



T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OBEZ VE NONOBEZ POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
KADINLARDA SERUM İRİSİN VE LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yeliz ÇOLAKOĞLU

UZMANLIK TEZİ

RİZE 2021



T.C. RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

OBEZ VE NONOBEZ POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
KADINLARDA SERUM İRİSİN VE LEPTİN
DÜZEYLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Yeliz ÇOLAKOĞLU

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK

UZMANLIK TEZİ

RİZE 2021

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan **‘Obez ve Non-Obez Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Serum İrisinve Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması’** başlıklı bu tezi, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

İmza

Dr. Yeliz ÇOLAKOĞLU

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	ii
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ÖZET	xi
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PKOS Tarihi	3
2.2. PKOS Tanımı	5
2.2.1. Adolesanlarda PKOS Tanısı	6
2.2.2. PKOS Fenotipleri	7
2.3. Prevalans	8
2.4. PKOS ve Klinik Prezantasyon	10
2.5. PKOS ve Laboratuvar Bulguları	13
2.6. PKOS ve Etyopatogenezi	14
2.7. PKOS ve Uzun Dönem Etkileri	17
2.7.1 PKOS ve Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet	18
2.7.2 PKOS ve Kardiyovasküler Hastalıklar	18
2.7.3 PKOS ve Kanser	19
2.7.3.1 Endometriyal Kanser	19

2.7.3.2 Over Kanseri	19
2.7.3.3 Meme Kanseri	20
2.8. Tedavi	20
2.9. PKOS ve Obezite İlişkisi	22
2.10. Leptin	23
2.10.1. Leptin ve Obezite	25
2.10.2. Leptin ve PKOS	27
2.11. İrisin	28
2.11.1. İrisin ve Obezite	31
2.11.2. İrisin ve PKOS	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	58
KAYNAKLAR	59
EKLER	81
EK-1. Etik Kurul Onayı	81
ÖZGEÇMİŞ	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. PKOS Fenotiplerine göre Prevalans	9
Şekil 2. Ferriman Gallwey Skorlaması	13
Şekil 3. Leptin ve Obezite ilişkisi	26
Şekil 4. İrisin ve Leptin arasındaki ilişki	49
Şekil 5.ROC Analizi PKOS grubu	49
Şekil 6. İrisin düzeyine PKOS ve Obezite etkisi	52
Şekil 7. Leptin düzeyine PKOS ve Obezite etkisi	53

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri	8
Tablo 2. PKOS tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre PKOS prevalansı	9
Tablo 3. İrisinin dokular üzerindeki etkisi	30
Tablo 4. PKOS Obez/Nonobez ve NonPKOS Obez/Nonobez hasta gruplarında yer alan bireylere ait demografik veriler	37
Tablo 5. Gruplar arasındaki demografik verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması	38
Tablo 6. PKOS ve Kontrol grubunda yer alan bireylerin antropometrik ölçümlerine dair veriler	39
Tablo 7. PKOS ve Kontrol Grubu arasında irisin ve leptin seviyelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 8. Obez ve Nonobez Grup arasında irisin ve leptin seviyelerinin karşılaştırılması	40
Tablo 9. Subgrupların klinik özellikleri	41
Tablo 10. Gruplar arasında insülin seviyelerinin karşılaştırılması	42
Tablo 11. Gruplar arasında HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 12. Gruplar arasında 17 OHPRG seviyelerinin karşılaştırılması	43
Tablo 13. Gruplar arasında DHEASO ₄ seviyelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 14. Gruplar arasında LH seviyelerinin karşılaştırılması	44
Tablo 15. Gruplar arasında İrisin seviyelerinin karşılaştırılması	45
Tablo 16. Gruplar arasında Leptin seviyelerinin karşılaştırılması	46

Tablo 17.Fenotipler arasında İrisin ve Leptin seviyelerinin karşılaştırılması	47
Tablo 18.İrisin ve Leptin korelasyonları	48
Tablo 19.Leptin ve İrisin ROC analizine göre istatistiksel veriler	50
Tablo 20. Lojistik Regresyon Analizi	51



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

17-OHPRG	17-Hidroksiprogesteron
AE-PKOS	Androjen Excess-PKOS Derneği
AKŞ	Açlık kan şekeri
ASRM	Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
AMH	Anti-Müllerian Hormon
BMI	Beden kitle indeksi
CC	Klomifen Sitrat
DHEASO ₄	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DM	Diabetes mellitus
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
E2	Estradiol
FDNC 5	Fibronectin type III domain-containing protein 5
FG Score	Ferriman–Gallwey score
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GnIH	Gonadotropin İnhibitör Hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
HT	Hipertansiyon
IR	İnsülin rezistansı
IVF	İn vitro fertilizasyon
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	Düşük yoğunluklu protein

LH	Lutein Hormonu
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
OKS	Oral kontraseptif ilaç
PCOM	Polikistik over morfolojisi
PGC1 α	Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama koaktivatör 1-alfa
PKOS	Polikistik over sendromu
PRL	Prolaktin
SHBG	Steroid hormon bağlayıcı globülin
sT	Serbest Testosteron
T	Testosteron
TSH	Tiroit uyarıcı hormon
tT	Total testosteron

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada Obez ve Nonobez PKOS tanılı kadınlarda serum irisin ve leptin düzeylerini karşılaştırarak bu markerların hem PKOS hem vücut kitle indeksi ile ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

Materyal ve metod: Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu (n=40) ve polikistik over sendromu tanısı konulan grup (n=40) olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Bu iki grup kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre BMI<30 (Nonobez) ve BMI≥30 (Obez) olmak üzere iki gruba daha ayrılarak toplamda 4 subgroup elde edilmiştir. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin kayıt altına alındığı prospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Elde edilen veriler istatistik programı yardımıyla değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu yaş ortalaması, menstrüasyon yaşı ve antropometrik ölçümler açısından benzer bulunmuştur. 4 grup arasında LH, insülin, HOMA-IR, irisin ve leptin seviyeleri açısından anlamlı fark saptanmıştır. İrisin için PKOS grubu ile kontrol grubu arasında istatistiki fark saptanmazken, leptin PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla daha düşük bulunmuştur. Hem irisin hem leptin seviyesi normal BMI'ne sahip gruba kıyasla obez grupta daha düşük saptanmıştır. İrisin ve leptin arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon saptanmıştır. İrisin ile AKŞ, insülin ve BMI arasında negatif yönde bir korelasyon varken leptin ile insülin ve BMI arasında negatif yönde bir korelasyon bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda PKOS grubu fenotiplerine göre ayrıldığında görülme sıklıkları Fenotip A %52, Fenotip B %2, Fenotip C %16, Fenotip D %28 olarak bulunmuştur. Ayrıca fenotipler arasında irisin ve leptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda irisin ve leptin serum seviyeleri hem PKOS hem obez hastalarda normal popülasyona göre düşük saptanmıştır. İrisin PKOS tanısı koymada yeterli bulunmazken leptinin %56.3 sensitivite ve %62.5 spesifite ile PKOS tanısında yer alabileceği gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, İrisin, Leptin, Obezite

ABSTRACT

Aim: In this study, by comparing serum irisin and leptin levels in obese and nonobese women with PCOS, it was aimed to show the relationship of these markers with both PCOS and body mass index .

Material and Method: Eighty patients were included in the study. In the study, two groups were formed as the control group (n = 40) and the group diagnosed with polycystic ovary syndrome (n = 40). These two groups were divided into two groups according to body mass index as BMI <30 (Nonobese) and BMI ≥30 (Obese), and a total of 4 subgroups were obtained. It was conducted as a prospective study in which demographic data and clinical characteristics of the patients were recorded. The data obtained were evaluated with the help of a statistics program.

Results: In our study, PCOS and the control group are in similar place in the mean age, menstruation age and anthropometric measurements. LH, insulin, HOMA-IR, irisin and leptin levels were significantly different between 4 groups. For irisin, there was no statistically significant difference between the PCOS group and the control group, while leptin was at a lower in the PCOS group than control group. Both irisin and leptin levels were lower in the obese group than the group with normal BMI. A positive correlation was found between iris and leptin. There was a negative correlation between irisin and fasting glucose levels, insulin and BMI, while a negative correlation was found between leptin and insulin and BMI.

In our study, when the PCOS group was separated according to their phenotype, the incidence rates were Phenotype A 52%, Phenotype B 2%, Phenotype C 16%, Phenotype D 28%. In addition, there was no significant difference between phenotypes with irisin / leptin serum levels.

Conclusion: In our study, irisin and leptin serum levels were found to be lower both PCOS and obese group than normal population. While irisin is not found sufficient to diagnose PCOS, leptin may be included in the diagnosis of PCOS with 56.3% sensitivity and 62.5% specificity.

Key words: Polycystic ovary syndrome, Irisin, Leptin, Obesity

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) tüm dünyada üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatilerden biridir. Görülme sıklığı tanı kriterlerindeki farklılıklardan dolayı değişmekle beraber tüm kadınların % 6 ile %10'unda saptanmıştır (1). Klinik bulgular her hastada farklılık gösterebilmekle beraber içerisinde hiperandrojenizm, oligomenore veya amenore, infertilite ve obezite yer almaktadır (2). Normal popülasyonla kıyaslandığında PKOS'lu bireylerde kardiyovasküler hastalık, dislipidemi ve anormal glukoz metabolizması gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (3). Yapılan çalışmalar obez olan PKOS hastalarında metabolik bozuklukların daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur (4).

İrisin ilk olarak 2012 yılında fare iskelet kasından elden edilmiş bir hormondur. Egzersize yanıt olarak iskelet kasından salgılanan bu hormonun esas görevi termoregülasyon üzerinedir. Ancak daha sonradan yapılan çalışmalar glukoz ve lipid metabolizması ile enerji homeostazı üzerinde de etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca obezite ile yakından ilişkili diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve nörodejeneratif hastalıkların patolojisinde de yer aldığı gösterilmiştir. İskelet kası hücrelerine glukoz girişini arttırarak hipoglisemik bir ortam yaratmakta ve bu da Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) ve insülin rezistansı olan hastalarda yeni tedavi önerileri arasında yer alabileceğini göstermektedir (5).

Leptin adipositlerden salgılanan peptid bir hormondur. Santral sinir sistemi üzerindeki etkileri sayesinde iştahı azaltır ve enerji harcanmasını arttırır. Aynı zamanda reproduktif sistem fizyolojisinde de önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda leptin seviyeleri ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında leptinin obezite tedavisinde umut verici olduğu düşünülmektedir (6).

Bu alışmada; Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran reproduktif çağdaki polikistik over sendromlu hastaların vücut kitle indeksine göre obez ve nonobez olarak ayrımının yapılması ve bu hastalardan alınan kan örnekleriyle her iki gruptaki leptin ve irisin düzeylerini karşılaştırmak amaçlanmaktadır. Çalışmamızın, yapılacak olan klinik değerlendirmelerin ve biyokimyasal testlerin sonuçlarının her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bulunması halinde hem obezite ile irisin ve leptin arasındaki ilişkinin açıklanmasında hem de irisin ve leptinin polikistik over sendromu için ileride geliştirilebilecek yeni tedavi modaliteleri arasında olabilmesine katkı sağlayacağı düşünölmektedir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. PKOS Tarihi

Polikistik over sendromunun ilk verileri 18. Yüzyıla dayanmaktadır. 1721 yılında İtalyan bilim adamı Vallisneri evli ve infertil bir kadında güvercin yumurtası büyüklüğünde, beyaz yüzeyli ve parlak görünümlü overleri tariflemiştir (7). 1844 yılında bulunan başka bir raporda ise Rokitansky ve Chereau dejenere hidropik foliküller üzerindeki sklerotik ve fibrotik lezyonları tanımlamıştır (8,9).

1879 yılında Lawson Tait semptomatik kistik dejenere overler için bilateral ooferektominin gerekliliğini öne sürmüştür (10). Ardından overlerin parsiyel rezeksiyonu fikri önerilmiştir (11).

1902 yılında von Kahlden bu overlerin klinik ve patolojik etkileri hakkında bir inceleme yayımlamıştır (12).

1935 yılına gelindiğinde Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal 7 kadında birtakım ortak özellikler olduğunu keşfetmiştir: menstrüel düzensizlik, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikül barındıran boyutları artmış overler. Ayrıca boyutları artmış overleri olan kadınlarda amenoreyi ilk kez tariflemiş ve tedavi olarak ovaryen wedge rezeksiyon önermişlerdir. Cerrahi tedavi sonrası 7 hastanın tamamında adet döngüsü düzene girmiş ve 2 tanesinde gebelik elde edilmiştir. Bilateral overyan wedge rezeksiyon sonrasında kadınların %90'ı adet görmeye başlamış ve %65'inde gebelik oluşmuştur (13). Ancak infertilite tedavisinde medikal tedavi anlamında yaşanan gelişmeler sayesinde cerrahi girişim en son seçenekler arasında yerini almıştır.

PKOS belirgin maskülinizasyon ve teka luteinizasyon sendromu olarak tanımlanmıştır (14,15). Stein ve Leventhal daha sonra da teyit edileceği üzere bilateral kistik overlerin hormonal stimüslayondaki anormallikten oluştuğunu öne sürmüştür (13,16).

1958 yılında 3 araştırmacı bilateral kistik overleri olan kadınlarda ilk kez luteinize edici hormonun (LH) ve idrarda 17-ketosteroidlerin yüksekliğini tanımlamıştır (17,18). LH ve testosteron seviyelerinde yükseklik PKOS tanısında anahtar öneme sahiptir. Ardından anormal gonadotropin salınımı, LH/FSH oranı ve androjenler teyit edilmiştir (19). Sonuçta gonadotropinlerin anormal konsantrasyonu PKOS tanısından çıkartılmıştır (20).

1961 yılında plazmada testosteron seviyesini ölçecek metodun bulunmasıyla PKOS olan kadınlarda artmış serum testosteron düzeyleri gösterilebilmiştir (21,22).

Genital sistemin ultrason aracılığıyla görüntülenebilmesi klinik pratikte bir dönüm noktası olmuştur. PKOS olan kadınlarda ultrason kullanarak over yapısını tanımlayan ilk kişi Swanson olmuştur (23). Ultrason sayesinde over morfolojisi ve küçük folikül sayısının gösterilmesi kolay hale gelmiştir.

1990 yıllarının başında Ulusal Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health) PKOS tanı kriterlerinin ortaya atıldığı bir konferansa aracılık etmiş ve bu sayede birçok çevre tarafından da kabul gören 'NIH kriterleri' meydana çıkmıştır. Bu kriterlere göre PKOS aslında açıklanamayan hiperandrojenik anovulatuvar bir durumdur. Kriterler içerisinde; androjen artışına bağlı semptomlar (klinik veya biyokimyasal), nadir oluşan ovulasyon ve benzer klinik semptomları içeren durumların dışlanması yer almaktadır (24). Buradan da anlaşılacağı üzere PKOS aslında bir dışlanma tanısıdır.

Yıllar içerisinde yapılan birçok çalışma sonucunda PKOS tanı kriterlerinde belli başlı bazı değişikliklerin yapılması gerekliliği doğmuştur. 2003 yılında Hollanda Rotterdam'da bir grup uzman tarafından yeni kriterler sunulmuş ve bunlar 'Rotterdam kriterleri' olarak kayda geçmiştir. PKOS tanısı sunulan 3 kriterden 2'sinin sağlanmasıyla koyulacaktır. Buna göre kriterler:

1. Oligomenore veya Amenore,
2. Klinik veya biyokimyasal olarak teyit edilmiş artmış androjen aktivitesi,

3. Ultrasonda polikistik over özellikleri ve hiperandrojenizm ile giden diğer patolojilerin dışlanması (Örneğin Adrenokortikotropik hormon bağımlı ya da bağımsız hiperkortizolemi, tiroid bezi bozuklukları, Konjenital adrenal hiperplazinin klasik veya klasik olmayan formu, adrenal bez tümörleri veya androjen salgılayan overyan tümörler)

Yukarıda bahsedilen kriterler PKOS tanısında günümüzde kullanılmakla beraber farklı fenotipler tanımlanmıştır. İlerleyen bölümlerde bu konuya değinilecektir.

2.2. PKOS Tanımı

Polikistik over sendromu tanısı için ilk olarak 1990 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsünün (National Institutes of Health) katkılarıyla düzenlenen bir konferansta daha sonra NIH kriterleri olarak anılacak olan ortak kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler içerisinde klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile oligomenore/amenore birlikteliği yer almaktadır (25). Ancak zamanla bu kriterlerin yeterli olmadığı anlaşılmış ve ortaya 2003 yılında Hollanda'da yapılan bir başka toplantı sonucu Rotterdam kriterleri çıkmıştır. Bu kriterler içerisinde NIH kriterlerine ek olarak ultrasonda polikistik over morfolojisi olması da eklenmiştir. Daha sonra Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği / Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) Rotterdam kriterlerini geliştirip PCOS tanısını genişletmiş ve 3 kriterden 2'sinin olmasının tanı koymada yeterli olduğunu ileri sürmüştür.

Burada belirtilmesi gereken bir diğer nokta polikistik over sendromunun aslında bir dışlama tanısı olmasıdır. Bazı gruplar PKOS patofizyolojisinde merkezde hiperandrojenizm olduğunu savunmaktadır. Androjen fazlalığına bağlı olarak bu hastalık gelişmekte ve oligomenore ya da polikistik over morfolojisinden biri veya ikisinin bu duruma eşlik edebildiğini öne sürmüşlerdir (26).

PKOS ayırıcı tanısında hiperandrojenizm yapan diğer hastalıkların dışlanması önem kazanmıştır. Bu hastalıklar; klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, ilaca bağlı androjen fazlalığı olarak

sayılabilir. Ayrıca oligomenore ve amenore yapan diğer nedenlerde dışlanmalıdır (27).

Yukarıda bahsedilen tanı kriterleri adolesan grup için farklılıklar göstermektedir. Adolesan grupta tanı başka bölümde ele alınacaktır.

2.2.1. Adolesanlarda PKOS Tanısı

PKOS olan hastalarda ilk işaretler erken yaşlarda görülmesine rağmen adolesan yaş grubunda PKOS tanısı koymak oldukça zorlayıcı fakat gelecek açısından oldukça önemli bir iştir. Çünkü bu hastaların ileride infertilite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi hastalıklar açısından risk altında olduğu bilinen bir gerçektir.

Erişkin grupta baz alınan tanı kriterlerine bakıldığında bunların çoğu adolesan yaş grubunda zaten sıkça görülmektedir. Örneğin oligomenore veya amenoreyi ele alalım. Menarştan sonraki ilk 2 yıl içerisinde olan adet düzensizliği sıkça yaşanan ve normal kabul edilen bir durumdur (28). Bir diğer konu hiperandrojenizmdir (29). Pubertal dönemde akne sorunu bu dönem için yine sıkça görülen ve beklenen problemlerden birini oluşturmaktadır. Ayrıca yine bu dönemdeki genç kızlarda ultrasonda multiple follikül saptanması da oldukça yaygındır (30,31).

Tüm bunlar göz önüne alındığında adolesan yaş grubunda nasıl tanı koyabiliriz ya da tanı koymamız mümkün müdür, fizyolojik mi patolojik mi ayrımını nasıl yapacağız gibi sorular ortaya çıkmaktadır.

Yapılan birçok klinik çalışma doğrultusunda ortaya atılan bazı ilginç bilgiler bulunmaktadır. Patolojik ovaryan anovulasyonu tanımlamak için aşağıda sayılan kriterler kullanılmıştır (32):

1. Menarştan sonraki ilk yıl içerisinde bile olsa iki adet arası süre 90 günden uzun sürüyorsa
2. Menarştan sonra en az 2 yıl geçmiş olmasına rağmen 2 adet arası 21 günden kısa 45 günden uzun sürüyorsa
3. 15 yaşında olmasına rağmen veya memede tomurcuklanma üzerinden 2-3 yıl geçmesine rağmen menstrüasyon başlamadıysa

PKOS belirtileri olan ve persiste serum serbest ve/veya total testosteron yüksekliği olan genç kızlarda bu biyokimyasal hiperandrojenizm lehine sayılır. Ancak izole hafif hırşutizm menarş sonrası ilk yıllarda görülebilmektedir. Orta veya aşırı hırşutizm ile topikal tedaviye yanıtsız akne de klinik hiperandrojenizm lehine kabul edilmektedir (32).

Uzmanların vardığı bir diğer fikir birliği ise overler net değerlendirilene kadar polikistik over morfolojisini tanıya dahil etmek daha sonraki zamanlara ertelenebilir.

Kısacası adolesan yaşı grubunda PKOS tanısı koymak için şimdilik geçerli iki kriter bulunmaktadır: 1. Ovaryan disfonksiyon ve 2. Androjen fazlalığı.

2.2.2. PKOS Fenotipleri

Polikistik over tanısı yıllar içerisinde şekillenmiştir. İlk olarak 1990 yılında ortaya atılan NIH kriterleri ardından 2003 yılında revize edilerek günümüzde de kabul gören Rotterdam kriterleri halini almıştır.

Ancak 2006 yılında bir grup PKOS'ta merkezde hiperandrojenizm olduğunu ve diğer kriterlerinbu duruma eşlik ettiğini öne sürmüştür. Bu birtakım kafa karışıklığına sebep olmuştur çünkü buna göre hiperandrojenizm olmayan ama diğer kriterleri karşılayanlar PKOS olarak değerlendirilmemiştir.

Bu karışıklığı gidermek adına 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü fenotipik yaklaşımı önermiştir (Tablo 1). Bu yaklaşıma göre 4 adet PKOS fenotipi öne sürülmüştür (33):

Fenotip A: Hiperandrojenizm (HA) + Ovulatuvar Disfonksiyon (OD) + Polikistik Over (PKO)

Fenotip B: Hiperandrojenizm (HA) + Ovulatuvar Disfonksiyon (OD)

Fenotip C: Hiperandrojenizm (HA) + Polikistik Over (PKO)

Fenotip D: Ovulatuvar Disfonksiyon (OD) + Polikistik Over (PKO)

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Fenotipleri

	<i>HİPERANDROJENİZM (HA)</i>	<i>OVULATUAR DİSFONKSİYON (OD)</i>	<i>POLİKİSTİK OVER (PKO)</i>
FENOTİP A	+	+	+
FENOTİP B	+	+	-
FENOTİP C	+	-	+
FENOTİP D	-	+	+

2.3. Prevalans

PKOS tanısında NIH, Rotterdam ve AES (Androgen Excess Society) kriterleri olmak üzere 3 farklı tanı kriteri tanımlanmıştır. Bu tanı kriterleri farklı toplumlar tarafından benimsenmiş ve dolayısıyla PKOS tanısında ortak bir kriter kullanılmaması yapılan çalışmalarda farklı prevalans değerlerinin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bugüne kadar prevalans ile ilgili birçok çalışma yapılmış hatta bazı çalışmalarda etnik gruplar olarak da sınıflandırma yapılmıştır.

2017 yılında yayımlanan bir sistematik derleme ve meta-analiz çalışmasına göre (34) (Tablo 2);

1990 NIH kriterleri baz alındığında PKOS prevalansı beyaz kadınlarda %5.5, siyahi kadınlarda %7.4, Orta Doğu'daki kadınlarda %6.1 olarak bulunmuştur.

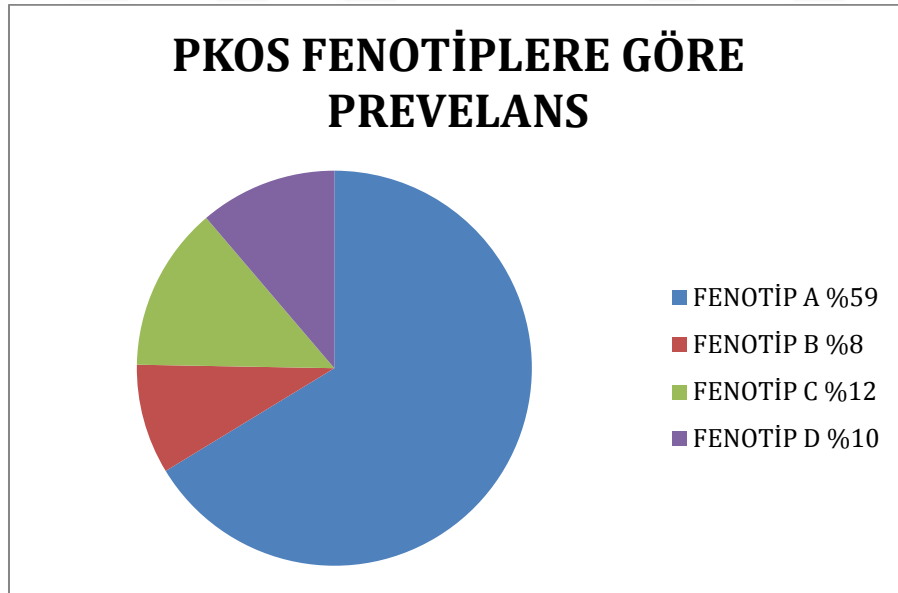
2003 Rotterdam kriterlerine göre ise Çinli kadınlarda PKOS görülme sıklığı %5.6 iken Orta Doğu'daki kadınlarda %16 olarak bulunmuştur.

2006 AES kriterlerine göre ise Orta Doğu'daki kadınlarda PKOS prevalansı %12 olarak gösterilmiştir.

Tablo 2.PKOS tanı kriterlerine ve etnik gruplara göre PKOS prevalansı

	1990 NIH	2003 Rotterdam	2006 AES
Beyaz Kadınlar(Kafkasyalılar)	%5.5	-	-
Siyahi Kadınlar(Afro-Amerikan ve Afro-Brezilyan)	%7.4	-	-
Çinli Kadınlar	-	%5.6	
Orta Doğulu(İran ve Türkiye)Kadınlar	%6.1	%16	%12

PKOS tanısı alan kadınlar içerisinde fenotiplere göre bakıldığında yapılan bir çalışma sonucunda Fenotip A %59,Fenotip B %8,Fenotip C %12 ve Fenotip D %10 oranında bir dağılım gösterilmiştir (Şekil 1) (35).Ancak bu konuyla ilgili daha geniş popülasyonu içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil 1. PKOS Fenotiplerine göre Prevalans

Ülkemizde 2012 yılında yapılan bir çalışmada farklı tanı kriterlerine göre PKOS prevalansı NIH kriterleri için %6.1, Rotterdam kriterleri için

%19.9, AES kriterleri için %15.3 olarak saptanmıştır (36). Fenotiplere bakıldığında ise en sık görülen Fenotip C, bunu sırasıyla Fenotip A, Fenotip D ve en az sıklıkla görülen Fenotip B takip etmektedir.

2.4. PKOS ve Klinik Prezantasyon

Polikistik over sendromu reproduktif çağda en sık görülen metabolik bozukluklardandır. Çok değişken semptomlar göstermektedir. Tanı koymak hem kısa hem uzun dönem komplikasyonlardan kaçınmak adına oldukça önem arz etmektedir.

Günlük pratikte hastalar sıklıkla menstrüel siklusta düzensizlikler, hiperandrojenizm, obezite ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır.

Anovulasyon sonucu adet gecikmesi ya da adet görememe gibi şikâyetlerle başvuran hastalardan alınan anamnez bile aşağı yukarı bir ön tanı oluşturmaktadır. Oligomenore yılda 9'dan az adet veya 35 günden uzun sikluslar olarak tanımlanır. Amenore ise 3 aydan uzun süre menstürasyonun olmamasıdır. Ancak hastaların yaklaşık beşte birinde adet döngüsü normal seyretmektedir. Adet döngüsü normal seyretse dahi ovulatuvar disfonksiyon olabileceği gözden kaçırılmamalıdır. Ovulasyonun takibi progesteron ölçümü ile yapılır. Progesteronun luteal fazda >10 nmol/l, midluteal fazda (adetin 21.günü) >30 nmol/l olması ovulasyonu gösterir (37). Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir.

Bir diğer başvuru sebebi ise infertilitedir. PKOS infertilite nedenlerinin %70-80'ini oluşturmaktadır (38). Çocuk istemi olan ancak gebelik elde edemeyen kadınlarda PKOS gözden kaçırılmamalıdır. İnfertilite nedeni olarak PKOS dışında sebep bulunamazsa ovulasyon indüksiyonuna başlanabilir. Bir diğer husus ise gebe kalanlarda spontan abortus riski artmaktadır.

Bunların dışında hastalar hiperandrojenizm semptomları ile gelmektedir. Bunlar hirsütizm, alopesi ve aknedir. Aralarında en sık görülen hirsütizmdir (39). Hirsütizm androjen bağımlı cilt bölgelerinde erkek tipi kılların gelişmesi olarak tanımlanır (39). PKOS'lu hastalarda görülme sıklığı %70 iken, PKOS olmayanlarda %10 civarındadır (40). Burada da

objektif olmak adına Modifiye-Ferriman Gallwey skorlaması yardımıyla tanıyı doğrulayabilmekteyiz. Modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile vücudun toplam 9 alanındaki (dudak üstü, çene, göğüs, üst kol, üst ve alt karın, sırt, bel ve bacak) kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırılır ve toplam skor ≥ 8 hirsutizm olarak kabul edilir (Şekil 2).

Akne; PKOSlu genç kadınların 1/3'ünde sık görülse de tek başına tanı için yeterli bulgu değildir. Androjenler yağ üretimini artırarak bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlar ve böylelikle akne oluşumuna katkı sağlarlar (41).

Alopesi; vertekste saç azalması olarak tanımlanır. Ayrıca bu bulgu sadece androjen yüksekliği sonucu değil demir eksikliği anemisi, yaşlanma gibi nedenlerde de görülmektedir (42,43). Alopesi tek başına güvenilir bir bulgu olmasa da, genellikle ağır hiperandrojenizmin göstergesidir.

Biyokimyasal hiperandrojenizm; serumda androjen düzeylerinin yüksek tespit edilmesidir. PKOS'lu hastaların %60-80'inde hiperandrojenemi görülür (44). Hiperandrojenizm tespitinde total ve serbest testosteron, SHBG, androstenedion ve dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ölçümü kullanılabilir. Total ve serbest testosteron ve SHBG klinik olarak daha önemlidir. Çünkü testosteron dolaşımında albümine ve SHBG'ye bağlı olarak bulunur. Albümine bağlı kısmı, aktif olan serbest kısmıdır. Testosteronun direkt ölçümünde kullanılan ticari kitlerin de özellikle alt seviyelerde güvenilir olmaması nedeniyle hiperandrojenemi tespiti için serbest androjen indeksi (FAI) hesaplaması alternatif bir yöntemdir. Bu hesaplama da (Total testosteron / SHBG x 100) formülü kullanılarak yapılır.

Hastalardan alınan detaylı bir anamnez tanıya gitmede en önemli araçlardan birini oluşturmaktadır. Ardından yapılan ultrasonla overlerin değerlendirmesi sağlanmaktadır. Burada folikül sayısı ve over volümü hem over rezervini değerlendirmede hem de PKOS tanısı koymada önemlidir. Polikistik over görünümü, uluslararası konsensus kriterine göre folliküler fazda en az bir overde 2-9 mm boyutlarında ≥ 12 follikül ve/veya over

hacminin $>10 \text{ cm}^3$ olması olarak tanımlanır (45). Normal popülasyonda %20-30, PKOS'lu popülasyonda ise %75'e varan oranda görülür (44,46).

Over rezervi özellikle çocuk istemi olan kadınlarda tedavi yöntemini belirlemede yol gösterici olmaktadır. Bu hastalar ya IVF ya da ovulasyon indüksiyonuna adaydır.

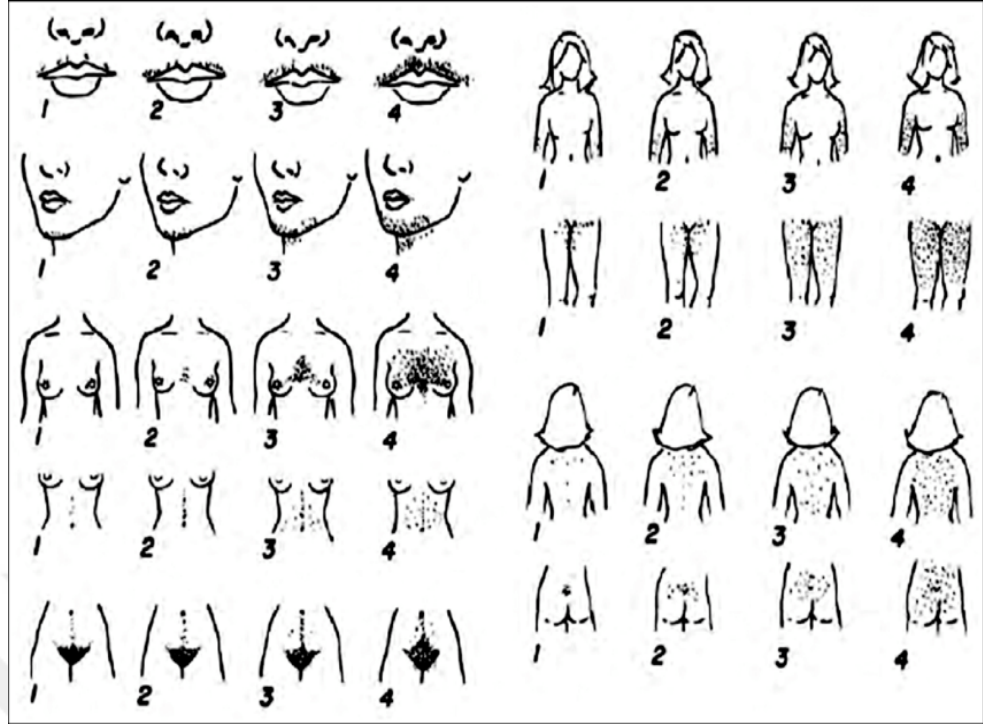
PKOS hastalarında metabolik bozukluklar sıklıkla görülmektedir. İnsülin direnci ve obezite bu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Obezite hastaların en az %30 kadarında görülmektedir. Obezite, dağılımına göre santral veya periferik olabilir. Santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), apolipoprotein B seviyelerine sahiptir, HDL ise düşüktür (47).

İnsülin direnci hastaların çoğunda görülmesine rağmen tanı kriterleri arasında yer almamaktadır. Özellikle obezite ile birlikte insülin direnci artmaktadır.

PKOS'un aynı zamanda bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır. Burada laboratuvar bulguları devreye girmektedir. PKOS ayrıcı tanısında hiperandrojenizm yapan diğer hastalıkların dışlanması önem kazanmıştır. Bu hastalıklar; klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, ilaca bağlı androjen fazlalığı olarak sayılabilir. Ayrıca oligomenore ve amenore yapan diğer nedenlerde dışlanmalıdır.

Anamnezde ayrıca hastanın beslenme şekli, sigara kullanımı, alkol kullanımı, diyet ve egzersiz durumu sorulmalıdır. Ayrıca 1.derece akrabalarında erken başlangıca sahip kardiyovasküler hastalıklar ve diyabet hikâyesi sorulmalıdır.

Ayrıca uzun dönem komplikasyonları arasında Tip 2 DM, Dislipidemi, kanserler ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır. Hastaları bu açıdan da değerlendirmeyi unutmamak gerekmektedir.



Şekil 2. Ferriman Gallwey Skorlaması

2.5 PKOS ve Laboratuvar Bulguları

PKOS hastalarında patogenezinde de bahsedileceği üzere anormal LH salınımı mevcuttur. LH overyan teka hücrelerinden androjen üretimini artırır aynı zamanda insülin direnci de androjen üremi tetikler. Artmış androjen seviyeleri karaciğerden seks hormon bağlayıcı protein üretiminin azalmasına yol açar. Böylece kanda dolaşan serbest testosteron düzeyi artmış olur. Hem total hem serbest testosteron düzeyi artış gösterir (48).

Kadınlarda salgılanan testosteronun %75'i over kaynaklıdır ve testosteron overden en fazla salgılanan androjendir. Polikistik over sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda androjen seviyelerinin normal olgulara göre %14-25 oranında daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Androjenlerin periferik dönüşümü ile östrojen seviyesi artar. Artan östrojen formu ise östrondur (48).

Testosteron ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için

200ng/dL ve DHEAS için 700ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür. Bu durumlarda ileri görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.

Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, bu glukoproteinlerin serum seviyelerinin ölçümü gerçekte PCOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman tayin edilemez. Yaklaşık hastaların üçte biri de normal aralıkta LH seviyelerine sahiptir. PKOS hastalarının %40'ında LH konsantrasyonlarının arttığı, %15'inde ise hiperprolaktinemi olduğu gözlemlenmiştir. Prolaktin seviyesinin yüksekliği, artmış östron seviyesine ve buna bağlantılı olarak hipotalamustaki dopamin eksikliğinden kaynaklanmaktadır (49).

Bu hastalarda insülin direncine sık rastlanmaktadır. Altın standart olarak OGTT önerilse de günlük pratikte hasta uyumsuzluğundan dolayı uygulamak oldukça zordur. Burada açlık glukoz değeri, açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR testlerinden faydalanmaktayız.

PKOS'un aynı zamanda bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır. Burada laboratuvar bulguları devreye girmektedir. PKOS ayrıca tanısında hiperandrojenizm yapan diğer hastalıkların dışlanması önem kazanmıştır. Bu hastalıklar; klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, ilaca bağlı androjen fazlalığı olarak sayılabilir. Ayrıca oligomenore ve amenore yapan diğer nedenlerde dışlanmalıdır.

2.6. PKOS Etiyopatogenezi

Polikistik over sendromu multifaktöryel heterojen bir hastalıktır. Etiyolojisi hala tam olarak netleşmemiş olsa da çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülen bir metabolik bozukluktur. Günümüzde özellikle genetik konusunda yeni çalışmalar yapılmaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda otozomal dominant geçiş düşünülse de monozigot ve dizigot ikizlerde yapılan bir başka çalışmada bu hastalığın ne otozomal dominant geçişli ne de monogenetik bir hastalık olmadığını ve X

genine bağılı geçiş gösteren poligenetik bir hastalık olduğu öne sürölmüşür (50,51).

Hastalığın etiolojisinde birçok gen ve mutasyon suçlanmaktadır ancak hiçbirisi kesin değildir. Şu ana kadar elde edilen verilere göre yaklaşık 241 farklı gen varyasyonları tanımlanmıştır (52). Yeni çalışmalarda intrauterin dönemde maruz kalınan çevresel faktörlerin epigenomda kalıcı değişiklikler yaparak gen ekspresyonunda değişikliklere ve yetişkin dönemde PKOS gelişmesine sebep olabileceği de gösterilmiştir (53,54).

Bir diğer faktör çevresel sebeplerdir. Sedanter yaşam ve sağlıksız beslenme hem metabolizma üzerindeki olumsuz etkileri hem de obeziteye sebep olması nedeniyle etiolojide suçlanmaktadır.

Patofizyolojisine gelecek olursak birçok teori ortaya atılmıştır. Bunlar içerisinde gonadotropin salgınım bozukluğu, steroidogenez defektleri, insölin salgılanma ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

1. Hipotalamus-Hipofiz-Over Aksı/Gonadotropin Salınım Bozukluğu

PKOS hastalarında artmış GnRH (Gonadotropin salgılatıcı hormon) salgınımı sonucu LH sekresyonunda artış gözlenir. GnRH salgınındaki artıştan gonadotropin inhibitör hormondaki (GnIH) disfonksiyon suçlanmaktadır. Yüksek LH düzeyleri overlerdeki Teka hücrelerinden androjen sentezini arttırmaktadır. Fizyolojik olarak aktif olan androjenler 17-alfa-hidroksiprogesteron (17-a OHP), androstenedion ve testosteron (T) olarak sıralanmaktadır. Dokularda serbest testosteron (sT) formunda fizyolojik etkinlik gösteren testosteronun kan dolaşımında taşınmasını seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) sağlamaktadır. Testosteronun SHBG ile bağılı formu ve sT düzeyi toplamı total Testosteron (tT)'u oluşturmaktadır. Hiperandrojenizm nedeniyle karaciğerde SHBG sentezinde azalma meydana gelmekte ve sT düzeylerinde artış gözlenmektedir. Böylece hiperandrojenizm bulguları daha da şiddetlenmektedir (55).

2. Steroidogenez Defektleri

PKOS'ta over ve adrenal bezlerde steroid hormon sentezinde pek çok değişiklikler vardır. Artmış LH düzeyi, overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler ve bu durum da overlerde follikül gelişiminde yavaşlama ile sonuçlanmaktadır. LH sekresyonunun artış mekanizması henüz net değildir. Ayrıca artan androjenlerin hem foliküler mikroçevrede hem de serumda inflamasyonu arttırdığı belirtilmektedir. Teka hücrelerinde insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasıyla overde androjen üretiminde artış olduğu saptanmıştır (56).

Androjenlerin adipoz dokunun immun fonksiyonlarında değişikliklere ve pre-adipozitlerin adipozitlere dönüşümünde rol oynadıkları, PKOS'ta meydana gelen androjen artışının adipoz doku mononükleer hücrelerinde glukozu olan duyarlılığı arttırdığı ayrıca glukozun da adipoz dokuda mononükleer hücrelerin aktive olmalarına neden olduğu gösterilmiştir. PKOS'ta artmış adrenal androjenlerin (DHEAS, 17 bOH Androstenedion) etyolojisi henüz net aydınlatılmış değildir. Mononükleer hücrelerin dönüşümü ile oluşan makrofajlardan TNF-a gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılandığı gözlenmiştir. Makrofajlar dışında adipoz dokudan da salgılanan TNF-a'nın, teka hücrelerinde proliferasyon meydana getirdiği ve steroid sentezini de arttırdığı bildirilmiştir (57,58).

PKOS patogeneğinde, adipoz doku hipertrofisine bağlı insülin direnci gelişimi ve obezitenin rolü genel olarak kabul edilmektedir. Ancak adipoz dokusu az olan yani zayıf PKOSlu hastaların da varlığı, PKOS'un çok sayıda klinik fenotiplerinin olduğu sonucunu doğurmuştur. Patogeneğinde, genetik faktörler ve yüksek kalorili diyet, sedanter yaşam, adiposit hipertrofisi, obezite, adipositokin (TNF-a, IL-6, MCP-1, vb.) salınımındaki artış gibi çevresel etmenlerin de rol oynadığı gösterilmiştir. PKOSlu hastalarda adipositokinlerin insülin direnci, Tip 2 DM, obezite, ateroskleroz gibi metabolik sendrom komponentlerinin oluşumunda rol oynadıkları bilinmektedir (59,60).

3. İnsülin Sentezi ve Etkilerindeki Değişiklikler

PKOS'ta çeşitli temel ve klinik çalışmalarla insülin seviyelerinin artmış olduğu ve buna sekonder insülin direncinin varlığı zayıf ve obez gruplarda kanıtlanmıştır. İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOSlu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineerkorelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'de görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (61).

Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz. Artan insülin düzeyleri ve insülin direnci (reseptör düzeyinde artmış serin otofosforilasyon, azalmış hücre içi glukoz transportu), overlerde androjen üretimini arttırırken plazma Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG) seviyelerinde de azalma ile serbest testosteron seviyeleri artmaktadır (62).

4. Genetik Değişiklikler

PKOS bulunan bireylerin ailelerinde de %20-40 oranında birinci derece yakınlarında da bu heterojen metabolik problemlerin varlığı kalıtsal olarak bildirilmiştir. Bu bireylerde endotelyal disfonksiyon, metabolik sendrom ve hiperinsülinemi-insülin direnci, tip 2 DM sıklıkla bulunmaktadır (63).

2. ve 9. Kromozomlarda çeşitli lokuslarda, Fibrillin 3 (FBN 3) ve 17b - OH steroid dehidrogenaz tip 6 enzimini kodlayan genler, PKOS olan bireylerde mutant saptanmıştır (64).

PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (65).

2.7. PKOS ve Uzun Dönem Etkileri

PKOS reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen en yaygın metabolik bozukluklardan ve endokrinopatilerdendir. Bu hastalarda Tip 2 DM,

kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi uzun dönem komplikasyonlar görülmektedir. Komplikasyonlardan kaçınmak adına erken teşhis ve tedavi bu nedenle önem taşımaktadır.

PKOS olan kadınların %25-30'unda 30 yaşlarına geldiğinde bozulmuş glukoz toleransı görülmektedir ve bu hastaların %8'inde ilerleyen zamanlarda Tip 2 DM gelişmektedir (66). Ayrıca bu hastalarda koroner arter hastalıkları ve HT normal popülasyona göre daha sık görülmektedir (67,68).

Kronik anovulasyon hastalarda endometriyal kansere yatkınlığı artırır. Yeni çalışmalarda ortaya konan bir diğer bulgu ise PKOS hastalarında artmış over ve meme kanseri riskidir (69).

2.7.1 PKOS ve Bozulmuş Glukoz Toleransı ve Diyabet

Bu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet gelişmede temel sebep insülin direncidir. Hücreler insüline karşı cevapsızdır. Bu nedenle kanda glukoz düzeyi yükselir ve yüksek seyreden glukoz seviyeleri başta pankreas beta hücreleri olmak üzere tüm hücreler için zararlıdır.

Pkos hastalarının %60'ında obezite görülür. Obez hastalarda yüksek insülin düzeyleri gösterilmiştir. Obez PKOS hastalarının %20'sinde 30 yaşından sonra bozulmuş glukoz toleransı geliştiği raporlanmıştır (66,70). Tip 2 DM PKOS hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında 7 kat daha fazla görülmektedir. PKOS orta yaş grubunda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak Tip 2 DM için bir risk faktörüdür (67,71).

Ayrıca PKOS olup gebe kalanlarda da gestasyonel diyabet görülme sıklığı da fazladır (66,72). Bu risk özellikle obez olanlarda ve ovulasyon indüksiyonu ile gebe kalanlarda daha fazladır (73).

2.7.2. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalıklar

PKOS hastalarında kardiyovasküler risk artışının temelinde hiperinsülinemi ve insülin direnci yatmaktadır. İnsülin direnci 2 mekanizmayla kardiyovasküler hastalıklara yol açmaktadır. İlk mekanizma doğrudan atherojenik etki göstermesi ve ikinci mekanizma ise lipoprotein metabolizması üzerindeki etkisidir (74). Bu hastalarda serum trigliserit ve

düşük dansiteli-lipoprotein (LDL) yükselirken, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve özellikle HDL2 düzeyi düşüş göstermektedir (75-77). Ayrıca serum plazminojen aktivatör inhibitörü-I düzeylerini arttırır. Bu artış fibrinolizis mekanizmasında disfonksiyona yol açar, böylece doğrudan damarları etkileyerek koroner arter hastalığına yol açabilmektedir (78).

Plazma insülin seviyesi ile kan basıncı arasında bir korelasyon bulunmaktadır (79,80). Gerçekten de PKOS hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında hipertansiyon sıklığı daha fazla bulunmuştur. Gebelikte de preeklampsi riskinde artış söz konusudur (80).

Özetlemek gerekirse PKOS hastalarında normal popülasyonla kıyaslandığında hipertansiyon, ateroskleroz ve kalp krizi riskinde artış saptanmıştır.

2.7.3 PKOS ve Kanser

2.7.3.1 Endometriyal Kanser

Uzun süreli anovulasyon sonucu sürekli salınım gösteren karşılanmamış östrojen PKOS hastalarında ilerleyen zamanlarda endometriyal kanser gelişmesine sebep olabilmektedir (67,81). Endometriyal kanser için obezite, uzun süreli karşılanmamış östrojen, nulliparite, infertilite, diyabet ve hipertansiyon risk faktörleri arasında sayılmaktadır. Ve bu sayılan risk faktörlerinin çoğu PKOS ile yakından ilişkilidir. Bir diğer konu ise PKOS hastalarında menstrüel siklus araları uzun sürdüğünden bunun endometriyal hiperplaziye yol açabileceği ve hiperplaziden de yıllar içerisinde karsinom gelişebileceği savunulmaktadır (67,81). Kronik anovulasyonu olan 1270 kadının bulunduğu bir çalışmada endometriyal karsinom gelişme riski %3.1 olarak bulunmuştur (82).

2.7.3.2. Over Kanseri

PKOS'un over kanseri için bir risk faktörü oluşturup oluşturmadığı ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır. Başlı başına over kanseri için risk faktörleri arasında erken menarş, geç menapoz, nulliparite, ileri yaş, obezite, aile hikâyesi, infertilite sayılabilir. Burada önemli nokta ovulasyon ne

kadar fazla ve uzun sürerse risk o kadar fazladır. Dolayısıyla bakıldığında PKOS hastalarında over kanseri riskini daha düşük bekleriz çünkü zaten bu hastalarda anovulasyon görülmektedir. Ancak bu hastalarda infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu kullanılmaktadır ve indüksiyonla multifoliküler gelişim sağlanmaktadır. Bu da over kanseri açısından risk oluşturmaktadır.

Bir çalışmada gösterilmiş ki tek başına infertilite overde borderline ve invaziv over kanseri gelişimi açısından risk faktörüdür (83,84).

Tüm bunlar göz önüne alındığında PKOS over kanseri için risk faktörleri arasında sayılabilir.

2.7.3.3. Meme Kanseri

Her ne kadar obezite, hiperandrojenizm ve infertilite meme kanseri ile ilişkilendirilse de PKOS ve meme kanseri ilişkisini destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak yapılan bir çalışmada PKOS hastalarında ailesinde meme kanseri öyküsü bulunma oranı kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (85).

2.8 Tedavi

Tedavi yaklaşımı iki şekilde ele alınabilir: Kısa dönem ve uzun dönem etkilere yönelik tedaviler. Tedaviler çoğunlukla semptoma yönelik olmakla beraber tek başına medikal tedavi yeterli değildir. Hastaların ayrıca hayat tarzı değişikliği yapması ve diyet-egzersiz ikilisi tedavi sürecinde oldukça önemli bir yer tutmaktadır.

İlk önce düzensiz adet döngüsünü ele alacak olursak günümüzde medikal tedavide en çok tercih edilen oral kontraseptif ilaçlardır. Burada oral kontraseptif ilaçların kontraendike olduğu durumlar gözden kaçırılmamalıdır. Sürekli ilaç kullanımını tercih etmeyen hastalarda ise siklik progesteron tedavisi verilebilmektedir.

Hastaların sadece semptomlarını tedavi etmek geçici süreliğine fayda sağlayacaktır. Bu yüzden hastaları detaylı bir şekilde değerlendirmek gerekmektedir. Örneğin bir çalışmada adet düzensizliği olup aynı zamanda

insülin direnci bulunan hastalarda sadece metformin tedavisi verilerek hastaların %40 ile %90'ında adet döngüsünün normale geldiği gösterilmiştir (86).

Diğer başvuru sebepleri arasında hiperandrojenizme bağlı semptomlar bulunmaktadır. Burada da ilk basamakta oral kontraseptif ilaçlar kullanılmaktadır. OKS kullanımı ile testosteron seviyeleri %40-%60 oranında azalma göstermektedir (86). Ayrıca metformin kullanımı ile insülin sensitivitesini artırarak ve hayat tarzı değişiklikleri ile de testosteron seviyeleri azalmaktadır. Bu tedaviler etkili ancak yeterli düzeyde değildir. Bu nedenle bazı hastalarda anti-androjenik ilaçlar tek başına ya da OKS'lerle beraber kombine tedavide kullanılabilir. Kombine tedavilerde başarı şansı daha yüksektir. Hirşutizm ile gelen medikal tedavi tercih eden ya da etmeyen hastalarda yüzde yüz etkin olmasa da lazer veya elektrolizis de önerilmektedir.

PKOS hastalarında obezite ile mücadele tedavide önemli bir yer tutmaktadır. Seçenekler arasında hayat tarzı değişiklikleri, diyet, metformin ve bariatrik cerrahi yer almaktadır. Özellikler bariatrik cerrahi olan PKOS hastalarında metabolik sendrom gelişmesinin önlendiği, kan basıncının düşmesi ve kilo verme sonucu ileride oluşabilecek kardiyovasküler hastalık riskinin azaldığı, hipotalamik-pitüiter aksın normal fonksiyonuna döndüğü ve ayrıca infertilite riskinin azaldığı gösterilmiştir (87).

İnfertilite PKOS hastalarında dikkatle ele alınması gereken bir durumdur. Öncelikle obezite PKOS hastalarında sıkça karşılaştığımız durumlardandır. Bu nedenle ilk basamakta hastayı gebelik öncesi uygun metabolik duruma getirmek gerekmektedir. Sadece kilo kaybı sağlanarak dahi medikal tedavisiz gebelik elde edilebilmektedir. PKOS hastalarını uzun dönem sağlık riskleri konusunda uyarmak hastaların motivasyonunu arttıracaktır.

İnfertil PKOS hastalarında hala ilk basamak medikal tedavide Klomifen sitrat tercih edilmektedir. CC ile ilk 3 ayda gebelik elde edilme oranı %75 olarak gösterilmiştir (88). Ancak bazı araştırmacılar ilk basamak medikal

tedavide aromataz inhibitörlerinin tercih edilmesi gerektiğini ve başarı oranının daha yüksek olduğunu savunmaktadır (89,90).

Diğer bir seçenek olarak metformin verilmektedir. Metformin hem insülin rezistansı hem hiperandrojenizm üzerinde etki göstererek ovulasyonu düzenli hale getirmektedir. Ancak bu etkisi minimum 6 ay düzenli kullanım sonucu ortaya çıkmaktadır (88,91)

Bu tedavilerin başarısız olması durumunda ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinler tercih edilmektedir.

Çok tercih edilmemesine rağmen bazı merkezlerde son basamak olarak overyan biyopsi ve elektrokoter, overyan drilling, transvajinal hidrolaparoskopi, ultrasound eşliğinde transvajinal overyan iğneli drilling ve laparoskopik overyan multi-iğneli girişim gibi laparoskopik işlemler ovulasyon indüksiyonu için yapılmaktadır (88,92).

İnfertil hastalarda hastaya uygun tüm tedavi seçenekleri yeterli sürede denenmesine rağmen gebelik elde edilemezse bu hastalarda IVF düşünülmelidir.

2.9 PKOS ve Obezite ilişkisi

PKOS ve obezite arasındaki ilişki hem epidemiyolojik veriler hem de son zamanlarda yapılan genetik testler tarafından ortaya çıkarılmıştır. PKOS olan kadınların %38 ile %88'inin obez olduğu gösterilmiştir (93). Hastaların %5 oranında kilo kaybetmesinin hem metabolik fonksiyonlar hem reproduktif sistem hem de hiperandrojenizm üzerinde olumlu etkiler sağladığı gösterilmiştir (94,95).

Obez hastalarda PKOS olma riski daha mı fazladır? Yoksa PKOS olan hastalarda obeziteye yatkınlık mı vardır? Bu iki soru ile ilgili oldukça fazla çalışma yapılmıştır. Aslında iki durum da doğrudur. Her ne kadar PKOS patofizyolojisinde esas rolü intrinsik faktörler ve genetik oynasa da obezitenin de bu duruma katkısı bulunmaktadır. Obeziteyle beraber artan adipoz doku çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme hormonlarının ve birçok aktif hormonun salgılandığı aktif endokrin organ görevini görür. Buradan

salgılanan IL-6, leptin, monosit kemoatraktan protein-1, rezistin ve TNF- α gibi adipokinler insülin sensitivitesinin azalmasında etkili olup PKOS gelişmesine katkıda bulunmaktadır (96,97).

Öte yandan PKOS olan hastalarda obezitenin gelişmesine neden olacak birçok faktör sunulmuştur. Hiçbiri kesin etki olmamakla beraber obeziteye zemin hazırlamaktadır. Bunlardan biri enerji harcanmasındaki değişikliklerdir. PKOS hastalarında normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında postprandiyal termogenezis daha düşük bulunmuştur. Üstelik PKOS grubu içerisinde obez olan hastalarda fark daha belirgindi. PKOS hastalarında postprandiyal termogenezis azalmasının insülin direnci seviyesi ile orantılı olduğu gösterilmiştir (98).

Bir diğer ortaya atılan sebep ise androjenlerin adipositlerdeki lipolizis üzerindeki etkileridir. Non-obez PKOS hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında non-obez PKOS hastalarında visceral dokulardaki katekolaminler tarafından indüklenen lipoliz oranı 2 kat daha fazla bulunmuştur (99). Çalışmalar göstermiş ki androjenler lipolizi indükleyici bir etkiye sahiptir. Bu da PKOS hastalarındaki metabolik disfonksiyona katkıda bulunur.

PKOS hastalarında depresyon ve anksiyete gibi mental problemler sıkça karşımıza çıkmaktadır (100). Diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri tedavinin ve kilo vermenin bir basamağını oluşturmaktadır. Bunların gerçekleşebilmesi içinse kişinin kararlı ve istikrarlı olması önemlidir. Ancak mental sorun yaşayan hastalarda bu durum sekteye uğramaktadır. Ayrıca beraberinde fiziksel inaktiviteyi de getirmektedir. Hepsi biraraya geldiğinde kilo vermede zorluk ve tam tersine kilo olmak kaçınılmaz bir hale gelmektedir.

Özetle, PKOS obeziteye yatkınlık yaratan bir durumdur ve obezite de PKOS patofizyolojisindeki basamaklardan birini oluşturmaktadır.

2.10. Leptin

Leptin beyaz adipoz dokudan salınan ve 7.kromozom üzerinde bulunan ob geni tarafından kodlanan peptid bir hormondur (101). Cilt altı yağ dokusu başlıca leptin üretim yeridir. Diğer üretim yerleri ise plasenta,

bağırsaklar, mide, overler, kemik iliği, beyin, hipofiz bezi, karaciğer, meme dokusu, epitelyal hücreler ve iskelet kasıdır (102). Leptin seviyesi beyaz adipoz doku miktarı ile doğru orantılıdır bu nedenle obezitede artış gösterir.

Leptin hücre yüzeylerinde bulunan leptin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu reseptörler nöronlarda, hepatik, pankreatik, kardiyak hücrelerde ve perivasküler intestinal dokularda bulunur.

Leptinin esas görevi iştah düzenlenmesi, nöroendokrin fonksiyon ve enerji homeostazı olarak bilinse de yapılan çalışmalarda endokrin, metabolik ve immün sistem gibi diğer fizyolojik süreçlerde de etkisi olduğu gösterilmiştir.

Özellikle enerji homeostazı üzerindeki etkisi sayesinde çağımızın gittikçe yaygınlaşan bir problemi olan obezite üzerinde olası yeni tedavi seçenekleri arasında umut vadeci bir yer tutmaktadır. Vücut kitle indeksi, metabolik hormonlar ve cinsiyet kandaki leptin seviyesi üzerinde belirleyici olmaktadır ve kadınlarda erkeklere göre serum leptin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (103).

Leptinin vücutta esas etki yeri beyindir. Daha spesifik olmak gerekirse de beyin sapı ve hipotalamus üzerinedir. Beyin sapı üzerinden iştahı düzenler. Hipotalamusta lateral hipotalamik alan ve ventromedial, dorsomedial, ventral pre-mamiller ve arkuat (ARC) çekirdekler leptinin başlıca etki bölgeleridir. Bu bölgelerin aktivitesi farklı sistemleri etkiler: tiroid, gonadal, adrenokortikotropik hormon-kortizol ve büyüme hormonu aksı gibi. Ancak en çok bilinen etkisi arkuat nükleus üzerindendir. Arkuat nükleus üzerinden iştahı azaltıcı etki gösterir. Kısacası gıda alımı ve enerji harcanması arasındaki dengeyi kurar.

Vücuttaki yağ dokusu miktarı azaldıkça beyin kan bariyerini geçen leptin seviyesi azalır. Bu enerji eksikliği olarak algılanır ve vücut için birtakım hayatta kalma mekanizmalarını tetikler; açlık hissinin artması, azalan sempatik sinir sistemi tonusu, tiroid ve üreme hormonu seviyeleri, enerji harcaması ve büyüme dahil olmak üzere enerji tasarrufu sağlayan nöroendokrin ve otonom mekanizmaların teşvik edilmesi gibi. Böylece gıda alımı artar ve enerji harcanması azalarak vücut savunma moduna girer. Tam

tersi durumda da yani leptin seviyeleri artış gösterince iştah azalarak gıda alımı azalır ve enerji harcanması artar.

Konjenital leptin eksikliği hiperfaji, bozulmuş termogenez, immün yetmezlik, insülin direnci, dislipidemi, lipotoksisite, hipogonadotrofik hipogonadizm, beyinde fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ve bilişsel gelişimde bozukluklarla ilişkilidir ve hepsi de leptin tedavisi ile geri dönülebilir bozukluklardır (104,105). Lipodistrofik sendromlarda ve anoreksia nervosada leptinin düşük seviyeleri göze çarpar.

2.10.1 Leptin ve Obezite

1994 yılında leptinin keşfi ile obezite tedavisinde yeni tedavi modalitelerinin önü açılmıştır (106). Esas görevi gıda alımını azaltmak ve enerji harcanmasını arttırmak olan leptinin kan seviyesi vücuttaki yağ doku miktarı ile korelasyon göstermektedir.

Leptin eksikliği olan hastalarda hiperfaji ve çocukluk döneminde obezite gözlemlenmiştir. Dışarıdan leptin verilmesiyle iştahın azaldığı ve harcanan enerjinin arttığı gösterilmiştir (107). Bu akıllara obezitede leptinin tedavi olarak kullanılmasını getirmiştir. Ancak leptin seviyesi obez hastalarda yüksek bulunmuştur ve dışarıdan verilen leptinin herhangi bir etkisi olmamıştır. Böylece obez hastalarda leptin direnci olabileceği düşünülmektedir. Bu direnç kalori alımını arttırmakta ve kilo verilmesine engel olmaktadır (108,109).

Kan-beyin bariyeri oldukça özelleşmiş ve beyni toksik maddelerin etkisinden koruyan hücreler tarafından oluşturulmuştur. Madde geçişi iki yönlü olmaktadır ve makromoleküller özelleşmiş transportlar tarafından taşınmaktadır. Obezitenin transportlardan bağımsız olarak kan-beyin bariyerindeki hücrelerde patolojik değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir.

Leptin etkisini santral sinir sistemi üzerinden gösterir ve bu etkiyi gösterebilmesi için kan-beyin bariyerini geçmesi gerekir. 16-kda ağırlığında olan leptinin pasif transfüzyonla kan-beyin bariyerini geçmesi mümkün

görünmemektedir. Kan-beyin bariyerini özelleşmiş transportlar ve leptin reseptörleri aracılığıyla geçebilmektedir. Obez hastalarda omurilik sıvısı/serum leptin seviyesi oranı 4-5 kat daha düşüktür (110,111). Aslında obez hastalarda leptin direnci olarak bilinen durumun kan-beyin bariyerini yeteri miktarda geçemeyen leptinden kaynaklandığı gösterilmiştir. Günümüze kadar bu durumun sebebi bilinmiyordu. Sorunun transportların yeterli sayıda olmamasından kaynaklandığı düşünülüyordu (112,113). Ancak transportlarda sorun olmadığı esas sorunun hücre membranlarında bulunan leptin reseptörlerinde olduğu gösterilmiştir. Dolaşımdaki fazla leptin seviyesi reseptörlerde desensitizasyona ve downregülasyona sebep olmaktadır. Bu da yeterli leptin geçişine engel olmaktadır. Tüm bunlara ek olarak obezitenin artmasıyla ayrıca arkuat nükleus üzerindeki leptin reseptörlerinde de direnç mekanizması gelişmektedir. Yani hem kan-beyin bariyerini hem de arkuat nükleusu içeren çift kat direnç gözlenmektedir (114-116).



Şekil 3. Leptin ve Obezite ilişkisi

2.10.2. Leptin ve PKOS

Leptinin esas rolü gıda alımı ve enerji homeostazı üzerinde olsa da yapılan çalışmalar reproduktif döngüye de katkısı olduğunu göstermiştir. Örneğin leptin eksikliği bulunan farelerde santral hipogonadizm olduğu ve leptin tedavisi ile bu durumun düzeldiği gösterilmiştir (117,118). Bir başka çalışmada açlık nedeniyle oluşan hipogonadotropik hipogonadizmin leptin verilerek düzeltildiği bulunmuştur (119). Ayrıca normal dişi farelere verilen leptin tedavisi sonrası pubertenin hızlandığı ortaya çıkmıştır (120). Erkek çocuklarında puberteden hemen önce ya da puberte başlangıcında leptin piki saptanmış ve bunun insanlarda puberte başlangıcına işaret eden bir sinyal olduğu düşünülmüştür (121). Tüm bu örneklerden yola çıkarak leptinin hipotalamus-hipofiz-over aksının üzerinde düzenleyici bir metabolik sinyal olduğu sonucuna varılmıştır. PKOS hastalarında hipotalamus-hipofiz-over aksında bir disregülasyon olduğu düşünülürse leptin ile arasında bir ilişki olabileceği fikri oluşmuştur. Periferik kanda artan leptin hipotalamus, hipofiz ve over üzerindeki hücreleri etkileyerek PCOS patofizyolojisine katkı sağlamaktadır.

Bir başka çalışmada nutrisyon ile reproduktif sistem arasında bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (122). Nutrisyon ve enerji durumundaki değişiklikler reproduktif sistemi de olumsuz etkilemekte ve nutrisyon normal duruma gelince bu durum düzelmektedir.

PKOS hastalarında insülin direnci ve hiperinsülinemi sıkça görülen bir durumdur. Hem in vivo hem in vitro fare deneylerinde insülinin ob geni ekspresyonunu ve dolaşımdaki leptin seviyelerini etkilediği gösterilmiştir (123,124). Bu iki hormon arasında oldukça önemli bir etkileşim ve salınımları açısından bir feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada leptin eksikliği olan farelerde ciddi insülin direnci olduğu ancak leptin tedavisi ile geri dönüşüm olduğu gösterilmiştir (125,126). Uzun süreli hiperinsülinemi durumunda adipositlerden leptin salınımının arttığı bir başka çalışmada da gösterilmiştir (124).

Periferik kandaki leptin seviyelerinin menstrüel siklus boyunca dalgalanmalar göstermesi nedeniyle hipotalamus-hipofiz-over aksı ile arasında bir feedback mekanizması olduğu düşünülmektedir. Bu teoriyi doğrular şekilde bu aks üzerindeki çeşitli hücrelerde leptin reseptörleri bulunmuştur ve ovaryan follikülogenezis üzerinde doğrudan düzenleyici bir etkisi olduğu da gösterilmiştir.

Tüm bu bilgilerin ışığında ve yapılan birçok çalışmada PKOS hastaları ve kontrol grupları arasındaki leptin seviyeleri karşılaştırıldığında BMI ve insülin direncinden bağımsız olarak PKOS hasta grubunda leptin seviyesi daha yüksek saptanmıştır (127). Hatta PKOS hastalarında görülen endokrin ve metabolik durumların çoğunun düzeltilmesine rağmen yine de PKOS hastalarında hiperleptinemi durumu devam etmektedir. Obez ve zayıf PKOS hastaları arasında ise obez grupta leptin seviyesi daha yüksek saptanmıştır (127).

Her ne kadar çalışmaların çoğunda hiperleptinemi PKOS ile bağdaştırılsa da bu durumun aksini savunan bir grupta bulunmaktadır. Bu da daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu gösterir niteliktedir.

2.11. İrisin

Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmaların çoğu metabolik hastalıklarda adipoz dokunun yeri ve kronik inflamatuvar sürece katkısı üzerinde yoğunlaşmıştır (128). Ancak günümüzde kas dokusunun da metabolik homeostaz üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. Artık iskelet kası da bir çeşit endokrin organ olarak kabul görmekte ve miyokin adı verilen hormonları salgıladığı bilinmektedir (129).

İrisin ilk olarak 2012 yılında ortaya atılan, egzersizle indüklenen ve 112 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir miyokindir (130). Ayrıca FDNC 5 (Fibronectin type III domain-containing protein 5) geni tarafından kodlanan ve tip 1 membran proteininin bir ürünüdür (131). Esas salgılanma yeri iskelet kasıdır. İskelet kasında özellikle perimisyum ve endomisyumdan salgılanır. Salgılandığı diğer dokular ise adipoz doku, pankreas, sebace glandlar ve kalp kasıdır. İrisin aktivitesine ayrıca tükürük bezlerinde, overlerde,

testislerde, rektum, intrakranial arterler, dil, optik sinir, mide, nöronal hücreler ve ter bezlerinde rastlanmıştır (132).

İrisinin esas görevi termogenezis regülasyonu sağlamaktır. Moleküler mekanizmasına bakıldığında ise tıpkı leptinde olduğu gibi enerji harcanmasını arttırmakta, kilo kaybını desteklemekte ve diyetle beraber insülin direncinde azalmayı sağlamaktadır (131).

Koruyucu miyokinlerin kasların kasılması sonucu salgılandığı düşünülmektedir. Bu da egzersizin kronik hastalıklara karşı koruyucu etkisi ve kronik hastalıklarla fiziksel inaktivite ilişkisini açıklamaktadır (133). Artık biliyoruz ki fiziksel aktivite Tip 2 DM, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, demans ve depresyona karşı koruyucu etki göstermektedir (134).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerde 10 haftalık düzenli egzersizden sonra kandaki irisin seviyelerinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir (131). Sedanter yaşam süren ve aktif fiziksel aktivitesi olan bireyler karşılaştırıldığında fiziksel olarak aktif olanlarda irisin seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (135). Ancak bir başka çalışmada ise düzenli fiziksel aktivitede bulunanların serum irisin seviyesi düşük bulunmuştur (136). Bu durum akıllara irisin seviyesinin yapılan egzersiz tipi ile ilişkili olduğunu getirmektedir (137).

İrisinin birçok dokuda etkisi bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda irisin etkileri özetlenmiştir:

Tablo 3. İrisinin dokular üzerindeki etkileri

Fizyolojik/Patolojik Etkiler	İrisin Aktivitesi	Kaynaklar
ADİPOZ DOKU -Kahverengi yağ dokusu	*Mitokondriyal UCP-1 ¹ ekspresyonunun modülasyonu ve termogenezisin iyileştirilmesi *Enerji tüketimini ve lipid/glukoz metabolizmasının artması	*137,138,139
-Beyaz yağ dokusu	*UCP-1 ¹ ekspresyonunu artırarak beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürmek	*140,141
SİNİR SİSTEMİ	*BDNF ² ekspresyonunu düzenleyerek hipokampal nörogenezisin indüksiyonu *Nöronal hasarın azaltılması	*142,143 *144
KEMİKLER	*Kortikal kemik kütleini ve gücünü arttırmak, osteoblast diferansiyasyon sürecini geliştirmek *Sklerostin ekspresyonunu indüklemek ya da inhibe etmek *Hacimsel kemik mineral dansitesini arttırmak ya da etki etmemek	*145,146 *147,148 *149,150

İNFLAMASYON	*Makrofaj aktivitesini ve proliferasyonunu arttırmak, fagositozisi indüklemek ve serbest oksijen radikal ürünlerini azaltmak *Antioksidan enzim ekspresyonunu arttırmak *Proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltmak	*151 *152 *153
KARSİNOGENEZİS	*Meme, pankreas, osteosarkom ve akciğer kanseri hücrelerinin çoğalmasını, migrasyonunu ve viabilitesini baskılamak *Kolon, özofagus, tiroid ve endometriyum kanser hücrelerine etkisiz *Hepatosellüler kanser hücrelerinin proliferasyonunu, migrasyonunu ve invazyon ihtimalini arttırmakta	*154,155,156,157 *158 *159

¹ Uncoupling Protein (Eşleşmemiş Protein) 1

²Beyin kökenli nörotrofik faktör

2.11.1 İrisin ve Obezite

İrisinin esas kaynağı her ne kadar iskelet kası olsa da adipositlerden de salgılandığı gösterilmiştir (160). Yapılan çalışmalarda dolaşımdaki irisin seviyeleri ile adipoz doku miktarı ve obezite arasında çelişkili verilere rastlanmıştır. Örneğin bir çalışmada vücut kitle indeksi, irisin ve adipoz doku

miktarı arasında pozitif bir korelasyon olduğu savunulurken, bir başka çalışmada negatif korelasyon olduğu hatta bazı verilerde obezitede serum irisin seviyesinde bir değişiklik olmadığı gösterilmiştir (161-168).

Öte yandan irisinin salgılanma paterni göz önüne alındığında vücut kitle indeksi arttıkça kas dokusunun ve yağ dokusunun artmasıyla irisin seviyesinin yükselmesi beklenen bir bulgudur (167,169). Bu durum bazı çalışmalarda irisin ile yağ kütlesi, bel çevresi, bel/kalça oranı ve leptin seviyesi arasında pozitif korelasyon olmasıyla da desteklenmektedir (164,167,170).

Bariatrik cerrahi sonrası kilo kaybı olan hastalarda iskelet kası ve yağ dokusundaki azalmaya sekonder irisin seviyelerinde anlamlı bir düşüş saptanmıştır (167). Kilosunu geri kazanan hastalarda ise bu durum tersine dönmüştür (164). Tüm bunlardan yola çıkarak obez hastalardaki anormal metabolizma ve insülin sensitivitesine bağlı kompensatuvar bir mekanizma olarak irisin seviyelerinin yükseldiği düşünülmektedir (167).

Bir başka çalışmada ise aynı leptine benzer olarak obez hastalarda irisin rezistans bir ortam olduğu öne sürülmüştür (171).

Bu bilgilerin ışığında anlaşılıyor ki yeni tanımlanmış diyebileceğimiz irisin ile obezite arasındaki ilişkiyi açıklayacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.11.2 İrisin ve PKOS

Polikistik over sendromu ve serum irisin seviyeleri arasındaki ilişkiyi gösteren çelişkili çalışmalar bulunmaktadır. Literatüre bakıldığında 8 vaka kontrol çalışmasından beşinde irisin seviyesinin polikistik over sendromu olan hastalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (172-176). Geri kalan 3 çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmaların ikisinde kontrol grubu ve PKOS grubu arasında irisin seviyelerinin benzer olduğu gösterilmişken bir tanesinde irisin seviyesinin PKOS grubunda daha düşük çıktığı saptanmıştır (177-179).

İrisin seviyesinin PKOS'ta yüksek olmasını açıklayacak birkaç farklı teori ortaya atılmıştır. PKOS bir metabolik hastalık olduğundan bu hastalarda sıklıkla insülin direnci saptanmaktadır. İrisin de aynı zamanda insülin direnci ile ilişkilendirilmektedir. Glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinden dolayı nondiyabetik popülasyonda insülin direnci olması durumunda kompensatuvar bir mekanizma olarak irisin seviyelerinin arttığı düşünülmektedir (180,181). Örneğin Tip 2 DM olan hastalarla nondiyabetik grup karşılaştırıldığında irisin seviyesi daha düşük bulunmuştur (182). Bu durum PKOS hasta grubunda Tip 2 DM gelişmeden önce irisin seviyesinin yüksek bulunmasının koruyucu bir mekanizma sonucu geliştiğini düşündürmektedir (183).

Bir diğer teori ise PKOS hastalarında tıpkı leptin direnci ya da insülin direncinde olduğu gibi irisin direnci durumunun olmasıdır. Her ne kadar irisin seviyesi yüksek de olsa istenilen fizyolojik etki sağlanamamaktadır (184,185).

İrisinin hem tanı hem tedavide yeni bir marker olarak yol göstereceği olacağı düşünüldüğünden hem vücut üzerindeki etkilerini hem de diğer hastalıklarla ilişkisini ortaya koyacak daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Prospektif olarak dizayn edilen kesitsel bir araştırma olan bu çalışmaya, Aralık 2019 – Mayıs 2020 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran 18-35 yaşları arasında 80 kadın dahil edildi.

Çalışmaya Dünya Tabipler Birliği'nin 2008'de revize ettiği 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlandı (Karar No: 2019/188). Çalışma öncesinde hastalara gerekli bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı jinekolojik muayenesi yapıldı.

Bu çalışmaya dahil edilen 80 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci grup PKOS tanısı almış 40 hastadan oluşan çalışma grubu iken, ikinci grup PKOS veya herhangi bir hastalığı olmayan 40 hastadan oluşan kontrol grubu idi. Bu iki grupta kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez ($VKİ \geq 30$) ve nonobez ($VKİ < 30$) olarak ikiye ayrıldı.

Ayrıca PKOS hasta grubu 2012 yılında Ulusal Sağlık Enstitüsü fenotipik yaklaşımına göre Fenotip A, Fenotip B, Fenotip C ve Fenotip D olmak üzere 4 fenotipik gruba ayrıldı.

PKOS tanısı Rotterdam kriterleri olarak bilinen ultrason bulguları, öykü, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve fizik muayeneye dayanarak konuldu. Rotterdam kriterlerinde belirtilen aşağıdaki üç özelliğin en az ikisinin varlığı ile PKOS tanısı konuldu.

- Oligo-anovülasyonun varlığı; kronik ovulatuvar disfonksiyon: ≥ 35 günlük aralıklarla adet kanaması veya yılda < 10 kanama periyodu.
- Hirsutizm varlığı, akne ve androjenik alopesi veya biyokimyasal hiperandrojenizm (serum testosteron > 60 ng / dl) .

- Ultrason görüntülenmesinde en az 1 overde artmış hacim (> 10 ml) ($0.5 \times 1 \times 2 \times 3$) veya çapları 2-9 mm arası olan olan 12 veya daha fazla folikülün sonografik olarak tespit edilmiş olması

Çalışmada hastaların dahil edilme kriterleri: 18-35 yaş arası olmak, PKOS tanısı konulmuş olmak.

Çalışmada hastaların dışlanma kriterleri: Gebelik, Cushing Sendromu, 21-Hidroksilaz eksikliği (KAH-Konjenital adrenal hiperplazi), Tiroid disfonksiyonu, Hiperprolaktinemi, Diabet, OKS kullanımı, Oral antidiabetik kullanımı, Sigara, Alkol.

Menstrual periodun foliküler fazında genellikle 3-5. günleri arasında fizik muayene yapılmış ölçümler alınmıştır. Kan basıncı, boy ve kilo ölçümleri, bel ve kalça çevresi kayıt edilmiştir. Vücut kitle indeksi, $\text{kilo (kg)/boy (m)}^2$ ile hesaplanmıştır.

Tüm periferik kan numuneleri adet döngüsünün erken foliküler fazında sabah saat 8:00 ile 11:00 arasında, 10 saatlik bir açlık süresinin ardından antekubital bölgedeki damarlardan 20 gauge iğne kullanarak elde edildi.

Bu parametrelerin tümü her iki grupta, Rize Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında değerlendirildi.

İnsülin, FSH, LH, E2, TSH, testosteron, prolaktin Architect: 2000 (Abbott, ABD) otoanalizörü CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) yöntemi ile çalışıldı. Açlık kan şekeri Architect C 16000, (Abbott, ABD) otoanalizörü ile spektrofotometrik yöntemle çalışıldı. Serum irisin ve leptin seviyelerini saptamak için Human Leptin (kedi: SG-10057) ve Irisin (kedi: SG-10179) ELISA kitleri (SinoGeneClon Biotech Co. Ltd, Çin) kullanıldı. Analiz aralıkları leptin için $0,036-2$ ng / mL ve irisin için $0,6-28$ ng / dL arasında olduğundan, üreticiye göre test içi ve testler arası CV'ler $< \% 8$ ve $< \% 10$ 'dur. Üretici tarafından leptin ve irisin testlerinin hassasiyetleri sırasıyla $0,012$ ng / mL ve $0,1$ ng / dL olarak belirtilmiştir.

Bu çalışmada istatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics, Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) programı ile gerçekleştirildi. Gruplara ait tanımlayıcı istatistikler, frekans ve grup içindeki yüzde oranları (n, %) şeklinde raporlandı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler ortalama±standart sapma olarak, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan(min-max) olarak raporlandı. Gruplar arasında sayısal değişkenler açısından fark analizi için normal dağılım gösterenlerde *One-way Anova testi*, normal dağılım göstermeyenler için ise *Kruskal-Wallis testi* kullanıldı. Anlamlılık tespit edilmesi durumunda ise *post-hoc* Bonferroni düzeltmesi yapılarak ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Gruplar arasında kategorik verilerin dağılımındaki fark, *Ki-kare testi* ile değerlendirildi. Sayısal veriler arasındaki ilişkiyi incelemek için korelasyon analizi yapıldı. Buna göre normal dağılım göstermeyen değişkenlerin yer aldığı analizlerde Spearman korelasyon analizi kullanılarak *rho* korelasyon katsayıları raporlandı. PKOS için bağımsız risk faktörlerini tespit etmek için *Binary logistics regression analizi* gerçekleştirildi. Öncelikle univariate lojistik regresyon analizi gerçekleştirilerek $p < 0,1$ olan değişkenler tespit edildi. Bu değişkenler arasından multivariate lojistik regresyon analizinde Backward-LR metodu kullanılarak nihai model oluşturuldu ve bağımsız risk faktörleri tespit edildi. İrisin ve leptin düzeyleri zerine PKOS ve obezitenin etkilerini incelemek için Two-way ANOVA testi kullanıldı. Leptin ve irisin değerleri, analiz için varsayımları karşılayacak şekilde dönüştürülmüştür. Etki büyüklüğünü değerlendirmek için eta-squared (η^2) değerleri kullanıldı. Anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma grubu toplam 80 hastadan oluşmaktadır. Hastalar öncelikle PKOS ve PKOS olmayan olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grupta kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez ($VKİ \geq 30$) ve obez olmayan ($VKİ < 30$) olmak üzere iki gruba ayrılarak toplamda 4 hasta grubu elde edilmiştir: PKOS obez hasta grubu, PKOS obez olmayan hasta grubu, Non PKOS obez hasta grubu ve Non PKOS obez olmayan hasta grubu.

Aşağıdaki tablolarda çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz veriler yer almaktadır.

Tablo 4. PKOS Obez/Nonobez ve NonPKOS Obez/Nonobez hasta gruplarında yer alan bireylere ait demografik veriler

	YAŞ (ort $\pm$ std)	MENARŞ YAŞI (ort $\pm$ std)	MENSTRÜASYON KAÇ GÜNDE (ort $\pm$ std)
PKOS-OBEZ N(20)	25 $\pm$ 4	14 $\pm$ 2	74 $\pm$ 44
PKOS- NONONBEZ N(20)	24 $\pm$ 4	14 $\pm$ 2	58 $\pm$ 50
NON PKOS- OBEZ N(20)	25 $\pm$ 5	13 $\pm$ 1	34 $\pm$ 8
NONPKOS-NON OBEZ N(20)	23 $\pm$ 3	13 $\pm$ 1	35 $\pm$ 23

PKOS Obez hasta grubunda yaş ortalaması 25 ± 4 , PKOS-Nonobez grupta 24 ± 4 , Non PKOS-obez grupta 25 ± 5 , Non PKOS Nonobez grupta 23 ± 3 olarak saptanmıştır. PKOS hasta grubunda menarş ortalama yaşı 14 ± 2 iken kontrol grubunda 13 ± 1 olarak bulunmuştur. Menstrüasyon süresi PKOS obez hasta grubunda 74 ± 44 gün, PKOS nonobez grupta 58 ± 50 gün, NonPKOS obez grupta 34 ± 8 gün ve NonPKOS nonobez grupta 35 ± 23 gün olarak bulunmuştur.

Tablo 5. Gruplar arasındaki demografik verilerin istatistiksel olarak karşılaştırılması

	YAŞ (p)	MENARŞ YAŞI (p)	MENSTRÜASYON KAÇ GÜNDE BİR (p)
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,809	0,939	1,000
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	0,985	0,020	0,097
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000	1,000	0,002
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,843	1,000	0,071

Yukarıdaki tabloya bakıldığında menarş yaşı açısından gruplar kıyaslandığında NonPKOS Nonobez ve PKOS nonobez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,020$).

Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Menstrüasyon süreleri açısından karşılaştırma yapıldığıdaysa NonPKOS obez grup ile PKOS obez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,002).

Tablo 6. PKOS ve Kontrol grubunda yer alan bireylerin antropometrik ölçümlerine dair veriler

	PKOS N(40)	NON PKOS N(40)	p
BEL(CM) ort±std	86±16	86±14	0,746
KALÇA(CM) ort±std	108±15	108±12	0,623
BOY(CM) ort±std	162±6	163±6	0,386
KİLO(KG) ort±std	74±19	77±16	0,462
FG ¹ SKORU ort±std	9±3	7±3	0,005

¹Ferriman Gallwey

PKOS olan ve olmayan hasta grupları karşılaştırıldığında bel çevresi, kalça çevresi, boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak FG skorları açısından bakıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005).

Tablo 7. PKOS ve Kontrol Grubu arasında irisin ve leptin seviyelerinin karşılaştırılması

	PKOS Grubu (n:40) Median	Kontrol Grubu (n:40) Median	p
İRİSİN(ng/dl)	54.2	54.7	0.223
LEPTİN(ng/ml)	2.3	3.3	0.037

PKOS ve kontrol grubu arasında irisinin ortalama değerleri benzer bulunmuştur. Leptinin ortalama değeri ise kontrol grubunda PKOS grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. İstatistiksel olarak bakıldığında da irisin seviyeleri açısından bir fark bulunmazken leptin seviyeleri arasında fark saptanmıştır (p=0,037).

Tablo 8. Obez ve Nonobez grup arasında irisin ve leptin seviyelerinin karşılaştırılması

	Obez Grup (n:40) Median	Nonobez Grup (n:40) Median	p
İRİSİN(ng/dl)	38.8	75.8	0.001
LEPTİN(ng/ml)	2.2	4.2	0.009

Obez ve nonobez grup arasında hem irisinin hem leptinin ortalama değerleri nonobez grupta daha yüksek bulunmuştur. İstatistiksel olarak

bakıldığında da irisin seviyeleri açısından ve leptin seviyeleri arasında fark saptanmıştır (p=0,001 ve p=0,009).

Tablo 9. Subgrupların klinik özellikleri

	NonPKOS NonOBez (ort±std)	NonPKOS Obez (ort±std)	PKOS NonObez (ort±std)	PKOS Obez (ort±std)	p
AKŞ	89±5	101±34	90±8	95±9	0,222
İNSÜLİN	7,6±2,4	14,5±7,5	10,4±13,1	15,6±6,7	0,000
17OHPRG	1,2±0,3	1,4±0,8	2,1±1,1	1,2±0,4	0,011
DHEASO4	220,3±68,4	270,5±97,9	305,3±131,9	191,6±101,2	0,021
TT	31,1±9,6	44,2±12,5	47,7±20,8	43,5±15,4	0,066
ST	1,9±1,3	2±1	1,8±0,9	2±0,8	0,606
FSH	4,9±0,9	4,3±1,3	5,4±1,5	4,9±1,2	0,226
LH	3,6±1,9	5,1±3,2	9,2±5,6	5,9±4,4	0,013
TSH	1,6±0,6	2±1	1,8±0,9	2,1±0,9	0,555
PRL	14,6±4,6	17,1±11,6	18,9±7,1	17,2±7	0,131
E2	32,8±9,8	42,6±21,1	43,2±18,2	38,3±10,8	0,152
HOMA-IR	1,6±0,5	3,8±2,6	1,7±0,8	3,7±1,8	0,000
İRİSİN(ng/dl)	168,5±153,9	103,2±115,1	130,6±132	55,8±60,4	0,033
LEPTİN(ng/ml)	12,8±12,9	6,1±8,3	7,2±9,1	3,1±3,1	0,004

4 grup arasında açlık kan şekeri, total testosteron, serbest testosteron, FSH, TSH, prolaktin, estradiol düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Gruplar arasında insülin ($p=0,000$), HOMA-IR ($p=0,000$), 17-OHPRG ($p=0,011$), DHEASO4 ($p=0,021$), LH ($p=0,013$), irisin ($p=0,033$) ve leptin ($p=0,004$) seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 10. Gruplar arasında insülin seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,009
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	1,000
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,000

PKOS Nonobez grup ile PKOS obez arasında insülin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,000$).

Non PKOS nonobez grup ile Non PKOS obez grup arasında insülin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,009$).

Tablo 11. Gruplar arasında HOMA-IR değerlerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,003
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	1,000
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,000

Gruplar arasında PCOS obez grupta HOMA-IR değerleri PKOS Nonobez gruba göre daha yüksek saptanmıştır. İstatistiksel olarak ise NonPKOS Obez grup ile NonPKOS Nonobez grup arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,003$). PKOS obez grup ile PKOS nonobez grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,000$).

Tablo 12. Gruplar arasında 17 OHPRG seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,944
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	0,170
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,009

17 OHPRG seviyeleri karşılaştırıldığında PCOS obez ve PCOS nonobez grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,009$).

Tablo 13. Gruplar arasında DHEASO4 seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	1,000
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	0,434
NonPKOS Obez/PKOS Obez	0,221
PKOS Obez/PCOS Nonobez	0,009

PKOS obez ve PKOS nonobez grup arasında DHEASO4 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,009).

Tablo 14. Gruplar arasında LH seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,459
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	0,007
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,447

Non PKOS nonobez ve PKOS nonobez grup arasında LH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,007).

Tablo 15. Gruplar arasında İrisin seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,944
NonPKOS Nonobez/PKOS Obez	0,037
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	1,000
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,056

Gruplar arasında irisin seviyesi NonPKOS nonobez grupta en yüksek ve PKOS obez grupta en düşük seviyede saptanmıştır. NonPKOS nonobez grupta NonPKOS obez gruba göre irisin seviyesi daha yüksektir ancak istatiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PKOS hastalarında ise nonobez grupta obez gruba göre daha yüksek irisin seviyesi saptanmıştır, fakat iki grup arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Bu verilere göre normal grupta PKOS grubuna göre ve nonobez hastalarda obez hasta grubuna göre irisin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Non PKOS nonobez ve PKOS Obez grup arasında irisin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,037$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Tablo 16. Gruplar arasında Leptin seviyelerinin karşılaştırılması

	p
NonPKOS Nonobez/NonPKOS obez	0,203
NonPKOS Nonobez/PKOS Obez	0,004
NonPKOS Nonobez/PKOS Nonobez	0,958
NonPKOS Obez/PKOS Obez	1,000
PKOS Obez/PKOS Nonobez	0,891

Gruplar arasında leptin seviyesi NonPKOS nonobez grupta en yüksek ve PKOS obez grupta en düşük seviyede saptanmıştır. NonPKOS nonobez grupta NonPKOS obez gruba göre leptin seviyesi daha yüksektir ancak istatiki olarak anlamlı fark saptanmamıştır. PKOS hastalarında ise nonobez grupta obez gruba göre daha yüksek leptin seviyesi saptanmıştır, fakat iki grup arasında istatistiki fark saptanmamıştır. Bu verilere göre normal grupta PKOS grubuna göre ve nonobez hastalarda obez hasta grubuna göre leptin seviyesi daha yüksek bulunmuştur. Non PKOS nonobez ve PKOS Obez grup arasında leptin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,004$). Diğer gruplar karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilememiştir.

Tablo 17. Fenotipler arasında İrisin ve Leptin seviyelerinin karşılaştırılması

FENOTİP	İRİSİN(ng/dl) (p)	LEPTİN(ng/ml) (p)
A-B	0,291	0,228
A-C	0,359	0,919
A-D	0,746	0,914
B-C	0,513	0,513
B-D	0,109	0,181
C-D	0,128	0,933

Bizim çalışmamızda PKOS grubu fenotiplerine göre ayrıldığında görülme sıklıkları Fenotip A %52, Fenotip B %2, Fenotip C %16, Fenotip D %28 olarak bulunmuştur. Ayrıca fenotipler arasında irisin ve leptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (İrisin için $p=0,688$ ve Leptin için $p=0,688$).

Tablo 18. İrisin ve Leptin korelasyonları

	İrisin(ng/dl)		Leptin(ng/ml)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,206	0,067	-0,184	0,103
Menarş Yaşı	0,020	0,862	-0,099	0,318
BMI	-0,391	0,000	-0,287	0,010
AKŞ (mg/ml)	-0,249	0,026	-0,214	0,057
İnsülin (mIU/ml)	-0,369	0,001	-0,339	0,002
FSH (mIU/ml)	0,084	0,457	0,112	0,323
LH (mIU/ml)	0,000	0,998	-0,093	0,414
E2 (pg/ml)	-0,115	0,310	-0,157	0,164
TSH (microIU/ml)	-0,166	0,141	-0,063	0,577
Total Testesteron (ng/ml)	0,100	0,378	-0,029	0,801
Serbest Testosteron(ng/ml)	-0,076	0,502	-0,040	0,726
Prolaktin (ng/ml)	0,216	0,265	0,158	0,163
17OHPRG	0,060	0,598	0,059	0,601
DHEASO4	0,324	0,003	0,187	0,097
FG Skoru	0,042	0,713	-0,046	0,684
İrisin(ng/dl)	-	-	0,818	0,000
Leptin(ng/ml)	0,818	0,000	-	-

İrisin ile BMI oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=-0,391 p=0,000).

İrisin ile AKŞ oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=-0,249 p=0,026).

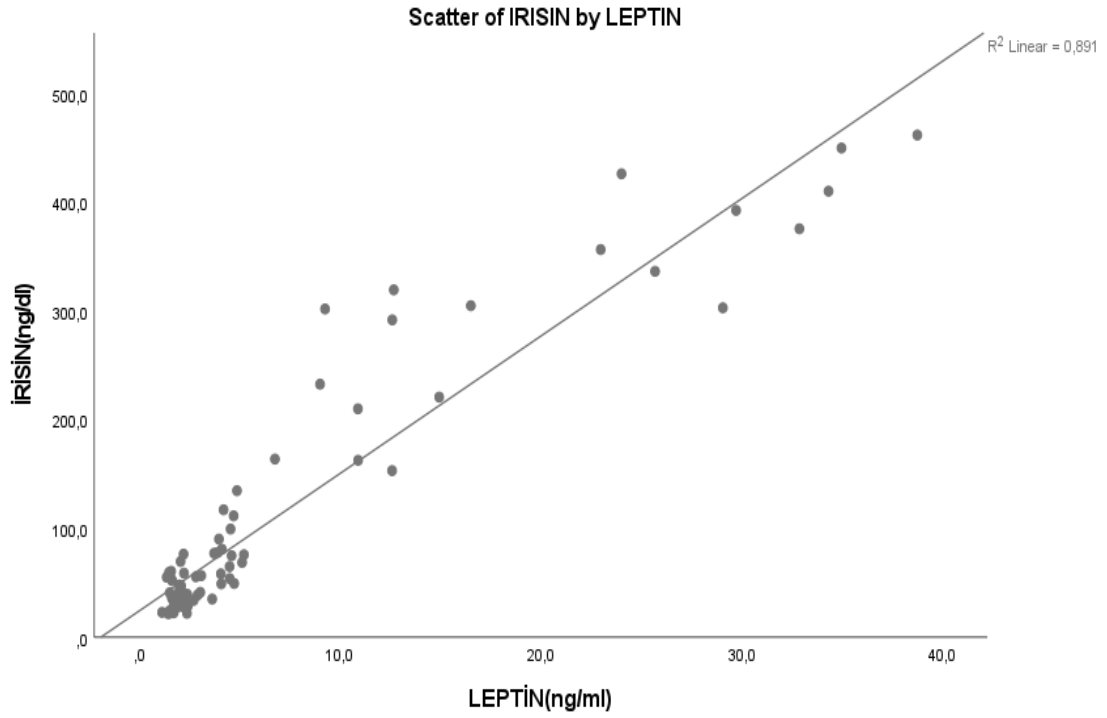
İrisin ile insülin oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=-0,369 p=0,001).

İrisin ile DHEASO4 oranları arasında pozitif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=0,324 p=0,003).

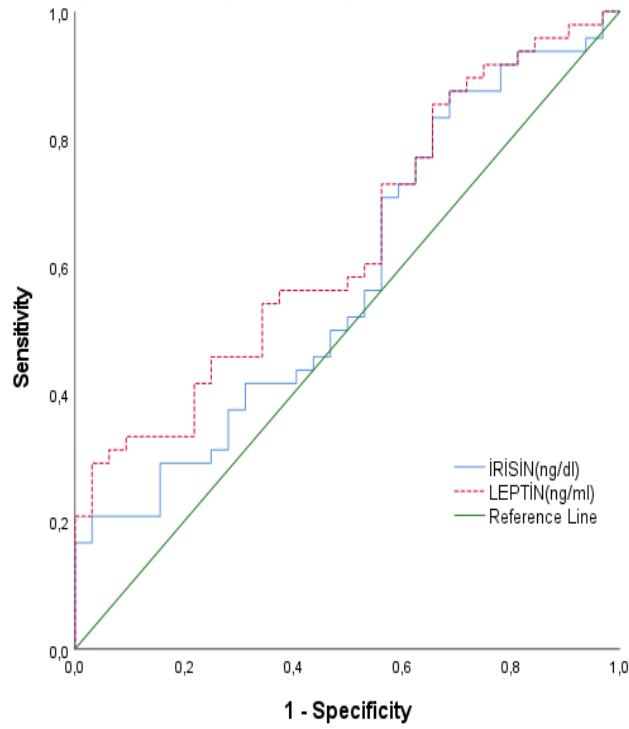
Leptin ile BMI oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=-0,287 p=0,010)

Leptin ile insülin oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır (r=-0,339 p=0,002).

İrisin ile Leptin oranları arasında pozitif yönde güçlü korelasyon bulunmaktadır ($r=0,818$ $p=0,000$).



Şekil 4. İrisin ve Leptin arasındaki ilişki



Şekil 5.ROC Analizi PKOS grubu (Alan İrisin: 0,581 Alan Leptin: 0,638)

Tablo 19. Leptin ve İrisin ROC analizine göre istatistiksel veriler

	ALAN(Area Under Curve)	p
İrisin(ng/dl)	0,581	0,223
Leptin(ng/ml)	0,638	0,037

Yapılan analiz sonucunda PKOS tanısı koymada çizilen grafikteki alan hesaplamasına göre irisin tanı için istatistiksel olarak anlamlı değilken leptin tanı koymada anlamlı bulunmuştur (p=0,037).

Leptin cut-off değeri 2.6 ve altında alındığında PKOS tanısı koymadaki sensitivitesi % 56.3 spesifitesi % 62.5 olarak bulunmuştur.

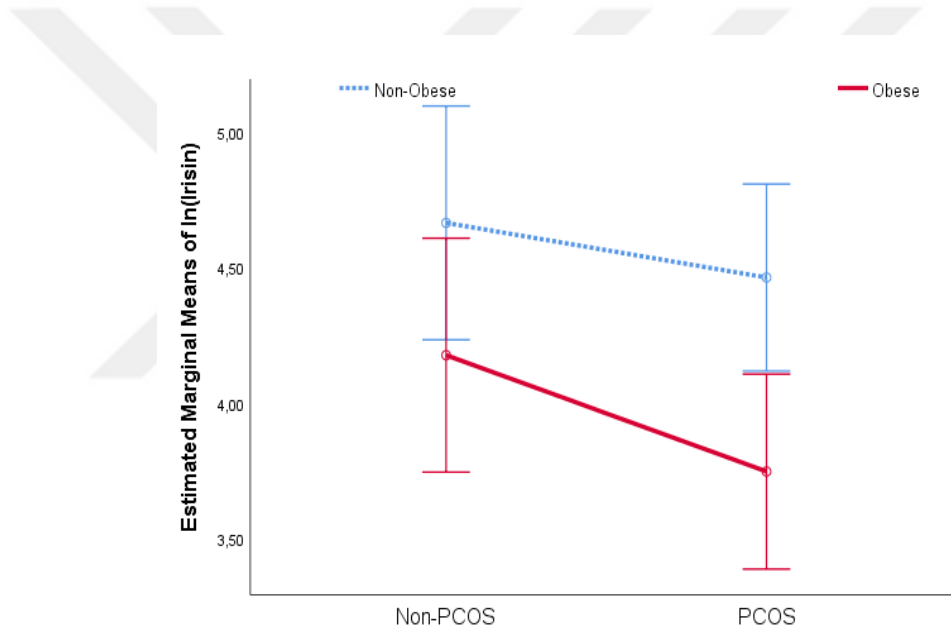
Tablo 20. Lojistik Regresyon Analizi

DEĞİŞKENLER	TEK DEĞİŞKENLİ REGRESYON				ÇOK DEĞİŞKENLİ REGRESYON			
	p	OR	95% CI		p	OR	95% CI	
			En düşük	En yüksek			En düşük	En yüksek
Oligomenore (Var vs Yok)	0.000	15.4	4.581	51.771	0.000	21.966	5.021	96.102
Hiperandrojenizm (Var vs Yok)	0.012	3.358	1.305	8.641				
Obezite (Var vs Yok)*	0.855	0.920	0.376	2.251	0.157	0.383	0.102	1.446
Menarş Yaşı	0.016	1.499	1.077	2.088				
Mens Sıklığı	0.002	1.050	1.018	1.082				
17-OH Progesteron	0.090	1.855	0.908	3.789				
TT	0.043	1.035	1.001	1.071				
FSH	0.065	1.433	0.978	2.099				
LH	0.004	1.260	1.075	1.477	0.030	1.236	1.020	1.498
İrisin	0.147	0.997	0.994	1.001				
Leptin	0.057	0.950	0.901	1.001				

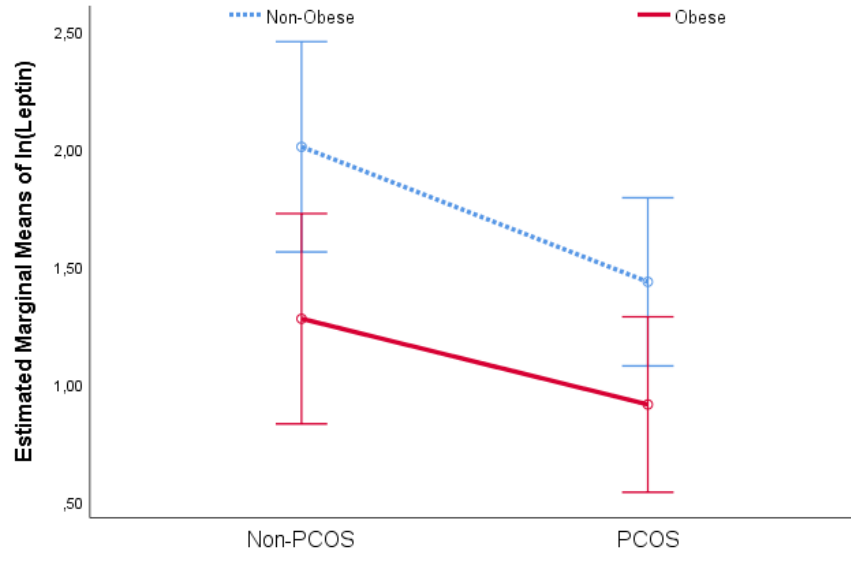
Tek değişkenli regresyon analizine göre oligomenore, hiperandrojenizm, menarş yaşı, adet sıklığı, TT ve LH PKOS için risk faktörleri olarak saptanırken; çok değişkenli regresyon analizinde Backward Stepwise yöntemine göre ise sadece oligomenore ve LH PKOS için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu. Çok değişkenli model için area under curve

değeri 0.868 idi (% 95 CI: 0.782-0.954; $p < 0.001$). OR değerleri göz önüne alındığında oligomenore ve LH' in model üzerinde bir etkisi olduğu sonucuna varabiliriz; LH düzeylerindeki her birim artışta PKOS riski yaklaşık 1,2 kat artmakta ve oligomenore varlığında da PKOS riski yaklaşık 22 kat artırmaktadır.

PKOS'un sadece irisin düzeyi üzerine anlamlı etkisi görüldü (F: 5.243; p : 0.025; η^2 : 0.065) (Şekil 6). Obezite ise hem irisin (F: 9.264; p : 0.003; η^2 : 0.109) hem de leptin düzeyleri (F: 9.335; p : 0.003; η^2 : 0.109) üzerine etkiliydi (Şekil 6-7).



Şekil 6. Irisin düzeyine PKOS ve Obezite etkisi



Şekil 7. Leptin düzeyine PKOS ve Obezite etkisi

5.TARTIŞMA

Obezite günümüzde önemli bir uluslararası sağlık sorunudur. Üreme, metabolik ve psikolojik yönden sağlık üzerine olumsuz etkileri olan obezite genç kadınlarda giderek daha yaygın hale gelmektedir. PKOS, üreme çağındaki kadınlarda en yaygın endokrin bozukluklardan biridir ve patogenezisinde insülin direnci ve hiperandrojenizm gibi hormonal bozukluklar bulunmaktadır. Obezite, PKOS'un hormonal ve klinik özelliklerini şiddetlendirir ve PKOS'lu kadınlar, birbirine bağlanan birden fazla mekanizma ile daha yüksek obezite riski altındadır. Özellikle PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yaygın olan viseral adipozite, PKOS'taki tüm metabolik ve üreme mekanizmalarını kötüleştirir. Obezite, bir yandan tekal hücreleri LH stimülasyonuna duyarlı hale getirip ve fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmi upregüle ederken diğer yandan inflamatuvar adipokinleri artırarak insülin direncini ve adipogenezi artırır (186).

Obeziteyle beraber artan adipoz doku çeşitli sitokinlerin, kemokinlerin, büyüme hormonlarının ve birçok aktif hormonun salgılandığı aktif endokrin organ görevini görür. Buradan salgılanan IL-6, leptin, monosit kemoatraktan protein-1, rezistin ve TNF- α gibi adipokinler insülin sensitivitesinin azalmasında etkili olup PKOS gelişmesine katkıda bulunmaktadır (96,97). Bunun yanında, PKOS etyopatogenezisinde rol aldığı düşünülen bir diğer biomarker olan ve miyokin olarak da adlandırılan irisin'in hem PKOS hem obezitede insülin direnci gelişiminde etkisi olduğu gösterilmiştir (167). Hem PKOS'un hem obezitenin myokinler ve adipokinler ile arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde literatürde birbiriyle çelişen sonuçlara rastlanmaktadır (172-179). Yaptığımız çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar obez ve non obez olarak gruplandırılıp myokinlerden irisin ve adipokinlerden leptin serum konsantrasyonları değerlendirilerek hem obezite hem de PKOS ile

aralarındaki ilişkiyi ortaya koymak ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Leptin ve obezite ilişkisi birçok çalışmada ortaya konmuş ancak leptin henüz tedavi modalitesi arasında yer alabilmiş değildir. Bazı kaynaklarda obezitede leptin direnci oluştuğunu ve leptin seviyesi yüksek olmasına rağmen bu direnç nedeniyle istenilen fizyolojik etkinin sağlanamadığı savunulurken diğer kaynaklarda ise leptin eksikliğinin de obeziteye sebep olabileceği savunulmaktadır. Bazı çalışmalar göstermiş ki obez hastaların yaklaşık %10'unda leptin seviyeleri serumda normal popülasyona göre düşük saptanmıştır (187). Bu hastalarda kısmi leptin eksikliği olduğu düşünülmektedir (188). Farelerde ve rodlarda yapılan bir deneyde leptin üreten gende heterozigot bir mutasyon sonucu leptin eksikliği olduğu, vücut yağ oranının arttığı ve bozulmuş glukoz/lipid metabolizması olduğu gösterilmiştir (189,190). Gruzdeva ve ark.'nın (191) yaptığı bir başka çalışmada ise Pima Kızılderililerinde rastlanan bir fenomenden bahsedilmektedir. Bu fenomene göre adipositlerden salgılanan leptin seviyesi azaldığında kompensatuvar mekanizma olarak yeterli leptin seviyesine ulaşılan kadar adipoz doku volümü artmaktadır. Bu çalışmada, hasta obez ancak serum leptin seviyesi fizyolojik sınırlarda kalmakta ya da daha düşük seyretmektedir. Çalışmamızda leptin seviyesi obez hastalarda normal BMI'ne sahip hastalara göre daha düşük saptanmıştır. Bu hastalarda leptin eksikliği olabileceği ve bu durumda olası bir leptin replasman tedavisinin gerekliliği akla gelmektedir. Leptin replasman tedavisi obezite tedavileri arasında yer alabilir mi? Şimdilik uygulamaya geçmese de umut vaadedici görünmektedir.

Leptin ile PKOS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan farklı verilere sahip çalışmalar bulunmaktadır. Leptin hem insülin direnci patogeneğinde yer alırken hem de reproduktif sistemin üzerinde etkileri olduğu gösterilmiştir. Bazıları hiperleptinemi ile PKOS'u bağdaştırırsa da aksini savunan bir grup da bulunmaktadır. Daghestani ve ark.'nın (192) Suudi kadınlar üzerine yaptığı bir çalışmada obez ve nonobez PKOS hastalarında leptin seviyeleri arasında fark saptanmazken, PKOS ve

kontrol grubu arasında da PKOS hastalarında leptin seviyesi daha düşük bulunmuştur. Literatürdeki PKOS ve leptin arasındaki çelişkili sonuçları ise hastalar arasındaki yaş farkına, antropometrik ölçümlerinin farklı olmasına, etnik, genetik ve hastalığın şiddetine bağlamışlardır. Türk kadınlarında Muhittin ve ark.'nın (193) yaptığı bir başka çalışmada ise leptin seviyeleri arasında PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda PKOS grubu ile normal grup karşılaştırıldığında PKOS grubunda leptin seviyesi daha düşük bulunmuştur. Gruplarımız arasında yaş ve antropometrik ölçümler benzer olduğundan leptin düşüklüğünün genetik, etnik ve hastalığın şiddetindeki farklılıklara bağlı olabileceği düşünülmektedir. Bu konuda Türk toplumunda yapılacak yeni çalışmalar bizler için daha aydınlatıcı olacaktır.

Literatürde irisinin de leptine benzer şekilde obezite ile PKOS arasındaki ilişkiye yönelik çelişkili çalışmalar yer almaktadır (172-179). Bazı çalışmalarda hem obezite de hem de PKOS hastalarında irisin seviyelerinin yüksek olduğunu savunulurken başka çalışmalarda aksi yönde iddialar mevcuttur. Leptine göre daha yeni bir biomarker olan irisin etkinliği için daha çok çalışmaya ihtiyaç var gibi gözükmemektedir.

İrisin, PGC1 α transkripsiyon koaktivatör ailesinin bir üyesi olup hücresel düzeyde enerji metabolizmasının bir düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Soğuk tarafından indüklenip adaptif termogenezisi başlatmaktadır. Ayrıca lipid ve karbonhidrat metabolizması üzerinde de etkisi olduğu bilinmektedir (194). Birçok farklı çalışmada PGC1 α 'nın obezite ve Tip 2 DM gibi hastalıkların patogenezisinde yer aldığı gösterilmiştir (193,195). PGC-1 α ekspresyonu ve aktivitesi, obezite ve Tip 2 DM hastalarında iskelet kaslarında önemli ölçüde aşağı down regüle olmuştur (194). İrisin fiziksel hareketsizlik, obezite ve diyabeti birbirine bağlayan, PGC-1 α ile aktive edilmiş miyosit habercisi olarak keşfedildi (194). Tang ve ark. (195) ile Liu BW ve ark.'nın (196) yaptığı çalışmalarda serum irisin seviyesi obez hastalarda normal BMI olan gruba göre daha düşük saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada irisin seviyesi tıpkı leptinde

olduđu gibi obez hasta grubunda daha düşük saptanmıřtır. Bu durum obez hastalarda düşük serum irisin seviyelerinin PGC1 α ekspresyonundaki veya fonksiyonundaki bir bozukluk sonucu olabileceđini dűřündürmektedir.

Moreno–Navarrete ve ark. (197) yaptıđı bir çalıřmada obez hastalarda adipoz dokuda FNDC5 ekspresyonunun azaldıđını ve dolayısıyla serum irisin seviyelerinin dűřtűđűnű gűstermiřtir. Pukajlo ve ark.'nın (198) alıřmasında ise PKOS hastaları ile kontrol grubu karřılařtırıldıđında serum irisin seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıřtır. Bu çalıřmaya benzer nitelikte çalıřmamızda dairisin seviyeleri açısından PKOS ve kontrol grubu karřılařtırıldıđında iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmamıřtır. Ancak subgrup dűzeyinde bakıldıđında obez PKOS grubunda normal BMI sahip kontrol grubuna gűre irisin seviyesi daha düşük bulunmuřtur. Literatűrde PKOS ile irisin arasındaki iliřki henűz netleřmemiřtir ve bu konuda daha çok çalıřmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Son olarak alışmamızda PKOS tanısı koymada irisin anlamlı bulunmazken leptin %56,3 sensitivite ve %62,5 spesifite ile tanıda anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda bazı limitasyonlar bulunmaktadır. Hastalar yař ve antropometrik olarak benzer űzellikler taşımasına rağmen olgu sayısının az olması ve çalışma grubumuzun belli bir bűlgedeki hastaları içermesi limitasyonlarımızı oluşturmaktadır.

5. SONUÇ

RTEÜ Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan bu çalışmada leptin serum seviyeleri hem PKOS hem obez hastalarda normal popülasyona göre düşük saptanmışken irisin serum seviyeleri sadece obez hasta grubunda normal popülasyona göre düşük bulunmuştur. PKOS hasta grubu ile kontrol grubu arasında ise irisin açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durumu açıklayacak irisin/leptin eksikliği, genetik ve etnik farklılıklar, hastalığın şiddeti gibi birçok hipotez bulunmasına rağmen hiçbirisi kesinlik taşımamaktadır. Çelişkili durumu ortadan kaldırmak adına yaş ve BMI açısından eşleştirilmiş daha çok olgunun bulunduğu, benzer genetik özelliklere ve etnisiteye sahip popülasyonlarda hem tüm dünya genelinde hem de ülkemizde yapılacak çalışmalar hepimiz için yol gösterici olacaktır. Bizim çalışmamızın özellikle Türk kadınları üzerinde yapılacak benzer çalışmalar için bir örnek teşkil etmesi beklenmektedir.

Yaklaşık 10 yıldır gündemimizde olan PKOS' un fenotipik ayrımının da önemli olduğu düşünülürse çalışmalarda fenotipler arasındaki fark da dikkate alınmalıdır.

İleride irisin, leptin ve onlar gibi birçok biomarkerın da tanıda veya tedavide yer alabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR:

1. Franks, S. 1989. Polycystic Ovary Syndrome: A Changing Perspective. *Clinical Endocrinology*, 31, 87-120.
2. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW. , et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97 (01) 28-38.e25 .
3. Christopher R. McCartney, M.D. John C. Marshall. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375:54-64
4. Melo AS, Macedo CS, Romano LG, Ferriani RA, Navarro PA. [Women with polycystic ovary syndrome have a higher frequency of metabolic syndrome regardless of body mass index]. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2012; 34 (01) 4-10
5. Grit E.Legård,Bente K.Pedersen. Muscle and Exercise Physiology2019, Pages 285-307
6. Nasrin Jalilian, Lida Haghnazari, Samira Rasolinia. Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 May-Jun; 20(3): 324–328.
7. Vallisneri A, 1721. Cited in Insler V, Lanesfeld B. Polycystic ovarian disease: A challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol.* 1990;4:51-69.
8. Chereau, Achilles. *Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries*. Paris: Fortin, Masson & Cie; 1844.
9. Rokitansky C. *A Manual of Pathological Anatomy – Vol II*. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855, 246.
10. Tait L. Removal of normal ovaries. *Br Med J.* 1879;813:284.
11. Martin A. Ergebnisse der Ovarien und Tubenresektion. *Verhandl Dtsch Ges Gynak.* 1891;4:242–257
12. von Kahliden C. Über die kleincystische Degeneration der Ovarien und ihre Beziehungen zu den sogenannten Hydrops follicul. In:

- Ziegler E, ed. Beitrage zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Jena, Germany: Verlag von Gustav Fischer; 1902:1–102
- 13.** Stein IF, Cohen MR, Elson RE. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility. *Am J Obstet Gynecol.* 1948;58:267–273.
 - 14.** Geist SH, Gains JA. Diffuse luteinization of the ovaries associated with the masculinization syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1942;43:975–983.
 - 15.** Culiner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1949;56:439–445.
 - 16.** Yen SSC, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1970;30:435–442.
 - 17.** McArthur JW, Ingersoll FW, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulation hormone activity by women with disease of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18:1202–1215.
 - 18.** Axelrod LR, Goldzieher JW. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:431–440.
 - 19.** Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147:588–592.
 - 20.** Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;9:232–238.
 - 21.** Stein IF, Cohen MR. Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries – amenorrhea and sterility. *Am J Obstet Gynecol.* 1939;38:465–480.
 - 22.** Dignam WJ, Pion RJ, Lamb EJ, Simmer HH. Plasma androgens in women. II Patients with polycystic ovaries and hirsutism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1964;45:254–271.

23. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1981;9:219–222.
24. Franks S. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: in defense of Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;3:786–789.
25. Zawadski JK, Dunaif A (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, editors. *Polycystic ovary syndrome*. Vol. 1992. Boston, MA: Black-well Scientific, pp 377-84.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al (2006). Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4237–45.
27. Spritzer PM (2014). Polycystic ovary syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*, 58, 182–7.
28. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1135:76-84.
29. Fanelli F, Gambineri A, Mezzullo M, et al. Revisiting hyper- and hypo-androgenism by tandem mass spectrometry. *Rev Endocr Metab Disord* 2013;14:185-205.
30. Villarroel C, Merino PM, Lopez P, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2011;26:2861-8.
31. Codner E, Villarroel C, Eyzaguirre FC, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarchal adolescents. *Fertil Steril* 2011;95:702-6. e1-2.
32. Manmohan K. Kamboj¹, Andrea E. Bonny. Polycystic ovary syndrome in adolescence: diagnostic and therapeutic strategies. *Translational Pediatrics*, Vol 6, No 4 October 2017

33. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova- Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016;106:6- 15.
34. Tao Ding, Paul J. Hardiman, Irene Petersen, Fang-Fang Wang, Fan Qu, Gianluca Baio. The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 56), pp: 96351-96358
35. Nina M. Clark, Amanda J. Podolski , Eric D. Brooks, Donna R. Chizen, Roger A. Pierson, Denis C. Lehotay, Marla E. Lujan. Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes Using Updated Criteria for Polycystic Ovarian Morphology: An Assessment of Over 100 Consecutive Women Self-reporting Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Sciences* 2014, Vol. 21(8) 1034-1043
36. Bulent Okan Yildiz, Gurkan Bozdog, Zuhall Yapici, Ibrahim Esinler, Hakan Yarali. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Human Reproduction*, Vol.0, No.0 pp. 1–7, 2012
37. Medicine, P.C.o.t.A.S.f.R., Optimal evaluation of the infertile female. *Fertility and sterility*, 2006. 86(5): p. S264-S267
38. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(11):765-769. doi:10.6061/clinics/2015(11)09.
39. Rosenfield, R.L., Hirsutism. *New England Journal of Medicine*, 2005. 353(24): p. 2578-2588. 14.
40. Hill, K.M., Update: The pathogenesis and treatment of PCOS. *The Nurse Practitioner*, 2003. 28(7): p. 8-17.
41. Barth, J.H. and S. Clark, Acne and hirsuties in teenagers. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2003. 17(1): p. 131-148.

42. Ludwig, E., Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *British Journal of Dermatology*, 1977. 97(3): p. 247-254. 35 18.
43. Barth, J.H., E. Yasmin, and A.H. Balen, The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clinical endocrinology*, 2007. 67(6): p. 811-815.
44. 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
45. Balen, A.H., et al., Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update*, 2003. 9(6): p. 505-514. 25.
46. Farquhar, C.M., et al., The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1994. 34(1): p. 67-72.
47. Plymate SR, Farriss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1246-8.
48. Druckmann, R, Rohr, UD, 2002. IGF-1 in gynecology and obstetrics ; update 2002. *Maturitas* 41 : 65-83
49. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Fertil Steril. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. 1984 May;41(5):719-25.
50. Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV. A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1995;63:478–486. 18.
51. Jahanfar S, Eden JA, Nguyen T, Wang XL, Wilcken DEL. A twin study of polycystic ovary syndrome and lipids. *Gynecol Endocrinol*. 1997;11:111–117. doi:10.3109/09513599709152521
52. S.B.R. Joseph, R. Bhujbalrao, S. Idicula-Thomas. PCOSKB: a KnowledgeBase on genes, diseases, ontology terms and biochemical

pathways associated with PolyCystic Ovary Syndrome. Nucl Acids Res (2015)

53. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Developmental origin of reproductive and metabolic dysfunctions: androgenic versus estrogenic reprogramming. *Semin Reprod Med.* 2011;29:173–186]
54. Dumesic DA, Goodarzi MO, Chazenbalk GD, Abbott DH. Intrauterine environment and polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32:159–165.
55. 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; 98:4565-92.
56. Gonzalez, F. Inflammation in polycystic ovary syndrome: Underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids.* 2012;77, 300-5.
57. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med.* 2012;30:496-506.
58. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016; 37:467-520.
59. Liu AL, Xie HJ, Xie HY, Liu J, Yin J, Hu JS, et al. Association between fat mass and obesity associated (FTO) gene rs9939609 A/T polymorphism and polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet.* 2017;18:89.
60. Kirsty A, Walters Robert B, Gilchrist William L, Ledger Helena J, Teede David J. Handelsman et al. New Perspectives on the pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends in Endocrinology&Metabolism.* 2018;29(12):841-52.
61. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-6.

- 62.** Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2004; 8:649-56.
- 63.** Coviello AD, Sam S, Legro RS, & Dunaif A, High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94: 4361-6. 16.
- 64.** Jones MR. et al. Independent confirmation of association between metabolic phenotypes of polycystic ovary syndrome and variation in the type 6 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94, 5034-8. 17.
- 65.** Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update*. 2001;7:3-7
- 66.** Sharma A, Yousef M. Recent development in polycystic ovary syndrome IN: *Progress in Obstetrics and Gynecology*. Edited by John Studd 2005; 14: 227-239
- 67.** Clinical green top guidelines. RCOG 2007: 33
- 68.** Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in the prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG* 2006; 113: 1210- 1217
- 69.** Balen A, Glass M. What's new in polycystic ovary syndrome? John Bonnar and William Dunlop (ed). *Recent Advances in Obstetrics and Gynecology* 23, 2005; 11: 147-158
- 70.** Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth J, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? *Clin Endocrinol* 2002; 57: 343-350
- 71.** Jedel E, Kowalski J, Stener-Victorin E. Assessment of healthrelated quality of life: Swedish version of polycystic ovary syndrome questionnaire. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87:1329-1335

- 72.**Rizzo M, Berneis K, Spinas G, Rini GB, Carmina E. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome on cardiovascular risk. *Fertil Steril* 2008 Oct 29 [Epub]
- 73.**Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169
- 74.**Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at longterm follow-up. *J Clin Epidemiol* 1999; 51: 779-786
- 75.**Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-613 17.
- 76.**Raikowha M, Glass MR, Rutherford AJ, Michelmores K, Balen AH. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107: 11-18 18.
- 77.**Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Cardiovasc Med* 2008; 9: 987-992
- 78.**Wild RA. Long term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 231-241
- 79.**Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities-the role of insulin resistance and sympathoadrenal system. *New Engl J Med* 1996; 334: 374
- 80.**Cheang KI, Nestler JE, Futterweit W. Risk of cardiovascular events in mothers with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2008; 14: 1084-1094
- 81.**Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 325-331

- 82.**Balen A. Rajkhowa R. Health consequences of polycystic ovary syndrome. In: Balen A, ad. Reproductive endocrinology for the MRCOG and beyond. 1st ed. London: RCOG press; 2003. p. 99-107
- 83.**Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Infertility, fertility drugs and invasive ovarian cancer; a case control study. *Fertil Steril* 1997; 67: 1005-1012
- 84.**Mosgaard BJ, Lidegaard O, Kjaer SK, Schou G, Andersen AN. Ovarian stimulation and borderline ovarian tumors: a case-control study. *Fertil Steril* 1998; 70: 1049-1055
- 85.**Atiomo W, El Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in PCOS. *Fertil Steril* 2003; 80: 143-145
- 86.**Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:669-73.
- 87.**Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new?. *Adv Clin Exp Med.* 2017;26(2):359–367.
- 88.**Wolczyński S, Zgliczyński W. Abnormalities of the menstrual cycle. In: *Large Interna – Endocrinology*. 2nd edition. Medical Tribune Poland, Warsaw 2012, 561–567
- 89.**Mitwally MFM, Casper FR. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
- 90.**Mitwally MFM, Casper FR. Aromatase inhibition reduces the dose of gonadotropin required for controlled ovarian hyper stimulation. *J Soc Gynecol Investing* 2004;11:406-15.
- 91.**The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- 92.**Erin Barthelmess Rajesh KN. Polycystic ovary syndrome: Current status and future perspective. *Front Biosci.* 2014;6:104–119.

- 93.** Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65:137-145.
- 94.** 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;36:105-111.
- 95.** Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:2586-2593.
- 96.** Sayin NC, Gucer F, Balkanli-Kaplan P, Yuce MA, Ciftci S, Kucuk M, Yardim T 2003 Elevated serum TNF- levels in normal-weight women with polycystic ovaries or the polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 48:165–170
- 97.** Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, Chrousos GP, Legro RS 2006 Plasma interleukin 6 levels are elevated in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism* 55: 1076 –1082
- 98.** Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;36:537-543.
- 99.** Ek I, Arner P, Ryden M, et al. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes*. 2002;51:484-492.
- 100.** Karjula S, Morin-Papunen L, Auvinen J, et al. Psychological Distress Is More Prevalent in Fertile Age and Premenopausal Women With PCOS Symptoms: 15-Year Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:1861-1869.
- 101.** Gong DW, Bi S, Pratley RE, Weintraub BD. Genomic structure and promoter analysis of the human obese gene. *J Biol Chem*. 1996 Feb 23;271(8):3971-4.

102. Fain JN, Madan AK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004;14:52273–82.
103. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, Landt M, Lee K, Anderson E, Ma Z, Vignati L, Bowsher R, Herzog D, Klibanski A. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Nov;81(11):3861-3.
104. K. Baicy, E. D. London, J. Monterosso, M. L. Wong, T. Delibasi, A. Sharma and J. Licinio: Leptin replacement alters brain response to food cues in genetically leptindeficient adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007;104(46), 18276- 9
105. G. J. Paz-Filho, T. Babikian, R. Asarnow, T. Delibasi, K. Esposito, H. K. Erol, M. L. Wong and J. Licinio: Leptin replacement improves cognitive development. *PLoS One*, 2008;3(8), e3098
106. Zhang, Y.; Proenca, R.; Maffei, M.; Barone, M.; Leopold, L.; Friedman, J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994, 372, 425–432.
107. Farooqi, I.S.; Jebb, S.A.; Langmack, G.; Lawrence, E.; Cheetham, C.H.; Prentice, A.M.; Hughes, I.A.; McCamish, M.A.; O’Rahilly, S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341, 879–884.
108. Woods, S.C.; Schwartz, M.W.; Baskin, D.G.; Seeley, R.J. Food intake and the regulation of body weight. *Annu. Rev. Psychol.* 2000, 51, 255–277.
109. Considine, R.V.; Sinha, M.K.; Heiman, M.L.; Kriauciunas, A.; Stephens, T.W.; Nyce, M.R.; Ohannesian, J.P.; Marco, C.C.; McKee, L.J.; Bauer, T.L.; et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996, 334, 292–295.
110. Caro, J.F.; Kolaczynski, J.W.; Nyce, M.R.; Ohannesian, J.P.; Opentanova, I.; Goldman, W.H.; Lynn, R.B.; Zhang, P.L.; Sinha, M.K.;

- Considine, R.V. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: A possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996, 348, 159–161.
- 111.** Schwartz, M.W.; Peskind, E.; Raskind, M.; Boyko, E.J.; Porte, D., Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: Relationship to plasma levels and to adiposity in humans. *Nat. Med.* 1996, 2, 589–593.
 - 112.** Banks, W.A.; Niehoff, M.L.; Martin, D.; Farrell, C.L. Leptin transport across the blood-brain barrier of the Koletsky rat is not mediated by a product of the leptin receptor gene. *Brain Res.* 2002, 950, 130–136.
 - 113.** Maness, L.M.; Banks, W.A.; Kastin, A.J. Persistence of blood-to-brain transport of leptin in obese leptin-deficient and leptin receptor-deficient mice. *Brain Res.* 2000, 873, 165–167.
 - 114.** Banks, W.A.; DiPalma, C.R.; Farrell, C.L. Impaired transport of leptin across the blood-brain barrier in obesity. *Peptides* 1999, 20, 1341–1345.
 - 115.** Halaas, J.L.; Boozer, C.; Blair-West, J.; Fidathusein, N.; Denton, D.A.; Friedman, J.M. Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, 94, 8878–8883.
 - 116.** Schwartz, M.W.; Woods, S.C.; Porte, D., Jr.; Seeley, R.J.; Baskin, D.G. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000, 404, 661–671.
 - 117.** Chehab F, Lim M, Lu R. 1996 Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet.* 12:318.
 - 118.** Barash IA, Cheung CC, Weigle DS, et al. 1996 Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology.* 137:3144–3147.
 - 119.** Ahima R, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. 1996 Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature.* 382:250–252.

- 120.** Ahima RS, Dushay J, Flier SN, Prabakaran D, Flier JS. Leptin accelerates the timing of puberty in normal female mice. *J Clin Invest.* In press.
- 121.** Mantzoros CS, Flier JS, Rogol AD. 1997 A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 82:1066–1070.
- 122.** Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10:2705–12.
- 123.** Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, et al. 1995 Transient increase in obese gene expression after food intake or insulin administration. *Nature.* 377:527–529.
- 124.** Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, et al. 1996 Acute and chronic effect of insulin on leptin production in humans. *Diabetes.* 45:699–701.
- 125.** Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. 1995 Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 269:543–546.
- 126.** Weigle DS, Bukowski TR, Foster DC, et al. 1995 Recombinant ob protein reduces feeding and body weight in the ob/ob mouse. *J Clin Invest.* 96:2065–2070.
- 127.** J Chakrabarti. Serum Leptin Level in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Correlation with Adiposity, Insulin, and Circulating Testosterone. *Ann Med Health Sci Res.* 2013; 3(2): 191–196.
- 128.** T. Hampton, ““Browning” of white fat may help in the ongoing fight against obesity,” *JAMA*, vol. 308, no. 11, p. 1080, 2012.
- 129.** B. K. Pedersen and M. A. Febbraio, “Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ,” *Nature Reviews Endocrinology*, vol. 8, no. 8, pp. 457–465, 2012.

- 130.** A. Hecksteden, M. Wegmann, A. Steffen et al., "Irisin and exercise training in humans – results from a randomized controlled training trial," *BMC Medicine*, vol. 11, no. 1, p. 235, 2013.
- 131.** P. Boström, J. Wu, M. P. Jedrychowski et al., "A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis," *Nature*, vol. 481, no. 7382, pp. 463–468, 2012
- 132.** S. Aydin, "Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin," *Peptides*, vol. 56, pp. 94–110, 2014
- 133.** M. Pardo, A. B. Crujeiras, M. Amil et al., "Association of irisin with fat mass, resting energy expenditure, and daily activity in conditions of extreme body mass index," *International Journal of Endocrinology*, vol. 2014, Article ID 857270, 9 pages, 2014
- 134.** M. Moreno, J. M. Moreno-Navarrete, M. Serrano et al., "Circulating irisin levels are positively associated with metabolic risk factors in sedentary subjects," *PLoS One*, vol. 10, no. 4, article e0124100, 2015
- 135.** Qiu, S.; Cai, X.; Sun, Z.; Schumann, U.; Zügel, M.; Steinacker, J.M. Chronic Exercise Training and Circulating Irisin in Adults: A Meta-Analysis. *Sports Med.* 2015, 45, 1577–1588.
- 136.** Tsuchiya, Y.; Ando, D.; Goto, K.; Kiuchi, M.; Yamakita, M.; Koyama, K. High-intensity exercise causes greater irisin response compared with low-intensity exercise under similar energy consumption. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014, 233, 135–140.
- 137.** Handschin, C.; Spiegelman, B.M. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism. *Endocr. Rev.* 2006, 27, 728–735.
- 138.** Gouveia, M.C.; Vella, J.P.; Cafeo, F.R. Affonso Fonseca, F.L.; Bacci, M.R. Association between irisin and major chronic diseases: A review. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2016, 20, 4072–4077.

- 139.** Grygiel-Górniak, B.; Puszczewicz, M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2017, 21, 4687–4693.
- 140.** Zhang, Y.; Li, R.; Meng, Y.; Li, S.; Donelan, W.; Zhao, Y.; Qi, L.; Zhang, M.; Wang, X.; Cui, T.; et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes* 2014, 63, 514–525.
- 141.** Zhang, Y.; Xie, C.; Wang, H.; Foss, R.M.; Clare, M.; George, E.V.; Li, S.; Katz, A.; Cheng, H.; Ding, Y.; et al. Irisin exerts dual effects on browning and adipogenesis of human white adipocytes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016, 311, E530–E541.
- 142.** Wrann, C.D.; White, J.P.; Salogiannis, J.; Laznik-Bogoslavski, D.; Wu, J.; Ma, D.; Lin, J.D.; Greenberg, M.E.; Spiegelman, B.M. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab.* 2013, 18, 649–659.
- 143.** Moon, H.S.; Dincer, F.; Mantzoros, C.S. 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, 1131–1136.
- 144.** Li, D.J.; Li, Y.H.; Yuan, H.B.; Qu, L.F.; Wang, P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. *Metabolism* 2017, 68, 31–42.
- 145.** Colaianni, G.; Cuscito, C.; Mongelli, T.; Pignataro, P.; Buccoliero, C.; Liu, P.; Lu, P.; Sartini, L.; Di Comite, M.; Mori, G.; et al. The myokine irisin increases cortical bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015, 112, 12157–12162.
- 146.** Qiao, X.; Nie, Y.; Ma, Y.; Chen, Y.; Cheng, R.; Yin, W.; Hu, Y.; Xu, W.; Xu, L. Irisin promotes osteoblast proliferation and differentiation via activating the MAP kinase signaling pathways. *Sci. Rep.* 2016, 6, 18732.

- 147.** Kim, H.; Wrann, C.D.; Jedrychowski, M.; Vidoni, S.; Kitase, Y.; Nagano, K.; Zhou, C.; Chou, J.; Parkman, V.A.; Novick, S.J.; et al. Irisin Mediates Effects on Bone and Fat via α V Integrin Receptors. *Cell* 2018, 175, 1756–1768.
- 148.** Klangjareonchai, T.; Nimitphong, H.; Saetung, S.; Bhirommuang, N.; Samittarucksa, R.; Chanprasertyothin, S.; Sudatip, R.; Ongphiphadhanakul, B. Circulating sclerostin and irisin are related and interact with gender to influence adiposity in adults with prediabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2014, 2014, 261545.
- 149.** Singhal, V.; Lawson, E.A.; Ackerman, K.E.; Fazeli, P.K.; Clarke, H.; Lee, H.; Eddy, K.; Marengi, D.A.; Derrico, N.P.; Bouxsein, M.L.; et al. Irisin levels are lower in young amenorrheic athletes compared with eumenorrheic athletes and non-athletes and are associated with bone density and strength estimates. *PLoS ONE* 2014, 9, e100218.
- 150.** Palermo, A.; Strollo, R.; Maddaloni, E.; Tuccinardi, D.; D’Onofrio, L.; Briganti, S.I.; Defeudis, G.; De Pascalis, M.; Lazzaro, M.C.; Colleluori, G.; et al. Irisin is associated with osteoporotic fractures independently of bone mineral density, body composition or daily physical activity. *Clin. Endocrinol.* 2015, 82, 615–619.
- 151.** Mazur-Bialy, A.I. Irisin acts as a regulator of macrophages host defense. *Life Sci.* 2017, 176, 21–25.
- 152.** Mazur-Bialy, A.I.; Kozłowska, K.; Pocheć, E.; Bilski, J.; Brzozowski, T. Myokine irisin-induced protection against oxidative stress in vitro. Involvement of heme oxygenase-1 and antioxidizing enzymes superoxide dismutase-2 and glutathione peroxidase. *J. Physiol. Pharmacol.* 2018, 69, 117–125.
- 153.** Mazur-Bialy, A.I.; Pocheć, E.; Zarawski, M. Anti-Inflammatory Properties of Irisin, Mediator of Physical Activity, Are Connected with TLR4/MyD88 Signaling Pathway Activation. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18, 701.
- 154.** Gannon, N.P.; Vaughan, R.A.; Garcia-Smith, R.; Bisoffi, M.; Trujillo, K.A. Effects of the exercise-inducible myokine irisin on

malignant and non-malignant breast epithelial cell behavior in vitro. *Int. J. Cancer* 2015, 136, E197–E202.

- 155.** Liu, J.; Song, N.; Huang, Y.; Chen, Y. Irisin inhibits pancreatic cancer cell growth via the AMPK-mTOR pathway. *Sci. Rep.* 2018, 8, 15247.
- 156.** Kong, G.; Jiang, Y.; Sun, X.; Cao, Z.; Zhang, G.; Zhao, Z.; Zhao, Y.; Yu, Q.; Cheng, G. Irisin reverses the IL-6 induced epithelial-mesenchymal transition in osteosarcoma cell migration and invasion through the STAT3/Snail signaling pathway. *Oncol. Rep.* 2017, 38, 2647–2656.
- 157.** Shao, L.; Li, H.; Chen, J.; Song, H.; Zhang, Y.; Wu, F.; Wang, W.; Zhang, W.; Wang, F.; Li, H.; et al. Irisin suppresses the migration, proliferation, and invasion of lung cancer cells via inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 485, 598–605.
- 158.** Moon, H.S.; Mantzoros, C.S. Regulation of cell proliferation and malignant potential by irisin in endometrial, colon, thyroid and esophageal cancer cell lines. *Metabolism* 2014, 63, 188–193.
- 159.** Shi, G.; Tang, N.; Qiu, J.; Zhang, D.; Huang, F.; Cheng, Y.; Ding, K.; Li, W.; Zhang, P.; Tan, X. Irisin stimulates cell proliferation and invasion by targeting the PI3K/AKT pathway in human hepatocellular carcinoma. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2017, 493, 585–591.
- 160.** Roca-Rivada A, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belen Crujeiras A, et al. FND5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS ONE.* (2013) 8:e60563. doi: 10.1371/journal.pone.0060563
- 161.** Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* (2013) 98:4899–907. doi: 10.1210/jc.2013-2373

- 162.** 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) 27:365–9. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.002
- 163.** Grygiel-Gorniak B, Puszczewicz M. A review on irisin, a new protagonist that mediates muscle-adipose-bone-neuron connectivity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. (2017) 21:4687–93.
- 164.** Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, et al. Association between circulating irisin levels and the promotion of insulin resistance during the weight maintenance period after a dietary weight-lowering program in obese patients. *Metabolism*. (2014) 63:520–31. doi: 10.1016/j.metabol.2013.12.007
- 165.** Stengel A, Hofmann T, Goebel-Stengel M, Elbelt U, Kobelt P, Klapp BF. Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*. (2013) 39:125–30. doi: 10.1016/j.peptides.2012.11.014
- 166.** 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. doi: 10.1371/journal.pone.0072858
- 167.** Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, et al. FNDC5 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) 61:1725–38. doi: 10.1016/j.metabol.2012.09.002
- 168.** Kurdiova T, Balaz M, Mayer A, Maderova D, Belan V, Wolfrum C, et al. Exercise-mimicking treatment fails to increase Fndc5 mRNA & irisin secretion in primary human myotubes. *Peptides*. (2014) 56:1–7. doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.003
- 169.** 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:E769–78. doi: 10.1210/jc.2012-2749
- 170.** Leung WKC, Yu AP, Lai CWK, Siu PM. Association of markers of proinflammatory phenotype and beige adipogenesis with metabolic syndrome in chinese centrally obese adults. *J Diabetes Res.* (2018) 2018:8956509. doi: 10.1155/2018/8956509
 - 171.** Sahin-Efe, A.; Upadhyay, J.; Ko, B.J.; Dincer, F.; Park, K.H.; Migdal, A.; Vokonas, P.; Mantzoros, C. Irisin and leptin concentrations in relation to obesity, and developing type 2 diabetes: A cross sectional and a prospective case-control study nested in the Normative Aging Study. *Metabolism* 2018, 79, 24–32.
 - 172.** Adamska, A., Karczewska-Kupczewska, M., Lebkowska, A., Milewski, R., Gorska, M., Otziomek, E., Nikolajuk, A., Wolczynski, S., Kowalska, I., 2016. Serum irisin and its regulation by hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr. J.* 63, 1107–1112.
 - 173.** Bostanci, M.S., Akdemir, N., Cinemre, B., Cevrioglu, A.S., Ozden, S., Unal, O., 2015. Serum irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 19, 4462–4468.
 - 174.** Chang, C.L., Huang, S.Y., Soong, Y.K., Cheng, P.J., Wang, C.J., Liang, I.T., 2014. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E2539–E2548.
 - 175.** Li, H., Xu, X., Wang, X., Liao, X., Li, L., Yang, G., Gao, L., 2016a. Free androgen index and irisin in polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 39, 549–556.
 - 176.** Li, M., Yang, M., Zhou, X., Fang, X., Hu, W., Zhu, W., Wang, C., Liu, D., Li, S., Liu, H., Yang, G., Li, L., 2015. Elevated circulating levels of irisin and the effect of metformin treatment in women with

- polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 1485–1493.
- 177.** Gao, S., Cheng, Y., Zhao, L., Chen, Y., Liu, Y., 2016. The relationships of irisin with bone mineral density and body composition in Pcos patients. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 32, 421–428.
 - 178.** Pukajlo, K., Laczmanski, L., Kolackov, K., Kuliczowska-Plaksej, J., Bolanowski, M., Milewicz, A., Daroszewski, J., 2015. Irisin plasma concentration in pcos and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. *Gynecol. Endocrinol.* 31, 907–911.
 - 179.** Abali, R., Temel Yuksel, I., Yuksel, M.A., Bulut, B., Imamoglu, M., Emirdar, V., Unal, F., Guzel, S., Celik, C., 2016. Implications of circulating irisin and Fabp4 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Obstet. Gynaecol.* 36, 897–901.
 - 180.** Park, K.H., Zaichenko, L., Brinkoetter, M., Thakkar, B., Sahin-Efe, A., Joung, K.E., Tsoukas, M.A., Geladari, E.V., Huh, J.Y., Dincer, F., Davis, C.R., Crowell, J.A., Mantzoros, C.S., 2013. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4899–4907.
 - 181.** Park, K.H., Zaichenko, L., Brinkoetter, M., Thakkar, B., Sahin-Efe, A., Joung, K.E., Tsoukas, M.A., Geladari, E.V., Huh, J.Y., Dincer, F., Davis, C.R., Crowell, J.A., Mantzoros, C.S., 2013. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4899–4907.
 - 182.** LIU JJ, WONG MD, TOY WC, TAN CS, LIU S, NG XW, TAVINTHARAN S, SUM CF, LIM SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 365-369.
 - 183.** M.S. BOSTANCI , N. AKDEMIR, B. CINEMRE, A.S. CEVRIOGLU, S. ÖZDEN, O. ÜNAL. Serum irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2015; 19: 4462-4468.

184. M.F. Garces, J.J. Peralta, C.E. Ruiz-Linares, A.R. Lozano, N.E. Poveda, A.L. Torres-Sierra, et al., Irisin levels during pregnancy and changes associated with the development of preeclampsia, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99 (2014) 2113–2119.
185. G. Sesti, F. Andreozzi, T.V. Fiorentino, G.C. Mannino, A. Sciacqua, M.A. Marini et al., High circulating irisin levels are associated with insulin resistance and vascular atherosclerosis in a cohort of non diabetic adult subjects, *ActaDiabetol.* 51 (5) (2014 Oct) 705–713.
186. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* 2019 Mar;92:108-120. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445140
187. Flier J.S. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998;83:1407–1413.
188. Rexford S. Ahima. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss. *J Clin Invest.* 2008 Jul 1; 118(7): 2380–2383.
189. Farooqi I.S., et al. Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature.* 2001;414:34–35.
190. Begriche K., et al. Partial leptin deficiency favors diet-induced obesity and related metabolic disorders in mice. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;294:E939–E951.
191. Olga Gruzdeva, Daria Borodkina, Evgenya Uchasova, Yulia Dyleva, Olga Barbarash. Leptin resistance: underlying mechanisms and diagnosis. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy Journal.* Volume 2019:12 Pages 191–198.
192. Maha H. Daghestani, Mazin Daghestani, Mamoon Daghistani, Akmal El-Mazny, Geir Bjørklund, Salvatore Chirumbolo, Samar H. Al Sagga & Arjumand Warsy. A study of ghrelin and leptin levels and their relationship to metabolic profiles in obese and lean Saudi women with polycystic ovary syndrome

- (PCOS). Lipids in Health and Disease. 2018. Article number: 195 (2018).
- 193.** Muhittin H. Telli, Mulazim Yildirim, Volkan Noyan. Serum leptin levels in patients with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2002. Volum 77, No. 5.
 - 194.** Huiyun Liang , Walter F Ward. PGC-1alpha: a key regulator of energy metabolism. Adv Physiol Educ. 2006 Dec;30(4):145-51.
 - 195.** Lizhi Tang, Yuzhen Tong, Fang Zhang, Guilin Chen, Yun Cong Zhang, John Jobin ,Nanwei Tong. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study.BMC Endocrine Disorders volume 19, Article number: 147 (2019) .
 - 196.** Liu BW, Yin FZ, Qi XM, Fan DM, Zhang Y. The Levels of Serum Irisin as a Predictor of Insulin Resistance in Han Chinese Adults with Metabolically Healthy Obesity. Clin Lab. 2017;63(0035):881–6.
 - 197.** Moreno -Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2013;98(4):E769 -778.
 - 198.** Katarzyna Pukajło, Łukasz Łaczman'ski, Katarzyna Kolackov, Justyna Kuliczowska-Płaksej, Marek Bolanowski, Andrzej Milewicz, Jacek Daroszewski.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.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : 40465587-102.01-272
Konu : Etik Kurul

13.12.2019

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Şenol ŞENTÜRK

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz **“Obez ve Non-Obez Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda Serum İrisin ve Leptin Düzeylerinin Karşılaştırılması”** isimli başvurunuz etik kurulumuz yönergesine göre **28.11.2019** tarihinde yapmış olduğu toplantıda incelenmiş olup, **2019/188** karar numarası ile bilimsel ve etik yönden **uygun** bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini saygılarımla rica ederim.



e-imzalıdır

Dr. Öğr. Üyesi Atilla TOPÇU
Başkan

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimi hayatımın hem en uzun hem en yorucu ama bir o kadar eğitici dopdolu geçen 4 yılı idi. Bir arkadaşımın da dediği gibi asistanlığın en güzel yanı birgün bitecek olmasıdır. Asistanlık eğitimimin son günlerine yaklaşırken aslında herşeyin yeni başladığını ve öğrenmenin yaş kaç olursa olsun asla bitmediğini farketmiş durumdayım. Hayatımda yeni bir sayfa kapanırken yepyeni bir başka sayfayı açıyorum.

Bu 4 yıl boyunca bana önce birer hoca sonra da bir aile olan ve meslekte bugün bulunduğum konuma gelmemde emeği olan tüm hocalarıma teşekkürümü borç bilirim. Onlara duyduğum minnet bir ömür boyu bitmeyecek.

Asistanlık eğitimimin son 1 yılında tanıma şansına eriştiğim, bilgi ve deneyimlerini bizlerden esirgemeyen herkesin mutlu olduğu bir klinik yaratma çabasında olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Bülent YILMAZ'a teşekkür ediyorum. Tek üzüntüm kendisiyle asistanlık eğitimimin başında karşılaşmamak oldu. Yine de bu bir yıl için minnet duyuyorum.

Tezimin yazım sürecinde ve en çok da uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ve abi şefkati ile her konuda bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, çok değerli hocam Doç. Dr. Şenol ŞENTÜRK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her derdimi dinleyen, hep yanımda olan enerjisine ve çalışmasına hayran olduğum, bizlere bir şeyler öğretmek adına çırpınan Dr. Öğrt. Üyesi Beril GÜRLEK'e hem hocam hem de ablam olduğu için teşekkür ediyorum.

Hem ağırbaşlılığıyla hem bizlere karşı sabırlı davranışlarıyla mesleğimi öğrenmemde ve bu aşamaya gelmemde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen Dr. Öğrt. Üyesi Sabri ÇOLAK'a bana kattığı herşey için teşekkür ediyorum.

Aynı yolda yürürken bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, birbirimize destek olduğumuz değerli asistan

arkadaşlarıma, her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve sekreter arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bana sabretmeyi, dimdik durmayı ve her koşulda sevmeyi aşıl原因 hayata attığım o ilk adımlardan bugünlerime kadar her bir anımda benimle olup o anları benimle yaşayan canım annem Asiye MALAY'a ve bana abladan çok ikinci bir anne olan Aslıhan BAHAR'a, her düştüğümde beni korumak için yanımda olan beni ayağa kaldıran babam Nurettin MALAY'a, varlıklarını her daim yanımda hissettiğim ablam Nilgün CANOL ve eşi Ülgen CANOL'a, bana enışteden fazlası olup öz abim saydığım Ali Kemal BAHAR'a teşekkür ediyorum. Benim için en özel teşekkürü en karamsar anlarımda bile gülüşleri ile dünyamı aydınlatan yeğenlerim Ali Kerem BAHAR ve Çağla BAHAR'a sunmak istiyorum.

Burası hayatıma, sadece çok severek yaptığım mesleğimi değil tüm hayallerimi gerçek kılan hayat arkadaşımı da kazandırdı. Yoluma ve dünyama ışık olan, hep daha iyi olmam için beni teşvik eden, her koşulda destekçim, en büyük şansım ve en güzel hediyem M.Kadri ÇOLAKOĞLU'na sonsuz teşekkür ediyorum.

Sevgili ailem ve burada kazandığım ikinci ailem, sizler iyiki varsınız.

Dr.Yeliz ÇOLAKOĞLU

Şubat 2021, RİZE

ÖZGEÇMİŞ

20 Ağustos 1992 yılında İzmit'te doğdum. Üç kızkardeşten en küçük olanıyım. İlkokulu İsmet İnönü İlköğretim Okulu'nda okudum. Ardından Cahit Elginkan Anadolu Lisesi'ni dönem ikinciliği ile bitirdim. 2010 yılında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesini kazanmış olmama rağmen üniversitenin o dönem hastanesi olmadığı için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde tıp hayatıma başladım. Tıp fakültesi 3. sınıftayken yatay geçiş hakkımı kullanarak Kocaeli Üniversitesi'ne geçiş yaptım. 2016 yılında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum.

Mezun olduktan sonra mecburi hizmetim Şirnak'ın Beytüşşebap ilçesine çıktı. Mecburi hizmete başlamadan 2016 Eylül ayında tıpta uzmanlık sınavına girdim ve kazandım. Bu nedenle mecburi hizmete gitmeyip 2017 mart ayında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında asistan hekim olarak göreve başladım. Eşim Doç.Dr. M.Kadri ÇOLAKOĞLU ile burada tanıştım ve 11 Eylül 2020'de evlendim.