



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**SERUM ADİPSİN, İRİSİN VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ İLE
POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE METABOLİK
ANORMALLİKLERİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA NUR DÜZENLİ

DÜZCE-2023



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**SERUM ADİPSİN, İRİSİN VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ İLE
POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE METABOLİK
ANORMALLİKLERİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA NUR DÜZENLİ

DR.ÖĞRETİM ÜYESİ ENGİN YURTÇU

TEZ DANIŞMANI

DÜZCE-2023

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini bize aktaran, esprileriyle, şen haliyle moralimizi yükselten, işini aşkla yapmakta bize örnek olan Anabilim Dalı başkanımız sayın hocam Prof. Dr.Fikret Gökhan GÖYNÜMER'e,

Asistanlığa başladığım ilk günden bugüne kadar yetişmemde en büyük katkısı olan, tüm bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan, etik ve bilimsel bir bakış açısı ve hekimlik sanatını kazanmamı sağlayan sayın hocalarım Doç. Dr. Ali YAVUZCAN'a ve Doç. Dr. Alper BAŞBUĞ'a,

Uzmanlık tezimin fikir aşamasından son cümlesine kadar gösterdiği yoğun çaba, verdiği büyük emek ve harcadığı değerli vaktiyle her zaman yanımda olan ve destekleyen, bilgi ve tecrübeleriyle farklı bir bakış açısı kazanmamı sağlayan tez danışmanım sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Engin YURTÇU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman desteğini, güvenini hissettiğim, bilgi ve tecrübesiyle yol gösteren, bir abla şefkati ve sabrıyla beni dinleyen, iyi bir hekimin aynı zamanda iyi bir insan olması gerektiğini öğreten, yetişmemde büyük emeği olan sayın hocam Dr. Öğretim Üyesi Betül KEYİF'e,

Bir süredir beraber çalışmasak da bilgi ve tecrübelerinden faydalanma fırsatı bulabildiğim için mutluluk ve onur duyduğum sayın hocam Doç. Dr.Aşkı Ellibeş KAYA'ya,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bugüne kadar her zaman yanımda olan ve çalışma ortamını bir aile ortamına çeviren beraber ağlayıp beraber güldüğümüz kıdemlilerime ve asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim süresince polikliniklerde, doğumhanede ve kadın hastalıkları ve doğum servisinde çalışma fırsatı bulduğum tüm ebe, hemşire, sekreter ve yardımcı sağlık personeline ,

Ameliyathane havasını soluduğum günden beri kendimi geliştirmem için elinden geleni yapan her zaman bana destek olan başta Temel TOKLU ve Meryem AYKOVAN olmak üzere tüm ameliyathane hemşireleri ve personellerine,

Hayatımın acı ve tatlı anlarında hep yanımda olan, aldığım her kararda arkamda duran, yol gösteren, maddi ve manevi desteklerini benden esirgemeyen, her zaman dualarını üzerimde hissettiğim canım babam Salih DÜZENLİ'ye ve canım annem Yasemin DÜZENLİ'ye,

Bilgisiyle ve tecrübesiyle her zaman yanımda olan, bir an olsun beni yalnız bırakmayan biricik kardeşim Ömer Faruk DÜZENLİ'ye ,

Doğduğum andan itibaren özel ilgisini benden hiç esirgemeyen, dedesinin doktoru hitabına mazhar olduğum huzur kaynağım ve ev arkadaşım rahmetli canım dedem İbrahim Hakkı KILIÇ'a,

İyi bir insanın nasıl olması gerektiğini bana hâl diliyle öğreten canım ananem Meryem KILIÇ'a ve kıymetli geniş aileme,

Varlığıyla neşe ve huzur bulduğum, mutluluk kaynağım LiLi'ye,

Minnetle ve saygıyla...

Dr.Fatma Nur DÜZENLİ
2023, DÜZCE

ÖZET

SERUM ADİPSİN, İRİSİN VE OSTEOPONTİN DÜZEYLERİ İLE POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE METABOLİK ANORMALLİKLERİN ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin ve metabolik bozukluklardan biridir. Amacımız serum adipsin, irisin ve osteopontin düzeyleri ile polikistik over sendromu ve metabolik anormalliklerin arasındaki ilişkinin araştırılması ve bu moleküllerin PKOS etiyopatogenezindeki olası rolünü ve/veya PKOS tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü jinekoloji polikliniğine Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası ek hastalığı olmayan 96 PKOS hastası ve 80 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Rotterdam kriterleri kullanılmış olup, 3 kriterden 2'sinin sağlanması durumunda PKOS tanısı konulmuştur. Hastaların tamamından araştırma izni ve aydınlatılmış onam alınmıştır. Hastaların demografik verileri muayene sırasında kaydedilmiştir. Biyokimyasal parametreler için yazılı ya da elektronik kayıtlara geçen hastaların rutin poliklinik kontrollerindeki sonuçlarından yararlanılmıştır. Tüm bireylerin mensin 2.veya 3. Gününde 8 saat açlığı takiben alınan venöz kanda serum açlık glukoz, insülin (açlık), HbA1c, kolesterol, LDL-C, HDL-C, Trigliserid, CRP, FSH, LH, E₂, total testosteron, TSH, prolaktin düzeyleri belirlenmiştir. İnsülin direncini belirlemek için Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) hesaplanmıştır. Hirsutizm için modifiye Ferriman Gallwey skoru kullanılmıştır. Eş zamanda adipsin, irisin ve osteopontin için alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınarak 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum 1,5 ml'lik eppendorf tüplerine koyularak çalışma gününe kadar -80°C'de saklanmıştır.

Adipsin, irisin ve osteopontin ölçümleri BIO-TEK EL X 800 marka cihazda Elabscience marka ticari kitlere kalibrasyon -kontrol işlemlerinden sonra kolorometrik yöntemle analiz edildi. Sonuçlar adipsin ng/ml, irisin pg/ml ve osteopontin ng/ml cinsinden verildi. Elde edilen tüm veriler IBM SPSS Statistics 23 programı kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 96 PKOS ve 80 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki grup da kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez ($VKİ > 30$) ve obez olmayan ($VKİ < 30$) olmak üzere iki gruba ayrılarak toplamda 4 hasta grubu elde edilmiştir. PKOS grubunda adipsin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,020$). PKOS grubunda irisin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,005$). PKOS grubunda osteopontin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). PKOS obez olmayan grupta adipsin, osteopontin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,005$). PKOS obez olmayan grubunda irisin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). PKOS grubunda HOMA-IR ile osteopontin ve irisin ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmuştur ($p<0,013$, $p<0,003$). PKOS grubunda TyG indeksi ile adipsin, osteopontin ve irisin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamıştır ($p>0,05$). PKOS grubunda adipsin ile $VKİ$ ölçümleri arasında pozitif yönde, E_2 , HbA1c, açlık glukoz ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmuştur. PKOS grubunda irisin ile kilo, $VKİ$, bel/kalça oranı, HbA1C, insülin (açlık), HOMA-IR, CRP ölçümleri arasında pozitif yönde, HDL ölçümü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmuştur. PKOS grubunda osteopontin ile kilo, $VKİ$, bel/kalça oranı, insülin (açlık), HOMA-IR ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmuştur. PKOS grubunda fenotipler arasında adipsin, osteopontin ve irisin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. PKOS gelişim riski için yapılan logistik regresyon analizi sonucunda, yaş, $VKİ$, FSH, LH/FSH, total kolesterol ve osteopontin ölçümlerinin gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi bulunmuştur ($p<0,05$). ROC analizi ile yapılan

değerlendirme sonucunda osteopontin ölçümünün gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Osteopontin değerinin 2,323 ng /ml değerinin altına düşmesi PKOS riski oluşturmaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda adipsinin değerlerinin PKOS ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve bunun VKİ'ye bağlı olduğunu ve aynı zamanda irisinin ise antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. Osteopontinin tanısal değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde osteopontin değerinin 2,323 değerinin altına düşmesinin PKOS riski oluşturduğu tespit edilmiştir ve PKOS'lu hastalarda metabolik anormalliklerle de ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Osteopontin düzeyinin kalorimetrik ölçümleri PKOS ve PKOS'la ilişkili metabolik hastalıkların erken tanısında, tedavisinde ve takibinde katkı sağlayabilir. Ancak bu alanda daha büyük çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: polikistik over sendrom, metabolik sendrom, insülin rezistansı, adipsin, irisin, osteopontin

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN SERUM ADIPSIN, IRISIN AND OSTEOPONTIN LEVELS AND POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND METABOLIC ABNORMALITIES

Purpose: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine and metabolic disorders among women of reproductive age. Our aim was to investigate the relationship between serum adipsin, irisin and osteopontin levels and polycystic ovary syndrome and metabolic abnormalities and to reveal the possible role of these molecules in the etiopathogenesis of PCOS and/or their potential as important markers in the diagnosis of PCOS.

Materials and Methods: A total of 96 PCOS patients aged 18-45 years with no comorbidities and 80 healthy controls who applied to the gynaecology outpatient clinic of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Düzce University Faculty of Medicine Hospital between June 2022 and June 2023 were included in the study. Rotterdam criteria were used for the study and PCOS was diagnosed if 2 of the 3 criteria were met. Research permission and informed consent were obtained from all patients. Demographic data of the patients were recorded during the examination. For biochemical parameters, the results of the patients' routine outpatient clinic controls, which were recorded in written or electronic records, were utilised. Serum fasting glucose, insulin (fasting), HbA1c, cholesterol, LDL-C, HDL-C, triglyceride, CRP, FSH, LH, E2, total testosterone, TSH, prolactin levels were determined in venous blood obtained after 8 hours of fasting on the 2nd or 3rd day of menstruation. Homeostatic Model of Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) was calculated to determine insulin resistance. Modified Ferriman Gallwey score was used for hirsutism. At the same time, venous blood samples taken for adipsin, irisin and osteopontin were taken into gel biochemistry tubes and centrifuged at 5000 rpm for 10 minutes and the serum obtained was put into 1.5 ml eppendorf tubes and stored at -80°C until the study day.

Adipsin, irisin and osteopontin measurements were analysed by colorimetric method in BIO-TEK EL X 800 brand device after calibration-control procedures with Elabscience brand commercial kits. Results were expressed as adipsin ng/ml, irisin pg/ml and osteopontin ng/ml. All data obtained were evaluated using IBM SPSS Statistics 23 programme.

Results: The study included 96 PCOS and 80 healthy control groups. Both groups were divided into two groups as obese (BMI>30) and non-obese (BMI<30) according to body mass index and 4 patient groups were obtained in total. In the PCOS group, adipsin value was found to be statistically significantly higher than the control group ($p=0.020$). The irisin value in the PCOS group was not statistically significantly different from the control group ($p>0.005$). The osteopontin value in the PCOS group was found to be statistically significantly lower than the control group ($p=0.000$). In PCOS non-obese group, adipsin, osteopontin values were not statistically significantly different from PCOS obese group ($p>0.005$). In PCOS non-obese group, irisin value was found to be statistically significantly lower than PCOS obese group ($p=0.000$). There was a statistically significant positive correlation between HOMA-IR and osteopontin and irisin measurements in PCOS group ($p<0.013$, $p<0.003$). There was no statistically significant correlation between TyG INDEX and adipsin, osteopontin and irisin measurements in PCOS group ($p>0.05$). There was a statistically significant positive correlation between adipsin and BMI measurements and a negative correlation between E2, HbA1c and fasting glucose measurements in PCOS group. There was a statistically significant positive correlation between irisin and weight, BMI, waist/hip ratio, HbA1C, insulin (fasting), HOMA-IR, CRP measurements and a negative correlation between HDL measurement in PCOS group. A statistically significant positive correlation was found between osteopontin and weight, BMI, waist/hip ratio, insulin (fasting), HOMA-IR measurements in PCOS group. There was no statistically significant difference between adipsin, osteopontin and irisin values between phenotypes in PCOS group. As a result of logistic regression analysis for PCOS developmental risk, age, BMI, FSH, LH/FSH, total cholesterol and osteopontin measurements had a statistically significant effect on the groups ($p<0.05$). As a result of the evaluation by ROC analysis, it was determined that osteopontin measurement

had a statistically significant effect on the groups. A decrease in osteopontin value below 2.323 ng / ml poses a risk of PCOS.

Conclusion: In our study, it was shown that adipon values were significantly associated with PCOS and this was related to BMI, while irisin was associated with anthropometric measurements and metabolic parameters. In the ROC analysis to determine the diagnostic value of osteopontin, it was found that a decrease in osteopontin value below 2.323 posed a risk of PCOS and was also shown to be associated with metabolic abnormalities in patients with PCOS. Calorimetric measurements of osteopontin levels may contribute to the early diagnosis, treatment and follow-up of PCOS and PCOS-related metabolic diseases. However, larger prospective studies are needed in this field.

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, insulin resistance, adipon, irisin, osteopontin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖN SÖZ	i
ÖZET	i
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	xi
TABLolar.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1 Polikistik Over Sendromu	4
2.1.1. Tanımı ve tarihçesi.....	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve prevalansı	5
2.1.3. Polikistik over sendromu tanı kriterleri.....	6
2.1.4. Polikistik over sendromu fenotipleri.....	9
2.1.5. Polikistik over sendromu klinik ve prezentasyon	9
2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Laboratuvar Bulguları.....	12
2.1.7. Polikistik Over Sendromunda Etiyopatogenez	13
2.1.8. Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları.....	21
2.1.9. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları	25
2.1.10.Polikistik Over Sendromunda Tedavi	27
2.2. Adipsin.....	35
2.3. İrisin.....	37
2.4.Osteopontin	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM	41
3.1 Çalışma Grubu	41
3.2 Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplama	42
3.3 İstatiksel Analiz.....	43
4.BULGULAR	45
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇ	69
KAYNAKLAR.....	71
EKLER.....	Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

5αR:5-alfa Redüktaz

A4:Androstenedion

AE-PCOS: Androgen Excess and PCOS Society

AF:Antral Folikül

APG: Açlık Plazma Glukozu

ARSM: American Society for Reproductive Medicine

BAG: Bozulmuş Açlık Glukoz

BGT: Bozulmuş Glukoz Tolerans

BPA: Bisfenol A

C3:Kompleman 3

CRP: C-Reaktif Protein

DHEA: Dehidroepiandrostenon

DHEA-S: Dehidroepiandrostenon Sülfat

DHT: Dihidrotestesteron

DM:Diyabetes Mellitus

E₂ : Estradiol

ESHRE: European Society of Human Reproduction and Embryology

FAI: Free Androgen İndex

FNDC-5: Fibronectin Type 3 Domain Containing Protein 5

FSH: Folikül Stimulan Hormon

GnRH: Gonadotropin-releasing Hormon

HA: Hiperandrojenizm

HbA1c:Hemoglobin A1c

HDL-C: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü

HOMA-IR: İnsülin Direncinin Homeostatik Modeli Değerlendirmesi

HRP:Horseradish Peroksidaz

HRQOL: Health-Related Quality of Life

ICSI: İntra-sitoplazmik Sperm Enjeksiyonu

IL-8: İnterleukin 8

IR: İnsülin Direnci

IRS-1 ve 2:İnsülin Reseptör Substratı -1 ve 2
IVF: İn vitro Fertilizasyon
KOK:Kombine Oral Kontraseprif
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL-C: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü
LH: Luteinizan Hormon
LOD: Laparoskopik Ovarian Drilling
MetS: Metabolik Sendrom
mFG: Modifiye Ferriman Gallwey
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
NHANES III: The Third National Health and Nutrition Examination Survey
NIDDM: İnsüline Bağımlı Olmayan Diyabetes Mellitus
NIH: National Institutes of Health
OA: Oligo-anovulasyon
OD: Ovulasyon Disfonksiyonu
OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi
OPN: Osteopontin
PAI: Plazminejen Aktivatör İnhibitör 1
PKO: Polikistik Over
PKOM: Polikistik Over Morfolojisi
PKOS: Polikistik Over Sendromu
RAAS: Renin–Angiotensin–Aldosteron System
SHGB: Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
T:Testesteron
T2 DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus
TA USG: Transabdomen Ultrasonografi
TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
TV USG: Transvajinal Ultrasonografi
TyG İndeks:Trigliserit Glukoz İndex
TZD: Tiazolidindion
UCP-1: Uncoupling Protein 1

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHR: Bel Kalça Çevresi Oranı



ŞEKİLLER

Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey puanlama sistemi	11
Şekil 2. Polikistik Over Morfolojisi Görüntüsü	12
Şekil 3. Hipotalomo-hipofizer aks	14
Şekil 4. Polikistik Over Sendromunda İnsülin Direnci(45)	16
Şekil 5. Polikistik Over Sendromunda Patofizyoloji(42)	20
Şekil 6. ROC Analizi PKOS Grubu Osteopontin	58



TABLÖLAR

Tablo 1. Polikistik over sendromu için tanı kriterleri(9)	8
Tablo 2. DSÖ'nün Obezite Sınıflaması(49)	22
Tablo 3. Polikistik Over Sendromunda Medikal Tedavi(85)	32
Tablo 4. PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	45
Tablo 5. PKOS ve Kontrol Grubunun USG Verilerinin Karşılaştırılması	47
Tablo 6. PKOS Obez olmayan/Obez ve Kontrol Obez olmayan /Obez Hasta Gruplarında Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	48
Tablo 7. PKOS Fenotipleri Arasında Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması	52
Tablo 8. Adipsin , Osteopontin ,İrisin ile PKOS ve Kontrol grubundaki HOMA-IR değeri arasındaki korelasyon ilişkisi	54
Tablo 9. Adipsin, Osteopontin, İrisin ile PKOS ve Kontrol grubundaki TyG İndex değeri arasındaki korelasyon ilişkisi	54
Tablo 10. Pkos Gelişim Riski İçin Logistik Regresyon Analizi.....	55
Tablo 11. Adipsin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı	55
Tablo 12. Osteopontin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı	56
Tablo 13. İrisin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı	57
Tablo 14. ROCAAnalizi.....	58

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin-metabolik bozukluğu temsil eden oldukça yaygın bir hastalıktır(1). Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı koymak için 3 kriterden 2'sinin varlığı gereklidir. Bunlar; 1)oligo ve/veya anovulasyon, 2) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi, 3) polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması)(2). PKOS'un gelişiminde çevresel ve genetik faktörlerin de rolü vardır. Kısmen adipoz doku disfonksiyonundan kaynaklanan PKOS'un ortak bir özelliği olan insülin direnci, normal glikoz seviyelerini koruyan ancak yumurtalık androjen üretimini olumsuz etkileyen telafi edici hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Anormal folikülogenez ve gonadotropin üretimi, özellikle luteinize edici hormon hipersekresyonu da PKOS gelişimine katkıda bulunur; bu anormallikler genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel etkenlerden de kaynaklanabilir. PKOS'un uzun vadeli komplikasyonları arasında infertilite, obstetrik komplikasyonlar, T2DM, kardiyovasküler hastalık ve duygudurum ve yeme bozuklukları yer alır. PKOS tedavisi her hastanın özel ihtiyaçlarına göre düzenlenmelidir; tedavinin hedefleri arasında hiperandrojenik semptomların iyileştirilmesi, ovulasyonun sağlanması, menstrüasyonun düzenlenmesi ve kardiyometabolik komplikasyonların önlenmesi yer alabilir (3).

Metabolik sendrom, bir bireyde metabolik risk faktörlerinin kümelenmesini tanımlar. Sendromun başlıca bileşenleri obezite veya merkezi obezite, yüksek kan basıncı, artmış trigliserit, artmış açlık kan şekeri, azalmış yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve artmış düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesteroldür. Genel popülasyonda metabolik sendrom T2DM riskini beş kat, KVVH riskini ise iki kat artırmaktadır. PKOS'lu kadınlar, dislipidemi, açlık plazma glukozunda artış ve hipertansiyonda artış gibi metabolik sendromun bireysel bileşenleri açısından artmış riske sahiptir(4).

Etkilenen kadınlarda, özellikle merkezi bölgede yağ dokusu miktarı artar. Yağ dokusu, metabolik ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinin yanı sıra enflamatuar yanıtta da önemli bir rol oynayan birçok sitokin (yani adipokin) salgılayan aktif bir endokrin organdır. PKOS'da yağ dokusu disfonksiyonu mevcuttur; bu durum salgılanan adipokinlerin ve inflammatuar mediatörlerin değişmesine neden olur. Ayrıca, adipokinlerin salgılanmasındaki bozukluk PKOS'un gelişimine ve hastalıktaki metabolik anormalliklere katkıda bulunur. Çok sayıda insan çalışması PKOS hastalarında sitokinlerin değiştiğine işaret etmektedir(5).

İrisin, yakın zamanda insanlarda ve farelerde tanımlanan, kahverengi yağ benzeri beyaz yağ gelişimi, enerji harcaması, kilo kaybı ve gelişmiş glukoz toleransı ile ilgili yeni bir miyokindir. İrisin ve insülin direnci arasındaki ilişki hala tam olarak aydınlatılamamıştır(6). Çoğu PKOS hastasının aşırı kilolu/obez ve insüline dirençli olma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, belirli adipogenez düzenleyici hormonların düzenlenmesindeki bozukluğun PKOS gelişiminde rol oynayabileceğini düşünülmüştür. Yapılan son çalışmalarda irisin metabolizmasının anormal düzenlenmesinin PKOS gelişiminde rol oynayabileceği varsayılmıştır(7).

Osteopontin (OPN), hücre makrofaj aktivasyonu, kemotaksis, vaskülarizasyon, inflamasyon, matris yeniden şekillenmesi ve apoptotik aktivitelerin inhibisyonunda dikkate değer bir rol oynayan çok fonksiyonlu hücre dışı matrisle ilişkili bir fosfoproteindir. Osteopontinin adipoz dokudaki inflamasyona makrofaj alımında önemli bir rol oynadığı ve kronik düşük dereceli inflamasyona katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Makrofaj infiltrasyonu ve inflamasyonla ilişkili olarak OPN'nin aterosklerotik süreç, insülin direnci ve malign hastalıkların patogenezinde de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Son zamanlarda sadece birkaç çalışma, artmış osteopontin seviyelerinin seçilmiş popülasyonlarda PKOS ile ilişkili olabileceğini göstermiştir(8).

Çalışmamızda serum adipsin, irisin ve osteopontin düzeylerinin polikistik over sendromu ve metabolik anormalliklerin arasındaki ilişkiyi incelemeyi hedefledik. Polikistik over sendromlu hastalar fenotiplerine ve vücut kitle indekslerine göre obez olan ve olmayan gruplara ayrıldı. Kontrol grup da obez olan ve olmayan olarak 2 gruba ayrıldı. Bu hastalardan alınan kan örneklerinde adipsin, irisin ve osteopontin düzeyleri

karşılaştırıldı. Çalışmamızın, yapılacak olan klinik değerlendirmelerin ve biyokimyasal testlerin sonuçlarının her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bulunması halinde hem adipsin, irisin ve osteopontinin metabolik anormallikler arasındaki ilişkinin açıklanmasında hem de adipsinin, irisinin ve osteopontinin polikistik over sendromunun etiyopatogenezindeki olası rolünü ve/veya polikistik over sendromunun tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanımı ve tarihçesi

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir ve kadınların %10-15'ini etkiler. Durum heterojendir ve kadınlar yaşam süreleri boyunca değişen üreme, endokrin ve/veya metabolik semptomlarla başvurabilirler (9).

Steven ve Levental polikistik over sendromunu ilk tanımlayan kişiler olarak bilinse de aslında polikistik over sendromunu 1721'de ilk tanımlayan İtalyan tıp bilimcisi Vallisneri'dir. PKOS hastalarının evli, infertil ve overlerinin beyaz bir yüzeye sahip,kabarık ve güvercin yumurtası gibi büyük olduğunu tariflemiştir. 1844'te Chereau ve Rokitansky polikistik over sendromunu 'dejeneratif karakterdeki overlerde hidrops folikülü ile bu overlerde fibröz ve sklerotik lezyonlar' olarak tanımlamıştır. Bulius ve Kretschma ilk kez hiperketozu tanımlamıştır. 1879 yılında Lawson Tait, yumurtalıkların semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomi yapılması gerektiğini ortaya koymuştur. 1902 yılında Von Kahlden bu yumurtalıkların patolojisi ve klinik etkileri üzerine bir derleme yayınladı. Over rezeksiyonu ile ilgili birçok eleştirel sesin çıkması nedeniyle, John A. McGlinn 1915'te over rezeksiyonuna başvurmak yerine yüzeydeki kistlerin delinmesini önerdi. 1935 yılında Stein ve Leventhal, adet düzensizliği, hirsutizm ve çok sayıda küçük folikülün bulunduğu volümü artmış overler gibi ortak özelliklere sahip 7 kadından oluşan bir grubu sunmuşlardır. Ayrıca over hacmi artmış kadınlarda adet görmemeyi tanımlayan ve over kama rezeksiyonu kullanılmasını öneren ilk kişilerdir. Bu cerrahi müdahaleden sonra 7 hastanın hepsinde düzenli adet döngüleri geri döndü ve 2'si hamile kaldı. Bilateral over kama rezeksiyonunun sonrasında kadınların neredeyse

%90'ında menstürasyon geri dönmüş ve %65'i gebe kalmıştır. Tıbbi tedavi mevcut hale geldikçe, cerrahi tedavi daha az kullanılır hale gelmiştir.

1958 yılında McArthur, Ingersoll ve Worchester bilateral kistik overleri olan kadınların idrarında artmış luteinizan (LH) ve 17-ketosteroid seviyesini tanımlayan ilk kişiler olmuştur(2). 1976'da Kahn ve ark. 1980 yılında Burghen ve ark. insülin direncini saptamış ve yapılan çalışmalarda polikistik over görünümü olan hastalarda gonadotropin ve androjen seviyelerinde anormallikler olduğunu ve LH ve FSH oranının LH lehine arttığını saptamış ve bu oran tanıda kullanılmaya başlanmıştır(10,11). 1990'ların başlarında Ulusal Sağlık Enstitüleri(NIH) tarafından düzenlenen PKOS konulu bir konferansta resmi tanı kriterleri önerilmiş ve daha sonra büyük ölçüde kullanılmıştır. Bu kriterlere göre PKOS, açıklanamayan hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmaktadır. Daha sonra yapılan birçok araştırmanın ışığında, tanımın değiştirilmesi gerekli görülmüştür(2). Hollanda'nın Rotterdam kentinde 2003 yılında düzenlenen bir konferans sırasında ESHRE/ARSM (European Society for Human Reproduction and Embriology /American Society for Reproductive Medicine) PKOS tanı kriterlerine ultrasonla ölçülen overin boyutunu ve morfolojisini dahil etti. Rotterdam Kriterleri'ne göre tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir (12).

2.1.2. Epidemiyoloji ve prevelansı

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen endokrin/metabolik bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Prevelansı, kısmen bozukluğu tanımlamak için kullanılan tanı kriterlerine bağlıdır, çünkü her kriter değişen sayıda PKOS fenotipi içerir.

Genel popülasyon: 2016 yılında Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 24 popülasyon çalışmasının meta-analizinde, seçilmemiş popülasyonlarda tanı kriterlerine göre PKOS oranları (ve %95 güven aralığı) şöyledir(13):

- Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) - % 6 (% 5 - 8, n = 18 çalışma)

- Rotterdam kriterleri -%10 (% 8 -13, n = 15 çalışma)

- Androjen Fazlalığı ve PKOS (AE-PCOS) Topluluğu kriterleri - % 10 (% 7 - 13, n = 10 çalışma)

Bu nedenle, PKOS prevalansı için en konservatif tahmin yaklaşık yüzde 6 olacaktır, ancak gerçek prevalans muhtemelen üreme çağındaki kadınların yüzde 10'una yakındır. Bununla birlikte, bu hastalık esas olarak kalıtsal olduğundan, bu prevalans muhtemelen yaştan bağımsız olarak tüm kadın nüfusunu kapsamaktadır(14).

Bir dizi durum PKOS prevalansında artış ile ilişkili görünmektedir. Bunlar(15);

- Obezite ve /veya inslin direnci
- Tip 1, tip 2 veya gestasyonel diyabetes mellitus
- Prematüre adrenarş öyküsü
- Birinci derece akrabada Polikistik Over Sendromu
- Belirli ırksal/etnik gruplar (örneğin, Meksika kökenli Amerikalılar, Avusturalya yerlileri)
- İlaç kullanımı(valporat)

2.1.3. Polikistik over sendromu tanı kriterleri

PKOS'u sınıflandırmaya yönelik ilk resmi girişim, Nisan 1990'da ABD Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü konferansında gerçekleştirilmiştir. NIH kriterlerine göre tanı konabilmesi için kriterlerin hepsinin bir arada olması gerekmektedir (16). NIH Tanı Kriterleri (1990);

1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

2-Kronik anovulasyon

İkinci tanım, Mayıs 2003'te Hollanda'nın Rotterdam kentinde bir araya gelen 27 PKOS uzmanının ortak görüşüne dayanmaktadır. Rotterdam kriterine göre 3 kriterden en az 2'sinin varlığı gereklidir (16). Rotterdam ESHRE/ASRM Tanı Kriterleri (2003);

1- Oligo ve/veya anovulasyon

2- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi

3- Polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm³'ün üzerinde olması)

2009'da Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) tarafından tanı kriterleri revize edilmiştir. AE-PCOS kriterlerine göre tanı konabilmesi için kriterlerin hepsinin bir arada olması gerekmektedir. AE-PCOS Tanı Kriterleri(2009)(17);

1-Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm

2-Oligo/anovulasyon ve/veya polikistik over morfolojisi

Tüm tanı ölçütlerinde kronik anovulasyona, klinik ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması gerekir.

2012 yılında yapılan 'NIH Evidence-Based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome' çalıştayında, Rotterdam 2003 tanı kriterleri PKOS'un tanısı için kullanılmıştır. Bu kriterler aynı zamanda PKOS fenotipinin de önemini vurgulamış ve fenotipin reproduktif ve metabolik komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi gerektiğini belirtmiştir. 2018 yılında yayınlanan 'International Evidence-Based Guideline for Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome' klavuzu ise Rotterdam tanı kriterlerinin PKOS'un değerlendirilmesi için kullanılmasını önermiştir(18).

Tablo 1. Polikistik over sendromu için tanı kriterleri(9)

	NIH 1990	ESHRE/ASRM ROTTERDAM 2003	AE-PCOS 2006	NIH 2012 Konsensus
Tanı Kriterleri	1)HA 2) OD *Kriterlerin tümünü sağlaması gerekli	1) HA 2) OD 3) PKOM *3 Kriterden en az 2 kriterin sağlanması gerekli	1) HA 2)OD ve/veya PKOM *Klinik ve /veyabiyokimyasal hiperandrojenizm bulgularına ek olarak bir kriterin sağlanması gerekli	1)HA 2) OD 3)PKOM *3 Kriterden en az 2 kriterin sağlanması gerekli *Fenotiplerin tanımlanması A:HA+OD+PKOM B:HA+OD C:HA+PKOM D:OD+PKOM

Dışlama kriterleri:Klasik olmayan Konjenital Adrenal Hiperplazi,Cushing Sendromu,Androjen Salgılayan Tümörler,Hiperprolaktinoma,Trioid Hastalıkları,İlaçla İndüklenmiş Androjen fazlalığı,Anovulasyonun diğer nedenleri

NIH:National Institute of Health, **ESHRE/ASRM** :European Society for Human Reproduction and Embriology/American Society for Human Reproduction and Embriology, **AE-PCOS:**Androgen Excess&PCOS Society

HA:hiperandrojenizm **OA:**oligo-anovulasyon **PKOM:**polikistik over morfolojisi

Günümüzde PKOS için kullanılan üç tanı kriteri vardır. Bu tanı kriterlerin tanı şemalarında küçük farklılıklar olsa da, genel olarak aynı özellikleri kullanmaktadırlar. 2012 yılında, Ulusal Sağlık Konsensus Konferansı Paneli, 2003 Rotterdam

kriterlerinin kullanılmasını, ancak tanımlanan spesifik PKOS fenotiplerinin belirtilmesini tavsiye etmiştir(19). PKOS'un 4 fenotipi tanımlanmıştır.

2.1.4. Polikistik over sendromu fenotipleri

- Fenotip A: Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm+oligoanovulasyon+polikistik over morfolojisi (Klasik PKOS)
- Fenotip B: Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm+oligo-anovulasyon(Klasik PKOS)
- Fenotip C: Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm+polikistik over morfolojisi(Ovulatuvar PKOS)
- Fenotip D: Oligo-anovulasyon+polikistik over morfolojisi(Hiperandrojenik olmayan PKOS)

NIH kriterleri sadece A ve B fenotiplerini, AE-PCOS Society kriterleri A, B, C fenotiplerini ve Rotterdam Kriterleri dört fenotip de içermektedir(18).

2.1.5. Polikistik over sendromu klinik ve prezentasyon

PKOS tipik olarak ilk kez erken üreme yıllarında tanımlanır. Klinik ifade değişkenlik göstermekle birlikte genellikle oligo veya anovülasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) ve polikistik overlerin varlığını içerir. Sendromun etiyolojisi belirsizliğini korumaktadır ve fenotip ifadesindeki değişkenlik, bu heterojen durumla ilgili klinik bakımı ve araştırmayı zorlaştırmaya devam etmektedir(20).

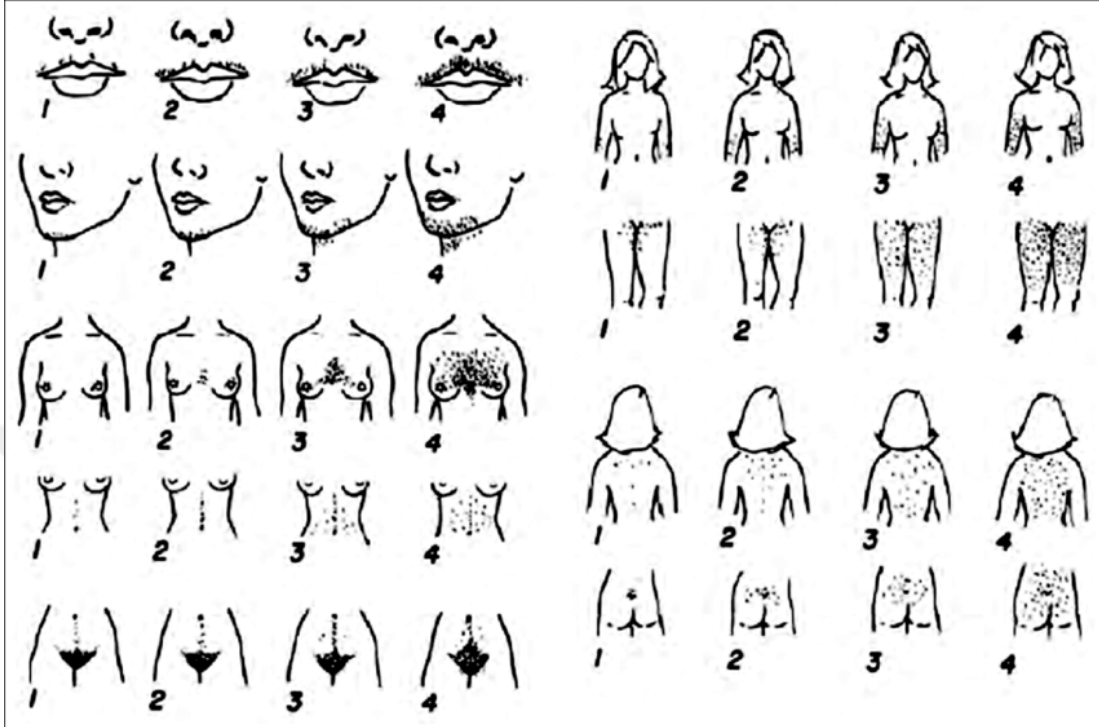
2.1.5.1. Menstrual düzensizlik ve ovulatuvar disfonksiyon

Düzensiz adetler ve anovulatuvar döngüler, hipotalamik-hipofiz-yumurtalık ekseninin normal olgunlaşmasının erken aşamalarında görülebilir. Menarştan sonraki ilk yılda, adet döngülerinin yaklaşık %85'i anovulatuvar olup, bu oran menarştan altı yıl sonra %25'e düşmektedir(21). Adet döngüleri düzensiz olduğunda veya hiç olmadığında, oligomenoresi olan kadınların yaklaşık %85-90'ında ve amenoresi olan kadınların %30-40'ında PKOS tanısı düşünülmelidir. Ovulatuvar disfonksiyon menarş sonrası 1 yıldan sonra değerlendirilir; bu süreden önce düzensiz döngüler normal pubertal geçişin bir parçasıdır. Ovulatuvar disfonksiyon klinik olarak, menarş sonrası 1 ila 3 yıl arasındaki kadınlarda 21 günden kısa veya 45 günden uzun ve menarş sonrası 3 yıldan perimenopoza kadar olan kadınlarda 21 günden az veya 35 günden fazla olarak tanımlanan düzensiz adet döngüleri ile tanımlanır. Bununla birlikte, düzenli döngülerde bile ovulatuvar disfonksiyon olması mümkündür. Luteal faz biyokimyasal serum progesteron seviyeleri ovulasyonu değerlendirmek için kullanılabilir(22).

2.1.5.2. Klinik hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda terminal kılların erkek paterninde bulunması olarak tanımlanır(23). PKOS'lu kadınların % 70'inde görülmektedir(24). Ferriman ve Gallwey, 11 farklı vücut bölgesinde (üst dudak, çene, göğüs, üst ve alt sırt, üst ve alt karın, kol, ön kol, uyluk ve alt bacak) kıllanma varlığını 0 (terminal kılların yokluğu) ile 4 (yoğun terminal kıllanma) arasında puanlayan bu öznel değerlendirmeyi tanımlamıştır. Sadece beş vücut bölgesini (üst dudak, çene, göğüs, karın ve uyluk) puanlayan veya değerlendirmeye favori bölgesi, alt çene, üst boyun ve perineal bölgeyi dahil eden başka yöntemler de önerilmiştir. Hatch ve arkadaşları, Ferriman ve Gallwey tarafından orijinal olarak değerlendirilen 11 vücut bölgesinden 9'unu skorlayan, daha az androjensitif olan alt bacak ve alt kol bölgelerini hariç tutan bir yöntem önermiştir(25). Modifiye Ferriman-Gallwey puanlama sistemi (mFG) şu anda hirsutizmin klinik değerlendirmesi için 'altın' standart olarak kabul edilmektedir. Değerlendirme kalitesini artırmak için, hastalara en az 3 ay boyunca elektroliz veya lazer kullanmaktan, 4 hafta boyunca epilasyon veya ağda yapmaktan kaçınmaları

tavsiye edilmeli ve değerlendirmeden en az 5 gün önce tıraş olmamaları konusunda uyarılmalıdır(19). mFG skoru ≥ 8 olması hirsutizm olarak kabul edilmektedir.



Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey puanlama sistemi

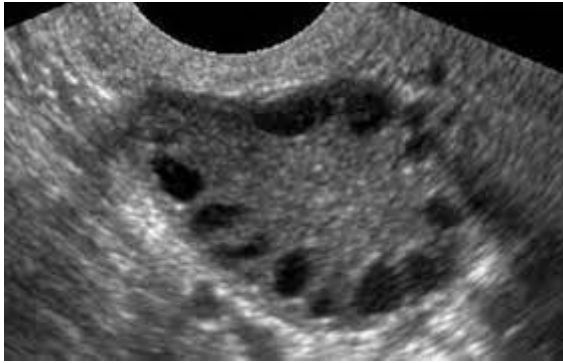
2.5.1.3. Biyokimyasal hiperandrojenizm

PKOS hastalarının yaklaşık %60-80'inde dolaşımdaki androjen seviyelerinde artış gözlenmektedir(26). Androjenler steroid hormon ailesinin bir parçasıdır ve kadın üreme endokrin sisteminin temel hormonlarıdır. Androjenler testosteron (T), dihidrotestosteron (DHT), androstenedion (A4), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve dehidroepiandrosteron sülfatı (DHEAS) içerir. A4, DHEA ve DHEAS, DHT ve T'nin öncüleridir. Yalnızca T ve DHT androjen reseptörü ile doğrudan etkileşime girebilir. Overler ve adrenal bezler kadınlarda androjenlerin iki ana kaynağıdır ve steroidojenik enzimler androjen sentezini düzenler(27). Hiperandrojenizmde total ve serbest testosteron, androstenedion, SHBG ve DEHAS ölçümü kullanılabilir. PKOS'ta DEHAS ve androstenedionun klinik açıdan değeri olmamakla birlikte total ve serbest testosteron, SHBG klinik olarak çok daha önemlidir(28). Serum DHEA veya DHEAS

ölçümünün önemi, hirsut veya virilize bir hastada yüksek bir değerin, hastada adrenal hiperandrojenizm olduğunu kuvvetle düşündürür; oysa adrenal veya over hiperandrojenizmi olan hastalarda serum testosteron değerleri yüksektir. Örnek olarak, kadınlarda hirsutizm ve virilizasyonun en yaygın nedenleri olan idiyopatik hirsutizm veya polikistik over sendromu olan kadınların serum DHEA ve DHEAS konsantrasyonları normaldir veya çok az yükselmiştir. Genç bir kadında 500 mcg/dL'nin (13,6 mikromol/L) üzerinde bir serum DHEAS konsantrasyonu adrenal tümör varlığını kuvvetle düşündürür(29).

2.5.1.4. Polikistik over morfolojisi

ASRM/ESHRE konsensüs toplantısında, polikistik over (PKO) morfolojisinin tanımını da içeren yeniden tanımlanmış bir PKOS tanımı üzerinde anlaşmaya varılmıştır. Mevcut literatüre göre, PKO'yu tanımlamak için çapı 2-9 mm olan 12 veya daha fazla folikül ve /veya artmış yumurtalık hacmi ($>10 \text{ cm}^3$) kullanılmaktadır (30). Polikistik over morfolojisi sağlıklı kadınlarda %20-30'unda görülebilmektedir(31). Ovulatuvar disfonksiyon veya hiperandrojenizm olmaksızın PKO'su olan bir kadın ('asemptomatik' PKO) PKOS'lu olarak değerlendirilmemelidir(32).



Şekil 2. Polikistik Over Morfolojisi Görüntüsü

2.1.6. Polikistik Over Sendromunda Laboratuvar Bulguları

Polikistik over sendromunun endokrin profili, serum veya idrar androjenlerinde hafif yükselmeler ve baskılanmış folikül uyarıcı hormon (FSH) ile normal ila yüksek

serum luteinize edici hormonu (LH) yansıtır ve bundan dolayı LH/FSH oranının artmasına neden olur. Son çalışmalar, PKOS'lu hastaların üçte birinde serum prolaktin konsantrasyonlarının yüksek olduğunu bildirmiştir. Hiperprolaktinemi yüksek östrojen ve/veya androjen düzeylerine bağlı olabilir(33).

2.1.7. Polikistik Over Sendromunda Etyopatogenez

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda en sık görülen, heterojen ve multifaktöriyel endokrin bozukluktur(34). En yaygın endokrinopatilerden biri olmasına rağmen , PKOS'un etyopatogenezi net bir şekilde aydınlatılamamıştır(35).

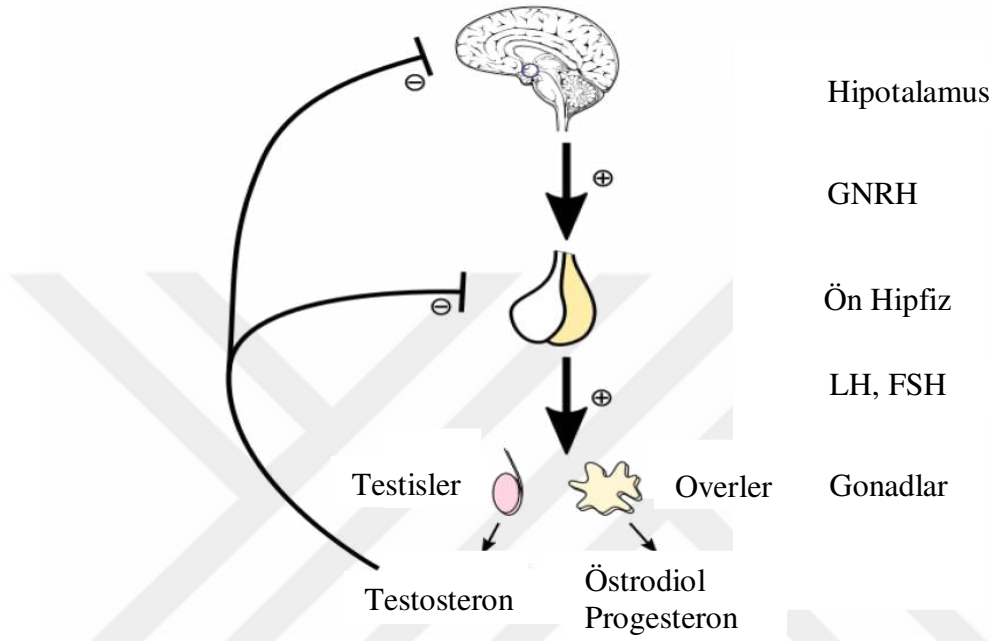
PKOS'un patogenezi için çeşitli teoriler öne sürülmüştür:

- 1)Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2)Steroidogenez ve androjen sentez defektleri
- 3)İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 4)Genetik faktörler
- 5)Çevresel etkenler

2.1.7.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

PKOS'lu kadınlarda gözlenen en yaygın nöroendokrin anormallik GnRH puls frekansındaki değişikliktir. Düzenli, ovulatuar adet döngülerinde görülen döngüsel değişimin aksine, PKOS'lu kadınlarda GnRH puls frekansı yaklaşık 1 puls/saattir. Bu hızlı GnRH puls frekansı hipofiz LH salgısını FSH salgısına tercih eder, bu da yüksek LH seviyelerine ve LH/FSH oranlarına neden olur. Yüksek LH konsantrasyonları daha sonra yumurtalık teka hücrelerini androjen üretmeleri için uyarırken, "göreceli" FSH eksikliği granüloza hücrelerinde androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunu, foliküler gelişimi/olgunlaşmayı ve luteal progesteron salınımını bozarak hem sürekli hiperandrojenizme hem de ovulatuar disfonksiyonuna yol açar(36). Ayrıca, daha yeni bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda GnRH puls jeneratörünün östradiol ve progesteron tarafından baskılanmaya karşı duyarsız olduğunu gösteren kanıtlar göstermiştir. Bu veriler birlikte ele alındığında, PKOS'da artmış plazma LH ve GnRH/LH pulsatil

salgısının sadece anovülasyona bağlı düşük progesteron seviyelerinin bir sonucu olmadığını, hipotalamik GnRH puls jeneratörünün östrojen/progesteron inhibisyonuna karşı altta yatan bir duyarsızlığını yansıttığını göstermektedir(35).



Şekil 3.Hipotalomo-hipofizer aks

2.7.1.2. Steroidogenez ve androjen sentez defektleri

Polikistik over sendromun karakteristik hormonal özellikleri anormal gonadotropin salgılatıcı hormon salgılanmasını içerir. Bu da LH seviyelerini artırarak overdeki teka hücrelerinin daha fazla androjen üretmesi için uyarılmasına neden olur. PKOS'lu kadınların yaklaşık %30'unda görülen adrenal hiperaktivite de androjen üretiminin ve dolaşımının artmasına katkıda bulunur. Sonuç olarak, normal folikülogenez süreci değişir, foliküler gelişim durur ve anovülasyona yol açar. Kronik anovülasyon, androjen ve östrojen seviyelerinin yükselmeye devam etmesiyle sonuçlanır (androjenlerin yağ dokusunda östrona periferik dönüşümü nedeniyle). Yüksek androjen seviyeleri SHBG salgılanmasını da azaltır ve SHBG'nin azalması dolaşımdaki androjen ve östradiol seviyelerinde daha fazla artışa neden olur. Artan

estradiol seviyeleri, gonadotropin salgılatıcı hormon pulsatilitesinin artmasını uyarabilir ve yüksek LH seviyelerine ve anovülasyona neden olabilir. Bu süreç, LH'nin folikül uyarıcı hormona (FSH) oranının arttığı anormal foliküler gelişim, atrezi ve anovülasyonun fizyolojik bir durumunu gösterir. Buna ek olarak, PKOS'lu kadınların çoğunda insülin direncinin varlığı da androjen üretiminin artmasına katkıda bulunabilir. PKOS'lu kadınların insülin benzeri büyüme faktörü seviyelerinde bir artış vardır ve bu da LH ile birlikte yumurtalık teka hücrelerini uyararak androjen seviyelerinde artışa neden olur(37).

2.1.7.3. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

Glikoz intoleransı ve hiperandrojenizm arasındaki ilişki ilk kez Achard & Thiers (1921) tarafından tanımlanmış ve 'sakallı kadınların diyabeti' olarak adlandırılmıştır. Artmış insülin direnci ve PKOS arasındaki ilişki artık iyi bilinmektedir. İnsülin direnci, belirli bir insülin miktarına karşı glikoz yanıtının azalması olarak tanımlanır. İnsülin direnci durumuna katkıda bulunan çeşitli mekanizmalar vardır: periferik hedef doku direnci, azalmış hepatik klirens veya artmış pankreas duyarlılığıdır. Birçok grup PKOS'da insülin direncinin patogenezi tanımlamak için insülin sinyal mekanizmalarına odaklanmıştır. İnsülin etkisine bir protein tirozin kinaz reseptörü aracılık eder. Tirozin otofosforilasyonu insülin reseptörünün tirozin kinaz aktivitesini artırırken, serin fosforilasyonu ise inhibe eder. Tirozin fosforile insülin reseptörü, IRS-1 ve IRS-2 (insülin reseptör substratı-1 ve -2) gibi hücre içi substratları fosforile ederek sinyal iletimini ve insülinin pleiotropik etkilerini başlatır(38). Serin fosforilasyonunun ayrıca hem adrenal hem de over steroidojenik dokusunda bulunan androjen biyosentezinin anahtar düzenleyici enzimi P450c17'nin aktivitesini modüle ettiği görülmektedir. Böylece, serin fosforilasyonunun enzim aktivitesini ve androjen sentezini arttırdığı gösterilmiştir(39). Bu nedenle tek bir enzim defekti - serin fosforilasyonu - PKOS'lu kadınların bir alt grubunda hem insülin direncine hem de hiperandrojenizme neden olur(38).

İnsülin, over stromasındaki teka hücrelerinde bulunan insülin reseptörleri ile androjen sentezini artırır(40). Bundan dolayı hiperinsülinemi ovaryen androjen sentezini arttırarak hiperandrojenizme neden olur(41). Ayrıca hiperinsülinemi, LH

2.1.7.3.1. Açlık insülin ve açlık glukoz/açlık insülin oranı

Açlık serum insülin konsantrasyonunun elde edilmesi kolaydır ve hesaplama gerektirmez; PKOS'lu öglisemik beyaz kadınlarda 20-30 mU/mL'den yüksek değerler insülin direncine işaret eder. Açlık glukoz/insülin oranı, PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılığının bir endeksi olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır; 4,5'ten düşük bir oran, insülin direnci için makul bir duyarlılığa ve özelliğe sahiptir(45). Açlık glukoz/insülin oranı insülin rezistansı ile ters ilişkidir(46).

2.1.7.3.2. HOMA-IR

İnsülin direncinin homeostatik model değerlendirmesi (HOMA-IR), daha büyük epidemiyolojik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan bir başka insülin duyarlılığı ölçütüdür. HOMA-IR, açlık glukoz (mg/dL) ve insülin (mU/mL) konsantrasyonlarının çarpımının bir sabite bölünmesiyle hesaplanır: $[\text{glukoz (mg/dL)}][\text{insülin (mU/mL)}]/405$ veya $[\text{glukoz (mmol/L)}][\text{insülin (mU/mL)}]/22.5$. HOMA-IR değeri, klemp çalışmalarından elde edilen sonuçlarla nispeten iyi korelasyon gösterir ve açlık insülin konsantrasyonu ve glukoz/insülin oranının aksine, açlık hiperglisemisini telafi eder; 3.2-3.9'dan yüksek değerler genellikle insülin direncine işaret eder(45).

2.1.7.3.3. OGTT

Standart oral glukoz tolerans testi (OGTT), bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus tanısı için kullanılan yöntemlerin temel dayanağıdır ve endike olduğunda insülin duyarlılığını değerlendirmek için de kullanılabilir. Teknikler farklılık gösterse de, hepsi 75 g veya 100 g oral glukoz yüklemesinden sonra 2 ila 4 saat boyunca aralıklarla plazma glukozu ve insülin ölçümlerini içerir. PKOS'lu tüm kadınlar için başlangıçta 2 saatlik OGTT yapılması önerilmektedir, çünkü %35'e varan oranda bozulmuş glukoz toleransı ve %10'a varan oranda diabetes mellitus görülmektedir(45).

- APG <100 mg/dl ve OGTT sonrası 2.saat bakılan plazma glukozu < 140 mg/dl normal
- APG < 100 mg/dl ve 2.saat plazma glukozu 140-199 mg/dl izole Bozulmuş glukoz tolerans (BGT)

- APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukoza < 140 mg/dl bozulmuş açlık glukoza (BAG)

- APG 100-125 mg/dl ve 2.saat plazma glukoza 140-199 mg/dl olması BGT ve BAG'ın birlikte olması

- APG ≥ 126 mg/dl ve 2.saat plazma glukozunun ≥ 200 mg/dl olarak ise diabetes mellitus olarak yorumlanır

2.1.7.4. Genetik faktörler

Hiperandrojenizm, anovülasyon ve polikistik overlerin ailesel kümelenmesi, altta yatan genetik bir temel veya neden olduğunu düşündürmektedir. X'e bağılı kalıtsal bir PKOS formuna sahip en az bir grup hasta, geniş ölçüde değişen bir fenotip ile de olsa tanımlanmıştır. Geniş ailelerde yapılan çalışmalar, erkek fenotipi olarak erken kelleşme ile otozomal dominant kalıtım olduğunu öne sürmüştür. PKOS'lu kadınların kardeşleri ve ebeveynleri üzerinde yapılan diğer çalışmalarda, kadınlarda hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi, PKOS ve erkeklerde erken saç dökülmesi prevalansının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. PKOS'lu kadınların kız kardeşlerinin yaklaşık %50'sinde toplam veya biyoyararlanılabilir testosteron konsantrasyonları yüksektir ve annelerinin yaklaşık %35'i de etkilenmektedir. PKOS'lu kadınların birinci derece akrabalarında, kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına zemin hazırlayabilecek dislipidemi gibi diğer metabolik anormallikler de görülür. Bu gözlemler ayrıca genetik bir yatkınlık veya duyarlılığa işaret etmektedir.

Anlaşılır bir şekilde, anovülasyona ve polikistik overlere yatkınlıkla ilişkili genleri tanımlama çabaları insülin reseptörü ve substratlarıyla ilgili genlere ve P450 yan zincir bölünmesi (CYP11) ve P450c17 (CYP17) enzimlerini kodlayan genlere odaklanmıştır. Bununla birlikte, PKOS'un çok sayıda genomik varyantın etkileşimini ve çevresel faktörlerin etkisini içeren poligenik bir bozukluk olması muhtemel görünmektedir. Aday genler, sendromda etkilenen metabolik ve üreme yollarından herhangi birine katılan uzun bir molekül listesini içerir ve PKOS'un spesifik bir endokrin bozukluk

olmadığını, ancak çok çeşitli nedenlere bağlı kronik anovülasyonun bir sonucu olduğunu bir kez daha vurgular(45).

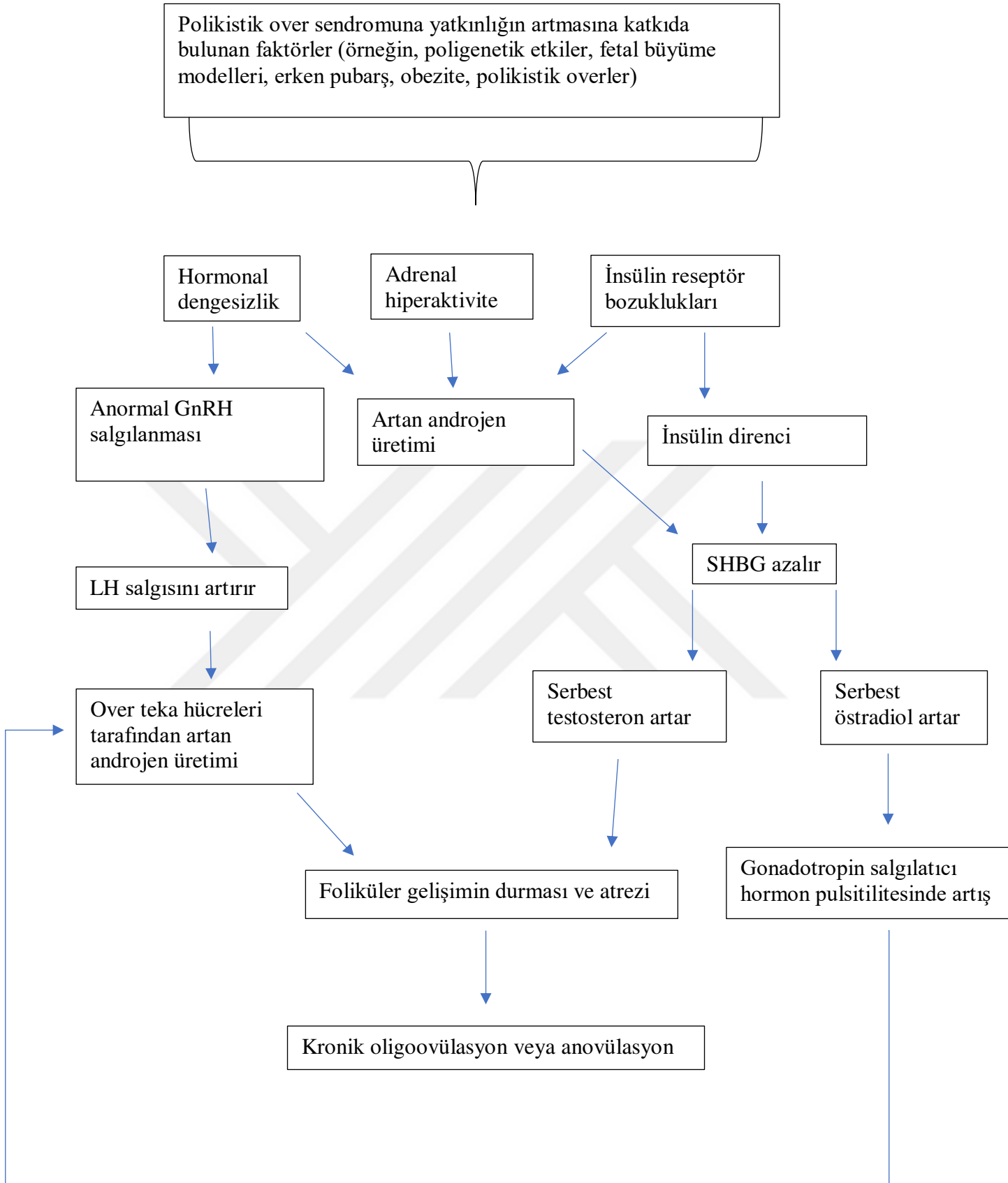
İkiz aile çalışmaları bu tür araştırmalar için yaygın olarak kullanılmaktadır. Dizigotik ikizler, sıradan kardeşler gibi, ortalama olarak ayrışan genlerinin %50'sini paylaşırlarken, monozigotik ikizler tüm genlerini paylaşır. Dizigotik ikizleri ve kardeşlerle karşılaştırıldığında Monozigotik ikizlerinde PKOS için daha yüksek bir ilişki genetik etkilere işaret etmektedir. İkiz verileri, genetik ve çevresel faktörlerin fenotipik varyasyon üzerindeki etkisini ayırt etmeyi sağlar(47).

2.1.7.5. Çevresel etkenler

Yaşam tarzı PKOS'un fenotipik ifadesini derinden etkiler. Kilo alımı, artmış total ve abdominal obezitenin yanı sıra en şiddetli PKOS fenotipine sahip kadınlarda insülin direnci, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm PKOS'un metabolik ve üreme anormalliklerini kötüleştirir. PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı, dolaşımdaki androjen ve insülin seviyelerini düşürürken, hirsutizm, menstrüel ve ovulatuvar disfonksiyonun yanı sıra dislipidemiye de iyileştirir. Tek başına sedanter bir yaşam tarzı da PKOS'da metabolik disfonksiyona katkıda bulunur, çünkü kilo kaybı olmadan orta yoğunlukta egzersiz insülin direncini iyileştirir ve vücut yağ dokusunu azaltır.

Çevresel endokrin bozucu kimyasallar da yumurtalık ve metabolizma fonksiyonlarını bozarak PKOS benzeri anormalliklere neden olabilir. Yaygın olarak kullanılan östrojenik bir endüstriyel plastikleştirici olan Bisfenol A (BPA), çoğu bireyde tespit edilebilen bu tür endokrin bozucu kimyasallardan biridir.

Kemirgen çalışmaları, BPA'nın in vitro 124 yumurtalık androjen üretimini artırdığını ve in vivo insülin direncini indüklediğini göstermektedir. BPA, androjen fazlalığından kaynaklanan azalmış hepatik klirens nedeniyle PKOS'lu kadınlarda yüksek düzeyde birikir, bu da duyarlı kadınlarda BPA birikiminin PKOS fenotipinin şiddetini abartabileceği endişesini doğurmuştur(48).



Şekil 5. Polikistik Over Sendromunda Patofizyoloji(42)

2.1.8. Polikistik Over Sendromunun Kısa Dönem Komplikasyonları

2.1.8.1. İnsülin direnci, hiperinsülinemi,bozulmuş glukoz toleransı

İnsülin direnci (IR), obezite derecesine bağlı olarak genel nüfusun %10 ila %25'ini etkilemektedir. Buna karşılık, polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların %4 ila %6'sını, görünüşe göre ırk veya etnik kökene bakılmaksızın etkilemektedir ve bu kadınların çoğu da IR'den muzdariptir(49).

PKOS'da insülinin etkisine karşı "direnç" genellikle bu hormonun normal insülin bağlanması varlığında adipositlerde glikoz taşınması ve antilipoliz üzerindeki bozulmuş etkisini ifade eder(50,51). Buna karşılık, IR, PKOS'da telafi edici bir hiperinsülinemiye yol açar ve aşırı insülin, geleneksel olarak daha az duyarlı olan diğer dokularda abartılı bir etkiye neden olur. Bu etkiler arasında yumurtalık tekası tarafından androjen salgılanması; akantozis nigrikans ile sonuçlanan derinin bazal hücrelerinin aşırı büyümesi; artmış vasküler ve endotelial reaktivite; ve anormal hepatik ve periferik lipid metabolizması yer alır. Örneğin, yüksek insülin seviyelerinin yumurtalıktan LH ile uyarılan androjen salgısını doğrudan artırdığı görülmektedir(41,52)

PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransının başlangıcının normal popülasyona kıyasla daha erken yaşlarda (yani yaklaşık olarak yaşamın üçüncü ila dördüncü on yılında) ortaya çıktığı bildirilmiştir(53).

2.1.8.2. Obezite

Obezite, farklı etnik gruplardaki PKOS'lu kadınların ortak bir özelliğidir ve tüm PKOS popülasyonunun yaklaşık yarısını etkilemektedir(53). Obezite PKOS için bir tanı kriteri olmamasına rağmen, hem obez hem de obez olmayan PKOS hastaları, PKOS olmayan kadınlara göre daha fazla visceral yağ dokusuna sahiptir ve visceral yağ dokusu, obezitenin PKOS'ta önemli bir rol oynadığını düşündüren total androjen

seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir. PKOS'lu hastalar bel–kalça oranının yüksek olduğu abdominal obeziteye sahiptirler(54). Abdominal obezite göreceli bir hiperandrojenizm durumudur. Androjenlerin abdominal yağ birikimini indüklediği ve artmış lipid birikimi ve insülin direnci dahil olmak üzere yağ dokusu işlev bozukluğuna neden olabileceği gösterilmiştir(55).

Tablo 2.DSÖ'nün Obezite Sınıflaması(49)

SINIFLANDIRMA	BMI (Kg/ m ²)
Düşük kilolu	<18.5
Normal	18.5-24.99
Pre-obez (kilolu)	25-29.99
Obez-sınıf 1	30-34.99
Obez-sınıf 2	35-39.99
Obez –sınıf 3	≥40

Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda over hacmi ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında pozitif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu bildirilmiştir. Obez PKOS hastalarında kilo kaybı dolaşımdaki androjenleri azaltır ve SHBG'yi yükseltir, insülin duyarlılığını artırır ve adet döngüsünü ve doğurganlık oranlarını düzenli olarak iyileştirir. Klinik olarak, kilo kaybı obez anovulatuvar hastalarda ovulasyonu yeniden sağlayabilir veya ovulasyon indüksiyonuna verdikleri yanıtı iyileştirebilir. Kilo kaybı sırasında sistematik olarak kontrol edilen yumurtalık morfolojisi hakkında hiçbir veri mevcut değildir(56).

2.1.8.3. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnci, obezite, aterojenik dislipidemi ve hipertansiyon dahil olmak üzere bilinen birçok kardiyovasküler risk faktörünün birlikte ortaya çıkmasını ifade eder. Bu koşullar birbiriyle ilişkilidir ve altta yatan araçları, mekanizmaları ve yolları paylaşırlar. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diyabet geliştirme riski yüksek olan ortak patofizyolojiye sahip bir hasta alt grubunu tanımlamaktadır(57). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması (NHANES III) verileri, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Uzman Paneli Üçüncü Raporu (ATP III), aşağıdaki anormalliklerden üçü mevcut olduğunda metabolik sendromun var olduğunu tanımlamıştır:

- bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
- serum trigliserit düzeyinin ≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L);
- HDL'nin erkeklerde < 40 mg/dL (1.04 mmol/L) ve kadınlarda < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) olması
- kan basıncının $\geq 130/85$ mm Hg olması
- serum glukoz düzeyinin ≥ 100 mg/dL (6.1 mmol/L) olması (58).

Çeşitli çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom prevalansının arttığı gözlemlenmiştir(45). PKOS'lu adölesanların tahmini %30'u metabolik sendrom ve buna bağlı olumsuz sağlık sonuçları geliştirme riski altındadır. Son kanıtlar, klasik olmayan PKOS fenotipine sahip kadınlarda metabolik ve kardiyovasküler riskin daha düşük olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, araştırma bulguları obezitenin daha hafif PKOS fenotipine sahip kadınlarda metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlar geliştirmeye yatkınlığını arttırdığını düşündürmektedir(59).

2.1.8.4. İnfertilite

Anovulasyon, infertilite kliniklerine başvuran çiftlerin yaklaşık üçte birinde infertilite nedenidir ve polikistik over sendromu bu vakaların %90'ını oluşturur(60). PKOS'lu kadınlar arasında menstrüel ve üreme sorunlarındaki farklılıklar, hormonal

disfonksiyona katkıda bulunan ek faktörlere, özellikle de santral abdominal obezitenin varlığına veya yokluğuna bağlı olabilir. Santral abdominal obezite, seks hormonu dengesizliği ve metabolik işlev bozukluğu, özellikle de insülin direnci ve hiperinsülinizm ile ilişkilidir. Santral abdominal obezitesi olan kadınların SHBG konsantrasyonları, periferik obezitesi olan yaş ve kilo uyumlu kadınlara kıyasla daha düşüktür. Düşük SHBG seviyeleri, hedef hücrelere (yumurtalıktaki teka hücreleri) iletilecek serbest androjen miktarının artmasına neden olur(61). Buna ek olarak, insülin direnci ve hiperinsülinemi ovaryan teka hücre sisteminde aşırı androjen üretimine katkıda bulunabilir(62). Bu koşullar folikül gelişimini ve olgunlaşmasını engelleyerek anovulasyonu daha da teşvik eder. Bununla birlikte, çalışmalar obez olan PKOS'lu kadınlarda %5 kadar az bir kilo kaybının dolaşımdaki androjenlerin azalmasına ve menslerinin yeniden başlamasına neden olabileceğini göstermiştir. PKOS ve infertilitesi olan kadınlar, başarılı bir şekilde gebelik elde etmek için genellikle yardımcı üreme teknolojilerine ihtiyaç duyarlar. Önemli olarak, yaşam tarzı değişiklikleri, özellikle de obez ve infertilite yaşayan PKOS'lu kadınlarda kilo kaybı, gebelik elde etme açısından daha iyi sonuçlarla ilişkilendirilmiştir(59).

2.1.8.5. Dislipidemi

PKOS'da dislipidemi sıklıkla ortaya çıkar ve obez bireylerde düşük yoğunluklu lipo proteinlerin (LDL'ler), çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin ve trigliseritlerin plazma seviyelerinin yükselmesi ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerin (HDL) konsantrasyonunun azalması ile karakterize edilir(44). Bu durum insülin rezistansı ve hiperandrojenizm de çevresel (diyet ve fiziksel egzersiz) ve genetik faktörlerin kombinasyonu ile alakalıdır(63).

2.1.8.6. Depresyon ve Duygu Durum Bozuklukları

Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (HRQOL) sağlığın fiziksel, psikolojik ve sosyal yönlerini kapsayan çok boyutlu bir kavramdır ve değerlendirilmesi bir hastalığın veya tedavinin etkilerinin ölçülmesini sağlar. PKOS ile tipik olarak ilişkilendirilen semptomlar arasında menstrüel disfonksiyon, infertilite, fiziksel görünümde değişiklikler (aşırı tüylenme, obezite ve akne) ve olası diyabet ve kardiyovasküler

hastalık riskinde artış yer almaktadır ve bunların tümü de HRQOL üzerinde olumsuz etkilere sahip olabilir. Önceki çalışmalar, bu klinik özelliklerin benlik saygısı kaybı, duygusal stres ve zayıf beden imajı ile yansıtılan psikolojik morbiditeye neden olduğu ve bunun da depresif semptomlar yaşama olasılığının artmasına ve HRQOL'nin azalmasına yol açtığını göstermiştir(64).

2.1.9. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Komplikasyonları

2.1.9.1.Malignite Gelişme Riski

PKOS'lu kadınlarda endometriyal kanser riskinin 2 ila 6 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Adenokarsinomların çoğu (>% 95) Tip I ve Tip II 'yi içerir. Bu durum tip I PKOS'ta artmıştır(65). Anovülasyon nedeniyle, PKOS'daki endometriyum, normal adet döngülerinin luteal fazlarında mevcut olan progesteronun inhibe edici etkilerine karşı koymayan östrojenin uzun süreli mitojenik etkilerine maruz kalır. Bu nedenle anovülasyon ve PKOS'un sitolojik atipi olsun ya da olmasın endometriyal hiperplazi için risk faktörüdür(66). Uzun süredir anovülasyonda olanlarda, endometriyal hiperplaziyi dışlamak için endometriyal örnekleme yapılması gerekir. Endometriyal biyopsi yapıp yapılmayacağına ilişkin karar hastanın yaşına göre değil, karşı konulmamış östrojen uyarımına potansiyel maruz kalma süresine göre verilmelidir. Endometriyal kalınlığın büyük ölçüde artması (12 mm'den fazla) endometriyal hiperplazi olasılığını açıkça düşündürürken, normal bir kalınlık tanımı dışlamaz(45).

Benzer şekilde, serum östrojen konsantrasyonlarının sürekli yükselmesi de potansiyel olarak meme ve yumurtalık karsinomu gibi hormona duyarlı diğer tümörlerin büyümesini teşvik edebilir. Berchuck ve arkadaşları steroidlerin, hormonların ve büyüme faktörlerinin lokal konsantrasyonlarındaki bozuklukların yumurtalık epitelinde kötü huylu değişikliklere yol açabileceğini öne sürmüştür. Bu değişiklikler PKOS'da belirgin olduğundan, PKOS'lu kadınların over karsinomu için artmış risk altında olabileceği varsayılabilir(67).

PKOS ve meme kanseri arasındaki ilişki, PKOS'un meme kanseri riskini hem artıran (ilk gebelik yaşının daha geç olması) hem de azaltan (menarş yaşının daha geç olması, anovulatuvar sikluslar) faktörlerle ilişkili olması nedeniyle karmaşıktır. PKOS ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar her zaman belirgin artmış bir risk göstermemiştir(68).

PKOS'un vulval, servikal veya vajinal kanserler arasındaki ilişkisini değerlendirmek için yeterli veri yoktur(67).

2.1.9.2.Kardiyovasküler Hastalık Gelişim Riski

PKOS ile artmış kardiyovasküler risk faktörleri arasında bir ilişki olduğu konusunda genel bir mutabakat vardır. PKOS'lu kadınlar erken yaşlarda bile insülin direnci, hipertansiyon, bozulmuş kardiyopulmoner fonksiyonel kapasite, otonomik disfonksiyon ve düşük dereceli kronik inflamasyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri kümelenmesine sahiptir. Bu risk faktörleri obezite ile artmakta ve obez PKOS'lu kadınları kardiyovasküler hastalık açısından potansiyel olarak daha yüksek risk altına sokmaktadır. PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalar, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, sağlıklı kontrollere kıyasla metabolik sendrom riskinin arttığını göstermektedir; bunun nedeni muhtemelen PKOS'lu kadınların çoğunda belirgin insülin direncinin varlığıdır. Metabolik sendromun varlığı kardiyovasküler olay riskini artırabilir, ancak PKOS'lu kadınlarda metabolik hastalığın nispeten daha genç yaşta ortaya çıkmasının, PKOS'lu olmayanlara kıyasla daha genç yaşta kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırlayıp hazırlamadığı net değildir. Bununla birlikte, obezitenin PKOS'da metabolik sendrom riskini artırdığı açıktır ve bu bozukluğun uzun vadeli yönetiminde bunun ele alınması gerekmektedir(69).

İnsülin direnci hiperinsülinemiye ve sempatik aktivitenin artmasına yol açar, bu da hipertansiyon gelişiminde rol oynayabilir. Ayrıca, PKOS'da yaygın olan obezite de hipertansiyon riskini artırmaktadır. PKOS'lu genç kadınlarda kan basınçları genellikle normal aralıktadır. Bununla birlikte, geriye dönük veriler PKOS'lu kadınlarda yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon gelişme riskinin arttığını göstermektedir(70).

Son on yılda, PKOS'lu kadınların HDL kolesterol (HDLc) seviyelerinde azalma, LDL kolesterol (LDLc) ve trigliserit seviyelerinde yükselme, hipertansiyon ve insülin direnci prevalansında artış ve pıhtılaşma ve fibrinolitik yollarda anormallikler dahil olmak üzere koroner kalp hastalığı risk faktörlerinde artış sergiledikleri bildirilmiştir(71).

2.1.9.3. Tip 2 Diyabet Gelişim Riski

Polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus (NIDDM) gelişme riski artmaktadır. PKOS'lu obez kadınların %20'sinde 40 yaşına kadar BGT veya NIDDM gelişmektedir ve polikistik overli kadınların uzun süreli takibi, kontrollere kıyasla artmış NIDDM prevalansını ortaya koymaktadır. BGT ve NIDDM prevalansındaki bu artış, sendromun insülin direnci özelliğine bağlanmaktadır. Bazı çalışmalarda insülin direncinin NIDDM'nin başlangıcından önce ortaya çıktığı gösterildiğinden, NIDDM'de birincil patojenetik faktör olduğu varsayılmıştır(72).

Klasik PKOS'lu kadınların %40 kadarı yaşamlarının dördüncü on yılına kadar BGT veya T2DM geliştirmekte, yaş ve kilo alımı glisemik kontrolü kötüleştirmektedir. Bu nedenle, klasik PKOS'lu kadınlar, PKOS'lu olmayan yaş ve kilo uyumlu sağlıklı kadınlara kıyasla 8 yıl içinde beş kat daha fazla T2DM gelişme riskine sahiptir, ancak obezitesi olmayan PKOS'lu hastaların sadece %12'sinde 6 yıllık bir süre içinde glikoz anormallikleri gelişmiştir. 35 çalışmanın sistematik bir incelemesi ve meta-analizi, PKOS'un 2,5 kat artmış BGT prevalansı ve dört kat artmış T2DM prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur(48).

2.1.10. Polikistik Over Sendromunda Tedavi

PKOS tedavisinin hedefleri arasında ideal vücut ağırlığına ulaşılması, hormonal bozuklukların iyileştirilmesi, üreme - metabolik komplikasyonların önlenmesi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi yer almaktadır(73).

2.1.10.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Diyet, egzersiz ve davranış değişikliğini içeren yaşam tarzı değişikliği programları, PKOS'lu aşırı kilolu ve obez hastaların antropometrik parametrelerini ve üreme ve metabolik özelliklerini iyileştiriyor gibi görünmektedir. Antropometrik parametrelerle ilgili olarak, vücut kitle indeksi (VKİ), bel çevresi ve bel-kalça oranı (WHR) yaşam tarzı değişiklikleri ile azalmaktadır(73).

Ayrıca, serum testosteron seviyelerinde azalma ve serum seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerinde artış dahil olmak üzere endokrin parametrelerde de önemli iyileşmeler sağlanır, bu da serbest androjen indeksinin azalmasına neden olur. Ayrıca, serum insülin ve açlık glikoz seviyelerinde, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyelerinde azalma, diyastolik kan basıncında düşüş ve insülin direncinde (IR) iyileşme dahil olmak üzere metabolik anormallikler de iyileşir(74–76).

Yaşam tarzı değişikliklerinin ayrıca PKOS'lu aşırı kilolu veya obez anovulatuvar hastalarda ovulasyonun ve düzenli menstrüel siklusların restorasyonu ve gebelik oranlarının artmasıyla sonuçlandığı görülmektedir. Yaşam tarzı değişikliklerine bağlı kalan hastaların yaklaşık %50'sinde adet döngüsü düzeninde ve yumurtlamada iyileşme gözlenmektedir (77). IR ve endokrin ortamdaki iyileşmenin üreme fonksiyonunun restorasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir (78). Son olarak, yaşam tarzı değişiklikleri PKOS'lu obez hastalarda benlik saygısını artırır, anksiyeteyi ve depresyonu hafifletir ve yaşam kalitesini artırır(79).

Kalori alımının ve porsiyon büyüklüğünün kısıtlanmasıyla dengeli beslenmeyi içeren basit diyet değişiklikleri düzenli, orta düzeyde fiziksel aktivite ile birleştirilmelidir(80).

2.1.10.2. Medikal tedavi

Oral kontraseptifler: Gebelik istemi olmayan hastalarda östrojen-progestin içeren oral kontraseptifler kronik anovülasyonla ilişkili menstrüel anormallikler için kullanılan en yaygın tedavidir. Çünkü düzenli siklik adetleri indükler ve disfonksiyonel uterin kanamayı önler. Ayrıca endometriyal hiperplazi ve neoplazi

gelişme riskini de ortadan kaldırır(45). Östrojen bileşeni LH üretimini baskılar, böylece yumurtalık androjen üretimini azaltır ve ayrıca seks hormonu bağlayıcı globulin konsantrasyonlarını artırır. Böylece hiperandrojenemiye azaltarak hirsutizmi ortadan kaldırır .OKS'lerden 30-35 mg etinil östradiol ve antiandrojenik progestin (drospirenon ve siproteron asetat) içeren formlar tercih edilmelidir (74).

Siklik progestinler: Östrojen-progestin kontraseptiflerin kullanımını reddeden veya kontrendikasyonu olanlarda, aynı şey sadece progestinlerle siklik veya sürekli tedavi ile sağlanabilir. Bununla birlikte, progestinin hiperandrojenizmin tedavisinde rolü yoktur(45).

Metformin: PKOS'un uzun vadeli sağlık sonuçlarını önlemek için, yaşam tarzı değişikliklerinin yanı sıra, insülin duyarlılaştırıcıların kullanımı önerilmiş ve metformin yaygın olarak kullanılmıştır(81). Metformin,uzun yıllardır iyi bilinen bir biguanid türevi ajandır(82). Çok sayıda kanıt, metforminin kilo verme, plazma insülin ve lipid düzeylerinde azalma, kan basıncında düşme, androjen plazma düzeylerinde azalma, normal adet döngüsünün ve yumurtlamanın yeniden sağlanması gibi metabolik ve üreme ile ilgili faydaları olabileceğini göstermektedir(81). Adölesanlarda tedaviye 850 mg/gün dozunda başlanır, 2 gr/gün'e kadar doz artırılabilir. Bulantı, kusma, ishal, şişkinlik ve laktik asidoz bilinen yan etkileridir(83).

Tiyazolidindionlar: Tiyazolidindionlar (TZD'ler), nükleer hormon reseptörü PPAR γ 'nın aktivasyonu yoluyla doğrudan hepatik ve periferik insülin direncini azaltır ve hiperglisemi ve dislipidemiye iyileştirme konusunda iyi belgelenmiş bir etkiye sahiptir. TZD'ler ayrıca adet döngüsünü ve yumurtlamayı iyileştirir ve PKOS'lu kadınlarda androjen seviyelerini düşürür. Ancak bu klinik faydalar, güvenlik sorunları, kilo alımı, periferik ödem ve hatta kalp yetmezliği gibi yan etkiler nedeniyle büyük ölçüde göz ardı edilmiştir(84). Ayrıca hamile kalmak isteyen kadınlar için kontrendikedir(85).

İnositol: Son zamanlarda, PKOS hastalarının tedavisinde inositol içeren yeni insülin duyarlılaştırıcıları önerilmiştir. İnositol, şeker ailesine ait fizyolojik bir bileşiktir ve dokuz stereoizomeri bilinmektedir; bunlardan miyo-inositol ve D-

kiroinositol vücudumuzda bulunan iki ana bileşiktir. Miyo-inositol uygulaması insülin duyarlılığını artırır. Ayrıca, TSH ve FSH gibi bazı hormonları düzenleyen ikinci bir haberci olan inositol trifosfat üretir. Metforminin aksine, miyo-inositol ile tedavi sırasında hiçbir yan etki bildirilmemiştir ve PKOS kadınlarında üreme ve metabolik parametreleri iyileştirir(81).

Klomifen Sitrat: Gebe kalmak isteyen kadınlar için klomifen hala birinci basamak tedavi olmaya devam etmektedir. Hipotalamik-hipofiz eksenini doğrudan etkileyen, hızlı ve etkili etki gösteren bir östrojen reseptör modülatörüdür; klomifen sitrat kullanan hastalarda gebeliklerin %75'i tedavinin ilk 3 ayında gerçekleşmektedir(85). Spontan veya indüklenmiş kanamanın 2-5. gününden itibaren 5 gün boyunca günde 50-250 mg dozunda verilir ve minimum dozla başlanır, bu doz ovulatuar bir döngü elde edilene kadar her döngüde 50 mg/gün artışlarla yükseltilebilir(86).

Ancak daha sonraki kılavuzlarda hem klomifen sitrat hem de letrozol ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Yayınlanan son kılavuzlarda letrozol, anovulatuar infertilitesi olan PKOS'lu kadınlarda ovülasyon indüksiyonu için birinci basamak farmakolojik tedavi olarak kabul edilmiştir. İkinci ve üçüncü basamak seçenekler arasında gonadotropinlerle stimülasyon, laparoskopik over cerrahisi ve in vitro fertilizasyon (IVF)/intra-sitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) yer almaktadır(87).

Letrozol: Aromataz inhibitörü bir ilaçtır ve 2001 yılından beri ovülasyon indüksiyonu için kullanılmaktadır. Letrozol östrojen sentezini azaltır ve dolaşımdaki seviyelerinde düşüşe neden olur. Bu, hipotalamik-hipofiz eksenini östrojenlerin negatif geri bildiriminden kurtarır ve bunun sonucunda folikül uyarıcı hormonda (FSH) artış olur. Letrozol, endometriyum üzerinde antiöstrojenik etkiye sahip olmadığı için yumurtlama indüksiyonu için potansiyel olarak daha iyi bir alternatiftir. Ayrıca kısa yarılanma ömrü (48 saat) sayesinde dolaşımdan hızla temizlenir ve böylece östrojenin daha sonra yükselmesine izin verir. Bu da endometriyum ve dolayısıyla gebelik oranları üzerinde olumlu bir etkiye sahiptir(88).

Antiandrojenler: En çok kullanılan antiandrojenler siproteron asetat, spironolakton, finasterid ve flutamiddir. Tüm ilaçlar antiandrojenik etkiye sahiptir, ancak her bir tedavinin olası yan etkileri sıklıkla göz ardı edilmektedir(89).

●Spiranolakton: Spironolakton bir mineralokortikoid reseptör antagonistidir. Spironolaktonun androjen reseptör blokajı, aromataz stimülasyonu ve androjen sentezinin kısmi blokajının doğrudan etkisi gibi çeşitli antiandrojen etkileri vardır. Spironolaktonun monoterapi olarak veya KOK'lara ek olarak kullanımının PKOS'da RAAS aktivasyonuna bağlı yan etkileri, özellikle pro-enflamatuar durumu, bazı metabolik değişiklikleri ve hipertansiyonu azalttığı öne sürülmüştür. Yan etkileri, spironolaktonun seçici progesteron reseptör modülatörü etkisine bağlı olarak görülen intermenstrüel kanamalardır. Bu bozukluk, endojen progesteronun yeterince aktive olmasına izin vermek için sınırlı bir süre için döngü ortasında progestin ilavesiyle tedavi edilebilir (89).

●Siproteron asetat: Güçlü bir antiandrojen progestindir. Reseptör düzeyinde dihidrotestesteron ile yarışarak 5 α -redüktazı inhibe eder(90). DSÖ'nün tavsiyesine göre, siproteron asetat ile kombinasyon halinde 35ug östrojen, bu preparatlarla ilişkili vasküler tromboembolizm riskinin artması nedeniyle, inatçı akne veya hirsutizm için yalnızca ikinci seçenek olarak kullanılmalıdır(91).

●Finasterid: Finasterid, DHT seviyelerinde %50 ila 60 oranında azalma sağladığı gösterilen 5 α R inhibitörüdür. Bu nedenle, günlük 5 mg dozunda androjenik alopesi için önemli bir terapötik ajandır ve 6 aylık tedaviden sonra kadınların çoğunda FG skorlarında önemli bir azalma sağladığı gösterilmiştir(92).

●Flutamid: Androjenlerin reseptörlerine nükleer bağlanmasını bloke ederek ana etkilerini gösteren nonsteroidal bir antiandrojendir . Flutamid, standart veya düşük dozlarda kullanıldığında (62,5-250 mg/gün) idiyopatik hirsutizm veya over hiperandrojenizmi olan hastalarda kıl büyümesini azaltmada etkili olduğu kanıtlanmıştır. En önemli yan etkisi hepatotoksistedir(93).

Tablo 3. Polikistik Over Sendromunda Medikal Tedavi(85)

İlaç	Etkileri	Kontraendikasyonları	Yan Etkileri
Oral kontraseptifler (OKS)	Menstrüel siklusu düzenleme Hiperandrojeniz m semptomlarını azaltma Endometrial hiperplazi riskini azaltma	Geçmiş veya mevcut tromboembolik komplikasyonlar, Serebrovasküler veya kardiyovasküler bozukluklar Obezite (30 kg/m ² üzerinde VKİ) Gebelik veya gebelik şüphesi Valvüler kalp hastalığı Aktif karaciğer hastalığı Meme veya endometrial karsinom Nedeni bilinmeyen kanamanın olması	Hipertansiyon Bulantı ve kusma Baş ağrısı Memelerde hassasiyet Bacaklarda kramp Ara kanama-lekelenme
Metformin	Menstrüel siklusu ve ovulasyonu düzenleme İnsülin direncini azaltma Lipid profilinde iyileşme Antioksidan etkiye sahip olma SHBG seviyesinde artma Kilo vermeye yardımcı olma	Metformin alerjisi Böbrek yetmezliği Kalp veya solunum yetmezliği gibi doku hipoksisine neden olabilen akut veya kronik hastalıklar Laktasyon Karaciğer hastalıkları	Gastrointestinal bozukluklar Laktik asidoz Dispepsi, bulantı ve ishal Ağızda metalik tat
Klomifen	İnfertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu	Klomifen alerjisi Gebelik Karaciğer hastalıkları Hipopitüitarizm	Baş ağrısı, vertigo Yorgunluk

		Tiroid ve adrenal disfonksiyon Nedeni bilinmeyen anormal uterin kanama Hormon bağımlı tümörler	Bulantı kusma Vazomotor semptomlar Flushing Mastalji Karın ağrısı
GnRH analogları	Androjenleri inhibe etme	GnRH analoglarına karşı duyarlılık Gebelik ve laktasyon İskelet sisteminin metabolik bozuklukları	Menapoz benzeri semptomlar Kemik kütlesi kaybı Vajinal kuruluk Uykusuzluk ve depresyon Libido kaybı
Ketokonazol	Androjenleri inhibe etme	Akut veya kronik Karaciğer hastalığı Gebelik ve laktasyon	Bulantı kusma Alopesi Cilt kuruluğu Anormal uterin kanama Baş ağrısı
Spironolakton	Androjenleri inhibe etme	Renal ve hepatik yetmezlik Adrenal yetmezlik Hiponatremi	Hiperkalemi Agranülositoz Baş ağrısı
Flutamid	Androjenleri inhibe etme	Flutamid alerjisi	Jinekomasti Galaktore Bulantı, ishal, kusma Uykusuzluk
Finasterid	Alopesiyi azaltma	Gebelik ve laktasyon	Libidoda azalma Memelerde hassasiyet
İsotretinoin	Akne tedavisi	Gebelik ve laktasyon Karaciğer hastalıkları	Cilt ve konjunktivalarda kuruluk Muköz membranlarda kuruluk

		Lipid seviyelerinde yükselme Hipervitaminoz A	Anemi Transaminazlarda artış
Statinler	Antiinflamatuvar, antioksidan, antiproliferatif ve lipid seviyesini düşürme Overlerin teka tabakasında hücre proliferasyonunun inhibisyonu ve steroid hormon sentezinin azalması	Aktif karaciğer hastalığı Gebelik ve laktasyon	Miyopati Baş ağrısı Bulanık görme Uykusuzluk Eklem ağrıları
Fibroblast growth faktör	Karbonhidrat ve lipid metabolizmasının düzenlenmesi Kalp sağlığının korunması İnsülin direncinin azaltılması	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Vitamin D	İnsülin duyarlılığını artırma	D vitamini alerjisi	Miyokardiyal hasar Bulantı,kusma,diyare Hiperkalsiüri,poliüri Kas ve eklem ağrısı

2.1.10.3. Cerrahi tedavi

Klomifen sitrat tedavisi ile ovulasyonun indüklenemediği durumlarda, infertilite tedavisi olarak diğer ovulasyon indüksiyon yöntemleri kullanılabilir. Laparoskopik ovaryan drilling (LOD) 1984 yılında invaziv ovaryan wedge rezeksiyon cerrahisinin yerini almak üzere geliştirilmiştir. Günümüzde bu prosedür, PKOS ile ilişkili infertilitesi olan hastaların %84'ünde gebelik oluşturmada başarılıdır. LOD, insülin direncini ve yumurtalık androjen üretimini iyileştirmenin yanı sıra SHBG seviyelerini

artırmaya yardımcı olur. Bu iyileşmelerin, işlemiden 8-12 yıl sonra kadınların %54'ünde uzun süreli takiplerde devam ettiği görülmüştür(94).

2.2. Adipsin

Adipokinler (veya adipositokinler), yağ dokusundan üretilen ve parakrin ve endokrin hormonlar gibi davranan 600'den fazla biyoaktif molekülden oluşan bir grup olarak tanımlanabilir. Adipokinler, iştah ve tokluk, enerji harcama aktivitesi, endotel fonksiyonu, kan basıncı, hemostaz, adipogenez, insülin duyarlılığı, insüline duyarlı dokularda enerji metabolizması, yağ dağılımı ve pankreas β -hücrelerinde insülin salgılanması gibi çeşitli süreçlerin sürdürülmesinde rol oynar. Kompleman faktör D olarak da adlandırılan adipsin, ilk tanımlanan adipokinlerden biridir. Adipsin, 3T3 adipositlerinde bulunan 28 kiloluk Dalton proteini ile serin proteaz ailesinin bir üyesidir. Adipsin yağ dokusu homeostazını korur ve glikoza yanıt olarak insülin salgısını artırır. Ek olarak, alternatif kompleman yolunu kontrol ederek C3a (bileşen 3, C3'ün aktif bir formu) üretimini katalize eder ve pankreastan insülin salgılanmasında bir artışa neden olur(95).

Metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve tip 2 diyabet gibi kardiyometabolik hastalık riskinin artmasıyla ilişkili olan santral obezite, hipertansiyon, hiperglisemi ve dislipidemi gibi tıbbi durumların bir araya gelmesidir(96). MetS, enerji yoğun diyet alımı, hareketsiz yaşam tarzları ve sonuç olarak aşırı visceral yağ birikimi nedeniyle dünya çapında artan bir prevalansa sahiptir(97). MetS'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, adipokin disregülasyonu yoluyla merkezi obezitenin neden olduğu düşük dereceli inflamasyon, MetS'nin altında yatan önemli mekanizmalardan biri olarak belirlenmiştir(98). Yağ dokusu sadece bir enerji depolama alanı değil, aynı zamanda metabolik bozukluklar ve KVH'de önemli rol oynadığı belirlenen bir dizi adipokin salgılayan endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir(99). Örneğin, esas olarak kahverengi yağ dokusundan

salgılanan Neuregulin 4 ve esas olarak beyaz yağ dokusunda sentezlenen adiposinin metabolik hastalıklarla ilişkili olduğu belgelenmiştir(100).

Adiposinin adiposit farklılaşmasını ve artan lipid birikimini düzenlediği belgelenmiştir; bu da adiposin ve metabolik bozukluklar arasındaki ilişkinin potansiyel bir nedeni olabilir(101). Klinik kanıtlar, dolaşımdaki adiposinin adipozite, polikistik over sendromu (PKOS), insülin direnci (IR) ve koroner arter hastalığı gelişimi ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir(5,102–104).

PKOS, obezite, hiperinsülinemi ve dislipidemi gibi çeşitli kardiyometabolik risk faktörleriyle ilişkilidir ve bu da yaşamın ilerleyen dönemlerinde tip 2 diabetes mellitus, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık (KVH) ile sonuçlanabilir. Ayrıca, PKOS'un CRP, TNF- α , IL-18 gibi dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin artmasıyla gösterildiği gibi kronik düşük dereceli inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir(105). Etkilenen kadınlarda, özellikle santral bölgede yağ dokusu miktarı artar. Yağ dokusu, metabolik ve üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinin yanı sıra inflamatuvar yanıtta da önemli rol oynayan birçok sitokin (yani adipokin) salgılayan aktif bir endokrin organdır. PKOS'da yağ dokusu disfonksiyonu mevcuttur; bu durum salgılanan adipokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin değişmesine neden olur. Ayrıca, adipokinlerin salgılanmasındaki bozukluk PKOS'un gelişimine ve hastalıktaki metabolik anormalliklere katkıda bulunur. Çok sayıda insan çalışması PKOS hastalarında sitokinlerin değiştiğine işaret etmektedir(106,107).

Klinik öncesi çalışmalar, farklı hayvan obezite modellerinde adiposin seviyelerinin azaldığını gösterirken, insan çalışmaları vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili metabolik hastalıklarda, obez bireylerde; metabolik sendromlu postmenopozal kadınlarda ve obez hamile kadınlarda dolaşımdaki adiposinin arttığını bildirmiştir(5).

2.3. İrisin

İrisin, ilk olarak Boström ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve adını Yunan mitolojisinde Tanrılar arasında haberci olarak görev yapan eski Tanrıça İris'ten alan yeni bir miyokindir. Başlangıçta bir miyokin olarak tanımlanan irisin, kasta tip I membran öncü proteini FNDC5 olarak ifade edilir ve proteolitik olarak parçalanır, dolaşım sistemine salgılanır. Küçük miktarlarda karaciğer veya yağ dokusundan da sentezlenmekte ve salgılanmaktadır(108,109).

İrisin farelerde ve insanlarda egzersiz ile indüklenir. İrisinin, beyaz yağ dokusunun "kahverengileşmesini" indüklediği öne sürülmektedir; bu, beyaz yağ dokusunun içinde termojenik kahverengi adipositlerin oluşumu olarak tanımlanır ve enerji harcamasını artıran bir süreçtir(108) İrisin, beyaz adipositlerin, miyositlerin ve hepatositlerin henüz bilinmeyen reseptörlerine bağlanır(110). Kısmen PPAR- α ekspresyonunu artırarak, irisin mitokondriyal ayrılmayan protein (UCP) 1'in ekspresyonunu indükler, bu da termojenezi ve dolayısıyla iskelet kası ve kahverengi yağ dokusunda enerji harcamasını artırır(111,112).

Son zamanlarda, adipokinler (yani adiposit tarafından salgılanan proteinler) ve miyokinlerin (yani miyosit tarafından salgılanan proteinler) obezite ile ilişkili metabolik ve vasküler hastalıklarla bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İrisin, obeziteyi azaltabilecek ve glukoz metabolizmasını iyileştirebilecek yeni bir miyokindir. Miyokinlerin farelerde hareketi ve gıda alımını etkilemeden enerji harcamasını artırdığı, obezitede azalmaya ve glukoz homeostazında iyileşmeye yol açtığı bulunmuştur. Son çalışmalar irisinin yetişkinlerde T2DM ve MetS ile bağlantılı olduğunu bildirmiştir(113).

Yağ dokusu, MetS ile ilişkili kronik enflamasyonu da değiştirebilen adipositokinlerin üretimi yoluyla metabolizmayı ve insülin direncini düzenleyebilen aktif bir endokrin organ olarak giderek daha fazla kabul görmektedir(114). Yağ dokusu iki farklı işlevsel bölümden oluşur: Beyaz yağ dokusu, birincil enerji depolama bölgesidir, ancak hormonal sinyaller yoluyla tüm vücut ve kas ve/veya karaciğer

insülin duyarlılığını da modüle edebilir(115). Kahverengi yağ dokusu, öncelikle memelilerde ve küçük kemirgenlerde bulunan ikinci yağ dokusu türüdür ve termojenezdeki rolü aracılığıyla insülin duyarlılığını ve tüm vücut metabolizmasını da etkileyebilir(116). Farelerde ve insanlarda yapılan son çalışmalar, kahverengi yağ termojenezinin artırılmasının glikoz toleransının iyileşmesine, insülin duyarlılığının artmasına, vücut ağırlığının azalmasına ve yağ kütlesinin azalmasına yol açabileceğini göstermiştir(117). Beyaz adipositlerin kahverengi adipositlere dönüşümü ve bunun sonucunda termojenezde meydana gelen artış, farelerde insülin duyarlılığında iyileşme, vücut ağırlığında azalma ve glukoz toleransında iyileşme sağlamaktadır(118,119). İnsanlarda yapılan son çalışmalar, irisin seviyeleri ve öncüsü FNDC5'in ekspresyonu ile egzersiz ve PGC1 mRNA seviyeleri arasındaki ilişkiyi rapor etmiştir. Daha yeni çalışmalar, irisinin adipositler tarafından da salındığını göstermiştir(117).

İrisin, tüm yaş gruplarında IR ve metabolik sendrom özellikleri olan bireylerde yükselir. İR ve kardiyovasküler risk ile bu ilişki, ya yağ/kas dokusu tarafından salgılanmanın arttığını ve/veya direncinin üstesinden gelmek için irisinde telafi edici bir artış olduğunu göstermektedir(117). Bu nedenle, dolaşımdaki irisin seviyeleri yüksek olan bireyler, kilo verme diyet planını takiben kilo aldıktan kısa bir süre sonra IR geliştirmeye daha yatkındır (120). Öte yandan, IR geliştiren obezlerde enerji kısıtlaması zararlı olabilir ve bu da T2DM'ye yol açabilecek bir etkidir. Bu nedenle, serum irisin diyabetik olmayan obez bireylerde artarken, diyabetiklerde azalmaktadır(121).

İn vitro ve ex vivo sonuçlara dayanarak, çeşitli insan araştırmaları dolaşımdaki irisin seviyeleri ile obezite arasındaki potansiyel korelasyonlara odaklanmıştır. Hepsi olmasa da çoğu çalışma, dolaşımdaki irisinin vücut kitle indeksi (VKİ) ve kilo ile pozitif ilişkili olduğunu bildirmiştir. Bu ilişki aşırı VKİ fenotiplerinde de pozitif kalmaktadır. Bu artış sadece kısmen daha yüksek yağ kütlesi ve muhtemelen daha yüksek adipoz doku kaynaklı irisin konsantrasyonu ile açıklanabilir. Enerji harcamasını artırmak ve insülin duyarlılığını iyileştirmek için dengeleyici bir mekanizmayı temsil edebilir, ancak açıklığa kavuşturulmayı beklemektedir. Ayrıca, irisin yağ kütlesi, bel çevresi, bel-kalça oranı ve kas kütlesi ile pozitif ilişkilidir(108).

Son olarak, kilo kaybı irisin seviyelerini düşürür ve kaybedilen kilo geri alındıktan sonra tekrar eski haline döner(7,120).

Çoğu PKOS hastasının aşırı kilolu/obez ve insüline dirençli olma eğiliminde olduğu göz önüne alındığında, belirli adipogenez düzenleyici hormonların düzenlenmesindeki bozukluğun PKOS gelişiminde rol oynayabileceğini düşünülmüştür.

2.4.Osteopontin

Osteopontin, aspartik asitten zengin, 300 amino asitten oluşan ve O-bağlı ve N-bağlı oligosakkaritler içeren asidik özelliklere sahip, yüksek oranda fosforillenmiş bir glikofosfoproteindir(122). OPN aynı zamanda bir pro-inflamatuvar sitokin ve kemik, kemik iliği, vasküler dokular, böbrek, akciğer, pankreas, yumurtalık gibi çeşitli dokuların yanı sıra aktive makrofajlar ve T-lenfositlerde eksprese edilen bir adezyon molekülüdür(123). OPN, integrin reseptörleri ve CD44 izoformları (hücre dışı matris reseptörü tip III olarak da bilinir) aracılığıyla sinyal verir ve bu sayede kemik remodelingi, bağışıklık, inflamasyon, neoplastik dönüşüm, metastazların ilerlemesi, hücre sağkalımının desteklenmesi ve yara iyileşmesi gibi çeşitli patofizyolojik süreçlerde rol oynar(124).

Obezite, anormal sitokin üretimi ve adipoz dokuya makrofaj infiltrasyonu ile karakterize kronik, düşük dereceli inflamasyon durumu ile ilişkilidir ve bu durum insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunabilir. İmmun cevap sırasında, makrofajlar tarafından doku infiltrasyonu, monosit kemotaksisini ve hücre hareketliliğini destekleyen bir hücre dışı matris proteini ve proinflamatuvar sitokin olan osteopontin ekspresyonuna bağlıdır(125). OPN, adipoz dokuda makrofaj-monosit alımını indükler, bu nedenle OPN obeziteye bağlı adipoz doku inflamasyonu ve ilişkili insülin direncinin patogenezinde rol oynar(125–127). Obezite, diyabet, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik düşük dereceli enflamasyon ve

insülin direnci ile ilişkili hastalıklarda OPN konsantrasyonlarında artış gözlenmiştir(123).

Polikistik over sendromunun altında yatan neden hala belirsizliğini korumaktadır; ancak, sadece sıklıkla ovulatuar disfonksiyonla ilişkili olmadığı, aynı zamanda IR ile ilişkili önemli bir inflamatuvar temelli metabolik seyrin de bu sendrom için önemli bir rol oynadığı iyi bir şekilde tespit edilmiştir. PKOS tanısı konan kadınların %40-70'inde IR tespit edildiğini gösterilmektedir(106). Birçok varsayılan molekülün PKOS patogenezinde ve ilgili metabolik bozukluklarda rol oynadığı öne sürülmüştür. PKOS ile ilişkili olduğu bildirilen hepatokinler, adipokinler, miyokinler ve sitokinler arasında Fetuin-A, lipo- kalin-2, adropin, leptin ve irisin yer almaktadır(128–131). PKOS'lu kadınların merkezi obezite açısından yüksek risk taşıdığı uzun zamandır bilinmektedir. Obezitenin sitokin, adipokin ve inflamatuvar mediatör salgılarını etkileyerek hormonal, metabolik ve inflamatuvar değişikliklere neden olduğu daha önce tespit edilmiştir(107). Obezite birçok vakada insülin direncine eşlik etse de, obez olmayan PKOS hastalarında da inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülen insülin direnci görülebilir(132). Son zamanlarda sadece birkaç çalışma, artmış osteopontin seviyelerinin seçilmiş popülasyonlarda PKOS ile ilişkili olabileceğini göstermiştir(8).

Bugüne kadar, PKOS hastalarında birçok moleküler belirteç araştırılmış; ancak önemli ilişkiler dışında kesin bir neden ve sonuç belgelenememiştir. Bunun temel nedeni PKOS patogenezinin karmaşık olması, fenotiplerin heterojen olması ve hastalığın obez kadınlarla sınırlı olmamasıdır. Farklı PKOS fenotiplerinde bu değişikliklerle ilişkili uzun vadeli prognoz ve komplikasyonları tanımlamak için daha fazla veriye ihtiyaç vardır. Bu nedenle, varsayılan belirteçlerin klinik yararlılığının araştırılması, yalnızca hastalığın patofizyolojisinin incelenmesi açısından değil, aynı zamanda bu belirteçlerin daha ileri komplikasyonlarla ilişkisinin anlaşılması açısından da önem taşımaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grubu

Çalışmamız Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 06.06.2022 tarihli, 2022/110 .karar numaralı izni alınarak, Dünya Tıp Birliğinin Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak hazırlanmış prospektif, kesitsel, vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü jinekoloji polikliniğine Haziran 2022-Haziran 2023 tarihleri arasında başvuran 18-45 yaş arası ek hastalığı olmayan 96 PKOS hastası ve 80 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm olgular ekte sunulmuş olan bilgilendirilmiş gönüllü onam formunu [Ek-2] okuduktan ve imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- PKOS grubu;
 - 1)18-45 yaş arası
 - 2) 2003 Rotterdam Kriterlerine göre 3 kriterden en az 2'sinin olması;
 - a) Klink ya da biyokimyasal hiperandrojenizm
 - b)Oligomenore veya amenore
 - c)Polikistik overler
- Kontrol grubu;
 - 1)18-45 yaş arası
 - 2)Düzenli adet döngüsü olan
 - 3)Eşlik eden hastalığı olmayan

Dışlama kriterleri:

- 1)Düzensiz adet döngüsü olan
- 2)Cushing hastalığı ,hiperprolaktinemi konjenital adrenal hiperplazi,diğer adrenal bez hastalıkları
- 3)Tiroid bezi hatalıkları

- 4)Galaktore,gebelik
- 5)Emzirme
- 6)Tip1-Tip2 DM
- 7)Hipertansiyon
- 8)Hiperlipidemi
- 9)Konsejif kalp hastalığı,kronik böbrek ve karaciğer hastalığı,
- 10)14 gün içinde akut enfeksiyon geçiren ,kronik inflamatuvar ve otoimmun hastalığı olan
- 11)Bilinen malignite
- 12)Dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, insülin direnci veya obezite için ilaç kullanımı olanlar

3.2 Klinik Değerlendirme ve Örnek Toplama

Çalışmamızda PKOS ve gönüllü grubunun poliklinik başvuruları sırasında medeni durumu, yaş, eğitim, gebelik sayısı, eşlik eden hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanımı sorgulanarak not edildi. Fizik muayene sırasında hastaların ve gönüllülerin boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçülerek vücut kitle indeksi ve bel kalça çevresi oranları hesaplandı.TA veya TV USG’de over volümü , antral folikül sayısı ve her iki overin dopplerine bakıldı.Hastalar Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı aldıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir.Gönüllü grubu da polikliniğe farklı şikayetlerle başvuran polikistik over sendromu tanılı olmayıp çalışmaya gönüllü olarak dahil edilmiştir. 8 saat açlığı takiben rutinde değerlendirilen metabolik parametreler açısından total kolesterol ,LDL-C ,HDL-C ,trigliserid ,insülin (açlık), HbA1C, CRP ,glukoz (açlık) ;hormonal parametreler açısından menstrüel siklusun 2. veya 3. Gününde alınan FSH, LH, E2, prolaktin ,total testosteron, TSH ;hirsutizm açısından modifiye Ferriman Gallwey skoru ile değerlendirildi. Biyokimyasal parametreler için elektronik kayıtlara geçen hastaların rutin poliklinik kontrollerindeki sonuçlarından yararlanıldı. Hastalardan uygun koşullarda 8 saatlik açlığı takiben rutin venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınmış 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum 1,5 ml’lik eppendorf tüplerine koyularak -80°C’de

saklanmıştır. Adipsin ,osteopontin ve irisin ölçümleri için çalışma günü-80°C de bekletilen serum örnekleri oda ısısında çözündürüldü. Adipsin , osteopontin ve irisin düzeyleri serum numunelerinden ELISA yöntemiyle ölçüldü. Bu ELISA kitleri, Sandwich-ELISA prensibini kullanmaktadır. Bu kitler içinde sağlanan mikro ELISA plakları, Human Adipsin, Human Osteopontin ve Human İrisin'e spesifik bir antikor ile önceden kaplanmıştır. Örnekler (veya Standartlar) mikro ELISA plaka kuyucuklarına eklenmiştir ve spesifik antikor ile birleştirilmiştir. Daha sonra, osteopontin , adipsin ve irisin için spesifik bir biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-Horseradish Peroksidaz (HRP) konjugatı her bir mikro plaka kuyucuğuna art arda eklenmiştir ve inkübe edilmiştir. Serbest bileşenler yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Substrat çözeltileri her bir kuyucuğa eklenmiştir. Yalnızca Human Osteopontin,Human Adipsin ve Human İrisin biyotinlenmiş tespit antikoru ve Avidin-HRP konjugatı içeren kuyucuklarda mavi renkte görünmüştür. Enzim-substrat reaksiyonu durdurma çözeltisi eklenerek sonlandırılmıştır ve renk sarıya dönmüştür. Optik yoğunluk (OD) 450 nm $\pm$ 2 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçülmüştür .OD değeri Human Osteopontin,Human Adipsin ve Human İrisin konsantrasyonu ile orantılıdır. Numunelerdeki Human Osteopontin, Human Adipsin ve Human İrisin konsantrasyonunu, numunelerin OD değerini standart eğriyle karşılaştırarak hesaplanmıştır.

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışma 176 denek üzerinden gerçekleştirilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma) verilmiştir. İki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi, ki kare analizi ile ikiden fazla grup arasında fark olup olmadığına On-way ANOVA testi ile bakılmıştır. Sayısal ölçümler arasındaki ilişkinin incelenmesinde pearson korelasyon analizinden ve gruplar üzerinden etkili faktörlerin incelenmesinde ise lojistik regresyondan yararlanılmıştır. Ayrıca

osteopontin ölçümünde bir kesme noktası belirlemek için ROC analizinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için $p<0,05$ kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmaya 96 PKOS ve 80 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki grup da kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez (VKİ>30) ve obez olmayan(VKİ<30) olmak üzere iki gruba ayrılarak toplamda 4 hasta grubu elde edilmiştir.

Tablo 4. PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

		PKOS (n=96) Median	Kontrol (n=80) Median	P
Yaş		23,45±4,99	29,46±7,42	0,000¹
Eğitim	İlköğretim	4 (4,2)	8 (10)	0,128 ²
	Lise	25 (26)	11 (13,8)	
	Önlisans	5 (5,2)	4 (5)	
	Lisans	62 (64,6)	57 (71,3)	
Boy		162,51±6,12	163,04±6,17	0,572 ¹
Kilo		67,04±16,83	61,61±16,83	0,014¹
Bel çevresi/kalça çevresi		0,8±0,07	0,79±0,1	0,319 ¹
Sigara	Yok	81 (84,4)	55 (68,8)	0,014²
	Var	15 (15,6)	25 (31,3)	
Alkol	Yok	86 (89,6)	67 (83,8)	0,253 ²
	Var	10 (10,4)	13 (16,3)	
Sistol		104,43±12,68	103,41±11,32	0,580 ¹
Diastol		66,52±10,52	66,73±8,46	0,889 ¹
Hirsutizm-MFGS		11,51±6,53	3,36±2,12	0,000¹
FSH		5,59±1,39	7,32±2,86	0,000¹
LH		9,27±5,42	6,65±2,59	0,000¹
E ₂		45,16±23,87	57,52±47,95	0,038¹
Total Testosteron		0,37±0,16	0,27±0,12	0,000¹
Prolaktin		22,26±12,1	19,45±9,26	0,090 ¹
TSH		2,35±1,47	2,13±1,09	0,272 ¹
HbA1c		5,05±0,26	5,11±0,46	0,262 ¹
Açlık İnsülin		14,88±12,45	10,54±7,89	0,006¹
Açlık Glukoz		91,07±8,9	92,4±9,61	0,344 ¹
HOMA-IR		3,38±3,02	2,44±1,88	0,013¹
Total Kolesterol		167,93±36,03	161,89±25,04	0,193 ¹
LDL		94,72±28,6	90,94±22,9	0,333 ¹
HDL		52,4±14,01	54,87±12,87	0,227 ¹
Trigliserid		104,94±56,49	81,37±39,11	0,001¹
TygG İndex		4,5±0,3	4,41±0,23	0,029¹
Crp		0,37±0,53	0,27±0,49	0,223 ¹

LH/FSH	1,69±0,94	0,98±0,46	0,000¹
Adipsin	20±8,35	17,27±6,87	0,020¹
Osteopontin	1,84±1,47	3,33±1,36	0,000¹
İrisin	318,52±262,94	318,32±250,85	0,996 ¹

1:Bağımsız örneklem t testi, 2:Ki kare testi

PKOS grubunun yaş ortalaması 23,45±4,99, kontrol grubunun yaş ortalaması 29,46±7,42 olarak bulunmuştur. PKOS grubunun kilo ortalaması 67,04±16,83 iken kontrol grubunun kilo ortalaması 61,61±16,83 olarak bulunmuştur. PKOS grubunun kilo ortalaması, kontrol grubunun kilo ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,014). PKOS grubunda sigara kullanım oranı kontrol grubunda sigara kullanım oranından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p=0,014). PKOS grubunda ortalama hirşutizm-MGFS değeri 11,51±6,53 iken kontrol grubunda ortalama hirşutizm-MGFS değeri 3,36±2,12 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda hirşutizm-MGFS değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,000). PKOS hastalarında ortalama FSH değeri 5,59±1,39 iken kontrol grubunda ortalama FSH değeri 7,32±2,86 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda FSH değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p=0,000). PKOS grubunda ortalama LH değeri 9,27±5,42 iken kontrol grubunda ortalama LH değeri 6,65±2,59 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda LH değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,000). PKOS grubunda ortalama E₂ değeri 45,16±23,87 iken kontrol grubunda ortalama E₂ değeri 57,52±47,95 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda E₂ değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur(p=0,038). PKOS grubunda ortalama total testosteron değeri 0,37±0,16 iken kontrol grubunda ortalama total testosteron değeri 0,27±0,12 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda total testosteron değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,000). PKOS grubunda ortalama LH/FSH değeri 1,69±0,94 iken kontrol grubunda ortalama LH/FSH değeri 0,98±0,46 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda LH/FSH değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,000). PKOS grubunda ortalama açlık insülin değeri 14,88±12,45 iken kontrol grubunda ortalama açlık insülin değeri 10,54±7,89 olarak bulunmuştur. PKOS grubunda açlık insülin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur(p=0,006). PKOS

grubunda ortalama HOMA-IR değeri $3,38 \pm 3,02$ iken PKOS grubunda ortalama HOMA-IR değeri $2,44 \pm 1,88$ olarak bulunmuştur. PKOS grubunda HOMA-IR değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0,013$). PKOS grubunda ortalama trigliserid değeri $104,94 \pm 56,49$ iken kontrol grubunda ortalama trigliserid değeri $81,37 \pm 39,11$ olarak bulunmuştur. PKOS grubunda trigliserid değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0,001$). grubunda ortalama TyG İndex $4,5 \pm 0,3$ iken kontrol grubunda ortalama Tyg İndex $4,41 \pm 0,23$ olarak bulunmuştur. PKOS grubunda TyG İndex kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0,029$). PKOS grubunda ortalama adipsin değeri $20 \pm 8,35$ iken kontrol grubunda ortalama adipsin değeri $17,27 \pm 6,87$ olarak bulunmuştur. PKOS grubunda adipsin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p=0,020$). PKOS grubunda ortalama osteopontin değeri $1,84 \pm 1,47$ iken kontrol grubunda ortalama osteopontin değeri $3,33 \pm 1,36$ olarak bulunmuştur. PKOS grubunda osteopontin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,000$). (Tablo-4)

PKOS grubunda prolaktin, TSH, HbA1c, açlık glukoz , total kolesterol , LDL, HDL, CRP ve irisin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,005$). (Tablo-4)

Tablo 5. PKOS ve Kontrol Grubunun USG Verilerinin Karşılaştırılması

	PKOS(n=96) Median	KONTROL (n= 80) Median	P
SAĞ OVER S/D	$4,17 \pm 1,46$	$3,83 \pm 1,82$	$0,161^1$
SOL OVER S/D	$4,25 \pm 1,68$	$4,13 \pm 1,76$	$0,667^1$
SAĞ OVER PI	$2,11 \pm 1,24$	$1,82 \pm 0,89$	$0,077^1$
SOL OVER PI	$2,11 \pm 1,14$	$1,97 \pm 0,98$	$0,397^1$
SAĞ OVER RI	$0,78 \pm 0,35$	$0,71 \pm 0,14$	$0,090^1$
SOL OVER RI	$0,81 \pm 0,48$	$0,75 \pm 0,24$	$0,277^1$
SAĞ OVER TMAX	$5,98 \pm 14,77$	$2,5 \pm 15,57$	$0,131^1$
SOL OVER TMAX	$1,62 \pm 14,72$	$2,65 \pm 13,93$	$0,635^1$
SAĞ OVER VOLÜMÜ	$8,95 \pm 3,79$	$5,1 \pm 2,21$	$0,000^1$

SOL OVER VOLÜMÜ		8,78±4,08	5±2,29	0,000¹
SAĞ OVER AF	<12	21 (21,9)	80 (100)	0,000²
	>12	75 (78,1)	0 (0)	
SOL OVER AF	<12	21 (21,9)	80 (100)	0,000²
	>12	75 (78,1)	0 (0)	

1:Bağımsız örneklem t testi, 2:Ki kare testi

PKOS grubunda sağ over volümü , sol over volümü , sağ over antral folikül sayısı ve sol over antral folikül sayısı ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır . Buna göre, PKOS grubunda sağ over volümü, sol over volümü ölçümleri kontrol grubuna göre daha yüksek iken PKOS grubunda sağ over af >12, sol over af >12 olma oranı kontrol grubuna göre daha yüksektir. (p=0,000).(Tablo-5)

Tablo 6.PKOS Obez olmayan/Obez ve Kontrol Obez olmayan /Obez Hasta Gruplarında Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

		PKOS			Kontrol			P
		BMI<30 (n=73) (Obez olmayan) Median	BMI>30 (n=23) (Obez) Median	P	BMI<30 (n=73) (Obez olmayan) Median	BMI>30 (n=7) (Obez) Median	P	
Yaş		23,32±4,82	23,87±5,59	0,645 ¹	29,11±7,44	33,14±6,57	0,171 ¹	0,897 ¹
Eğitim	İlköğretim	3 (4,1)	1 (4,3)	0,953 ²	7 (9,6)	1 (14,3)	0,641 ²	0,762 ²
	Lise	18 (24,7)	7 (30,4)		10 (13,7)	1 (14,3)		
	Önlisans	4 (5,5)	1 (4,3)		3 (4,1)	1 (14,3)		
	Lisans	48 (65,8)	14 (60,9)		53 (72,6)	4 (57,1)		
Boy		162,79±5,89	161,61±6,86	0,421 ¹	163,19±6,16	161,43±6,48	0,473 ¹	0,247 ¹
Kilo		59,76±9,51	90,13±13,94	0,000¹	59,28±9,75	85,86±8,65	0,000¹	0,000¹
Bel /Kalça oranı		0,78±0,07	0,87±0,06	0,000¹	0,78±0,09	0,88±0,11	0,013¹	0,000¹
Sigara	Yok	63 (86,3)	18 (78,3)	0,354 ²	51 (69,9)	4 (57,1)	0,671 ²	0,633 ²
	Var	10 (13,7)	5 (21,7)		22 (30,1)	3 (42,9)		
Alkol	Yok	66 (90,4)	20 (87)	0,699 ²	62 (84,9)	5 (71,4)	0,318 ²	0,553 ²
	Var	7 (9,6)	3 (13)		11 (15,1)	2 (28,6)		
Sistol		101,53±11,36	113,61±12,49	0,000¹	103,18±11,1	105,86±14,1	0,553 ¹	0,000¹
Diastol		64,42±10,02	73,17±9,40	0,000¹	66,16±8,36	72,57±7,70	0,055 ¹	0,000¹
Hirsutizm-MFGS		11,32±6,42	12,13±7	0,604 ¹	3,3±2,11	4±2,24	0,408 ¹	0,024¹
FSH		5,69±1,43	5,28±1,21	0,221 ¹	7,41±2,94	6,37±1,69	0,364 ¹	0,031¹
LH		9,68±5,56	7,98±4,84	0,193 ¹	6,67±2,4	6,48±4,36	0,857 ¹	0,555 ¹
E ₂		43,88±22,64	49,24±27,57	0,351 ¹	57±48,48	62,89±45,11	0,759 ¹	0,792 ¹
Total Testosteron		0,34±0,16	0,46±0,16	0,002¹	0,27±0,12	0,27±0,12	0,989 ¹	0,000¹
Prolaktin		22,04±11,41	22,96±14,35	0,753 ¹	19,3±9,31	20,98±9,31	0,650 ¹	0,408 ¹
TSH		2,19±1,47	2,84±1,35	0,063 ¹	2,16±1,1	1,76±0,95	0,350 ¹	0,116 ¹

HbA1c	5,01±0,25	5,18±0,26	0,006¹	5,07±0,45	5,53±0,4	0,012¹	0,003¹
Açlık İnsülin	11,77±10,44	24,74±13,36	0,000¹	9,73±7,41	19,02±8,21	0,002¹	0,000¹
Açlık Glukoz	90,38±8,2	93,28±10,75	0,173 ¹	92,01±9,9	96,44±4,39	0,246 ¹	0,127 ¹
HOMA-IR	2,64±2,27	5,73±3,87	0,001¹	2,24±1,77	4,48±1,82	0,002¹	0,000¹
Total kolesterol	169,09±35,47	164,27±38,35	0,579 ¹	160,36±24,99	177,8±20,95	0,078 ¹	0,671 ¹
LDL	94,71±27,54	94,75±32,42	0,995 ¹	89,66±22,7	104,28±22,3	0,107 ¹	0,363 ¹
HDL	55,31±13,22	43,15±12,57	0,000¹	55,8±12,84	45,24±9,02	0,037¹	0,000¹
Trigliserid	96,44±49,64	131,9±68,66	0,008¹	74,34±28,99	154,73±56,38	0,009¹	0,000¹
TyG İndex	4,48±0,24	4,56±0,43	0,384 ¹	4,38±0,2	4,78±0,18	0,000¹	0,018¹
CRP	0,25±0,36	0,73±0,78	0,008¹	0,25±0,5	0,51±0,4	0,175 ¹	0,003¹
LH/FSH	1,74±0,97	1,51±0,87	0,316 ¹	0,97±0,38	1,14±1,01	0,671 ¹	0,669 ¹
Adipsin	19,27±8,4	22,3±7,92	0,130 ¹	17,1±7,06	18,99±4,48	0,490 ¹	0,033¹
Osteopontin	1,68±1,4	2,32±1,6	0,067 ¹	3,36±1,35	3,05±1,49	0,572 ¹	0,935 ¹
İrisin	263,54±242,72	493,03±252,74	0,000¹	299,41±237,48	515,59±319,37	0,028¹	0,000¹

1:Bağımsız örneklem t testi, 2:Ki kare testi

PKOS obez olmayan grubunda ortalama kilo değeri 59,76±9,51 iken PKOS obez grubunda ortalama kilo değeri 90,13±13,94 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda kilo değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000). PKOS obez olmayan grubunda ortalama bel/kalça oranı 0,78±0,07 iken PKOS obez grubunda ortalama bel/kalça çevresi oranı 0,87±0,06 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda bel/kalça çevresi oranı PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000). PKOS obez olmayan grubunda ortalama sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değeri 101,53±11,36 ve 64,42±10,02 iken PKOS obez grubunda ortalama sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı değeri 113,61±12,49 ve 73,17±9,40 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda sistolik ve diastolik kan basıncı değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,000). PKOS obez olmayan grubunda ortalama total testesteron değeri 0,34±0,16 iken PKOS obez grubunda ortalama total testesteron değeri 0,46±0,16 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda total testesteron değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,002). PKOS obez olmayan grubunda ortalama HbA1c değeri 5,01±0,25 iken PKOS obez grubunda ortalama HbA1c değeri 5,18±0,26 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda HbA1c değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (p=0,006). PKOS obez olmayan grubunda ortalama açlık insülin değeri 11,77±10,44 iken PKOS obez grubunda ortalama açlık insülin değeri 24,74±13,36 olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda açlık insülin değeri PKOS obez

grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). PKOS obez olmayan grubunda ortalama HOMA-IR değeri $2,64\pm2,27$ iken PKOS obez grubunda ortalama HOMA-IR değeri $5,73\pm3,87$ olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda HOMA-IR değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,001$). PKOS obez olmayan grubunda ortalama HDL değeri $55,31\pm13,22$ iken PKOS obez grubunda ortalama HDL değeri $43,15\pm12,57$ olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda HDL değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,000$). PKOS obez olmayan grubunda ortalama trigliserid değeri $96,44\pm49,64$ iken PKOS obez grubunda ortalama trigliserid değeri $131,9\pm68,66$ olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda trigliserid değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,008$). PKOS obez olmayan grubunda ortalama CRP değeri $0,25\pm0,36$ iken PKOS obez grubunda ortalama CRP değeri $0,73\pm0,78$ olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda CRP değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,008$). PKOS obez olmayan grubunda ortalama irisin değeri $263,54\pm242,72$ iken PKOS obez grubunda ortalama irisin değeri $493,03\pm252,74$ olarak bulunmuştur. PKOS obez olmayan grubunda irisin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). (Tablo-6)

PKOS obez olmayan grupta boy , sigara-alkol kullanımı, hirşituzm-MFGS , FSH, LH, E_2 , prolaktin, TSH, LH/FSH, açlık glukoz, total kolesterol, LDL, Tyg İndex, adipsin, osteopontin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p>0,005$). (Tablo-6)

Kontrol obez olmayan grubunda ortalama kilo değeri $59,28\pm9,75$ iken kontrol ortalama kilo değeri $85,86\pm8,65$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda kilo değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p=0,000$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama bel/kalça çevresi oranı $0,78\pm0,09$ ken kontrol obe z grubunda ortalama bel/kalça çevresi oranı $0,88\pm0,11$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda bel/kalça çevresi oranı kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur

($p=0,013$).Kontrol obez olmayan grubunda ortalama HbA1c değeri $5,07\pm0,45$ iken kontrol obez grubunda ortalama HbA1c değeri $5,53\pm0,4$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda HbA1c değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,012$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama açlık insülin değeri $9,73\pm7,41$ iken kontrol obez grubunda ortalama açlık insülin değeri $19,02\pm8,21$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda açlık insülin değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,002$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama HOMA-IR değeri $2,24\pm1,77$ iken kontrol obez grubunda ortalama HOMA-IR değeri $4,48\pm1,82$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda HOMA-IR değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,002$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama HDL değeri $55,8\pm12,84$ iken kontrol obez grubunda ortalama HDL değeri $45,24\pm9,02$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda HDL değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,037$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama trigliserid değeri $74,34\pm28,99$ iken kontrol obez grubunda ortalama trigliserid değeri $154,73\pm56,38$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda trigliserid değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,009$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama Tyg İndex $4,38\pm0,2$ iken kontrol obez grubunda ortalama TyG İndex $4,78\pm0,18$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda TyG İndex kontrol obez olan grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,000$). Kontrol obez olmayan grubunda ortalama irisin değeri $299,41\pm237,48$ iken kontrol obez grubunda ortalama irisin değeri $515,59\pm319,37$ olarak bulunmuştur. Kontrol obez olmayan grubunda irisin değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur($p=0,028$). (Tablo-6)

Kontrol obez olmayan grupta boy, sigara-alkol kullanımı, sistol-diastol değeri, hirsutizm-MFGS, FSH, LH, E_2 , prolaktin, TSH, LH/FSH, açlık glukoz, total kolesterol, LDL,CRP, adipsin , osteopontin değeri kontrol obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir($p>0,005$). (Tablo-6)

Genel olarak obez olan ve obez olmayan gruplar arasında kilo, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, hirsutizm-MFGS, FSH, total testosteron, HbA1C, insülin, Homa-IR, HDL, trigliserid, TyG İndex, Crp, adipsin ve irisin ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, Obez olanlarda bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, hirsutizm-MFGS, total testosteron, HbA1C, insülin, HOMA-IR, trigliserid, TyG İndex, CRP, adipsin ve irisin ölçümleri obez olmayan gruba göre daha yüksek iken obez olanlarda FSH ve HDL ölçümleri obez olmayanlara göre daha düşüktür. (Tablo-6)

Tablo 7.PKOS Fenotipleri Arasında Demografik, Klinik ve Biyokimyasal Verilerinin Karşılaştırılması

		PKOS				p
		Fenotip A (n=46) Median	Fenotip B (n=11) Median	Fenotip C (n=21) Median	Fenotip D (n=18) Median	
Yaş		23,76±5,12	25,64±6,22	23,24±4,89	21,56±3,43	0,178 ₁
Eğitim	İlköğretim	3 (6,5)	0 (0)	1 (4,8)	0 (0)	0,411 ₂
	Lise	8 (17,4)	5 (45,5)	5 (23,8)	7 (38,9)	
	Önlisans	4 (8,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5,6)	
	Lisans	31 (67,4)	6 (54,5)	15 (71,4)	10 (55,6)	
Boy		161,78±6,43	164,09±6,49	163,38±4,49	162,39±6,9	0,619 ₁
Kilo		69,91±18,48	69±9,43	62,88±13,59	63,33±18,68	0,306 ₁
BMI		26,64±6,43	25,79±4,42	23,66±5,56	23,89±6,23	0,187 ₁
Bel/Kalça oranı		0,81±0,08	0,8±0,06	0,79±0,08	0,79±0,07	0,547 ₁
Sigara	Yok	39 (84,8)	9 (81,8)	18 (85,7)	15 (83,3)	0,991 ₂
	Var	7 (15,2)	2 (18,2)	3 (14,3)	3 (16,7)	
Alkol	Yok	42 (91,3)	10 (90,9)	19 (90,5)	15 (83,3)	0,816 ₂
	Var	4 (8,7)	1 (9,1)	2 (9,5)	3 (16,7)	
Sistol		106,57±13,24	102,27±12,68	106,05±11,2	98,39±11,61	0,107 ₁
Diastol		68,46±10,55	65,09±10,84	65,05±9,54	64,17±11,27	0,385 ₁
Hirsutizm-MFGS		13,17±5,27a	14±4,92a	14,76±4,81a	1,94±1,47b	0,000 ₁

FSH	5,45±1,22	5,84±1,59	5,52±1,4	5,88±1,68	0,643 ₁
LH	10,93±6,24a	8,19±4,65	6,21±2,54b	9,25±4,59	0,008 ₁
E ₂	44,88±22,21	46,23±32,46	40,53±15,87	50,65±30,05	0,628 ₁
Total Testosteron	0,4±0,17	0,36±0,17	0,36±0,16	0,3±0,11	0,178 ₁
Prolaktin	19,52±8,06	22,36±17,39	25,5±17,09	25,46±8,99	0,162 ₁
TSH	2,47±1,16	2,77±1,54	1,8±1	2,41±2,3	0,239 ₁
HbA1c	5,05±0,26	5,09±0,26	5,1±0,24	4,96±0,27	0,312 ₁
İnsülin	17,6±15,09	11,06±6,74	12,34±8,39	13,21±10,62	0,219 ₁
Açlık Glukoz	90,77±9,14	91±7,36	92,22±9,16	90,55±9,44	0,928 ₁
HOMA-IR	4,02±3,58	2,23±1,7	2,87±2,04	3,05±2,87	0,217 ₁
Total Kolesterol	169,98±38,2 ₂	166,35±36,8 ₅	156,34±25,0 ₁	177,21±39,7 ₉	0,320 ₁
LDL	96,14±30,66	92,8±29,82	89,97±27,68	97,79±24,76	0,819 ₁
HDL	49,67±13,48	50,05±12,97	53,19±9,07	59,89±18,31	0,061 ₁
Trigliserid	114,72±63,5 ₂	117,46±70,5 ₅	83,46±37,41	97,33±39,84	0,152 ₁
TyG İndex	4,56±0,26	4,39±0,54	4,43±0,24	4,5±0,2	0,186 ₁
CRP	0,47±0,64	0,22±0,17	0,24±0,26	0,34±0,6	0,284 ₁
LH/FSH	2,01±1,04a	1,47±0,9	1,19±0,61b	1,59±0,75	0,006 ₁
Adipsin	21,82±8,43	17,66±5,84	18,7±8,02	18,28±9,37	0,230 ₁
Osteopontin	1,8±1,29	1,5±0,81	1,45±1,18	2,58±2,17	0,077 ₁
İrisin	355,48±253,65	332,93±203,45	265,08±242,58	277,61±336,67	0,530 ₁

PKOS grubunda fenotipler arasında hirsutizm-MFGS, LH ve LH/FSH ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık bulunmaktadır ($p<0,05$). Buna göre, Fenotip A, B, C olanlarda hirsutizm-MFGS ölçümü Fenotip D olanlara göre daha yüksek iken Fenotip A olanlarda LH ve LH/FSH ölçümleri Fenotip C

olanlara göre daha yüksektir. PKOS grubunda fenotipler arasında adipsin , osteopontin ve irisin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır($p>0,005$). (Tablo-7)

Tablo 8.Adipsin , Osteopontin ,İrisin ile PKOS ve Kontrol grubundaki HOMA-IR değeri arasındaki korelasyon ilişkisi

	PKOS (n=96)		KONTROL (n=80)	
	HOMA-IR		HOMA-IR	
	r	p	r	p
ADİPSİN	0,107	0,298	-0,155	0,170
OSTEOPONTİN	0,254	0,013	0,073	0,522
İRİSİN	0,297	0,003	0,294	0,008

r:Pearson korelasyon katsayısı

PKOS grubunda HOMA-IR ile osteopontin ve irisin ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta iken kontrol grubunda HOMA-IR ile irisin ölçümü arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo-8)

Tablo 9.Adipsin, Osteopontin, İrisin ile PKOS ve Kontrol grubundaki TyG İndex değeri arasındaki korelasyon ilişkisi

	PKOS (n=96)		KONTROL (n=80)	
	TyG İNDEKS		TyG İNDEKS	
	r	p	r	p
ADİPSİN	0,084	0,413	0,055	0,630
OSTEOPONTİN	0,123	0,234	0,111	0,327
İRİSİN	0,022	0,829	0,432	0,000

r:Pearson korelasyon katsayısı

PKOS grubunda TyG İNDEKS ile adipsin, osteopontin ve irisin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamakta ($p>0,05$) iken kontrol grubunda TyG İNDEKS ile irisin ölçümü arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo-9)

Tablo 10.PKos Gelişim Riski İçin Logistik Regresyon Analizi

	OR(95% CI)	P
YAŞ	1,200 (1,104-1,303)	0,000
BMI	0,864 (0,791-0,945)	0,001
FSH	1,532 (1,115-2,106)	0,009
LH/FSH	0,446 (0,209-0,951)	0,037
TOTAL KOLESTEROL	0,982 (0,966-0,999)	0,037
OSTEOPONTİN	2,181 (1,569-3,032)	0,000

PKOS Gelişim Riski İçin yapılan logistik regresyon analizinde yaş, boy, kilo, BMI, bel çevresi/kalça çevresi, FSH, LH, E₂, total testesteron, TSH, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, HbA1c, insülin (açlık), glukoz (açlık), HOMA-IR, Tyg İNDEKS, CRP, adipsin, irisin, osteopontin parametreleri değerlendirilmiş olup bunun sonucunda sonucunda, yaş, BMI, FSH, LH/FSH, total kolesterol ve osteopontin ölçümlerinin gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir etkisi bulunmuştur(p<0,05). Buna göre, yaşta 1 birimlik artış PKOS riskini 1,200 (1,104-1,303) azaltmakta iken BMI ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 1,157 (1,058-1,264) artırmakta, FSH ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 1,532 (1,115-2,106) azaltmakta, LH/FSH ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 2,242 (1,052-4,785) artırmakta, total kolesterol ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 1,018 (1,001-1,035) artırmakta ve osteopontin ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 2,181 (1,569-3,032) azalmaktadır. (Tablo-10)

Tablo 11.Adipsin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı

	ADİPSİN			
	PKOS (n=96)		KONTROL (n=80)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,148	0,150	0,000	0,997
Boy	-0,195	0,056	0,048	0,671
Kilo	0,145	0,158	0,036	0,753
BMI	0,201	0,049	0,021	0,856
Bel/kalça oranı	0,167	0,103	-0,026	0,818
FSH	-0,020	0,843	0,153	0,174
LH	0,068	0,508	0,070	0,540
LH/FSH	0,066	0,521	-0,023	0,837
E ₂	-0,209	0,041	-0,220	0,050
Total Testesteron	0,009	0,934	-0,024	0,835

TSH	0,063	0,540	-0,086	0,450
Total Kolesterol	0,022	0,832	0,174	0,122
HDL	-0,142	0,169	-0,097	0,393
LDL	-0,033	0,750	0,233	0,038
Trigliserid	0,188	0,067	0,088	0,437
HbA1c	-0,300	0,003	0,107	0,343
İnsülin (açlık)	0,175	0,088	-0,142	0,208
Glukoz(açlık)	-0,231	0,024	-0,047	0,681
HOMA-IR	0,107	0,298	-0,155	0,170
TyG İndex	0,084	0,413	0,055	0,630
CRP	0,177	0,084	-0,085	0,454

r:Pearson korelasyon katsayısı

PKOS grubunda adipsin ile BMI ölçümleri arasında pozitif yönde, E₂, HbA1c, açlık glukoz ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta iken kontrol grubunda adipsin ile LDL ölçümü arasında pozitif yönde, E₂ ölçümü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır (p<0,05). (Tablo-11)

Tablo 12.Osteopontin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı

	OSTEOPONTİN			
	PKOS (n=96)		KONTROL (n=80)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,094	0,363	0,023	0,841
Boy	0,079	0,446	-0,018	0,871
Kilo	0,242	0,018	0,022	0,846
BMI	0,209	0,041	0,023	0,840
Bel/kalça oranı	0,215	0,035	0,026	0,818
FSH	-0,028	0,784	-0,143	0,207
LH	-0,150	0,145	-0,180	0,109
LH/FSH	-0,135	0,191	-0,088	0,438
E ₂	-0,044	0,671	-0,051	0,652
Total Testesteron	0,091	0,377	-0,155	0,171
TSH	-0,054	0,599	-0,149	0,187
Total Kolesterol	-0,027	0,793	0,003	0,982
HDL	-0,195	0,057	-0,038	0,736
LDL	0,043	0,678	-0,014	0,903
Trigliserid	0,125	0,226	0,135	0,234
HbA1c	-0,137	0,183	0,048	0,672
İnsülin (açlık)	0,250	0,014	0,080	0,480
Glukoz(açlık)	0,134	0,191	-0,017	0,884
HOMA-IR	0,254	0,013	0,073	0,522

TyG indeksi	0,123	0,234	0,111	0,327
CRP	0,049	0,636	0,008	0,942

r:Pearson korelasyon katsayısı

PKOS grubunda osteopontin ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, insülin (açlık), HOMA-IR ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta ($p<0,05$) iken kontrol grubunda osteopontin ile ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). (Tablo-12)

Tablo 13.İrisin Düzeyleri Ve Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Katsayısı

	İRİSİN			
	PKOS (n=96)		KONTROL (n=80)	
	r	p	r	p
Yaş	0,087	0,397	0,174	0,123
Boy	-0,188	0,067	-0,098	0,387
Kilo	0,422	0,000	0,355	0,001
BMI	0,498	0,000	0,400	0,000
Bel/kalça oranı	0,290	0,004	0,323	0,003
FSH	0,063	0,543	-0,144	0,202
LH	-0,134	0,192	0,100	0,379
LH/FSH	-0,168	0,102	0,253	0,023
E2	0,117	0,258	0,268	0,016
Total Testesteron	0,122	0,236	-0,031	0,782
TSH	0,048	0,646	0,292	0,009
Total Kolesterol	-0,015	0,884	0,207	0,065
HDL	-0,307	0,002	-0,305	0,006
LDL	0,121	0,240	0,268	0,016
Trigliserid	-0,004	0,971	0,445	0,000
HbA1c	0,261	0,010	0,251	0,025
İnsülin (açlık)	0,320	0,001	0,274	0,014
Glukoz(açlık)	0,122	0,235	0,146	0,195
HOMA_IR	0,297	0,003	0,294	0,008
TyG İndex	0,022	0,829	0,432	0,000
CRP	0,669	0,000	0,714	0,000

r:Pearson korelasyon katsayısı

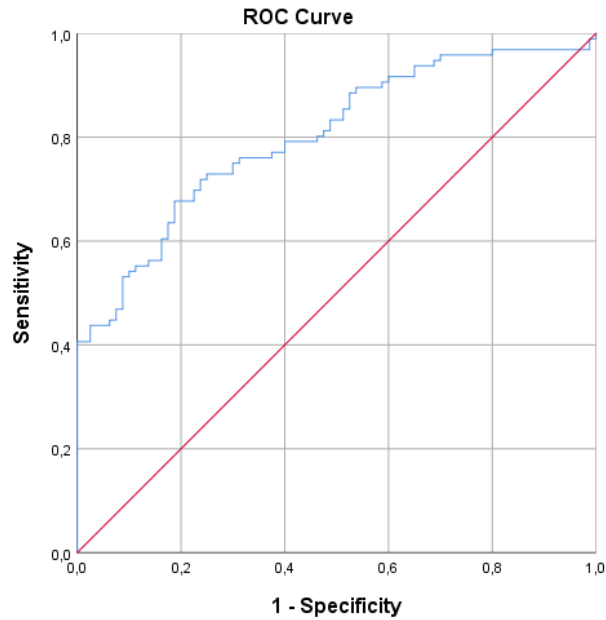
PKOS grubunda irisin ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, HbA1C, insülin (açlık), HOMA-IR, CRP ölçümleri arasında pozitif yönde, HDL ölçümü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmakta iken kontrol grubunda irisin ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, LH/FSH E2, TSH, LDL, Trigliserid, HbA1c,

insülin (açlık), HOMA-IR, TyG İndex, CRP ölçümleri arasında pozitif yönde, HDL ölçümü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). (Tablo-13)

Tablo 14.ROC Analizi

	Area (CI 95 %)	p	Sensitivity	Specificity	Value
OSTEOPONTİN	0,802 (0,738-0,865)	0,000	0,729	0,750	2,323

ROC analizi için non-obez PKOS ve obez PKOS grubu tek bir grup olarak birleştirildi. PKOS ve kontrol grubu olarak iki ayrı grup oluşturuldu. ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda osteopontin ölçümünün gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisinin olduğu tespit edilmiştir. 0,729 duyarlılık ve 0,750 seçicilik değerlerine göre osteopontin değeri için 2,323 kesme noktası olarak belirlenmiştir. Buna göre, osteopontin değerinin 2,323 ng / ml değerinin altına düşmesi PKOS riski oluşturmaktadır. (Tablo-14)



Şekil 6.ROC Analizi PKOS Grubu Osteopontin

Uygulanan ROC analizinde irisinin ve adipsinin istatistiksel olarak anlamlı uygun bir cut off değeri bulunamadı.

5.TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-10'unu etkilemekte olup kronik anovülasyon, hirsutizm ve polikistik over ultrason morfolojisi ile karakterizedir. PKOS'lu hastaların çoğu insülin direnci, dislipidemi, düşük dereceli kronik inflamasyon, vasküler ve endotelial disfonksiyonlardan etkilenir. Bu metabolik özellikler obezite ile daha da kötüleşir ve glukoz intoleransı, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilir (81). Obezite, özellikle de PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınlarda yaygın olan visseral adipozite, PKOS'taki metabolik ve üreme sonuçları üzerine olumsuz etkileri bulunmaktadır. Obezite insülin direncini ve hiperinsülinemiyi artırır, bu da adipogenezi artırır ve lipolizi azaltır (133).

Çalışmadaki amacımız serum adipsin, irisin ve osteopontin düzeyleri ile polikistik over sendromu ve metabolik anormalliklerin arasındaki ilişkinin araştırılması ve bu moleküllerin PKOS etiyopatogenezindeki olası rolünü ve/ veya PKOS tanısında önemli birer belirteç olabilme potansiyellerini ortaya koymaktır.

Adipokinler, adipositlerden salgılanan ve metabolizmada merkezi bir rol oynayan proteinlerdir. Adipsin/kompleman faktör D ilk tanımlanan adipokin olmuştur. Yağ dokusu homeostazını korur ve glikoza yanıt olarak insülin salgılanmasını artırır. Adipsin, bir insülin sekretagogu olan C3a'nın (kompleman bileşen 3, C3'ün aktif bir formu) üretimini katalize etmek için alternatif kompleman yolunu kontrol eder(134). Son veriler C3'ün metabolik bozukluklarda rol oynadığını göstermektedir. Ayrıca, sistemik C3 seviyeleri, yağlanma (bel, VKİ), serum triaçilgliserol ve insülin direnci dahil olmak üzere çeşitli diyabet risk faktörleriyle ilişkilendirilmiştir. Adipsinin obezite ve tip 2 diabetes mellitus gelişimindeki mekanistik rolü, kompleman sisteminin faktörlerini, en önemlisi C3'ü düzenleme işleviyle ilgili olabilir(135). Plazma C3 seviyeleri, obezite ve tip 2 diabetes mellitus ilişkili yaygın bir komorbidite olan alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığında (NAFLD) ve muhtemelen tip 1 diabetes mellitusta da daha yüksektir. Sistemik C3 ve adipozite arasındaki bağlantı, adipoz dokunun C3 salgıladığı, kilo alımının C3 artışı ile ilişkili olduğu ve kilo kaybı

ile C3'ün azaldığı gözlemleri ile doğrulanmaktadır(136). Adipsin, artmış yağ kütlesi ve adipoz doku disfonksiyonunu obezite ile ilişkili kardiyometabolik hastalıklara bağlayabilen bir adipokindir. Bu yüzden Milek ve ark.(135) adipsin serum konsantrasyonları ve adipoz doku adipsin mRNA ekspresyonunun adipoz doku fonksiyonu, obezite ve tip 2 diabetes mellitus parametreleriyle ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Çok çeşitli vücut ağırlığı ve metabolik parametrelere sahip 637 kişiyi içeren kesitsel bir çalışma kapsamında, visseral ve subkutan adipoz dokudaki adipsin serum konsantrasyonları ve/veya adipsin mRNA ekspresyonu ile vücut ağırlığı, antropometrik ve metabolik özellikler arasındaki ilişkiler analiz edilmiştir. Adipsin serum konsantrasyonlarının obezite ile güçlü bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte dolaşımdaki adipsinin tip 2 diabetes mellitus olan ve olmayan obezite hastalarında bozulmuş glukoz ve lipid metabolizması parametrelerini yansıtmadığını bulmuşlardır. Vasilenko ve ark.(136)'da adipsinin farklı yağ dokusu tipleri (subkutan ve visseral) tarafından üretimini değerlendirmeyi ve obez hastalarda insülin direncini oluşumuna katkı sağlayıp sağlamadığını araştıran bir çalışma yapmışlardır. Obez hastalarda kontrol grubuna kıyasla serum adipsin seviyesinin kontrol grubuna kıyasla arttığını tespit etmişlerdir. Veriler, serum adipsin konsantrasyonunun vücut ağırlığı ve VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiğine dair daha küçük kohortlarda yapılan önceki çalışmaları doğrulamaktadır(135).Yaptığımız çalışmada da genel olarak obez olan ve obez olmayan gruplar arasında adipsin ölçümü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk.Bu nedenle, yüksek adipsin düzeylerinin obezite üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu söylenebilir.

Polikistik over sendromu karmaşık bir metabolik ve üreme hastalığıdır(137). Etkilenen kadınlarda insülin direnci, obezite ve dislipidemi gibi metabolik anormalliklerin yanı sıra kardiyovasküler hastalık ve tip 2 diabetes mellitus gelişme riski de artmaktadır(137–139). Giderek artan kanıtlar, kompleman sisteminin inflamasyon, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıklar arasında bir bağlantı olduğunu göstermektedir(140). Kompleman sistemi ile PKOS arasında bir bağlantı olduğuna dair bazı kanıtlar da mevcuttur(141). Kompleman yolu proteinlerinin polikistik over sendromunda arttığı ve obezite ve insülin direncinden etkilenebileceği bildirilmiştir(142). Butler ve ark.(142) bunu araştırmak için 137

PKOS'lu ve 97 kontrol hastasında inhibitör proteinler de dahil olmak üzere kompleman sisteminin proteomik bir analizi yapmıştır. Bu çalışma PKOS'da yüksek C3 seviyeleri olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada, C3 düzeylerinin VKİ ile pozitif korelasyonu PKOS'lu hastalarda değil, yalnızca kontrol hastalarında gözlenmiştir; bu da PKOS'da C3 düzeylerinin obeziteden bağımsız bir mekanizma tarafından düzenleniyor olabileceğini düşündürmüştür. Calan ve ark.(5) 144 PKOS ve 144 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda serum adipsin düzeylerinin değişip değişmediğini ve adipsinin metabolik bozuklukların yanı sıra karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Adipsin düzeyleri PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Daha da önemlisi, aşırı kilolu/obez kadınlarda dolaşımdaki adipsin düzeyleri PKOS'dan bağımsız olarak zayıf kadınlara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Dolaşımdaki adipsin seviyesi insülin direnci olan PKOS hastalarında, insülin direnci olmayanlara kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda PKOS grubundaki adipsin değerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Çalışmamızda her iki grubu (PKOS ve Kontrol) kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez ($VKİ > 30$) ve obez olmayan ($VKİ < 30$) olmak üzere iki gruba ayırarak toplamda 4 hasta grubu elde ettik. Bu dört grup arasında adipsin değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık mevcuttu ve en yüksek adipsin değerleri obez-PKOS grubundaydı. PKOS fenotipleri arasında adipsin değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede bir farklılık olmamakla birlikte fenotip A olan PKOS hastaları en yüksek adipsin değerlerine sahipti. Ayrıca çalışmamızda ise PKOS grubunda adipsin ile VKİ ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulduk. Çalışmamızdaki mevcut veriler adipsinin PKOS ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu ve bunun VKİ'ye bağlı olduğunu göstermiştir.

İrisin yeni tanımlanmış bir miyokin, adipokin ve nörokindir. Esas olarak iskelet kası tarafından salgılanır. Beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna dönüştürerek glukoz toleransını, enflamasyonu, insülin duyarlılığını, vücut kütlesini, lipid seviyelerini ve enerji tüketimini düzenleyebilir. İrisinin obezite, kardiyovasküler hastalık, lipid metabolizması ve T2 DM, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, polikistik over sendromu ve metabolik kemik hastalıkları dahil olmak üzere metabolik

hastalıklarda önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir(143). Son zamanlarda yapılan meta-analizlerde dolaşımdaki irisin seviyelerinin polikistik over sendromu ve koroner arter hastalıkları ile ilişkili olduğu bildirilmiş ve vücut metabolizması ile ilgili kritik bir miyokin olarak kabul edilmiştir(144). Çoğu çalışma, irisin ekspresyonunun obez veya T2 DM'li bireylerde normal bireylere göre önemli ölçüde düşük olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, tam tersi sonuçlar da vardır. Obez 1.005 hasta ve 1.242 kontrol deneği ile yapılan bir meta-analiz, obez bireylerin dolaşımdaki irisin seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Obezite gelişiminde, yüksek irisin seviyesi muhtemelen beyaz yağ dokusundaki artıştan kaynaklandığı düşünülmüştür. Son zamanlarda artan sayıda çalışma, plazma veya serumdaki dolaşımdaki irisin seviyelerinin farklı insan gruplarında aşırı kilo/obezite ile ilişkili olabileceğini öne sürmüştür; ancak bu ilişki, bildirilen çelişkili sonuçlar nedeniyle tartışmalı olmaya devam etmektedir (145). Jia ve ark.(144) yapmış olduğu meta-analizde dolaşımdaki irisinin obez bireylerde sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğuna ve dolaşımdaki irisin seviyelerinin etnik köken ve yaştan etkilendiğine dair kanıtlar sunmuşlardır. Huh ve ark.(145) , Stengel ve ark.(146) , Liu ve ark. (147) da serumdaki irisin seviyeleri ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Tang ve ark.(148)'nın 294 aşırı kilolu ve 230 normal kilolu hastayı karşılaştırdığı çalışmada serum irisin düzeylerinin aşırı kilolu bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu ve bel çevresi , bel/kalça çevresi oranı, açlık insülini, HOMA-IR ve serum kreatinin gibi olumsuz metabolik parametrelerle negatif korelasyon gösterdiğini bulmuştur. Ayrıca, çoklu doğrusal regresyon, irisinin HOMA-IR ile ters bir ilişki içinde olduğunu ve buna ek olarak, lojistik regresyon daha yüksek irisin değerinin aşırı kilolu olma ihtimalinin azalması ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Liu ve ark.(149)'nın da 75 obez olmayan ve 51 obez hastayı incelediği bir çalışmada serum irisin düzeylerini metabolik olarak sağlıklı, obez yetişkinlerinde azaldığını bulmuştur. Moreno–Navarrete ve ark.(150) 'nın yaptığı bir çalışmada ise obez hastalarda adipoz dokuda FNDC5 ekspresyonunun azaldığını ve dolayısıyla serum irisin seviyelerinin düştüğünü gösterilmiştir. Choi ve ark.(151) da serumdaki irisin seviyeleri ile VKİ arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmiştir. Çalışmamızda ise, genel olarak obez olan ve obez olmayan gruplar arasında obez olanlarda irisin ölçümleri obez olmayan gruba göre daha yüksek bulduk. Bu çelişkili verilerin, çalışma

popölasyonlarının heterojenliğine önemli ölçüde katkıda bulunan yaş veya deneklerin fiziksel aktivite düzeyi gibi diğer karıştırıcı değişkenlerden kaynaklanması mümkün olduğu düşünülebilir.

PKOS, obezite ve NAFLD de dahil olmak üzere IR sendromunun diğer metabolik belirtileri ile yakından bağlantılıdır(152). İrisinin insülin direnci ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(131). PKOS'lu kadınlar ve kontroller arasındaki dolaşımdaki irisin seviyelerine ilişkin veriler bugüne kadar vaka kontrol çalışmalarından elde edilmiştir ve kesin değildir(108). Chang ve ark.(153) PKOS hastalarının dislipidemi geliştirme eğilimi olduğundan kahverengi yağ farklılaşma faktörü, irisin ve glukozaya bağlı insülinotropik peptidin PKOS gelişimindeki rolünü araştırmışlardır. Bu çalışmada 202 PKOS hastası ve 47 sağlıklı kadının serum hormon düzeyleri incelenmiştir. PKOS hastalarında açlık irisin düzeyi ve glukozaya bağlı insülinotropik peptidin yanıtı kontrol kadınlarına kıyasla önemli ölçüde yüksek bulunmuştur. Li ve ark(154) 178 PKOS'lu ve 123 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda dolaşımdaki irisinin kontrol grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Daha da önemlisi, aşırı kilolu/obez deneklerde de PKOS durumundan bağımsız olarak dolaşımdaki irisini zayıf deneklere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. İrisin ile VKİ ve bel/kalça çevresi gibi antropometrik değişkenler arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki irisinin dislipidemi (artmış TG, TC ve LDL-C) ve insülin direnci ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu tespit edilmiş ve bu hormonun enerji metabolizması ve insülin direncinin hassas dengesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Bostancı ve ark.(131) 35 PKOS hastası ve 35 sağlıklı kontrol hastaları arasında serum irisin düzeyleri, antropometrik, hormonal ve HOMA-IR dahil metabolik parametreleri değerlendirmiştir. PKOS hastalarında serum irisin düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Adamska ve ark.(155) 57 PKOS'lu kadın ve VKİ ve yaş açısından eşleştirilmiş 20 sağlıklı kontrol olmak üzere yetmiş yedi kadın arasında yaptıkları çalışmada serum irisin konsantrasyonu ile insülin duyarlılığı arasındaki ilişkiyi ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınlarda insülin infüzyonunun dolaşımdaki irisin seviyeleri üzerindeki etkisini belirlemeyi araştırmışlardır. Başlangıçta ve hiperinsülinemi sonrasında ortalama serum irisin

konsantrasyonları PKOS kadınlarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmuştur. İnsülin infüzyonu sadece PKOS grubunda serum irisin konsantrasyonunda düşüşe neden olmuştur. Başlangıçta ve insülin infüzyonuna yanıt olarak daha yüksek serum irisin konsantrasyonları, PKOS kadınlarında insüline dirençli koşullara ikincil olabileceği düşünülmüştür. Pukajlo ve ark.(156) 179 PKOS hastasında ve 122 kontrol grubunda irisin plazma konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi metabolik bozukluklar bağlamında incelemiştir. Tüm grupta ve kontrollerde irisin plazma seviyesi ile metabolik sendrom arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Yüksek yağ oranına sahip kişilerde irisin, zayıf kişilere göre daha yüksek bulunmuştur. Sonuçlar, tüm çalışma grubunda ve kontrol grubunda irisin konsantrasyonu ile android yağ dokusu tipi arasında anlamlı bir pozitif ilişki olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada PKOS ve kontrol grubu arasında plazma irisin seviyeleri arasında bir fark bulamamışlardır. Ayrıca, PKOS grubunda daha düşük irisin konsantrasyonu ve yüksek abdominal yağ dokusu içeriği gözlenmiştir. Bu sonuçlar, daha önce yayınlanmış olan tek çalışma ile zıtlık göstermektedir. Gao ve ark.(157) 52 PKOS ve 39 kontrol grubuyla yaptığı çalışmada polikistik over sendromlu ve kontrol grubundaki kadınlarda irisin düzeyini ve irisin düzeyinin vücut kitle indeksi, vücut kompozisyonu ve kemik metabolizması ile ilişkisini araştırmıştır. Polikistik over sendromlu kadınlar kontrollerle karşılaştırıldığında farklı vücut kompozisyonları göstermiştir. PKOS'lu kadınların serum irisin düzeyi azalmış olmasına rağmen kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir farklılık göstermediği bulunmuştur. Abalı ve ark.(158) 49 PKOS ve vücut kitle indeksi ve yaş açısından eşleştirilmiş 39 sağlıklı kontrol grubunda yağ asidi bağlayıcı protein-4 (FABP4) ve irisin konsantrasyonlarını değerlendirmiştir. İrisin ve FABP4 konsantrasyonlarının metabolik parametrelerle ilişkisi de test edilmiştir. PKOS'lu kadınların ortalama serum irisin konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ise Pukajlo ve ark.(156) ve Gao ve ark.(157)'nin yaptıkları çalışmaya benzer nitelikte olup PKOS ve kontrol grubu arasında irisin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Ancak subgrup düzeyinde bakıldığında obez PKOS grubunda ve kontrol obez grubunda irisin seviyesi daha yüksek bulduk. Literatürde PKOS ile irisin arasındaki ilişki henüz netleşmemiştir ve bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bostancı ve ark.(131) ve Adamska ve ark.(155)'nin yaptığı çalışmaya benzer olarak

biz de hem PKOS hem kontrol grubunda kilo, VKİ, bel/kalça oranı, HbA1C, insülin (açlık), HOMA-IR ile irisin ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk. Bu veriler ışığında irisinin hem PKOS hem de kontrol grubunda antropometrik ölçümler ve metabolik parametreler ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Osteopontin (OPN), kemik mineralizasyonu, aterosklerotik süreç, inflamasyon, insülin direnci ve malign hastalıklar gibi bir dizi fizyolojik ve patolojik olayda önemli rol oynayan çok fonksiyonlu salgılanan bir glikoproteindir. OPN ekspresyonunun hayvan obezite modelinde ve obez bireylerde yağ dokusunda arttığı gösterilmiştir. OPN, adipoz dokuda makrofaj-monosit alımını indükler, bu nedenle OPN obeziteye bağlı adipoz doku inflamasyonu ve ilişkili insülin direncinin patogeneğinde rol oynar. OPN konsantrasyonlarında artış, obezite, diyabet, diyabetik nefropati ve kardiyovasküler hastalıklar gibi kronik düşük dereceli inflamasyon ve insülin direnci ile ilişkili hastalıklarda gözlenmiştir(123). Ahlqvist ve ark.(159) GIP, OPN ve insülin direnci arasındaki bağlantıyı araştırmıştır. İnsan yağ dokusunda OPN ekspresyonunun artmasının insülin direnci ve obezite ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır. Kiefer ve ark.(160) OPN etkisini hedefleyerek obezite kaynaklı inflamasyon ve insülin direncinde OPN etkilerini incelemiştir. OPN etkisinin 5 gün boyunca nötralize edici bir antikora engellenerek, diyetle indüklenen obez farelerde insülin duyarlılığını önemli ölçüde iyileştirdiği görülmüştür. OPN nötralizasyonu, yağ dokusu ve karaciğerde obezite ile ilişkili inflamasyonu kısmen azaltmıştır ve insülin direnci ve glikoz homeostazı ile ilgili sinyal iletimini tersine çevirmiştir. Gómez-Ambrosi ve ark.(124) obezitenin OPN konsantrasyonları üzerindeki etkisini analiz etmek için 77 sağlıklı gönüllülerden (26 zayıf, 14 fazla kilolu ve 37 obez) oluşan bir çalışma yapmıştır. Dolaşımdaki OPN konsantrasyonları obez ve aşırı kilolu hastalarda zayıf deneklere kıyasla önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir. Aşırı kilolu ve obez hastalar arasında fark gözlenmemiştir, bunun nedeni muhtemelen aşırı kilolu deneklerin 25-30 kg/m² aralığında bir VKİ sergilemelerine rağmen yüksek vücut yağ yüzdesi göstermeleri olarak düşünülmüştür. OPN ile vücut yağ yüzdesi arasında oldukça anlamlı bir pozitif korelasyon bulunmuştur. Bununla birlikte, vücut yağ oranı ayarlandıktan sonra, OPN'nin sadece insülin, QUICKI, ürik asit, vWF, CRP, alkalın

fosfataz ve karaciğer enzimleri (ALT, AST) ile olan ilişkileri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ayrıca diyetle bağlı kilo kaybının OPN konsantrasyonlarını düşürdüğü gösterilmiştir. Nomiya ve ark.(125) obezite sırasında yağ dokusu makrofajlarının birikmesinde ve insülin direncinin gelişmesinde osteopontinin rolünü incelemiştir. Bunun için diyetle indüklenen obezite fare modelini kullanmıştır. Yüksek yağlı diyetle maruz kalan farelerde plazma osteopontin seviyeleri artmış ve yağ dokusuna alınan makrofajlarda ekspresyon yükselmiştir. Osteopontinin yağ dokusunda inflamasyonu ve makrofaj birikimini teşvik ederek obezite ile insülin direnci gelişimi arasında bağlantı kurulmasında kilit bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

PKOS, insülin direnci ile ilişkili inflamatuvar temelli bir metabolik hastalıktır (123). PKOS ile ilişkili artan insülin direncinde rol oynayan patojenik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak biriken kanıtlar kronik düşük dereceli inflamasyonun ana katkıda bulunanlardan biri olarak potansiyel rolünü vurgulamaktadır(106). Yağ dokusunda pro-inflamatuvar immün hücre birikimi insülin direnci gelişimi ile ilişkilidir. OPN, yağ dokusunda hem makrofaj alımını hem de sitokinlerin salgılanmasını indükler(125). Adipoz doku disfonksiyonu da metabolizma ve üreme sistemleri üzerindeki etkisi yoluyla PKOS patofizyolojisini etkileyebilir (161). OPN ile metabolik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların sayısı giderek artmaktadır, ancak bugüne kadar kesin bir sonuca varılamamıştır. OPN'nin PKOS hastalarında metabolik bozukluk gelişimine bağımsız olarak katkıda bulunup bulunmadığı da bilinmemektedir. OPN'nin yağ dokusunda birden fazla işlevi olduğundan, OPN'nin PKOS hastalarında insülin direncinde rol oynayabileceğini varsayılabilir. Wang ve ark.(162) obez olmayan PKOS'lu kadınlarda normal kontrol kadınlara kıyasla dolaşımdaki OPN düzeylerini araştırmıştır. Hiperandrojenizm PKOS patogenezinin en önemli özelliklerinden biri olduğundan, PKOS hastalarının farklı FAI alt gruplarında OPN seviyelerindeki farklılıkları analiz edilmiştir. Dolaşımdaki OPN seviyesinin yüksek FAI gruplarında daha yaygın olduğunu ve obez olmayan PKOS hastalarında yüksek FAI derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, OPN seviyelerinin serbest testosteron seviyeleri ile ilişkili olduğunu gösteren yakın tarihli bir çalışma ile tutarlı bulunmuştur(123). Bununla birlikte, obez olmayan

PKOS'lu kadınlar ile normal kontrol grubundaki kadınlar arasında dolaşımdaki OPN düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. VKİ alt grup analizinde, OPN seviyeleri aşırı kilolu PKOS grubunda zayıf PKOS grubuna kıyasla önemli ölçüde daha yüksek iken, bu fark kontrol kadınlarında bulunmamıştır. Bu durum, hiperandrojenizmin OPN düzeylerinin yükselmesinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmüştür, çünkü hiperandrojenemili hastalar arasında yalnızca küçük bir VKİ farkı mevcutmuş (162). Saklamaz ve ark.(123) 150 PKOS'lu ve 150 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada dolaşımdaki OPN düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğu ve ayrıca dolaşımdaki OPN düzeylerinin sağlıklı amenoreik kadınlarda adet döngüsü boyunca değiştiği ve döngünün ortasında foliküler faza kıyasla daha yüksek olduğu bulmuştur. Daha da önemlisi, aşırı kilolu/obez kadınlar da PKOS'dan bağımsız olarak zayıf kadınlara kıyasla dolaşımdaki OPN düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulmuştur. İnsülin direnci olan PKOS hastalarında, insülin direnci olmayanlara kıyasla dolaşımdaki OPN düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulmuştur. Saklamaz ve ark.(123) dolaşımdaki OPN düzeylerinin artmasının PKOS'lu olma olasılığının yüksek olmasıyla anlamlı şekilde ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca dolaşımdaki OPN düzeyleri her iki grupta da HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve OPN'nin HOMA-IR'nin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir. Alatas ve ark.(8) 57 PKOS ve 57 kontrol hastasıyla yaptığı çalışmada ise osteopontin düzeyleri için PKOS durumu ve obezite ile etkileşim bulamamışlardır, ancak genel obez grupta, osteopontin düzeyinde belirgin bir artış gözlemlemişlerdir. Çalışmamız literatür ile uyumlu olmamakla birlikte, PKOS grubunda osteopontin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulduk. PKOS grubunda fenotipler arasında osteopontin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Saklamaz ve ark.(123)'nın çalışmasında olduğu gibi PKOS grubunda HOMA-IR ile osteopontin değeri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulduk. PKOS ile ilişkili artan insülin direncinde rol oynayan patojenik mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamıştır, ancak kronik düşük dereceli inflamasyonun bu mekanizmalardan biri olduğu düşünülebilir.

PKOS gelişim riski için yapılan logistik regresyon analizi osteopontin ölçümünde 1 birimlik artış PKOS riskini 2,181 azalttığını gösterdi (OR: 2,181 (1,569-3,032 95% CI). PKOS ve kontrol grubu için yapılan ROC analizi sonucunda osteopontin ölçümünün gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisinin olduğunu tespit ettik. Buna göre, osteopontin düzeyinin 2,323 ng/ mldeğerinin altında olması PKOS açısından tanısal anlamlılık taşımaktadır. Adipsin ve irisinin PKOS’da tanısal değerini belirlemeye yönelik ROC eğrisi analizinde tanısal anlamlılığa ulaşamamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla adipsin düzeyi daha yüksek ,irisin düzeyi benzer bulunmuştur. PKOS grubunda kontrol grubuna göre osteopontin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Yapılan logistik regresyon analizi sonucundan PKOS tanısında osteopontine ek olarak adipsin ölçümünün fayda sağlamadığı anlaşılmaktadır. Osteopontinin tanısal değerini belirlemeye yönelik yapılan ROC analizinde osteopontin değerinin 2,323 değerinin altına düşmesinin PKOS riski oluşturduğu tespit edilmiştir. PKOS’lu hastalarda osteopontin ile kilo, VKİ, bel/kalça oranı, insülin (açlık), HOMA-IR ile arasında istatistiksel anlamlı derecede bir ilişki bulunmuştur. Osteopontinin PKOS tanısında yararlı bir belirteç olabileceğini ve PKOS’lu hastalarda bazı metabolik anormallikler ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Klinik uygulamada bu bulguları doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6.SONUÇ

Çalışmamıza 96 PKOS hastası ve 80 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Her iki grup da kendi içerisinde vücut kitle indeksine göre obez ($VKİ>30$) ve obez olmayan ($VKİ<30$) olmak üzere iki gruba ayrılarak toplamda 4 hasta grubu elde edilmiştir. Gruplar arasında adipsin, irisin ve osteopontin düzeylerini karşılaştırmayı ve parametrelerin metabolik anormalliklerle ilişkisini araştırmayı hedefledik.

Sonuç olarak:

- PKOS grubunun kilo ortalaması, hirsutizm-MGFS değeri, LH değeri, total testosteron değeri, LH/FSH değeri, açlık insülin değeri, HOMA-IR değeri, trigliserid değeri, TyG Index kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
- PKOS grubunda adipsin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
- PKOS grubunda osteopontin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.
- PKOS irisin değeri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
- PKOS grubunda fenotipler arasında adipsin, osteopontin ve irisin değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- PKOS obez olmayan grupta adipsin , osteopontin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi.
- PKOS obez olmayan grubunda irisin değeri PKOS obez grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.
- Tüm hastalarda obez olan ve obez olmayanlar arasında kilo, bel/kalça oranı, sistolik kan basıncı, diastolik kan basıncı, hirsutizm-MFGS, FSH, total testosteron, HbA1C, insülin, Homa-IR, HDL, trigliserid, TyG Index, CRP, adipsin ve irisin ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu.
- PKOS grubunda HOMA-IR ile osteopontin ve irisin ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu.

- PKOS grubunda TyG İNDEKS ile adipsin, osteopontin ve irisin ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmadı.
- PKOS gelişim riski için yapılan logistik regresyon analizi sonucunda, yaş, VKİ, FSH, LH/FSH, total kolesterol ve osteopontin ölçümlerinin gruplar üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi bulundu.
- Pearson korelasyon analizinde PKOS grubunda adipsin ile VKİ ölçümleri arasında pozitif yönde E_2 , HbA1c, açlık glukoz ölçümleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu.
- Pearson korelasyon analizinde PKOS grubunda irisin ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, HbA1C, insülin (açlık), HOMA-IR, CRP ölçümleri arasında pozitif yönde, HDL ölçümü arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu.
- PKOS grubunda osteopontin ile kilo, BMI, bel/kalça oranı, insülin (açlık), HOMA-IR ölçümleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulundu.
- ROC analizi ile yapılan değerlendirme sonucunda osteopontin ölçümünün PKOS ve kontrol grubu üzerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede etkisinin olduğu tespit edildi. 0,729 duyarlılık ve 0,750 seçicilik değerlerine göre osteopontin değeri için 2,323 ng/ ml kesme noktası olarak belirlendi. Buna göre, osteopontin değerinin 2,323 ng/ ml değerinin altında olması PKOS riski oluşturmaktadır.

Çalışmamızda irisin değeri PKOS ve kontrol grubunda benzer bulunmakla beraber obez hastalarda yüksekti. PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla adipsin düzeyi daha yüksek bulunmuştur. PKOS grubunda kontrol grubuna göre osteopontin düzeyi daha düşük bulunmuştur. Osteopontinin PKOS tanısında yararlı bir belirteç olabileceğini ve PKOS'lu hastalarda bazı metabolik anormallikler ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Klinik uygulamada bu bulguları doğrulamak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* Ağustos 2018;132(2):321-36.
2. History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Adv Clin Exp Med Off Organ Wroclaw Med Univ.* 2017;26(3):555-8.
3. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* Nisan 2011;7(4):219-31.
4. Lim SS, Kakoly NS, Tan JWJ, Fitzgerald G, Bahri Khomami M, Joham AE, vd. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression: Metabolic syndrome in PCOS. *Obes Rev.* Şubat 2019;20(2):339-52.
5. Gursoy Calan O, Calan M, Yesil Senses P, Unal Kocabas G, Ozden E, Sari KR, vd. Increased adiponectin is associated with carotid intima media thickness and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* Aralık 2016;85(6):910-7.
6. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* Ocak 2017;40(1):1-8.
7. Crujeiras AB, Pardo M, Arturo RR, Navas-Carretero S, Zulet MA, Martínez JA, vd. Longitudinal variation of circulating irisin after an energy restriction-induced weight loss and following weight regain in obese men and women. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc.* 2014;26(2):198-207.
8. Alatas SE, Yavuz Dogu S, Kilic D, Guler T. Comparison of serum adiponectin and osteopontin levels along with metabolic risk factors between obese and lean women with and without PCOS. *Endokrynol Pol.* 30 Aralık 2020;71(6):497-503.
9. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, vd. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *Int J Mol Sci.* 19 Kasım 2021;22(22):12507.
10. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, vd. The Syndromes of Insulin Resistance and Acanthosis Nigricans: Insulin-Receptor Disorders in Man. *N Engl J Med.* Nisan 1976;294(14):739-45.
11. Yen SSC. REVIEW ARTICLE: THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Clin Endocrinol (Oxf).* Şubat 1980;12(2):177-208.
12. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Ocak 2004;81(1):19-25.

13. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* Aralık 2016;31(12):2841-55.
14. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab.* Haziran 2006;91(6):2100-4.
15. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Nisan 2006;91(4):1275-83.
16. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* Temmuz 2016;106(1):6-15.
17. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* Şubat 2009;91(2):456-88.
18. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, vd. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome†‡. *Hum Reprod.* 01 Eylül 2018;33(9):1602-18.
19. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* Ağustos 2018;132(2):321-36.
20. The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, vd. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 01 Ocak 2012;27(1):14-24.
21. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, vd. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Aralık 2013;98(12):4565-92.
22. Neven A, Laven J, Teede H, Boyle J. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* Ocak 2018;36(01):005-12.
23. Rosenfield RL. Hirsutism. *N Engl J Med.* 15 Aralık 2005;353(24):2578-88.
24. Hill KM. Update: The Pathogenesis and Treatment of PCOS: Nurse Pract. *Temmuz 2003;28(7):8-17.*

25. Yildiz BO. Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. Haziran 2006;20(2):167-76.
26. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, vd. Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 01 Kasım 2006;91(11):4237-45.
27. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. Clin Chim Acta. Mart 2020;502:214-21.
28. Welt CK, Arason G, Gudmundsson JA, Adams J, Palsdóttir H, Gudlaugsdóttir G, vd. Defining Constant *Versus* Variable Phenotypic Features of Women with Polycystic Ovary Syndrome Using Different Ethnic Groups and Populations. J Clin Endocrinol Metab. Kasım 2006;91(11):4361-8.
29. Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde C. Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women. N Engl J Med. 13 Ekim 1994;331(15):968-73.
30. Balen AH, Laven JSE, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. Hum Reprod Update. 01 Kasım 2003;9(6):505-14.
31. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. Obes Facts. 2009;2(1):26-35.
32. 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. 01 Ocak 2004;19(1):41-7.
33. Luciano AA, Chapler FK, Sherman BM. Hyperprolactinemia in polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. Mayıs 1984;41(5):719-25.
34. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. Fertil Steril. Eylül 2016;106(4):948-58.
35. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). Ocak 2004;60(1):1-17.
36. Bremer AA. Polycystic Ovary Syndrome in the Pediatric Population. Metab Syndr Relat Disord. Ekim 2010;8(5):375-94.
37. Shannon M, Wang Y. Polycystic Ovary Syndrome: A Common But Often Unrecognized Condition. J Midwifery Womens Health. Mayıs 2012;57(3):221-30.
38. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). Ocak 2004;60(1):1-17.

39. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 07 Kasım 1995;92(23):10619-23.
40. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin Stimulates Androgen Accumulation in Incubations of Human Ovarian Stroma and Theca: *Obstet Gynecol*. Eylül 1984;64(Supplement):73S-80S.
41. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon de Vargas A, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. Haziran 1998;83(6):2001-5.
42. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. Nisan 1981;108(4):1441-9.
43. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, vd. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care*. 01 Ocak 2000;23(1):57-63.
44. Fulghesu A, Magnini R, Portoghese E, Angioni S, Minerba L, Melis GB. Obesity-related lipid profile and altered insulin incretion in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. Mayıs 2010;46(5):474-81.
45. <http://ovidsp.tx.ovid.com.proxy.libraries.rutgers.edu/sp-3.13.0>.
46. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome ¹. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 1998;83(8):2694-8.
47. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of Polycystic Ovary Syndrome in a Dutch Twin-Family Study. *J Clin Endocrinol Metab*. Haziran 2006;91(6):2100-4.
48. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. Nisan 2011;7(4):219-31.
49. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. Haziran 2002;77(6):1095-105.
50. Ciaraldi TP, el-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 1992;75(2):577-83.

51. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Olefsky JM, Yen SSC. Cellular Insulin Resistance in Adipocytes from Obese Polycystic Ovary Syndrome Subjects Involves Adenosine Modulation of Insulin Sensitivity ¹. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 1997;82(5):1421-5.
52. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin Stimulates Androgen Accumulation in Incubations of Ovarian Stroma Obtained from Women with Hyperandrogenism*. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 1986;62(5):904-10.
53. Hahn S, Backhaus M, Broecker-Preuss M, Tan S, Dietz T, Kimmig R, vd. Retinol-binding protein 4 levels are elevated in polycystic ovary syndrome women with obesity and impaired glucose metabolism. *Eur J Endocrinol.* Ağustos 2007;157(2):201-7.
54. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf).* Ekim 1994;41(4):463-71.
55. Zeng X, Xie Y jie, Liu Y ting, Long S lian, Mo Z cheng. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* Mart 2020;502:214-21.
56. Crosignani PG. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Hum Reprod.* 01 Eylül 2003;18(9):1928-32.
57. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 30 Nisan 2009;2(5-6):231-7.
58. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* Haziran 2002;77(6):1095-105.
59. Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. *J Midwifery Womens Health.* 2012;57(3):221-30.
60. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ.* 29 Eylül 2007;335(7621):663-6.
61. Pasquali R, Gambineri A. Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age. *Ann N Y Acad Sci.* Aralık 2006;1092:158-74.
62. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Mart 2007;92(3):787-96.
63. Valkenburg O, Steegers-Theunissen RPM, Smedts HPM, Dallinga-Thie GM, Fauser BCJM, Westerveld EH, vd. A more atherogenic serum lipoprotein profile is present in women with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2008;93(2):470-6.

64. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, vd. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Ekim 2010;94(5):1812-6.
65. PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf [İnternet]. [a.yer 09 Şubat 2023]. Erişim adresi: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf
66. Cheung A. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. Ağustos 2001;98(2):325-31.
67. Chittenden B, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. Ocak 2009;19(3):398-405.
68. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: Results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil*. Ocak 2000;3(2):101-5.
69. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome: *J Cardiovasc Med*. Ekim 2008;9(10):987-92.
70. Cardiovascular Health in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med*. 2003;21(3):309-16.
71. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, vd. Evidence for Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Premature Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. Kasım 2000;20(11):2414-21.
72. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. [İnternet]. American Society for Clinical Investigation; 1995 [a.yer 12 Şubat 2023]. Erişim adresi: <https://www.jci.org/articles/view/118064/pdf>
73. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine*. Aralık 2013;44(3):583-90.
74. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod Oxf Engl*. Haziran 1998;13(6):1502-5.

75. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, vd. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod Oxf Engl*. Ekim 1995;10(10):2705-12.
76. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 1999;84(4):1470-4.
77. Thomson RL, Buckley JD, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Brinkworth GD. The effect of a hypocaloric diet with and without exercise training on body composition, cardiometabolic risk profile, and reproductive function in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Eylül 2008;93(9):3373-80.
78. Thomson RL, Buckley JD, Brinkworth GD. Exercise for the treatment and management of overweight women with polycystic ovary syndrome: a review of the literature: Exercise in overweight women with PCOS. *Obes Rev*. Mayıs 2011;12(5):e202-10.
79. Thomson RL, Buckley JD, Lim SS, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, vd. Lifestyle management improves quality of life and depression in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. Ekim 2010;94(5):1812-6.
80. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. Ağustos 2007;19(4):389-97.
81. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 02 Ocak 2017;33(1):39-42.
82. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 21 Mayıs 2019;321(19):1926-7.
83. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, vd. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
84. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. 18 Ağustos 2021;18:171.
85. Bednarska S, Siejka A. The pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome: What's new? *Adv Clin Exp Med*. 2017;26(2):359-67.

86. Homburg R. Management of infertility and prevention of ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* Ekim 2004;18(5):773-88.
87. Tsiami AP, Goulis DG, Sotiriadis AI, Kolibianakis EM. Higher ovulation rate with letrozole as compared with clomiphene citrate in infertile women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hormones.* Eylül 2021;20(3):449-61.
88. Bansal S, Goyal M, Sharma C, Shekhar S. Letrozole versus clomiphene citrate for ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovarian syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Gynecol Obstet.* Mart 2021;152(3):345-50.
89. Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci.* 08 Nisan 2022;23(8):4110.
90. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, vd. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Nisan 2018;103(4):1233-57.
91. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 08 Mart 2021;106(3):e1071-83.
92. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the Best Practices in the Evaluation and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome - Part 1. *Endocr Pract.* Kasım 2015;21(11):1291-300.
93. Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Treatment of Hirsutism, Hyperandrogenism, Oligomenorrhea, Dyslipidemia, and Hyperinsulinism in Nonobese, Adolescent Girls: Effect of Flutamide*. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 Eylül 2000;85(9):3251-5.
94. Naz RK. Polycystic ovary syndrome current status and future perspective. *Front Biosci.* 2014;E6(1):104-19.
95. Tafere GG, Wondafrash DZ, Zewdie KA, Assefa BT, Ayza MA. Plasma Adipsin as a Biomarker and Its Implication in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* Mayıs 2020;Volume 13:1855-61.
96. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM, San Antonio Heart Study. The metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes: the San Antonio heart study. *Diabetes Care.* Kasım 2003;26(11):3153-9.

97. Cameron AJ, Boyko EJ, Sicree RA, Zimmet PZ, Söderberg S, Alberti KGMM, vd. Central Obesity as a Precursor to the Metabolic Syndrome in the AusDiab Study and Mauritius. *Obesity*. Aralık 2008;16(12):2707-16.
98. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 03 Ocak 2017;127(1):1-4.
99. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 01 Ekim 2019;129(10):3990-4000.
100. Saleh J, Al-Maqbali M, Abdel-Hadi D. Role of Complement and Complement-Related Adipokines in Regulation of Energy Metabolism and Fat Storage. *Compr Physiol*. 19 Eylül 2019;9(4):1411-29.
101. Song NJ, Kim S, Jang BH, Chang SH, Yun UJ, Park KM, vd. Small Molecule-Induced Complement Factor D (Adipsin) Promotes Lipid Accumulation and Adipocyte Differentiation. Kanzaki M, editör. *PLOS ONE*. 09 Eylül 2016;11(9):e0162228.
102. Derosa G, Fogari E, D'Angelo A, Bianchi L, Bonaventura A, Romano D, vd. Adipocytokine Levels in Obese and Non-obese Subjects: an Observational Study. *Inflammation*. Ağustos 2013;36(4):914-20.
103. Guo D, Yuan Y, Huang R, Tian S, Wang J, Lin H, vd. Association between plasma adipsin level and mild cognitive impairment in Chinese patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 24 Ekim 2019;19(1):108.
104. Ohtsuki T, Satoh K, Shimizu T, Ikeda S, Kikuchi N, Satoh T, vd. Identification of Adipsin as a Novel Prognostic Biomarker in Patients With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 03 Aralık 2019;8(23):e013716.
105. Daan NMP, Koster MPH, de Wilde MA, Dalmeijer GW, Evelein AMV, Fauser BCJM, vd. Biomarker Profiles in Women with PCOS and PCOS Offspring; A Pilot Study. Baek KH, editör. *PLOS ONE*. 02 Kasım 2016;11(11):e0165033.
106. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 01 Aralık 2012;33(6):981-1030.
107. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. *REPRODUCTION*. Mayıs 2015;149(5):R219-27.
108. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Efsthadiadou ZA, Makras P, Perakakis N, Kountouras J, vd. Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*. Şubat 2018;59(2):260-74.

109. Li H, Xu X, Wang X, Liao X, Li L, Yang G, vd. Free androgen index and Irisin in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. Mayıs 2016;39(5):549-56.
110. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, vd. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. Haziran 2017;13(6):324-37.
111. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC-1 α -dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mech*. 01 Mayıs 2012;5(3):293-5.
112. Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 20 Mart 1998;92(6):829-39.
113. Shim YS, Kang MJ, Yang S, Hwang IT. Irisin is a biomarker for metabolic syndrome in prepubertal children. *Endocr J*. 2018;65(1):23-31.
114. Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. Ağustos 2005;90(8):4542-8.
115. Cinti S. Between brown and white: novel aspects of adipocyte differentiation. *Ann Med*. Mart 2011;43(2):104-15.
116. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*. 19 Ekim 2007;131(2):242-56.
117. Hee Park K, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, vd. Circulating Irisin in Relation to Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 01 Aralık 2013;98(12):4899-907.
118. Reduced expression of FOXC2 and brown adipogenic genes in human subjects with insulin resistance - PubMed [İnternet]. [a.yer 05 Mart 2023]. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14569043/>
119. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, vd. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 11 Ocak 2012;481(7382):463-8.
120. Crujeiras AB, Zulet MA, Lopez-Legarrea P, de la Iglesia R, Pardo M, Carreira MC, vd. 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*. Nisan 2014;63(4):520-31.
121. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, Mahmoud AA, Mousa MM, Khalifa A. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus: Serum Irisin in Obesity and T2DM. *IUBMB Life*. Temmuz 2016;68(7):544-56.

122. Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem.* Eylül 2018;59:17-24.
123. Saklamaz A, Calan M, Yilmaz O, Kume T, Temur M, Yildiz N, vd. Polycystic ovary syndrome is associated with increased osteopontin levels. *Eur J Endocrinol.* Nisan 2016;174(4):415-23.
124. Gómez-Ambrosi J, Catalán V, Ramírez B, Rodríguez A, Colina I, Silva C, vd. Plasma osteopontin levels and expression in adipose tissue are increased in obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* Eylül 2007;92(9):3719-27.
125. Nomiyama T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB, vd. Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest.* Ekim 2007;117(10):2877-88.
126. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* Mayıs 2001;107(9):1055-61.
127. Zeyda M, Gollinger K, Todoric J, Kiefer FW, Keck M, Aszmann O, vd. Osteopontin is an activator of human adipose tissue macrophages and directly affects adipocyte function. *Endocrinology.* Haziran 2011;152(6):2219-27.
128. Liu S, Hu W, He Y, Li L, Liu H, Gao L, vd. Serum Fetuin-A levels are increased and associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *BMC Endocr Disord.* 19 Mayıs 2020;20(1):67.
129. Yilmaz Ö, Temur M, Calan M, Kume T, Özbay PÖ, Karakulak M, vd. The relationship between lipocalin-2 and free testosterone levels in polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2017;68(1):7-12.
130. Mierzwicka A, Kuliczowska-Plaksej J, Kolačkov K, Bolanowski M. Preptin in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Haziran 2018;34(6):470-5.
131. Bostancı MS, Akdemir N, Cinemre B, Cevrioglu AS, Özden S, Ünal O. Serum irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Aralık 2015;19(23):4462-8.
132. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD, Hinkle CC, Shah R, Pruscino L, vd. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes.* Ocak 2010;59(1):172-81.
133. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism.* Mart 2019;92:108-20.
134. Gómez-Banoy N, Guseh JS, Li G, Rubio-Navarro A, Chen T, Poirier B, vd. Adipsin preserves beta cells in diabetic mice and associates with protection from type 2 diabetes in humans. *Nat Med.* Kasım 2019;25(11):1739-47.

135. Milek M, Moulla Y, Kern M, Stroh C, Dietrich A, Schön MR, vd. Adipsin Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in People with Obesity and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* Ocak 2022;23(4):2222.
136. Vasilenko MA, Kirienkova EV, Skuratovskaia DA, Zatolokin PA, Mironyuk NI, Litvinova LS. The role of production of adipsin and leptin in the development of insulin resistance in patients with abdominal obesity. *Dokl Biochem Biophys.* Temmuz 2017;475(1):271-6.
137. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 24 Mart 2005;352(12):1223-36.
138. Jayasena CN, Franks S. The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* Ekim 2014;10(10):624-36.
139. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, vd. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod Oxf Engl.* Mart 2013;28(3):777-84.
140. Hertle E, van Greevenbroek MMJ, Stehouwer CDA. Complement C3: an emerging risk factor in cardiometabolic disease. *Diabetologia.* Nisan 2012;55(4):881-4.
141. Oktenli C, Ozgurtas T, Dede M, Sanisoglu YS, Yenen MC, Yesilova Z, vd. Metformin decreases circulating acylation-stimulating protein levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* Aralık 2007;23(12):710-5.
142. Butler AE, Moin ASM, Sathyapalan T, Atkin SL. Components of the Complement Cascade Differ in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 13 Ekim 2022;23(20):12232.
143. Cui L, Qiao T, Xu F, Li Z, Chen T, Su H, vd. Circulating irisin levels of prenatal and postnatal patients with gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine.* Şubat 2020;126:154924.
144. Jia J, Yu F, Wei WP, Yang P, Zhang R, Sheng Y, vd. Relationship between circulating irisin levels and overweight/obesity: A meta-analysis. *World J Clin Cases.* 26 Haziran 2019;7(12):1444-55.
145. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, vd. FND5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism.* Aralık 2012;61(12):1725-38.
146. 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.* Ocak 2013;39:125-30.

147. Liu JJ, Wong MDS, Toy WC, Tan CSH, Liu S, Ng XW, vd. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. Temmuz 2013;27(4):365-9.
148. Tang L, Tong Y, Zhang F, Chen G, Zhang YC, Jobin J, vd. The association of circulating irisin with metabolic risk factors in Chinese adults: a cross-sectional community-based study. *BMC Endocr Disord*. Aralık 2019;19(1):147.
149. 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*. 01 Mayıs 2017;63(5):881-6.
150. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, Guerra E, Pardo G, Tinahones F, vd. Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2013;98(4):E769-778.
151. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, vd. Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. Nisan 2013;100(1):96-101.
152. Polyzos SA, Goulis DG, Kountouras J, Mintziori G, Chatzis P, Papadakis E, vd. Non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: assessment of non-invasive indices predicting hepatic steatosis and fibrosis. *Horm Athens Greece*. 2014;13(4):519-31.
153. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating Irisin and Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide Are Associated With the Development of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Aralık 2014;99(12):E2539-48.
154. Li M, Yang M, Zhou X, Fang X, Hu W, Zhu W, vd. Elevated Circulating Levels of Irisin and the Effect of Metformin Treatment in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Nisan 2015;100(4):1485-93.
155. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Lebkowska A, Milewski R, Górka M, Otziomek E, vd. Serum irisin and its regulation by hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 30 Aralık 2016;63(12):1107-12.
156. Pukajło K, Łaczmański Ł, Kolackov K, Kuliczowska-Płaksej J, Bolanowski M, Milewicz A, vd. Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 02 Kasım 2015;31(11):907-11.
157. Gao S, Cheng Y, Zhao L, Chen Y, Liu Y. The relationships of irisin with bone mineral density and body composition in PCOS patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(4):421-8.

158. Abali R, Temel Yuksel I, Yuksel MA, Bulut B, Imamoglu M, Emirdar V, vd. Implications of circulating irisin and Fabp4 levels in patients with polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol. 02 Ekim 2016;36(7):897-901.
159. Ahlqvist E, Osmark P, Kuulasmaa T, Pilgaard K, Omar B, Brøns C, vd. Link Between GIP and Osteopontin in Adipose Tissue and Insulin Resistance. Diabetes. 01 Haziran 2013;62(6):2088-94.
160. Kiefer FW, Zeyda M, Gollinger K, Pfau B, Neuhofer A, Weichhart T, vd. Neutralization of Osteopontin Inhibits Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance. Diabetes. 01 Nisan 2010;59(4):935-46.
161. Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. Reprod Camb Engl. Mayıs 2015;149(5):R219-227.
162. Wang Y, Zhou W, Wu C, Zhang Y, Lin T, Sun Y, vd. Circulating osteopontin and its association with liver fat content in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a case control study. Reprod Biol Endocrinol. Aralık 2018;16(1):31.

