik hastalığı olmayan sağlıklı kadınlar dahil edildi. Her iki grupta düzenli egzersiz yapmayan, sedanter yaşam tarzı olan hastalardan seçildi. Her iki gruptan da PKOS da rutin olarak istenilen hormonal

ve biyokimyasal parametreler ve serumda irisin düzeyi istendi. Çalışmaya katılan tüm kadınlara, yapılan çalışma ile ilgili ayrıntılı olarak bilgi verildi. Yazılı olarak aydınlatılmış bilgilendirme formu okutularak, çalışmaya katılmak istediklerine dair aydınlatılmış onam formlarına imzaları alındı. PKOS tanısı için düzenlenmiş Rotterdam 2003 kriterleri baz alındı. Çalışmaya 18-28 yaş aralığı dışındaki kadınlar dahil edilmedi. Ek sistemik hastalığı olan kadınlar dahil edilmedi.

TABLO 12: Rotterdam 2003 PKOS tanı kriterleri

Oligo- anovulasyon
Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
Polikistik overler ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

Çalışma Protokolü

Her iki grubun da yaşı, medikal özgeçmişleri sorgulanarak anamnez alındı. Çalışmaya katılan bütün kadınların sistolik ve diyastolik tansiyon, boy, kilo ölçümleri poliklinikte ölçülerek vücut kitle indeksleri VKİ hesaplandı. Hastaların kiloları ince kıyafetle ve ayakkabısız, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden ölçüldü. Stadiyometre ile boyları metre cinsinden ayakta ölçülerek kaydedildi. Ağırlık/ boy² (kg/m²) formülü ile vücut kitle indeksi VKİ hesaplandı. Transabdominal ultrason Mindray diagnostic ultrasound system model DC-T6 ile aynı kişi tarafından overlerin durumu değerlendirildi. Tansiyon ölçümü Erka manuel tansiyon aleti ile hasta dinlenmiş halde oturur pozisyonda sağ koluna uygun şekilde manşon yerleştirilip brakial arterden yapıldı.

Laboratuvar Çalışmaları

Çalışmaya katılan tüm kadınlardan venöz kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstruel sikluslarının 2. ve 5. günleri arası olan erken foliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan 8-10 saat açlık sonrasında sabah 08:00 ile 10:00 arasında HDL, trigliserit, açlık insulin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, AMH, ALT, AST, LDL, total kolesterol, total testesteron, serbest testesteron, homosistein, CRP, açlık

glukoz, DHEAS, HbA1c ve irisin değerlerini belirlemek için alındı. Hormonal değerler Siemens Advia Centaur XPT immunoassay system, Siemens Advia Centaur XP immunoassay system, Siemens İmmulite 2000 XPI immunoassay system cihazlarında çalışıldı. Biyokimyasal parametreler Olympus AU 2700 Plus Beckman Coulter cihazında aynı kişi tarafından kan örnekleri alınır alınmaz hemen çalışıldı. İrisin Cell Biolabs, Inc. Elisa Kit ile çalışıldı. Kitin duyarlılık limiti 6.25 ng/mL idi. Her kitte 96 tahlil mevcut idi. İrisin numuneleri aynı kişi tarafından, tüm numuneler aynı anda Biotek Gen 5 marka Epoch microplate spectrophotometer ve Biotek 50 TS microplate Washer ile çalışıldı. İrisin analizi için alınan kan rnekleri -80 C derin dondurucuda saklandı. Hasta alımı üç ayda tamamlandı.

İstatiksel Yöntem

Çalışmadaki bulguların analizinde veriler SPSS 20 (IBM Corp. 2011) yayınlandı. IBM SPSS İstatistikler Windows, Sürüm 20.0. Armonk, NY: IBM Corp.) aracılığıyla değerlendirildi. $P < 0.05$ ve $p < 0.01$ anlamlılık düzeyleri olarak alındı.

Veriler ortalama $\pm$, standart sapma, olarak belirtildi. Niceliksel verilerin analizinde; bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum değer, maksimum değer ve yüzdelik) verilmiştir. Ayrıca, parametrik testlerin n koşullarından biri olan varyansların homojenliği Levene'nin testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için parametrik test nkoşulları yerine getirildiğinde Student t testi kullanıldı ve bu nkoşullar yerine getirilmediğinde Mann Whitney-U testi kullanıldı.

Ayrıca yaş değişkenleri kovaryans olarak (hariç tutuldu) belirlendi ve gruplar kovaryans analizi ile karşılaştırıldı.

İki sürekli değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ve parametrik test nkoşulları karşılanmadığında Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Çalışmada bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkinin modelini ortaya çıkarmak için Lineer Regresyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız 64 polikistik over sendromlu, 60 kontrol olmak üzere toplam 124 hasta arasında yapılmıştır.

Çalışmaya alınan kontrol ve PKOS grubundaki hastaların ortalama yaşları 23, boyları her iki grupta da 162-163 cm olup birbirine yakın izlenmiştir. Kiloları karşılaştırıldığında PKOS grubundaki hastaların ortalama ağırlığının 70 kg olup kontrol grubuna (ortalama 58 kg) göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. VKİ beklendiği gibi anlamlı bulunmuş olup PKOSta yüksek tespit edilmiştir. Bu yaş grubundaki sistolik ve diyastolik tansiyon PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuştur.

Kan kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDLnin PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunduğu görülmüş olup, HDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Menstrüel siklusun 3. gününde bakılan hormonal parametrelerde total testosteron, serbest testosteron, DHEAS PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunmuş olup LH, FSH, prolaktin, TSH ve estradiol seviyelerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Ölçülen açlık glukoz, HbA1c PKOS hastalarında anlamlı yüksek saptanırken, açlık insulin değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

Karaciğer fonksiyon testleri, AMH, HOMA-IR indeksi her iki grup karşılaştırıldığında anlamlı bulunmadı.

Homosistein, CRP değerleri PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur.

Çalışılan irisin değeri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur.

TABLO 13: Çalışma popülasyonlarının demografik özellikleri ve laboratuvar bulguları

	Kontrol n=60	PKOS n=64	P	Ayarlanmış (Yaş) P
YAŞ	23,02±2,81	23±3,04	0,970	0,630
BOY	162,27±5,12	163,78±5,82	0,130	0,125
KİLO	58,17±8,99	70,09±17,97	0,001**	0,001**
VKİ	22,09±3,32	26,11±6,45	0,001**	0,001**
TANSİYON SİSTOLİK	108,67±14,08	113,59±15,97	0,070	0,002**
TANSİYON DİYASTOLİK	67,5±8,36	70,94±9,88	0,040*	0,040*
HDL	55,2±10,41	55,05±15,14	0,950	0,887
LDL	88,47±23,55	97,4±32,53	0,080	0,001**
TG	90,92±37,95	106,43±67,61	0,120	0,08
TOTAL KOLESTEROL	161,47±27,42	173,42±41,44	0,060	0,001**
FI	19,82±24	25,38±32,34	0,280	0,114
LH	7,91±8,53	9,9±12,8	0,320	0,336
FSH	5,44±1,82	6,53±6,53	0,200	0,187
ESTRADIÖL	84,36±63,12	99,04±116,15	0,380	0,057
TOTAL TESTESTERON	45,5±17,56	57,99±19,3	0,001**	0,001**
SERBEST TESTESTERON	1,6±0,9	2,09±1,65	0,040*	0,001**
HOMOSİSTEİN	10,63±3,47	14,68±12,71	0,020*	0,001**
CRP	3,11±0,38	4,59±4,56	0,010*	0,001**
TSH	1,76±0,92	1,77±0,96	0,990	0,887
PROLAKTİN	11,39±5,22	13,15±8,81	0,180	0,241
FBG	86,9±8,5	90,36±10,41	0,049*	0,001**
DHEAS	219,62±99,46	269,34±139,1	0,020*	0,001**
AMH	7,08±9,95	6,95±4,9	0,930	0,411
ALT	15,63±10,83	17,58±9,58	0,290	0,114
AST	21,02±5,15	20,92±5,38	0,920	0,884
HOMA-IR	4,3±5,78	5,99±8,41	0,200	0,147
İRİSİN	134,85±147,36	87,9±99,13	0,040*	0,001**
HbA1c	5,23±0,35	5,44±0,43	0,001**	0,001**

**p<0,01

*p<0.05 İstatistiksel anlamlılık

İrisin tek değişkenli korelasyona göre kilo ve vücut kitle indeksi ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İrisin çoklu değişkenli korelasyona göre ise irisindeki bir birim artış CRP de 2.636 birim artışa neden olmakta ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İrisin çoklu değişkenli korelasyona göre irisindeki bir birim artış HOMA-IR indeksinde -25.037 birim düşüşe sebep olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

İrisin çoklu değişkenli korelasyona göre irisindeki bir birim artış HbA1c de 9.821 birim artışa sebep olmakta ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

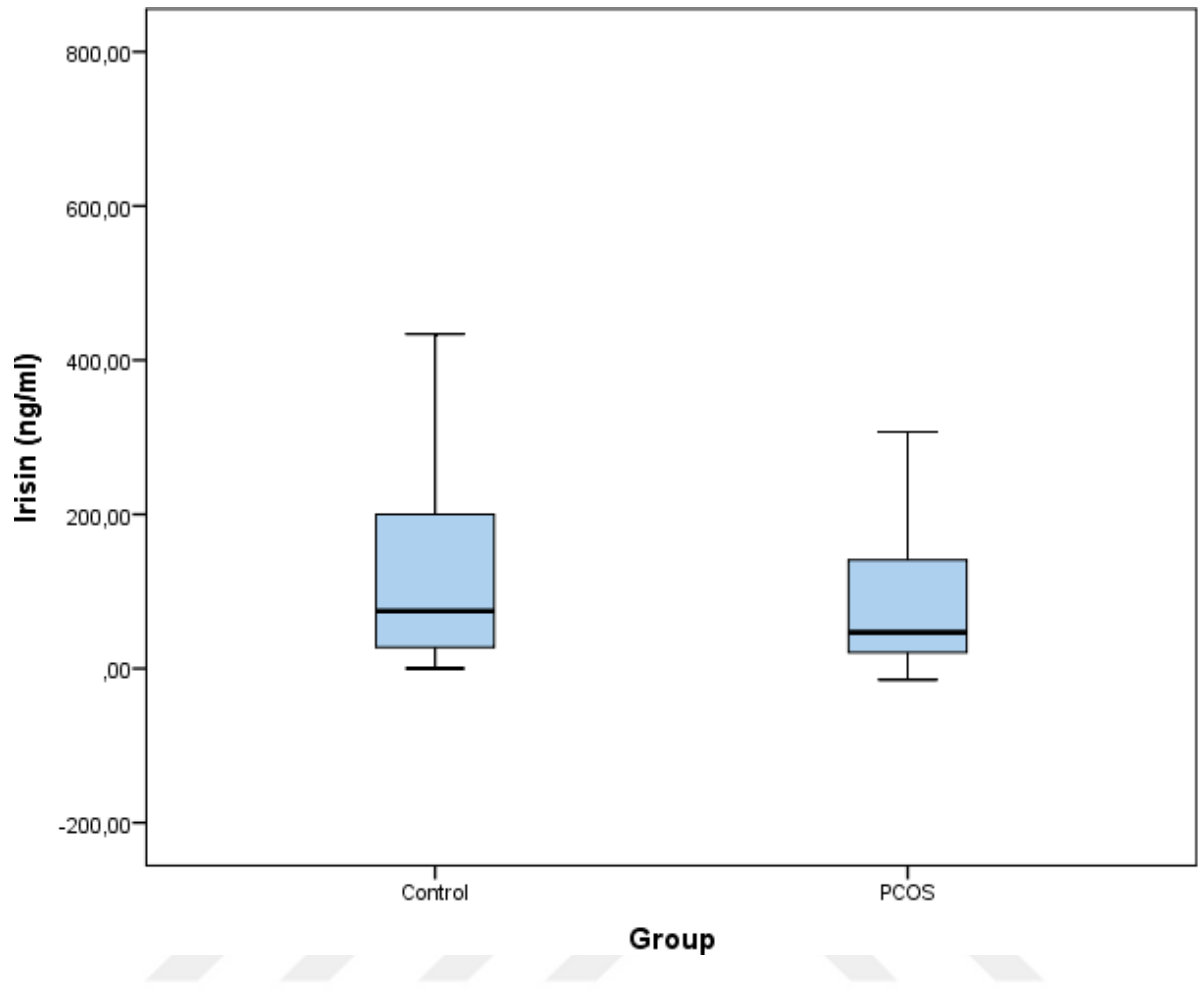
TABLO 14: PKOS hastalarında irisin düzeyi ve klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

Değişkenler	İrisin Tek Değişkenli Korelasyonlar		İrisin Çoklu Değişkenli Regresyon Analizi		β İçin %95.0 Güven Aralığı	
	R	p	β	P	Alt Sınır	Üst Sınır
YAŞ	-0,284	0,023	-7,605	0,121	-17,244	2,034
BOY	0,116	0,362	-6,670	0,570	-29,897	16,557
KİLO	0,262	0,037*	7,189	0,617	-21,245	35,623
BMI	0,236	0,049*	-16,856	0,664	-93,643	59,930
TANSİYON SİSTOLİK	0,114	0,371	-1,211	0,349	-3,768	1,345
TANSİYON DİYASTOLİK	0,159	0,208	1,119	0,542	-2,511	4,748
HDL	-0,069	0,589	0,787	0,670	-2,864	4,439
LDL	-0,058	0,651	-0,313	0,857	-3,747	3,120
TG	-0,025	0,843	0,169	0,708	-0,724	1,062
TOTAL KOLESTEROL	-0,070	0,583	0,372	0,818	-2,829	3,574
FI	-0,087	0,493	6,115	0,384	-7,758	19,988
LH	-0,104	0,413	-1,296	0,317	-3,856	1,264
FSH	-0,088	0,487	-0,253	0,929	-5,873	5,368

ESTRADIÖL	-0,200	0,112	-0,214	0,148	-0,506	0,077
TOTAL TESTESTERON	-0,042	0,741	-1,084	0,134	-2,508	0,340
SERBEST TESTESTERON	-0,011	0,933	5,377	0,605	-15,177	25,932
HOMOSİSTEİN	0,211	0,094	-0,035	0,980	-2,801	2,731
CRP	0,244	0,053	2,636	0,041*	-1,328	11,601
TSH	-0,142	0,262	-12,755	0,374	-41,077	15,568
PROLAKTİN	-0,041	0,262	0,009	0,996	-3,911	3,930
FBG	-0,133	0,295	-0,628	0,731	-4,239	2,983
DHEAS	0,233	0,064	0,028	0,797	-0,190	0,246
AMH	-0,079	0,536	1,615	0,342	-1,745	4,975
ALT	0,037	0,775	1,399	0,442	-2,199	4,997
AST	0,068	0,591	0,051	0,987	-6,352	6,453
HOMA-IR	-0,088	0,490	-25,037	0,035*	10,743	30,669
HbA1c	0,050	0,696	9,821	0,004**	4,434	54,792

*p<0.05 istatistiksel anlamlılık

PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında irisin düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha düşük tespit edilmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p<0.05)



ŞEKİL 13: PKOS ve kontrol grubundaki İrisin seviyeleri

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu PKOS, üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin hastalıktır (1). Son yıllarda etiopatogenezinde insülin direncinin rolünün ortaya konması ve obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları, obstruktif uyku apnesi, endometrium kanseri, mood bozuklukları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisi gösterilmiştir.

Polikistik over sendromunun uzun dönem kardiyovasküler riskleri açısından özellikle de metabolik sendromu olan PKOS'lu hastalarda irisin düzeylerinin değerlendirilmesi morbidite ve mortalite riski yüksek olan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve öngörülebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır. Bu konuda literatüre bakıldığında yapılan çalışma sayısının az olması, değerlendirilen hasta sayılarının az olması nedeniyle çalışmamızın tedavide ve riskleri azaltmada faydalı olacağı düşünülmektedir.

Huh ve arkadaşlarının 2012 yılında irisin hormonunun hangi durumlarda sentezlendiğini anlamaya yönelik olarak, 18 sağlıklı erişkinde kas dokudan FNDC5 ekspresyonu ile bu kişilerin beden kitle indeksi (BKİ) arasındaki korelasyonu araştırmışlardır. Çalışmanın ikinci aşamasında, 114 orta yaşlı sağlıklı ve 14 obez kadının antropometrik ve metabolik parametreleri karşılaştırılmıştır. Huh ve arkadaşları bariatrik cerrahi sonrası kilo veren obezlerde, FNDC5 ekspresyonunun ve irisin hormon düzeylerinin arttığını belirtmişler, irisin hormonunun majör eksprese edildiği dokunun kas dokusu olduğunu bildirmişlerdir. (234)

Yaptığımız çalışmada kontrol grubunun BMI si $22,09 \pm 3,32$, PKOS grubunda $26,11 \pm 6,45$ bulunmuştur. Tek değişkenli korelasyona göre irisin ve BMI aralarındaki ilişki anlamlı olup BMI arttıkça irisin değerleri düşük bulunmuştur. Sonuçlarımız BMI ve irisin ilişkisi açısından Huh ve arkadaşlarının yaptığı yayınlara örtüşmektedir. Bu bulgunun, literatürde farklı sonuçların olması ve birçok çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz

Zhang ve arkadaşları 2014 yılında, farelere rekombinant irisin hormonu vererek, bu hormonun kilo kaybına neden olduğunu ve glukoz homeostazını sağladığını göstermeyi hedeflemişlerdir. Çalışmalar sonunda, irisin hormonunun UCP-1 ekspresyonu ile düzenlendiği bildirilmiştir. İrisin hormonunun, hücre içinde p38 mitoz aktive edici kinazları fosforillelediği ve hücre dışı sinyal ilişkili kinazı (ERK) aktive

ettiği ve böylece obezite ve tip2 dm önlediğini rapor etmişlerdir. Ek olarak bu çalışmada, irisin hormonunun pankreasın β hücrelerinden salınan ve yeni tanımlanmış bir hormon olan betatropinin salgılanmasını da uyardığı vurgulanmıştır. (236)

Çalışmamızda iki grup arasında (PKOS ve kontrol grubu) açlık glukoz, açlık insulin düzeyleri arasında anlamlı fark tesbit edilmemiş olmasına rağmen çok değişkenli regresyon analizine göre PKOS grubunda HOMA-IR indeksi ve HbA1c istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar Zhang ve arkadaşlarının farelere rekombinant irisin vererek kilo kaybı ve glukoz hemostazını sağlayabileceğini desteklemektedir. Aydın ve ark. 2014 yılında, 12 aylık ve 24 aylık ratlarda egzersiz sonrası kalp kası, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfı, deri dokusu ve serumda irisin varlığını araştırmışlardır. Kontrol grubu olarak 10 haftalık egzersiz yapmamış ratlar kullanılmıştır. Egzersiz yapmamış genç ve yaşlı ratların iskelet kasında irisin olmadığı, egzersizden sonra salındığı gözlenmiştir. Serum irisin düzeyinin egzersiz yapmış genç ratlarda, egzersiz yapmış yaşlılardan daha yüksek olduğu bildirilmiştir. İrisinin ana kaynağının sadece iskelet kası olmadığı, incelenen diğer dokularda da varlığı rapor edilmiştir. (235)

Xie ve ark. 2015 yılında, miyokarddan fazla miktarda sentezlenen irisin hormonunun bu dokudaki fizyolojik etkilerini araştırmışlar, bu amaçla; H9C2 hücrelerini rekombinant irisin türevi olan r-irisinle, HEK293 hücrelerini ise hr-irisin ile tedavi etmişlerdir. Böylece rekombinant irisin türevlerinin kardiyomiyoblastlardaki ve miyokardiyumdaki fizyolojik etkileri gösterilmiştir. R-irisin ve hr-irisin kardiyomiyositlerde büyüme, farklılaşma ve metabolik aktiviteden sorumlu olan miyokardin, follistatin, düz kas aktini ve nükleer reseptör faktörü 1'i düzenleyen genleri aktive etmiştir. PI3K-AKT, p38, ERK yada STAT3 moleküllerinin fosforillenmesiyle sinyal transdüksiyon yolunun aktive edildiği düşünülmektedir. Ayrıca r-irisin ile muamele edilen H9C2 hücrelerinde, hücre içi Ca^{+} sinyalinin ve mitokondriyal termogenezin aktive olduğu bildirilmiştir. Bu çalışma ile irisin reseptörünün H9C2 hücrelerinin membranında olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda egzersizin irisin salınımını artıran en önemli faktör olduğu açıklanmıştır. (237)

Çalışmamıza dahil ettiğimiz PKOS ve kontrol grubu hastalarının düzenli egzersiz yapmıyor olması ve sedanter yaşam tarzları nedeniyle irisin ve egzersiz ilişkisi değerlendirilememiştir.

Wang ve arkadaşlarının 2018 yılında 40 PKOS 30 kontrol grubunda yaptığı

çalışmada PKOS hastalarında serum irisin düzeyi anlamlı olarak azaldığı tespit edilmiştir. Obez PKOS hastalarında irisin düzeyi, non-obez PCOS hastalarına göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dislipidemisi olan PKOS hastalarında irisin düzeyi, normal kan lipid profili olan PKOS hastalarına göre anlamlı derecede yükseldiği ve hem PKOS hem de kontrol hastalarında serum irisin düzeyi vücut ağırlığı ve bel-kalça oranı (WHR) ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, PKOS hastalarında serum irisin düzeyi vücut yağ oranı, BAI, açlık plazma glikozu (FPG) ve HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir. Ayrıca kontrol grubunda serum irisin düzeyi HOMA-IR ile pozitif korelasyon göstermiştir. PKOS hastalarında irisin ekspresyonu, kontrol hastalarındakinden daha düşük bulunmuştur. Bununla birlikte, PKOS ve kontrol hastalarında alt gruplara ayrılan gruplar arasında irisin ekspresyonu açısından anlamlı bir fark olmadığı izlenmiştir. (238)

Bizim çalışmamızda da kontrol grubu ve PKOS grubu karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL PKOS grubunda anlamlı yüksek tesbit edilmiş olup regresyon analizlerine göre irisin ile ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PKOS ve kontrol grubu değerlendirildiğinde kilo, PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunmuş olup irisin tek değişkenli korelasyonuna göre istatistiksel olarak anlamlıdır. Kilo arttıkça irisin değerlerinin düştüğü izlendi.

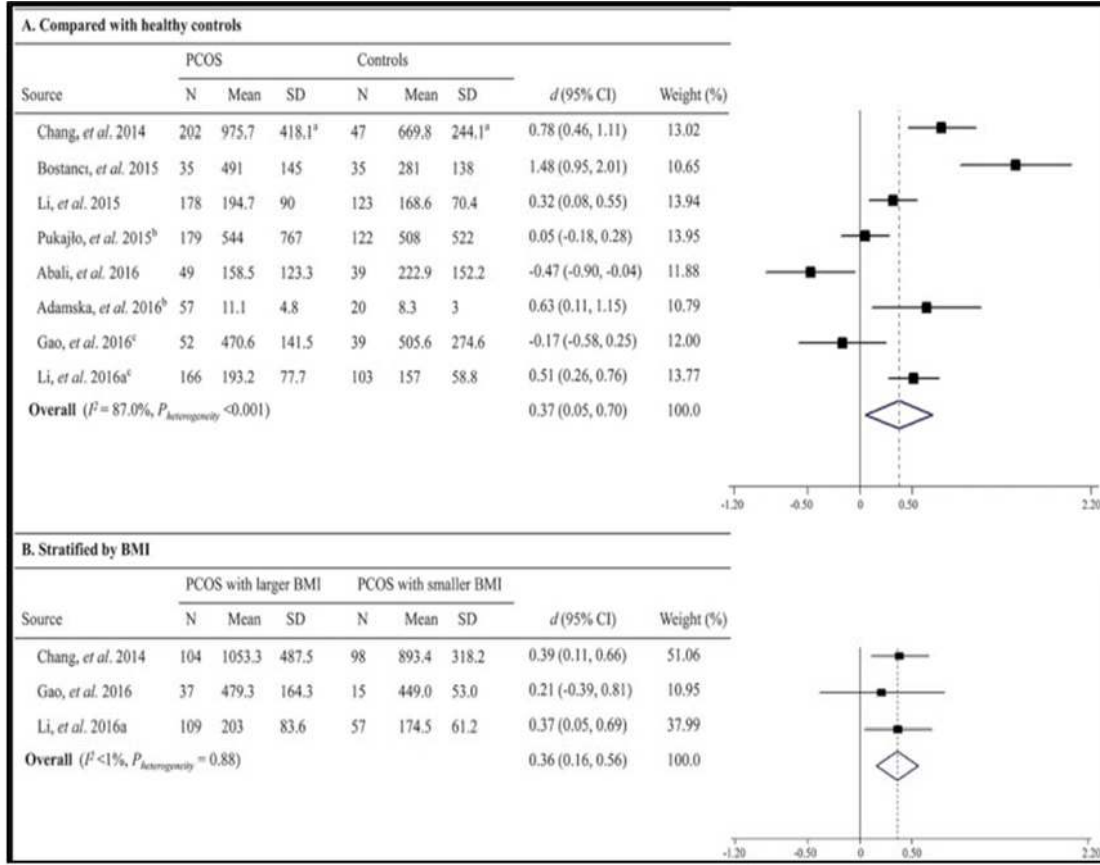
Zhang L ve arkadaşlarının 2018 te yaptığı çalışmada 117 PKOS ve 95 sağlıklı kadın arasında, PKOS lu bireylerin %65.8'inin hiperandrojenizme sahip olduğunu tespit etmişlerdir. %83.8'inde kronik oligo-anovülasyonun olduğunu ve olguların % 80.3'ünde polikistik over morfolojisini göstermişler. PKOS tanısal kriterlerine göre, PKOS hastalarının %30.8'i klasik fenotip ile tespit edilmiş. Ek olarak, PKOS kadınların % 65.8'inde insülin direnci izlenmiş. PKOS'lu kadınlarda serum irisin düzeyleri sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş. Ancak, normoandrojenik fenotipli PKOS'lu kadınlar sağlıklı kadınlarda benzer dolaşım irisin seviyelerine sahip olduğu izlenmiş. Sirküle eden irisin seviyeleri hiperandrojenizm ile ilişkili olduğu ancak oligo-anovülasyon veya PKO morfolojisi ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir. (239)

Biz çalışmamızda PKOS lu hastaları kendi içerisinde sınıflandırmadan kontrol grubundaki hastalarla karşılaştırdık. Buna göre PKOS lu hastalarda bakılan total testosteron ile serbest testosteron değerleri kontrol grubundaki hastalardan anlamlı yüksek saptandı. Total testosteron ile serbest testosteron değerleri, irisin ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı.

Bacopoulou F ve arkadaşlarının 2018 yılında 13-21 yaş adölesanlarda yaptığı çalışmada 23 PKOS, 16 kontrol sedanter hasta değerlendirilmiş. Bu çalışmada PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında açlık serum irisin LH, E2, testosteron, androstenedion, 17-OHP, glukoz, serbest androjen indeks, Ferriman Galleway skoru ve ortalama over hacmi yüksek bulunmuştur. Dolaşımdaki total irisin düzeyi ile ortalama over hacmi, glukoz, insülin, HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptanmış. (240) Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu arasında menstürel siklusun 3. Gününde bakılan FSH, E2, LH değerleri arasında anlamlı fark saptamadık. İrisin ile FSH, E2, LH değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptamadık.

Xue Cai ve arkadaşlarının yaptığı irisinle ilgili 2014-2016 arasında yapılan 8 çalışmanın derlemesine göre toplam 918 PCOS hastası ve 528 sağlıklı kontrol çalışmada yer almıştır. Sonuçlar, dolaşımdaki irisinin PKOS hastalarında genel sağlıklı kontrollerden ($d = 0.37, \% 95 \text{ CI } 0.05 \text{ ila } 0.70$) daha yüksek olduğunu, ancak VKİ eşleştirilmiş veya yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olmadığını gösterdi. Dolaşımdaki irisin daha yüksek VKİ olan PKOS hastalarında daha düşük olduğu görüldü ($d = 0.36, \% 95 \text{ CI } 0.16 \text{ ila } 0.56$) Bu meta-analiz dolaşımdaki irisinin, PKOS hastaları arasında hiperinsülinemiye yanıt olarak azaldığını, ancak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS hastalarında irisin fonksiyonunun bozulabileceğini gösterdi. Aynı zamanda yüksek VKİ si olan PKOS hastalarında düşük VKİ leri olan hastalara göre irisin seviyeleri düşük bulunmuştur. İnsülin direnci ve fiziksel aktiviteye ek olarak irisin seviyelerini değiştirmede VKİ de rol aldığı görülmüştür. Bu ayrıca, sirküle olan irisin değişikliklerinin sadece küçük bir kısmının insülin direnci ile açıklanabileceği fikrini kısmen destekleyebilir. VKİ, tüm vücudun yağsız veya yağ kütlesini doğru bir şekilde değerlendiremediğinden, PKOS hastalarındaki VKİ tabanlı analizlerimiz, artmış sirkülasyondaki irisin için iskelet kası veya yağ dokusunun büyük ölçüde sorumlu olup olmadığını belirleyememiştir. Bu çalışmayla doğru orantılı olarak bizim yaptığımız çalışmada da VKİ yüksek olan PKOS hastalarında irisin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Fiziksel aktivitenin irisin düzeyleri üzerindeki etkileri hastaların ve kontrol grubunun sedanter yaşam tarzı nedeniyle değerlendirilememiştir. (241)

TABLO 15: Xue Cai ve arkadaşlarının yaptığı irisinle ilgili 2014-2016 arasında yapılan 8 çalışmanın derlemesi



Wang C ve arkadaşları 2017 yılında 1918 PKOS ve 528 kontrol grubunu kapsayan sekiz çalışmada irisin ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Yapılan meta analize göre PKOS lu hastalarda kontrol grubuna göre irisin daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak dolaşımdaki irisin ile insülin rezistansı arasında belirgin korelasyon izlenmemiştir. Bu meta analize göre irisinin insülin direncinden bağımsız olarak PKOS gelişimine katkıda olabileceği düşünülmüştür. (242)

Adamska A ve arkadaşlarının 2017 yılında yaptığı çalışmayla, serum irisin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı (Mffm) arasındaki ilişkiyi ve bunun yanı sıra insülin infüzyonunun PKOS lu kadınlarla dolaşımdaki irisin düzeylerine olan etkisini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmayı amaçlamıştır. Çalışmaya yetmiş yedi kadın dahil edilmiştir. 57 PKOS ve 20 sağlıklı kontrol BMI ve yaş için eşleştirilmiş. Tüm katılımcılara hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği uygulandı. Bu esnada sağlanan insüline yanıt olarak serum irisin konsantrasyonundaki değişikliklerin yanı sıra, bazal ve klemp tekniğinden sonra serum irisin karşılaştırılmıştır. PKOS'lu kadınlarda, başlangıçta ve hiperinsülinemiden sonra ortalama irisin serum konsantrasyonları,

kontrol grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla, $p = 0.01$; $p = 0.006$). İnsülin infüzyonu, sadece PKOS grubunda serum irisin konsantrasyonunda azalma ile sonuçlandı ($p = 0.007$). (243)

Bostancı MS ve arkadaşları 2015 yılında 35 PKOS ve 35 sağlıklı kontrol grubunda serum irisin düzeyi, andropometrik, hormonal ve HOMA-IR'ı içeren metabolik parametreleri çalışmışlardır. PKOS hastalarının serum irisin düzeyi, sağlıklı kontrol deneklerine göre daha yüksek bulmuşlar. Aynı zamanda lineer regresyon analizine göre VKİ, LH, açlık insülin, total kolestrol ve arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. (244)

Bizim çalışmamızda da PKOS ve kontrol grubu arasında HOMA-IR, fasting insülin değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat HbA1c düzeyleri PKOS lu grupta anlamlı yüksek bulunmuştur. İrisin ile karşılaştırıldığında çok değişkenli regresyon analizinde HOMA-IR, HbA1c arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiştir.

Li H ve arkadaşları 2015 yılında 166 PKOS, 103 kontrol hastasıyla yaptıkları prospektif çalışmada irisin, insülin direnci ve androjen fazlalığı arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçlamışlardır. Öglisemik hiperinsülinemik klemp tekniği uygulamışlar. Sonuç olarak PKOS hastalarında artmış irisin seviyelerini artmış androjen fazlalığı ile ilişkili bulmuşlardır. Dolaşımdaki irisinin PKOS lu kadınlarda hiperandrojenizmin, metabolik sendromun ve insülin direncinin primer belirleyicisi olduğunu belirtmişlerdir. (245) Bizim çalışmamızda androjen düzeyleri ile istatistiksel anlamlı ilişki bulunmamış olup insülin direnci negatif ilişki saptadık.

Pukajlo K ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada irisin ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 25-35 yaş 179 PKOS, 122 sağlıklı kontrol grubu arasında çalışmışlardır. Tüm grupta ve kontrol grubunda irisin plazma seviyesi ile metabolik sendrom arasında pozitif bir ilişki bulundu. Yağ oranı yüksek olan vücut içeriğinde ($>40\%$) irisin, yağ oranı düşük kişilerden ($<30\%$) daha yüksekti. Android tip adipoz dokusu olan hastalarda irisin düzeyi arasında pozitif ilişki saptamışlardır. Sonuçlarımız, tüm çalışma grubunda ve kontrol grubunda irisin konsantrasyonu ile android tipi adipoz doku arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. (246) Çalışmamızda vücut adipoz doku dağılımına göre irisin düzeyi bakmamış olmamıza rağmen VKİ yüksek olan hastalarda irisin düzeyini düşük tesbit ettik.

Chang CL ve arkadaşlarının 2014 yılında 202 PKOS , 47 sağlıklı kontrol hastasında yapılan çalışmada serum irisin, glucose-dependent insulinotropic peptide(GIP)

düzeylerini karşılaştırmışlar. PKOS lu hastalarda irisin ve GIP'in yüksek olduğunu tespit etmişler. İrisin ve GIP'nin PKOS gelişimine katkıda bulunabileceği ve ayrıca yeni PKOS biyobelirteçlerini de temsil edebileceği düşünülmüşlerdir. (247) Bizim çalışmamızda PKOS lu hastalarda irisin düzeyleri normal kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu çalışmayla çelişmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda PKOS ve metabolik sendrom açısından serum irisin düzeylerinin önemini araştırdık. PKOS grubunu benzer yaş ve VKİ olan kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda irisin düzeyini anlamlı olarak düşük bulduk. Bu bulgunun, literatürde farklı sonuçlarının olması ve birçok çalışmanın az sayıda hasta ile yapılması nedeniyle literatüre katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Kilo ve VKİ kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulunmuş olup PKOS hastalarında irisin düzeyleri düşük bulunmuştur. İki grup arasında açlık glukoz, açlık insulin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilmemiş olmasına rağmen çok değişkenli regresyon analizine göre PKOS grubunda irisin ve HOMA-IR indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmalar arasındaki fark, çalışma grubundaki hastalarda sirkülasyondaki irisinin iskelet kası veya yağ dokusunun hangisinden esas olarak orijin alıp almadığının belirlenememesinden, hastaların egzersiz durumlarının bilinmemesinden kaynaklı olabilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında öglisemik hiperinsülinemiye cevap olarak 2 saat sonra dolaşımdaki irisin seviyelerinin düştüğü göz önüne alındığında PKOS hastalarında hiperinsülinemiye irisin cevabının bozulmuş olabileceği göz önünde tutulmalıdır. Dolayısıyla dolaşımdaki irisini azaltmayı amaçlayan müdahalelerin PKOS hastaları üzerinde herhangi bir yararlı etki sağlayıp sağlayamayacağını teorik olarak araştırmak için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, vücut kompozisyonu, insülin direnci ve fiziksel aktivite gibi faktörleri de göz önünde bulunduran dolaşımdaki irisin ile PKOS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalara da değinmek için yapılan çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

PKOS metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski gibi uzun dönem sağlık riskleri olan bir durumdur. İlerleyen dönemlerde sağlık sorunları açısından riskli hastaların saptanarak, erken koruyucu yaklaşımların uygulanmasının bu hastalardaki morbidite ve mortaliteyi azaltabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu klinik özellikler açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında yaş, boy, HDL, trigliserit, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, AMH, ALT, AST, HOMA-IR indeks açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi.

PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında kilo, VKİ, sistolik ve diyastolik tansiyon, LDL, total kolesterol, total testesteron, serbest testesteron, homosistein, CRP, açlık glukoz, DHEAS, HbA1c değerleri açısından PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek değerler izlendi. İrisin düzeyleri açısından PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük değerler izlendi.

Biz çalışmamızda; PKOS açısından serum irisin düzeylerinin değerlendirilmesinin literatüre ve klinik yaklaşıma katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Özellikle PKOS grubunda irisin düzeylerinin düşük düzeyde bulunması metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık riski gibi uzun dönem sağlık sorunları açısından riskli hastaların saptanarak, erken koruyucu yaklaşımların uygulanması açısından faydalı olabileceğini bize düşündürmektedir.

Sonuç olarak, irisin hormonunun insülin hormonuyla, metabolik aktiviteyle ve egzersizle korelasyonunu göstermeye yönelik çalışmaların sayısı artırılmalı ve başta kanser olmak üzere hastalıklar için tedavi edici ajan olarak kullanılmasına yönelik çalışmalar da yapılmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Diamanti-Kandarakis, E., et al., A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1999. 84 (11): p.4006-4011.
2. Fauser, B., et al., Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction*, 2011. 27 (1): p. 14-24.
3. Rotterdam, E. and A.-S.P.C.W. Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reproduction (Oxford, England)*, 2004. 19 (1): p.41.
4. Lujan ME, Donna R. Diagnostic criteria for polycystic ovarysyndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008; 30 (8):671-679
5. Konochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Aziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in selected black and White women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83 (9):3078-82.
6. Aziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knouchenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2475-9.
7. Farquhar CM, Birdsall M, Manning p, Mitchell JM, France JT. The prevalence of the polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1994; 34 (1):67-72.
8. Michelmores K, Ong K, Mason S, Bennet S, Perry L, Vessey M et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationship to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (oxf).* 2001;55(4):439-46.
9. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
10. Rosner W, Vesper H, Endocrine Society, et al. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:4542.

11. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome part 1. *Endocr Pract* 2015; 21:1291.
12. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5305.
13. Auchus RJ. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists. *Endocrinology* 2014; 155:2049.
14. Cannon B, Nedergaard JAN (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *PhysiolRev*, 84(1): 277-359.
15. Van MarkenLichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders NM, Drossaerts JM, Kemerink GJ, Bouvy ND et al. (2009). Cold-activated Brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med*, 360(15): 1500-8.
16. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of White fat and thermogenesis. *Nature*, 48(7382): 463-8.
17. Aydin S (2014). Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*, 56: 94-110.
18. Azziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745.
19. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276.
20. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3675.

21. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20:748.
22. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:911.
23. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016; 374:2430.
24. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:787.
25. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008; 14:367.
26. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.
27. Ibañez L, Hall JE, Potau N, et al. Ovarian 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist challenge in women with polycystic ovary syndrome is not mediated by luteinizing hormone hypersecretion: evidence from GnRH agonist and human chorionic gonadotropin stimulation testing. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4103.
28. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod* 2011; 26:3138.
29. Jonard S, Dewailly D. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update* 2004; 10:107.
30. Achard M, Thiers MJ. Le virilisme plaie et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barbe). *Bull Acad Natl Med* 1921;86:51-64.
31. Mc Arthur, J.W., F.M. Ingersoll, and J. Worcester, The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1958. 18 (11): p. 1202-1215.

32. Barnes, R. and R.L. Rosenfield, The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Annals of internal medicine*, 1989. 110 (5): p.386-399.
33. Eshre, T.R. and A.-S.P.C.W. Group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 2004. 81 (1): p.19-25.
34. Azziz, R., et al., Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006. 91 (11): p.4237-4245.
35. Adams, J., D. Polson, and S. Franks, Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986. 293 (6543): p.355-359.
36. Michelmore, K., et al., Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clinical endocrinology*, 1999. 51 (6): p. 779-786.
37. Marshall JC., E.C., Neuroendocrine aspects of polycystic ovarysyndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 28, 1999: p. 295-323.
38. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181.
39. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19.
40. Zawadzki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach.. In: *Polycystic ovary syndrome*, Dunaif A, Givens J, Haseltine F, Merriam G, Eds (Eds), Blackwell Scientific Publications, Cambridge 1992. p.377.
41. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91:456.
42. Johnson TRB, Kaplan LK, Ouyang P, Rizza RA. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, 2012. Executive Summary. Available at: <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf> (Accessed on December 24, 2013).

43. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 2015; 136:1154.
44. Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28:412.
45. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015.
46. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37:467.
47. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276.
48. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3675.
49. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:911.
50. Twig G, Yaniv G, Levine H, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med* 2016; 374:2430.
51. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1275.
52. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* 2001; 75:53.
53. Sam S, Legro RS, Essah PA, et al. Evidence for metabolic and reproductive phenotypes in mothers of women with polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:7030.

54. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1923.
55. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, et al. Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:3282.
56. Carey AH, Chan KL, Short F, et al. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:653.
57. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:38.
58. Crisosto N, Echiburú B, Maliqueo M, et al. Reproductive and metabolic features during puberty in sons of women with polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect* 2017; 6:607.
59. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod* 2011; 26:3138.
60. Almawi WY, Gammoh E, Malalla ZH, Al-Madhi SA. Analysis of VEGFA Variants and Changes in VEGF Levels Underscores the Contribution of VEGF to Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One* 2016; 11:e0165636.
61. Li L, Zhang J, Deng Q, et al. Proteomic Profiling for Identification of Novel Biomarkers Differentially Expressed in Human Ovaries from Polycystic Ovary Syndrome Patients. *PLoS One* 2016; 11:e0164538.
62. Liu HY, Huang YL, Liu JQ, Huang Q. Transcription factor-microRNA synergistic regulatory network revealing the mechanism of polycystic ovary syndrome. *Mol Med Rep* 2016; 13:3920.
63. Ding Y, Zhuo G, Zhang C, Leng J. Point mutation in mitochondrial tRNA gene is associated with polycystic ovary syndrome and insulin resistance. *Mol Med Rep* 2016; 13:3169.
64. Mykhalchenko K, Lizneva D, Trofimova T, et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Mol Diagn* 2017; 17:723.

65. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2862.
66. McAllister JM, Modi B, Miller BA, et al. Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111:E1519.
67. Goodarzi MO, Jones MR, Li X, et al. Replication of association of DENND1A and THADA variants with polycystic ovary syndrome in European cohorts. *J Med Genet* 2012; 49:90.
68. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet* 2011; 43:55.
69. Dallel M, Sarray S, Douma Z, et al. Differential association of DENND1A genetic variants with polycystic ovary syndrome in Tunisian but not Bahraini Arab women. *Gene* 2018; 647:79.
70. Tee MK, Speek M, Legeza B, et al. Alternative splicing of DENND1A, a PCOS candidate gene, generates variant 2. *Mol Cell Endocrinol* 2016; 434:25.
71. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26:118.
72. Treloar OL, Wolf RC, Meyer RK. Failure of a single neonatal dose of testosterone to alter ovarian function in the Rhesus monkey. *Endocrinology* 1972; 90:281.
73. Abbott DH, et al. Fetal, Infant, Adolescent and adult phenotyps of PCOS in prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Am J Primatol* 2009; 71:776-84.
74. Foecking EM, Szabo M, Schwartz NB, Levine JE. Neuroendocrine consequences of prenatal androgen exposure in the female rat: absence of luteinizing hormone surges, suppression of progesterone receptor gene expression, and acceleration of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator. *Biol Reprod* 2005; 72:1475.
75. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3558.

76. Fulghesu AM, Manca R, Loi S, Fruzzetti F. Insulin resistance and hyperandrogenism have no substantive association with birth weight in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2015; 103:808.
77. Paschou SA, Ioannidis D, Vassilatou E, et al. Birth weight and polycystic ovary syndrome in adult life: is there a causal link? *PLoS One* 2015; 10:e0122050.
78. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, et al. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:351.
79. Barnes RB, Rosenfield RL, Ehrmann DA, et al. Ovarian hyperandrogenism as a result of congenital adrenal virilizing disorders: evidence for perinatal masculinization of neuroendocrine function in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1328.
80. Hewlett M, Chow E, Aschengrau A, Mahalingaiah S. Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci* 2016.
81. Hirshfeld-Cytron J, Barnes RB, Ehrmann DA, et al. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1587.
82. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.
83. Sen A, Hammes SR. Granulosa cell-specific androgen receptors are critical regulators of ovarian development and function. *Mol Endocrinol* 2010; 24:1393.
84. Willis DS, Watson H, Mason HD, et al. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3984.
85. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165.
86. Kim JY, Tfayli H, Michaliszyn SF, Arslanian S. Impaired Lipolysis, Diminished Fat Oxidation, and Metabolic Inflexibility in Obese Girls With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:546.

87. Du X, Rosenfield RL, Qin K. KLF15 Is a transcriptional regulator of the human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5 gene. A potential link between regulation of testosterone production and fat stores in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2594.
88. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls--implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2360.
89. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:4178.
90. Corbould A, Dunaif A. The adipose cell lineage is not intrinsically insulin resistant in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2007; 56:716.
91. Kahn CR. Knockout mice challenge our concepts of glucose homeostasis and the pathogenesis of diabetes. *Exp Diabetes Res* 2003; 4:169.
92. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014; 156:20.
93. Semple RK. EJE PRIZE 2015: How does insulin resistance arise, and how does it cause disease? Human genetic lessons. *Eur J Endocrinol* 2016; 174:R209.
94. González F. Nutrient-Induced Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: Role in the Development of Metabolic Aberration and Ovarian Dysfunction. *Semin Reprod Med* 2015; 33:276.
95. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, et al. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity--a site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. *J Endocrinol* 2004; 183:331.
96. O'Reilly MW, House PJ, Tomlinson JW. Understanding androgen action in adipose tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 143:277.
97. Bulun SE, Chen D, Moy I, et al. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23:83.
98. Rosenfield RL, Bordini B. Evidence that obesity and androgens have independent and opposing effects on gonadotropin production from puberty to maturity. *Brain Res* 2010; 1364:186.

99. Srouji SS, Pagán YL, D'Amato F, et al. Pharmacokinetic factors contribute to the inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1347.
100. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1537.
101. FERRIMAN D, GALLWEY JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21:1440.
102. Lucky AW, Biro FM, Daniels SR, et al. The prevalence of upper lip hair in black and white girls during puberty: a new standard. *J Pediatr* 2001; 138:134.
103. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, et al. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2015.
104. Rosenfield RL. The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics* 2015; 136:1154.
105. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr* 2017; 88:371.
106. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod* 2011; 26:3138.
107. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1233.
108. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, et al. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and pcos society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome--part 1. *Endocr Pract* 2015; 21:1291.
109. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5305.
110. Auchus RJ. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists. *Endocrinology* 2014; 155:2049.

111. Salameh WA, Redor-Goldman MM, Clarke NJ, et al. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2014; 101:1135.
112. Tosi F, Fiers T, Kaufman JM, et al. Implications of Androgen Assay Accuracy in the Phenotyping of Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:610.
113. Pugeat M, Nader N, Hogeveen K, et al. Sex hormone-binding globulin gene expression in the liver: drugs and the metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 316:53.
114. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:83.
115. Simó R, Barbosa-Desongles A, Lecube A, et al. Potential role of tumor necrosis factor- α in downregulating sex hormone-binding globulin. *Diabetes* 2012; 61:372.
116. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666.
117. Abraham GE. Ovarian and adrenal contribution to peripheral androgens during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 1974; 39:340.
118. Rosenfield RL, Helke JC. Small diurnal and episodic fluctuations of the plasma free testosterone level in normal women. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120:461.
119. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815.
120. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2009; 114:936.
121. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
122. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19.

123. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 2003; 9:505.
124. Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Morphology-Polycystic Ovary Syndrome Spectrum. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28:412.
125. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update* 2014; 20:334.
126. Kenigsberg LE, Agarwal C, Sin S, et al. Clinical utility of magnetic resonance imaging and ultrasonography for diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Fertil Steril* 2015; 104:1302.
127. Villarroel C, Merino PM, López P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2011; 26:2861.
128. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8:375.
129. Pascale MM, Pugeat M, Roberts M, et al. Androgen suppressive effect of GnRH agonist in ovarian hyperthecosis and virilizing tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41:571.
130. Prassopoulos V, Laspas F, Vlachou F, et al. Leydig cell tumour of the ovary localised with positron emission tomography/computed tomography. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:837.
131. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91:456.
132. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1570.
133. Livadas S, Dracopoulou M, Dastamani A, et al. The spectrum of clinical, hormonal and molecular findings in 280 individuals with nonclassical congenital adrenal hyperplasia caused by mutations of the CYP21A2 gene. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015; 82:543.

134. Rosenfield RL, Cohen RM, Talerman A. Lipid cell tumor of the ovary in reference to adult-onset congenital adrenal hyperplasia and polycystic ovary syndrome. A case report. *J Reprod Med* 1987; 32:363.
135. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:527.
136. Pall M, Azziz R, Beires J, Pignatelli D. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril* 2010; 94:684.
137. Elhassan YS, Idkowiak J, Smith K, et al. Causes, Patterns, and Severity of Androgen Excess in 1205 Consecutively Recruited Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1214.
138. Lavery GG, Walker EA, Tiganescu A, et al. Steroid biomarkers and genetic studies reveal inactivating mutations in hexose-6-phosphate dehydrogenase in patients with cortisone reductase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3827.
139. Lawson AJ, Walker EA, Lavery GG, et al. Cortisone-reductase deficiency associated with heterozygous mutations in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108:4111.
140. Filho RB, Domingues L, Naves L, et al. Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia are distinct entities. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23:267.
141. Ambroziak U, Kępczyńska-Nyk A, Kuryłowicz A, et al. The diagnosis of nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, based on serum basal or post-ACTH stimulation 17-hydroxyprogesterone, can lead to false-positive diagnosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84:23.
142. Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, et al. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum Reprod Update* 2017; 23:580.
143. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16:322.

144. Lutfallah C, Wang W, Mason JJ, et al. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2611.
145. Joehrer K, Geley S, Strasser-Wozak EM, et al. CYP11B1 mutations causing non-classic adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Hum Mol Genet* 1997; 6:1829.
146. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev* 2016; 37:467.
147. Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic Anti-Müllerian Hormone Variants in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2862.
148. Rosenfield RL, Wroblewski K, Padmanabhan V, et al. Antimüllerian hormone levels are independently related to ovarian hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Fertil Steril* 2012; 98:242.
149. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, et al. Serum antimüllerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2010; 94:1118.
150. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-müllerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1673.
151. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320:559.
152. Barnes RB, Ehrmann DA, Brigell DF, Rosenfield RL. Ovarian steroidogenic responses to gonadotropin-releasing hormone agonist testing with nafarelin in hirsute women with adrenal responses to adrenocorticotropin suggestive of 3 β -hydroxy- Δ 5-steroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:450.
153. Rosenfield RL, Ehrmann DA, Littlejohn EE. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1537.
154. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for

- worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276.
155. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3675.
 156. Farhi DC, Nosanchuk J, Silverberg SG. Endometrial adenocarcinoma in women under 25 years of age. *Obstet Gynecol* 1986; 68:741.
 157. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, et al. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3765.
 158. Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroids* 2012; 77:338.
 159. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update* 2012; 18:638.
 160. Moll GW Jr, Rosenfield RL. Testosterone binding and free plasma androgen concentrations under physiological conditions: characterization by flow dialysis technique. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 49:730.
 161. Rosenfield RL, Moll GW. The role of proteins in the distribution of plasma androgens and estradiol. In: *Androgenization in women*, Molinatti G, Martini L, James V (Eds), Raven Press, New York 1983. p.25-45.
 162. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:4565.
 163. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD007506.
 164. Moghetti P, Castello R, Negri C, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial,

- followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:139.
165. Unlühizarci K, Keleştimur F, Bayram F, et al. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51:231.
 166. Legro RS, Zaino RJ, Demers LM, et al. The effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, on the ovary and endometrium in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:402.e1.
 167. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; :CD003053.
 168. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1233.
 169. Pasquali R, Gambineri A, Cavazza C, et al. Heterogeneity in the responsiveness to long-term lifestyle intervention and predictability in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2011; 164:53.
 170. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JJ, Alvarez-Blasco F, et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6364.
 171. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011; 17:171.
 172. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:173.
 173. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36:105.
 174. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1470.

175. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, et al. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod* 2003; 18:1928.
176. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, et al. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomized, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21:80.
177. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:812.
178. Escobar-Morreale HF, Santacruz E, Luque-Ramírez M, Botella Carretero JJ. Prevalence of 'obesity-associated gonadal dysfunction' in severely obese men and women and its resolution after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2017; 23:390.
179. Christ JP, Falcone T. Bariatric Surgery Improves Hyperandrogenism, Menstrual Irregularities, and Metabolic Dysfunction Among Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Obes Surg* 2018; 28:2171.
180. Dunaif A, Scott D, Finegood D, et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3299.
181. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2108.
182. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340:1314.
183. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:60.
184. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3835.

185. Helvaci N, Karabulut E, Demir AU, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome and the risk of obstructive sleep apnea: a meta-analysis and review of the literature. *Endocr Connect* 2017; 6:437.
186. Gangale MF, Miele L, Lanzone A, et al. Long-term metformin treatment is able to reduce the prevalence of metabolic syndrome and its hepatic involvement in young hyperinsulinaemic overweight patients with polycystic ovarian syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011; 75:520.
187. Zhuang J, Wang X, Xu L, et al. Antidepressants for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD008575.
188. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38:406.
189. Guzick DS, Wing R, Smith D, et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril* 1994; 61:598.
190. Legro RS, Dodson WC, Kunesman AR, et al. Benefit of Delayed Fertility Therapy With Preconception Weight Loss Over Immediate Therapy in Obese Women With PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:2658.
191. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27(4):365-9.
192. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sa-hin-Efe A, Joung KE, Tsoukas MA, et al. CS. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(12): 4899– 907.
193. Park MJ, Kim D Il, Choi JH, Heo YR, Park SH. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal* 2015; 27(9):1831–9.
194. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, Qi, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63(2):514-25.
195. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One* 2017; 12(4):e0175498.
196. Bostrom P, Wu J, Jedrychowski M.P, Korde A, Ye L, Lo J.C, et al. A PGC1- α - dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–8.

197. Kozakova M, Balkau B, Morizzo C. Physical activity, adiponectin, and cardiovascular structure and function. *Heart Vessels* 2013; 28(1): 91–100.
198. Chen N, Li Q, Liu J, Jia S. Irisin, an exercise-induced myokine as a metabolic regulator: an updated narrative review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(1):51-9.
199. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013; 8(4): e60563.
200. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel inter-subunit β -sheet fibronectin (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem.* 2013;22:288 (47) : 33738-44.
201. Norheim F, Langleite TM, Hjorth M, Holen T, Kielland A, Stadheim HK, et al. The effects of acute and chronic exercise on PGC-1 α , irisin and browning of subcutaneous adipose tissue in humans. *FEBS J.* 2014; 281(3): 739–49.
202. Xu B. BDNF (I)rising from exercise. *Cell Metab.* 2013; 18(5): 612–4.
203. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013; 98(4): 769–78.
204. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin Stimulates Browning of White Adipocytes through Mitogen-Activated Protein Kinase p38 MAP Kinase and ERK MAP Kinase Signaling. *Diabetes* 2014;63(2):514-25.
205. Rizk FH, Elshweikh SA, Abd El-Naby AY. Irisin levels in relation to metabolic and liver functions in Egyptian patients with metabolic syndrome. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016; 94(4):359-62.
206. Jung, UJ, Choi, MS. Obesity and its metabolic complications: the role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15 (4):6184–6223.
207. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2013; 27(4):365–9.
208. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone

- W, et al. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. *PLoS One* 2013; 8:e72858.
209. Kurdiova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, et al. Effects of obesity, diabetes and exercise on *Fndc5* gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. *J Physiol.* 2014; 592 (5):1091–107.
 210. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, Czech MP. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008; 9(5):367–77
 211. Castillo-Quan JJ. From white to Brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech.* 2012; 5(3):293–5.
 212. Roca-Rivada A, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen CA. *FNDC5*/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One.* 2013; 8(4):e60563.
 213. Yan B, Shi X, Zhang H, Pan L, Ma Z, Liu S, et al. Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PLoS One* 2014; 9(4):e94235.
 214. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q, et al. *FNDC5* overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim et Biophysica Acta.* 2015; 1867–75.
 215. Liu TY, Shi CX, Gao R, Sun HJ, Xiong XQ, Ding L, et al. Irisin inhibits hepatic gluconeogenesis and increases glycogen synthesis via the PI3K/Akt pathway in type 2 diabetic mice and hepatocytes. *Clin Sci(Lond).* 2015; 129: 839–50.
 216. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic β cells. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0175498
 217. Song H, Wu F, Zhang Y, Zhang Y, Wang F, Jiang M, et al. Irisin promotes human umbilical vein endothelial cell proliferation through the ERK signaling pathway and partly suppresses high glucose-induced apoptosis. *PLoS One* 2014; 9(10): e110273.
 218. Moon HS, Dincer F, Mantzoros CS. Pharmacological concentrations of irisin increase cell proliferation without influencing markers of neurite outgrowth

- and synaptogenesis in mouse H19-7 hippocampal cell lines. *Metabolism*. 2013; 62(8): 1131-6.
219. Lu J, Xiang G, Liu M, Mei W, Xiang L, Dong J. Irisin protects against endothelial injury and ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-Null diabetic mice. *Atherosclerosis*. 2015; 243(2):438-48.
 220. Qiao X, Nie Y, Ma Y, Chen Y, Cheng R, Yin W, et al. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016; 6:18732
 221. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative stresses. *J Mol Cell Cardiol*. 2015; 87: 138-47.
 222. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55:85–91.
 223. Emanuele E, Minoretti P, Pareja-Galeano H, Sanchez-Gomar F, Garatachea N, Lucia A. Serum irisin levels, precocious myocardial infarction, and healthy exceptional longevity. *Am J Med* 2014; 127 (9):888–90.
 224. Aronis KN, Moreno M, Polyzos SA, Moreno-Navarrete JM, Ricart W, Delgado E, et al. Circulating irisin levels and coronary heart disease: association with future acute coronary syndrome and major adverse cardiovascular events. *Int J Obes (Lond)* 2015; 39(1):156–61.
 225. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68–73.
 226. Qiao X, Nie Y, Ma Y, Chen Y, Cheng R, Yao Yinrg W. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci Rep*. 2016; 6: 18732.
 227. Wu F, Song H, Zhang Y, Zhang Y, Mu Q, Jiang M, et al Irisin Induces Angiogenesis in Human Umbilical Vein Endothelial Cells In Vitro and in Zebrafish Embryos In Vivo via Activation of the ERK Signaling Pathway. *PLoS One*. 2015; 10(8):e0134662.
 228. Zhu D, Wang H, Zhang J, Zhang X, Xin C, Zhang F, et al. Irisin improves endothelial function in type 2 diabetes through reducing oxidative/nitrative

- stresses. *J Mol cell Cardiol.* 2015; 87: 138-147.
229. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FND5 and irisin in humans. I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012;61(12): 1725-38.
 230. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014;52:68-73.
 231. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014;63(2):514-25.
 232. Xie C, Zhang Y, Tran TD, Wang H, Li S, George EV, et al. Irisin controls growth, intracellular Ca²⁺ signals and mitochondrial thermogenesis in cardiomyoblast. *Plos one* 2015;10(8):e0136816.
 233. Wang W, Guo Y, Zhang X, Zheng J. Abnormal irisin level in serum and endometrium is associated with metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Jul 4. doi: 10.1111/cen. 13805.
 234. Zhang L, Fang X, Li L, Liu R, Zhang C, Liu H, Tan M, Yang G. The Association between circulating irisin levels and different phenotypes of polycystic ovary syndrome. 2018. *J Endocrinol Invest*. 2018 May 21. doi: 10.1007/s40618-018-0902-4.
 235. Bacopoulou F, Athanasopoulos N, Efthymiou V, Mantzou A, Aravantinos L, Vlahopoulos S, Deligeoroglou e. Serum irisin concentrations in lean adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018 Apr;88(4):585-591. doi: 10.1111/cen.13555. Epub 2018 Feb 12.
 236. Xue Cai, Shanhu Qiu, Ling Li, Martina Zügel, Jürgen Michale Steinacker, Uwe Schumann. Circulating irisin in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *ELSEVIER Reproductive BioMedicine Online* volume 36, issue 2, February 2018, pages 172-180 <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.10.114>.
 237. Wang C, Zhang XY, Sun Y, Hou XG, Chen L. Higher Circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Apr;34(4):290-293. doi: 10.1080/09513590.2017. 1393065 .

Epub 2017 Oct 26.

238. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Lebkowska A, Milewski R, Gorska M, Otziomek E, Nikolajuk A, Wolczynski S, Kowalska I. Serum irisin and its regulation by hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2016 Dec 30;63(12):1107-1112. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0249. Epub 2016 Sep 8.
239. Bostancı MS, Akdemir N, Cinemre B, Cevrioglu AS, Özden S, Ünal O. Serum irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Dec;19(23):4462-8.
240. Li H, Xu X, Wang X, Liao X, Li L, Yang G, Gao L. Free androgen index and irisin in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2016 May;39(5):549-56. doi: 10.1007/s40618-015-0403-7. Epub 2015 Nov 19.
241. Pukajlo K, Laczmański L, Kolackov K, Kuliczowska-Plaksej J, Bolanowski M, Milewicz A, Daroszewski J. Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):907-11. doi: 10.3109/09513590.2015.1065482. Epub 2015 Jul 14.
242. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):E2539-48. doi: 10.1210/jc.2014-1180.
243. Mamo Gizaw, Pandi Anandakumar, Tolessa Debela. A Review on the role of irisin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Journal of Pharmacopuncture* 2017;20(4):235-242. <https://doi.org/10.3831/KPI.2017.20.029>.
244. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28:265.
245. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum reprod* 2011; 26:3138.
246. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews* 2016; 37:467

247. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, et al. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod* 2011; 26:3138.
248. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:677.
249. Rosenfield RL. Adolescent anovulation: Maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:3572.
250. Hatch R, Rosenfield RS, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140:815.
251. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19.
252. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4237.
253. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism)*, Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds), Blackwell Scientific Inc., Boston 1992. p.377.
254. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-191.
255. Johnson TRB, Kaplan LK, Ouyang P, Rizza RA. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, 2012. Executive Summary. Available at: <http://prevention.nih.gov/workshops/2012/pcos/docs/FinalReport.pdf> (Accessed on December 24, 2013).

8. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ KATILIMCI RIZA BELGESİ

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: “18-28 Yaş Arası Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kanda İrisin Seviyesinin Değerlendirilmesi”
- b. Araştırmada İçeriği:
- c. Araştırmanın Amacı: Polikistik Over Sendromu Etiyopatogenezinde İnsülin Direnç Proteinlerinin Yer Aldığı Heterojen Bir Endokrin Hastalıktır. İrisin Adipokin Gibi Etkisi Olan Bir Myokindir. Bu Çalışmadaki Amacımız 18-28 Yaş Arası Polikistik Over Sendromu Olan Hastalarda Kanda İrisin Seviyelerinin Diğer Hormonal ve Metabolik Değerlerle İlişkisidir.
- d. Araştırmanın Nedeni:
- e. Araştırmada Ön görülen Süre ve Araştırma Takvimi: 1 yıl (15.08.2017-15.08.2018)
- f. Araştırmaya Katılacak Gönüllü Sayısı: 120
- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler: serum venöz kan örneklerinin incelenmesi

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Katılımcılar için herhangi bir risk içermemektedir

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar:

18-28 Yaş Arası Polikistik Over Sendromu Olan Hastalarda Kanda İrisin Seviyesi ve Diğer Hormonal Ve Metabolik Parametrelerle İlişkisinin saptanmasını sağlanacak

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için aşağıda belirtilen kişiyle bağlantı kurmam yeterli olacaktır.

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar göreceğim olursam, gerekli olan tıbbi bakımın

sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceği, uygulanan işleme bağlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduğum, masraflarımın Ar. Gör.Dr.Hülya Toklucu tarafından karşılanacağı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderlerinin Karşılanmasında:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, alışmayı Reddetme ve çalışmadan ekilme Hakkı, çalışmadan çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne bağlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8. Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri, gerektiğinde, ilgili Erzincan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na Firması ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hkmetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir.çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir.Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı.Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Ayrıca bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

a) Gönüllünün / katılımcının:

Adı- Soyadı/

Tarih / İmza:

Yaş ve Cinsiyeti:

Adresi:

Telefon:

E-posta:

b) Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; Veli ya da Vasinin:

Adı- Soyadı/

Tarih / İmza:

Adresi:

Telefon:

E-posta:

c) Açıklamaları Yapan Araştırmacının:

Adı- Soyadı/

Tarih / İmza:

Hülya Toklucu 17.04.2017

Adresi: Menderes Mah. 152. Sok. Kemal Yakup Yılmaz Sitesi Alperen Apt. D:3

Demirkent/Erzincan

Telefon/ E-posta: 0 5326010554 hulyatoklucu@hotmail.com

d) Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı/

Tarih / İmza:

Adresi:

Telefon:

E-posta

Görevi:

e) Bu formda yer alan Gönüllü/Katılımcılarla ilgili şartları yerine getireceğimi taahhüt ederim.

Adı- Soyadı/

Tarih / İmza:

Adresi:

Telefon:

E-posta