



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

**ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN 8 VE ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN 2**  
**SEVİYELERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE OBEZİTE İLE**  
**İLİŞKİSİ**

**Dr. Zeki UĞUR**

**UZMANLIK TEZİ**

**RİZE 2020**



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

**ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN 8 VE ANGİOPOİETİN-LİKE PROTEİN 2  
SEVİYELERİNİN POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE OBEZİTE İLE  
İLİŞKİSİ**

**Dr. Zeki UĞUR**

**Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Şenol ŞENTÜRK**

**UZMANLIK TEZİ**

**RİZE 2020**

## TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan '**Angiopietin-like protein 8 (ANGPTL8) ve Angiopietin-like protein 2 (ANGPTL2) seviyelerinin Polikistik Over Sendromu ve obezite ile ilişkisi**' başlıklı bu tezin, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim.

İmza

Dr.Zeki UĞUR

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
TEZ ETİK BEYANNAMESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PKOS Tarihi	3
2.2. PKOS Tanımı	4
2.5.1. PKOS kliniği	6
2.3. PKOS Patofizyolojisi	7
2.3.1 PKOS'ta over fonksiyonunun düzensizliği	10
2.3.1. 1. PKOS'ta steroidogenezin düzensizliği	10
2.3.1 2. Granülosa hücre disfonksiyonu ve bozukluğu	11
2.32 Metabolik sendromun PKOS ile ilişkisi	13
2.3.2.1 İnsülin direnci ve over disfonksiyonu	14
2.3.2.2 İnsülin direnci ve yağ dokusu biyolojisi	16
2.3.3 PKOS patogenezinde obezitenin rolü	17
2.3.3.1 Obezite ve insülin direnci	17
2.3.3.2 Obezite ve gonadotropinler	18
2.4. PKOS'un Etiyolojisi	19
2.4.1. Ayrılabilir özellikler ve genetik bağlantılar	19
2.4.1. 1. Maternal PKOS	19
2.4.1. 2. Polikistik over morfolojisi	20
2.4.1. 3. Hiperandrojenemi	20
2.4.1. 4. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM)	21
2.4.1. 5. Gen varyantları	21

2.4.2 Uterus içi çevre	22
2.4.3 Doğum sonrası çevre	23
2.5. Ayırıcı Tanı	24
2.6. PKOS Uzun Dönem Sağlık Problemleri	26
2.6.1. PKOS ve obezite	26
2.6.2. PKOS ve insülin direnci	26
2.6.3. PKOS ve hiperlipidemi	26
2.6.4.PKOS ve DM	27
2.6.5.PKOS ve kardiyovasküler hastalık	27
2.6.6. PKOS ve kanser	27
2.7. PKOS Tedavisi	27
2.7.1.Yaşam tarzı değişiklikleri	28
2.7.2. İnsülin rezistansı sonuçlarını önleme ve gebelik istemine yönelik tedavi	28
2.7.3.Kombine oral kontraseptifler	29
2.7.4.Hirsutizm	29
2.7.5.Gonadotropin releasing hormon agonistleri	29
2.7.6.Endometriumun korunması	30
2.8. Anjiopietin-Like Proteinler	30
2.8.1. Anjiopietin-Like Protein 2	31
2.8.2 Anjiopietin-Like Protein 8	32
3. MATERYAL METOD	33
3.1. Yöntem	33
4. BULGULAR	34
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	42
7.ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	44
EKLER	61
EK-1. Etik Kurul Onayı	61
ÖZGEÇMİŞ	62

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması	7
Şekil 2. PKOS patofizyolojisinin birleştirilmiş minimal modeli	9
Şekil 3. ROC Analizi Kontrol Grubu	37
Şekil 4. ROC Analizi PKOS Grubu	38



## TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. PKOS fenotipleri	5
Tablo 2. Polikistik over sendromunda ayırıcı tanı	25
Tablo 3. Kontrol ve PKOS grubunda bulunan bireylerin demografik verileri	34
Tablo 4. Kontrol ve PKOS grubunun klinik özellikleri	35
Tablo 5. ANGPTL2 ve ANGPTL8 korelasyonları	36



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

17OHP	17-Hidroksiprogesteron
AAD	Adrenokortikal androjenik disfonksiyon
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
AE-PKOS	Androjen Excess-PKOS Derneği
AMH	Anti-Müllerian Hormon
ANGPTL2	Anjiyopietin benzeri 2
ANGPTL8	Anjiyopietin benzeri 8
ATP	Adenozintrifosfat
ATPIII III	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli
BMI	Beden kitle indeksi
CRP	C-reaktif protein
CYP17	SitokromP450c17
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DM	Diabetes mellitus
E2	Estradiol
FG Score	Ferriman–Gallwey score
FOH	Fonksiyonel Over hiperandrojenizmi
FSH	Folikül uyarıcı hormon
GLUT-4	İnsüline duyarlı glükoz taşıyıcı-4
GnRHag	GnRH agonisti
GWAS	Genom çapında ilişki çalışmaları
HCT	Hemotokrit
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein



HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance
IR	İnsülin rezistansı
KAH	Konjenital adrenal hiperplazi
LDL	Düşük yoğunluklu protein
LH	Lutein Hormonu
LILRB2	İnsan lökosit immüoglobulin benzeri reseptör B2
MNC	Mononükleer hücrelerinden
NIH	Ulusal Sağlık Enstitüleri
PCOM	Polikistik over morfolojisi
PIRB	Ortolog çift immüoglobulin benzeri reseptörü
PKOS	Polikistik over sendromu
PLT	Platelet
SHBG	Steroid hormon bağlayıcı globulin
TEK	İmmüoglobulin benzeri reseptör tirozin kinaz
Tie1	EGF-benzeri alan 1
TSH	Tiroit uyarıcı hormon

## ÖZET

**Amaç :** Bu çalışmada ANGPTL 2 ve ANGPTL 8'in PKOS tanısındaki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal ve metod:** Çalışmaya 80 hasta dahil edilmiştir. Çalışmada kontrol grubu (n=40) ve polikistik over sendromu tanısı konulan grup (n=40) olmak üzere iki grup oluşturulmuştur. Hastaların demografik verileri ve klinik özelliklerinin kayıt altına alındığı prospektif bir çalışma olarak yürütülmüştür. Elde edilen veriler istatistik programı yardımıyla değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması  $22,9\pm 3,97$ , PKOS grubunun yaş ortalaması ise  $21,65\pm 4,14$  olarak belirlenmiştir. Her iki grupta da katılımcıların normal BMI oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Over boyutu değerlendirmesinde kontrol

grubunda, PKOS grubuna kıyasla daha düşük ortalama bulunmaktadır. LH değerleri kontrol ve PKOS grubunda ortalama  $4,23\pm 2,15$  ve  $8,19\pm 6,52$  olarak belirlenmiştir. ANGPTL 8 ile BMI ve HOMA-IR oranları arasında pozitif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır. ANGPTL 2 ile insülin, HOMA-IR oranları arasında pozitif anlamlı bir ilişki bulunmuştur. ANGPTL 2 ile prolaktin oranları arasında ise diğer değerlerden farklı olarak negatif yönde bir korelasyon elde edilmiştir.

**Sonuç:** Çalışmada yapılan sensitivite ve spesifite analizleri sonucunda PKOS ve kontrol grubunda ANGPTL 2 ve ANGPTL 8'in tanı için istatistiksel olarak anlamlı olmadığı sonucuna varılmıştır.

**2020, 66 sayfa**

**Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, Anjiyopöietin benzeri protein 8 ve Anjiyopöietin benzeri protein 2**

## **ABSTRACT**

**Aim:** The aim of this study was to investigate the effect of ANGPTL 2 and ANGPTL 8 on the diagnosis of PCOS.

**Material and Method:** Eighty patients were included in the study. In this study, control group (n= 40) and polycystic ovary syndrome group (n=40) were formed demographic data and clinical characteristics of the patients have been registered as a prospective study. The data obtained were evaluated with the help of statistical program.

**Results:** In the study, the mean age of the control group was  $22.9 \pm 3.97$  and the mean age of the PCOS group was  $21.65 \pm 4.14$ . Participants had normal BMI rates in both groups. In the ovarian size assessment, the control group had a lower mean than the PCOS group. The mean LH values were  $4.23 \pm 2.15$  and  $8.19 \pm 6.52$  in the control and PCOS groups. ANGPTL 8 was found to be positively correlated with BMI and HOMA-IR ratios. ANGPTL 2 was found to be positively correlated with insulin, HOMA-IR ratios. There was a negative correlation between ANGPTL 2 and prolactin ratios, unlike other values.

**Conclusion:** As a result of sensitivity and specificity analyzes, it was concluded that ANGPTL 2 and ANGPTL 8 were not statistically significant in the diagnosis of PCOS and control groups.

**2020, 66 pages**

**Key words: Polycystic ovary syndrome, Angiotensin-like protein 8 and Angiotensin-like protein 2**

## 1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) geleneksel olarak polikistik overler ile hiperandrojenizm (hirsutizm ve akne) ve anovulasyon (oligomenore, infertilite ve disfonksiyonel uterin kanama) kombinasyonudur. Ultrasonografide , üreme çağındaki kadınların % 6 - % 10'unu etkileyen ana jinekolojik endokrinopatidir (1). Anovülasyona bağlı infertilitenin en sık nedenidir. Birçok ülkede kadın infertilitesinin önde gelen nedenidir (2). Bu sendromun spesifik patofizyolojisi henüz oluşturulmamıştır, ancak insülin direnci, obezite, diabetes mellitus tip 2, dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık, hiperplazi ve endometriyal karsinom varlığı ile ilişkilidir (3). Menstrüel bozukluk varlığında düşünüldüğünde, PKOS tanısı primer veya sekonder amenore hastalarının % 30-40'ında ve oligomenoresi olan hastaların % 80'inde görülür (4).

PKOS, doğurganlık çağındaki kadınlarda daha yüksek oranda görülmekte ve belirtiler etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Bugün, PKOS tanısı için en yaygın kullanılan araç hala "Rotterdam Kriterleri" dir; prevalansı NIH (Ulusal Sağlık Enstitüleri) kriterleri tarafından tanımlandığı zamandan beş kat daha fazladır (5). Hastaların sadece üçte biri, tanımlanan sendromun klasik formuna sahiptir (3).

PKOS kavramı çok geniştir; klinik olarak menstrüel disfonksiyon, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm varlığı ile karakterizedir. PKOS ile ilgili olarak, esas olarak nüfus temelli birkaç epidemiyolojik çalışma vardır. Yayınlanan çalışmaların büyük çoğunluğu klinik araştırmalardan elde edilen verilerden oluşur. Bunların birçoğu, endokrin bakım hizmetleri veya infertilite klinikleri popülasyonlarında gerçekleştirilmiştir. Fakat bu çalışmalarda örneklem ve sınıflandırma problemleri, genelleştirilebilirlik ve karşılaştırılabilirlikte zorluklar bulunmaktadır (6).

Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupada PKOS'a öncülük eden araştırmalar yapılmıştır. Daha yakın zamanlarda, bu veriler dışarıdan bu eksenin dışından bazı veriler yayınlanmıştır. PKOS sınıflamasındaki zorluklar ve ana fenotipleri tanımlamak için tanı kriterleri sadece son yirmi yılda

tartışılmış ve bir konsensüs bulmakta zorlanılmıştır (7). Dünya çapında, 15 ila 49 yaş arasındaki 105 milyon kadının PKOS gösterdiği, aynı durumun hiperandrojenizmin % 72'sinden % 82'sine kadar sorumlu olduğu tahmin edilmektedir.

PKOS, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili ve obezite, insülin direnci, glukoz toleransı, dislipidemi ve diyabet ile ilişkili çok faktörlü bir hastalıktır (4). Anjiyopietin benzeri 2 (ANGPTL 2), diyabet, ateroskleroz ve visseral adipoz dokuda yaygın olarak eksprese edilen kanser gibi kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili bir proinflamatuvar proteindir (Rotterdam, 2004). ANGPTL 2, anjiyogenez, androjen biyosentezi, adiposit fonksiyonu ve insülin direnci üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (6). Anjiyopietin benzeri 8 (ANGPTL 8), lipit ve glikoz homeostazında rol alan anjiyopietin benzeri protein ailesinin atipik bir üyesidir. Lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe etme ve insülin direnci durumlarında pankreatik  $\beta$ -hücre proliferasyonunu indüklemeye yeteneği bulunmaktadır. Obezite durumunda ANGPTL 8 konsantrasyonlarının arttığı belirtilmiştir.

ANGPTL 2 ve ANGPTL 8'in insülin direnci, diyabet ve obezite ile ilişkili olduğu ve inflamasyonda da etkili oldukları bildirilmiştir. Bu durumda PKOS'a yol açan patojenik mekanizmalarda da rol oynayabileceği varsayılmıştır. Bu çalışmada ANGPTL 2 VE ANGPTL 8 proteinlerinin PKOS tanısında kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. PKOS Tarihi**

PKOS sık görülen yüksek yaygınlığa sahip bir hormonal bozukluktur. Tıp literatüründe ilk defa 1000 yıl kadar önce tarif edilen etnik gruplar arasında benzer kalıtsal varyantlarla giden bir bozukluktur. İngiltere, İspanya, Yunanistan, Avustralya, Amerika Birleşik Devletleri, Meksika ve Türkiye'den rapor edilen çalışmalarla 1990 NIH kriterleri ile tanımlanan PKOS prevalansını % 6-9 (5-10) arasında değişen benzer prevalans oranlarında olduğu görülmüştür. Sonuçta, Afrika'dan 50.000 yıl önce insanların göç ettikleri düşünülürse, ırk çeşitliliğinin başlangıcından daha erken olarak PKOS genotipleri ortaya çıkmış gibi görünmektedir (8). Literatüre bakacak olursak, insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler 1844 yılında Chereau A., tarafından tanımlanmıştır. Achard ve Thiers isimli araştırmacılar 1921 yılında hiperandrojenizm ile insülin ilişkisinden bahsetmişlerdir. McArthur ve arkadaşları 1958 yılında idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin PKOS'lu kadınlarda artmış olduğu gösterilmişlerdir. 1981 ve 1985 yılında Swanson ve arkadaşları ve de Adams ve arkadaşları tarafından polikistik overlerin ultrasonografi bulguları ve ultrasonografik tanı kriterleri tanımlanmıştır (9-11). NIH, Rotterdam ve AE-PKOS tanı kriterleri olmak üzere PKOS için tanımlanmış 3 alternatif tanı kriteri sistemi mevcuttur (12). Her üç tanımlamada da PKOS tanısı konulmadan önce diğer ilişkili bozuklukların dışlanması gerektiği vurgulanmaktadır.

### **2.2. PKOS Tanımı**

PKOS tan kriterleri ilk olarak 1990 yılında National Institute of Health (NIH) deneyler olmadan bir ortak görüş birliği ile belirlendi. NIH tanısal kriterleri klinik ve / veya laboratuvar testleri ile gösterilmiş kanıtlanmış hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve bunlara neden olabilecek diğer hastalıkların dışlanmış olması olarak tanımlandı (5).

Örneğin klasik olmayak adrenal hiperplazi benzer semptomlarla gelebilir. Metabolik disfonksiyon veya polikistik overlerin varlığına bakmaksızın klasik olmayan konjenital adrenal hiperplaziyi dışlamak için hirsutismi olan

kadınlarda bazal foliküler faz 17-hidroksiprogesteron seviyesini ölçmek önemlidir (13).

İki uluslararası konsensüs konferansı, NIH kriterlerinin ötesinde tanımları genişleten yetişkin tanı ölçütleri geliştirmişlerdir (14). Rotterdam kriterleri hiperandrojenizmin açıklanamayan klinik- biyokimyasal ve oligo-anovülasyon kanıtlarının, tüm kombinasyonlarını kapsamaktadır (5). Androjen Excess-PKOS Derneği (AE-PKOS) kriterleri (2006), oligo-anovülasyon ya da PCOM ile açıklanamayan hiperandrojenizmi kapsar (15). Bağımsız bir panelde 2012 yılında uluslararası bir çalışmada kanıtları gözden geçirerek Rotterdam kriterlerine göre PKOS fenotiplerinin tanımlanması yapılmıştır.

Tablo 1. PKOS fenotipleri

Fenotipler	Rotterdam Kriterleri (2012)
Fenotip 1	Oligo/anovülasyon + hiperandrojenizm+ polikistik overler
Fenotip 2	Oligo/anovülasyon + hiperandrojenizm
Fenotip 3	Hiperandrojenizm + polikistik overler
Fenotip 4	Oligo/anovülasyon + polikistik overler

Bu kriterlerin zayıf yönleri ortaya çıkmıştır. İlk olarak, hiperandrojeneminin tanısı zor olabilmektedir. Serum testosteron konsantrasyonu epizodik, diurnal ve siklik varyasyona uğrar ve menarştan yaklaşık 1 yıl sonra olgun seviyelere ulaşır (16). Ayrıca ticari testosteron analizlerinde metodolojik sorunlar ortaya çıkmıştır. Sonuç olarak birçok steroid testi yanıltıcıdır ve en iyi steroid analizleri birbirinden mütevazı fakat önemli ölçüde farklıdır (17-20). Bu nedenlerden ötürü, hirsutizm hiperandrojenemi ile ilişkili olmamakla birlikte hiperandrojeneminin klinik temsilcisi olarak kabul edilmektedir. İkincisi, PCOM'un konsensüs sonografik tanımının, özellikle yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniklerinin mevcut nesli ile belirlenen antral folikül sayısı ölçütlerine uygulanmıştır. Ergenler ile genç kadınlara uygulandığından, aşırı tanıya yol açma eğiliminde olduğu görülmüştür (18).

Ergenlerde, anovulatuvar kriterler, yaş ve pubertal evre-uygun olmalıdır. Bu durumda normatif verilerin yetersizliği, PCOM'un bir tanı kriteri olarak rutin kullanımını engellemektedir (18). Ayrıca, tüm bu kriterler, akantozis nigrikans gibi hirsutizm, obezite veya insülin direnci belirtileri olan, ancak over disfonksiyonuna dair klinik kanıt bulunmayan hastalarda PKOS tipinin potansiyel varlığını gözden kaçırmaktadır (21).

Genel olarak yayınlanmış veriler, klinik ortamda tanımlanan PKOS hastalarının yüzde 50 den fazlasının fenotip 1'i gösterdiğini, diğer üç fenotipin neredeyse eşit görülme sıklığına sahip olduğunu göstermektedir. Genel olarak, klasik PKOS formunun (fenotip 1 ve 2) klinik ortamda tespit edilen toplam PKOS hastalarının yaklaşık üçte ikisini oluşturduğu görülmektedir (22).

### **2.5.1. PKOS Kliniği**

PKOS çoğu zaman puberteyle birlikte başlayan geç geç mens olma veya olamama, hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve daha sonraları infertilite ile karşımıza çıkmaktadır.

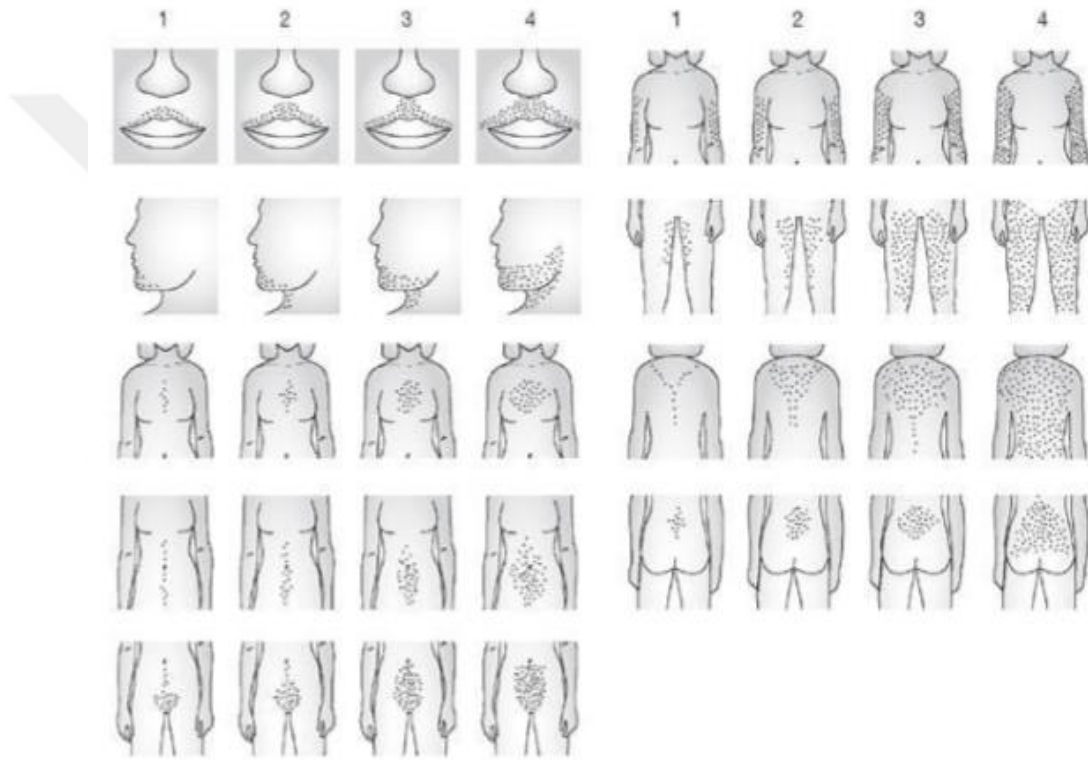
Klasik olarak, bu hastalık hayat boyu devam edebilir, 13-19 yaşları arasında başlayan hirsutizm ve akne problemi ile birlikte puberteden başlayan anormal mensler ile karakterizedir. Obesitenin oluşumu ise eş zamanlı olarak obesitenin artan hiperinsulinemiye eşlik etmesi nedeniyle, yetişkinlikte ortaya çıkabilir (23). Obezite kliniğe eşlik edebilir. Fizik incelemede virilizasyon bulguları, akantosis nigrikans saptanabilir. PKOS da adetlerin düzenli olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Klinik çalışmalarda kronik oligo- amenore kriteri olarak menslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az mens görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigricans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği (serum total ve serbest testosteron düzeylerinde artış) kullanılmaktadır (24).

PKOS'de en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir (25). Bu metod ile üst dudak, çene, 11 göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst



abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılır. Toplam Ferriman-Gallwey skoru  $\geq 8$  hirsütizm olarak tanımlanır. Ciltte yağlanma, akne ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir, bununla birlikte tanı için bu klinik bulguların olması gerekli değildir. Yine, her hastada hirsütizmin etnik özellikler ve bireysel farklılıklara göre bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır (26,27).



Şekil 1. Ferriman Gallwey Skorlaması

Klinik hiperandrojenizm, hirsütizm, erkek tipi alopesi, ve akneyi içerir (5) Amerika Birler Devletlerinde PKOS'LU hastaların yaklaşık olarak % 70'inde, Japonya'daki PKOS'lu hastaların %10-20 sinde hirsütizm gözlenmektedir. Bu tutarsızlığın olası açıklaması; derideki 5 $\alpha$ -redil taz aktivitesinin genetik olarak farklılık göstermesidir (28, 29).

PKOS ultrason bulgusunda aranan kriterler; çapları 2 ila 9 mm arasında, 12 yada daha fazla folikül saptanması yada artmış (>10ml.) over

volümüdür. Tek overde usg bulgusu olması PKOS tanısı için yeterlidir. Ultrasonda PKO görüntüsü sıktır. PKO görüntüsü olanların sadece bir kısmında PKOS'taki endokrin ve klinik bulgular gözlenir. Reprodüktif dönemde kadınların %23'ünde PCO görünümü olabilir, ancak %5-10 kadında PKOS görülür (30).

### 2.3. PKOS Patofizyolojisi

PKOS'lu kadınlarda makroskopik olarak overler normal boyutlarının 2-5 katı kadar büyüktürler. Overlerde kesit yüzeyi tipik olarak 1 santimden küçük multiple kistleri içeren geniş bir korteks mevcuttur. Mikroskopik olarak, süperfisiyal korteks fibrotik ve hiposellülerdir. Atretik foliküllere küçük olmasına ek olarak luteinize teka interna olan foliküllerin sayısında bir artış bulunmaktadır (31).

PKOS'lu hastalarda, ovaryen kompartman androjen üretiminin en fazla olduğu alandır. CYP17'nin disregülasyonu, hem adrenal hem overlerde androjen oluşturan enzim, PKOS daki hiperandrojenizmin altta yatan santral patogenetik mekanizmalardan birisi olabilir (32). Ovaryan stroma, teka, ve granüloza ovaryen hiperandrojenizme katkıda bulunur ve LH tarafından uyarılır (33).

Bu hormon birkaç yol ile PKOS'daki ovaryen androjenik aktiviteyle ilişkilidir.

1. Total ve serbest testosteron düzeyleri LH düzeyleri ile anlamlı olarak koreledir (34).
2. Overler gonadotropik uyarıya CYP17 disregülasyonunun bir sonucu olarak daha duyarlıdır (32).
3. Gonadotropin-releasing hormon(GnRH)agonisti ile yapılan tedavi serum testosteron ve androstenedion düzeylerini etkin bir şekilde baskılamaktadır (35).
4. Androjen süpresyonu yapmak için endojen gonadotropin tarafından indüklenen östrojen süpresyonu için gerekenden daha fazla GnRH agonisti dozu gereklidir (36).

PKOS'lu hastalarda over kaynaklı olarak yüksek testosteron düzeylerinin görülmektedir. Ama serum testosteron düzeyleri genellikle normalin üst sınırının iki katından daha fazla değildir. Bununla birlikte, extraovarian hipertekozisde bu değerler çok daha yüksektir (37).

Yapılan çalışmalardaki in vivo veriler, çoğu PKOS'daki temel kusurun, normal olarak, over-androjen ve östrojen sekresyonunu koordine eden intraovarian süreçleri bozan ve açıklanamayan (birincil) benzersiz bir steroidojenik hiperaktivite tipine bağlı olarak FOH (Fonksiyonel over hiperandrojenizmi) olduğunu göstermektedir.

PKOS'da over tipik olarak LH (Lutein hormonu) uyarımına karşı aşırı duyarlıdır. GnRHag'a verilen yanıtların ilk çalışmaları, LH'ye yanıt olarak anormal steroidojenik doz-yanıt ilişkilerini ortaya koymuştur (38). Daha sonraki çalışmalarda, benzer bir artmış androjen yanıtı paterni ile ilişkili submaksimal hCG test dozlarına karşı aşırı duyarlılık gösterilmiştir (39).

Başlangıçta, androjen sekresyonunun olası nedenleri, yukarıda tartışıldığı gibi LH'ye karşı normal homolog desensitizasyon sürecine müdahale ederek overı LH'ye duyarlı hale getirdiği bilinen insülin fazlalığını veya intraovaryan düzenleyici sistemler arasında içsel bir dengesizliği içerecek şekilde kabul edilmiştir (38).

İntrinsik tekahücre defekti için hem in vivo hem de in vitro çalışmalar yapılmıştır. İn vivo olarak, submaksimal akut hCG tehdidine yanıt olarak over steroidogenic hiperfonksiyonu, 1-3 aylık gonadotropin supresyonu ile elde edilen over krizinden sonra devam ettiği vurgulanmıştır (39). İn vitro çalışmalar, izole edilmiş tekahücrelerinde aşırı aktif bir steroidojenik fenotipin yapısal olarak mevcut olduğunu ve hücre kültüründe uzun süreli geçişte varlığını sürdürdüğünü göstermiştir. Ayrıca LH reseptör durumundan bağımsız intrinsik bir tekahücreci anormalliğinin varlığını ortaya koymuştur (40).



In vitro çalışmalar, fazla androjen üretimini ve gonadotropin stimülasyonuna yanıt olarak gözlenen steroidojenik salgı paternini hesaba katabilen bir tekal hücre defekti için ikna edici kanıtlar sağlamıştır. İzole tekal hücrelerinin çoğu steroidojenik enzimi, özellikle sitokrom P450c17 ve LH reseptörlerini aşırı ifade ettiğini gösterirler. PKOS'ta doğuştan gelen ovaryen steroidojenik disfonksiyonu destekleyen kritik kanıt, McAllister grubunun, “artmış androjen retimi, PKOS hastalarının polikistik overlerde teka hücrelerinin stabil steroidojenik fenotipi” olduğunu göstermesinden kaynaklanmıştır (45).

### ***Adrenokortikal androjenik disfonksiyon(AAD)***

AAD (Adrenokortikal androjenik disfonksiyon) sıklıkla FOH ile birlikte bulunur. PKOS'lu FAH (Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm) DHEA (Dehidroepiandrosteron)'nın ACTH (Adrenokortikotropik hormon) 'ye karşı aşırı duyarlılığı ile karakterize edilen, benzersiz bir adrenal disfonksiyon tipidir. ACTH'ye karşı 17-Hidroksipregnenolon yanıtları, erişkinlerde DHEA yanıtları ile yüksek derecede uyumludur (46).

Submaksimal ACTH stimülasyonu, PKOS hastalarının% 28'inde selektif DHEA ve 17-hidroksipregnenolon hiper tepkilerini ortaya çıkarmaktadır. Yüksek dozda ACTH testi FAH'ı daha sık gösterir (% 46). Ayrıca17OHP ve / veya 11-deoksikortizol-ykseklikleriniortaya çıkarır. Yüksek doz ACTH testi ile saptanan FAH'ın % 18'i, 17OHP ve / veya 11-deoksikortizol aşırı duyarlılığından oluşmaktadır. Yüksek doz ACTH testine yanıt olarak steroidojenik anormalliğin daha geniş spektrumunun nedeni muhtemelen PKOS hastalarında adrenal androjen sekresyonu için daha fazla kapasiteye sahip olmasıdır (47).

FAH, hastaların % 20 ila % 30'unda yüksek bir DHEA seviyesi bulunmaktadır. DHEA'nın yaş, 17OHP ve testosteron düzeyleri ile pozitif; LH düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (48).

### **2.3.1 2. Granüloza hücre disfonksiyonu ve bozukluğu**

#### ***Granüloza hücre disfonksiyonu***

Klinik gözlemlerin ve hayvan çalışmalarının büyük bir kısmı, teka hücre fonksiyonunun, FSH'ye yanıt olarak granüloza hücreleri tarafından üretilen parakrin faktörleri tarafından modüle edildiğini göstermektedir. Inhibin-B, negatif bir geri besleme döngüsünde FSH tarafından karşılıklı olarak düzenlenen bir peptid olup, tekal androjen üretimi için gereklidir (39). Menopoz sırasında folikül sayısı azaldıkça inhibin-B'deki düşüş, orta yaştaki PKOS hastalarında azalmakta olan hiperandrojenizm ile ilişkili olabilir. Tipik FOH'de, serum inhibin-B seviyeleri, gonadotropin baskılanmasından sonra bile FSH'ye karşı duyarsızdır (39). Ovarian inhibin-B betaglikan reseptörü ekspresyonu da PKOS'ta artmaktadır. PKOS'un hiperandrojenemisinde inhibin-B fazlalığının rol oynayıp oynamadığı net değildir. Çünkü normal olarak FSH baskın olarak testosteron düzeylerini düşürmektedir (39). Bu normal FSH etkisi tipik FOH'da bulunmaz.

FSH'nin testosteron baskılamasındaki eksikliği, FSH'ye karşı inhibin-B tepkisizliğine bağlı olmasına rağmen, normal granüloza hücrelerinin, PKOS'ta bulunmayan in vivo tekal androjen sekresyonunda bir kısıtlayıcı etki gösterdiğine işaret etmektedir. Polikistik overler ile klinik olarak normoandrojenik ovulatuvar deneklerden izole edilen tekal hücrelerinin, hiperandrojenik anovulatuvar PKOS hastalarından alınanlara göre daha çok 17OHP ve androjen salgıladığı bildirilmiştir (49). Diğer granüloza hücre peptidlerinin, erken teka hücre gelişimi sırasında LH reseptörleri ve steroidogenik enzimlerin ekspresyonunu indüklediği ve PKOS'daki teka hücreleri üzerindeki granuloza hücre etkilerine aracılık ettiği bilinmektedir (50).

### ***Düzensiz folikülojenez***

PKOS hastalarının overlerinde klasik olarak aşırı sayıda küçük antral folikül ve çeşitli derecelerde teka hücre hiperplazisi, stromal hiperplazi, hipertrofi ve kortikal kalınlaşma görülür.

Androjen fazlalığı tüm bu morfolojik değişiklikleri ve insülin fazlasının büyük olasılıkla katkıda bulunduğunu açıklayabilir. Ancak over folikülünün kendisinde yapısal problemlerin olup olmadığı belirsizdir.

PKOS'ta gelişmiş folikül alımı, küçük foliküllerin sayısını artıran androjen fazlasına bağlanmıştır. Rhesus maymunda, 5-10 kat arası serum seviyelerini yükselten testosteron implantları, primer foliküllerin sayısını ve aynı zamanda sağlıklı preantral ve küçük antral foliküllerin sayısını 3 ila 5 kat artırmıştır (51).

Kistik follikül gelişimi, foliküler 11 $\alpha$  -HSD1'in kortizolün artmasına lokal olarak androjenik inhibisyonu ile desteklenebilir. Folikülojenezdeki rolleri nedeniyle GDF9 ve BMP15 PKOS'ta incelenmiştir. Fakat folikül gelişiminin erken evrelerinde GDF9'un azalmış ekspresyonundan başka, anormal folikülojenezde tutulumlarını desteklemek için ikna edici kanıt ortaya çıkmamıştır (52).

Polikistik overlerin artmış AMH üretiminden artan folikülojenez sorumludur. AMH'deki artış kısmen folikül sayısındaki artışa ve kısmen de granülosa hücresi başına artmış AMH üretimine bağlıdır. Folikülojenezdeki androjen kaynaklı artış, AMH'nin PKOS yükselmesine neden olduğu varsayılmıştır (53).

Oosit geni ekspresyonu da PKOS'da düzensizdir ve bunun bazı PKOS hastalarında gebelik kaybı riskinin artmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmektedir. In vitro fertilizasyon uygulanan 9 PKOS ve 10 kontrol grubu hastasındanelde edilen yüksek kaliteli oositlerin karşılaştırması, PKOS oositlerinin, kusurlu mayoz veya erken embriyonik gelişim ile ilişkili anormal gen ekspresyon profillerine sahip olduğunu göstermiştir. Farklı şekilde eksprese edilen genlerin yüksek bir oranı, androjen ve peroksizom proliferatörü ile aktive edilmiş reseptörler içerir. Bu durum aşırı androjen ve epigenetik metabolik sinyallerin PKOS oositlerinin azaltılmış gelişimsel yeterliliğine katkıda bulunduğunu gösterir. Bununla birlikte, in vitro oosit olgunlaşma oranı, fertilizasyon oranı ve grade 1 embriyo oranının kontrol grubuna göre PKOS için anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (54).

## 2.32 Metabolik Sendromun PKOS İle İlişkisi

Metabolik sendrom, hiperglisemi, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi kümesi ile tanımlanır. Genellikle insülin direncinin ve obezitenin yaşla olan etkileşimlerinden kaynaklanır (55).

Metabolik sendrom, PKOS adölesanlarının yaklaşık üçte biri ve PKOS'lu yetişkinlerin yaklaşık yarısında ortaya çıkar. PKOS hastaları arasında anormal bir insülin direnci derecesi yaklaşık üçte iki oranında bildirilmiştir. Obezite prevalansı benzerdir ve popülasyonlar arasında önemli bir değişkenlik vardır (56).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemisinin metabolik sendrom ya da dismetabolik sendrom olarak adlandırılan bir sendrom topluluğunun bir parçası olduğu farkedilmelidir. Kardiyovasküler hastalık açısından bir risk faktörü olarak hiperinsülinemi ve insülin rezistansının tanınması dismetabolik sendrom için önemlidir. İnsülin rezistansı tanısı ve bunun sonuçlarında da artış Dismetabolik sendrom saptanan tanı kriterlerinin sayısı artıktır.

Aşağıda sayılan kriterlerden 3 kriterin varlığında tanı doğrulanmaktadır.

### ***Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (5)***

Kadında bel çevresi >35 inç

Trigliserid düzeyi >150 mg/dL

HDL kolesterol <50 mg/dL

Kan basıncı >130/85mm Hg

Açlık glukoz düzeyi: 110-126 mg/dL

İkinci Saat glukoz (75g OGTT): 140-199 mg/DL

### ***Dismetabolik Sendrom için risk faktörleri***

Beyaz olmayan ırk,

Sedanter yaşam şekli,

BMI>25, >40 yaş,



Kardiovasküler hastalık,

Hipertansiyon,

PKOS,

Hiperandrojenemi,

İnsülin direnci,

HAIR- AN sendromu,

Alkole Bağlı Olmayan Steatohepatoz(NASH),

Ve tip II diabetes mellitus veya gestasyonel diabetes mellitus veya bozulmuş glukoz intoleransi aile hikayesinin olmasıdır.

Obezitede diyet yönetimi vücut kilosunu azaltmaya odaklanmalı ve düşük vücut ağırlığı korunmalıdır ve kilo almaktan kaçınılmalıdır. İlk başta %5 -%10dan fazla kilo kaybı önerilmektedir. Diyet yönetimi ile %5den fazla %15 ten az kilo kaybı PKOS' lu olup aşırı kilolu kadınlarda, total ya da serbest testesteronda ve adrenal androjenlerde azalmaya ve de steroid hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeylerinde gelişmeye neden olur. Açlık insülini glukoz, glukoz-intoleransi, total kolesterol, trigliserid, plasminojen aktivatör inhibitör-1 ve serbest yağ asitlerinde metabolik gelişmeler raporlanmıştır. Klinik olarak hirsutizm, menstrual fonksiyon ve ovulasyon iyileşmeye başlamıştır (57).

Bazı gözlemler, PKOS'lu obez kadınlar arasında insülin direnci ve obezite ile ilişkili metabolik anormalliklerin PKOS'da anovülasyon mekanizmasında androjen fazlalığından çok daha önemli olduğunu göstermektedir. Tip 2 diabetes mellitus (DM) PKOS ile ilişkilidir ve glukoz toleransındaki bozulma PKOS'u da hızlandırılabilir. PKOS'lu kadınlarda  $\beta$ - hücre disfonksiyonunun güçlü bir kalıtsal bileşeni vardır.

### **2.3.2.1 İnsülin direnci ve over disfonksiyonu**

Pankreas  $\beta$  hücrelerinden salgılanan 51 aminoasitten oluşan peptid yapıda bir hormon olan insülin, kas, karaciğer ve yağ dokusu gibi organlarda

glikozun hücre içine alımını uyararak ve yağ dokusunda lipolizi baskılayarak metabolizmanın glikoz kullanımını artırır (58).

Dolaşımda yeterli insülin bulunmasına rağmen insülinin biyolojik etkilerinin beklenenden az oluşması durumuna insülin direnci denir (59).

PKOS tanı kriterlerinden biri olmamasına rağmen insülin direnci, PKOS patogenezinde önemli bir role sahiptir. İnsülin direncinin hesaplanmasında kullanılan bazı ölçüm metodları aşağıda sıralanmıştır:

Oral glukoz tolerans testi (OGTT): OGTT, bozulmuş glukoz toleransını göstermede en etkili yöntemlerden biri olup; bireylere 75 gram glukoz içirilerek 2 saatlik glukoz yanıtına göre değerlendirilir (60).

2. saat glukoz yanıtının yorumu:

- Normal <140 mg/dL
- Bozulmuş glukoz toleransı: 140-199 mg/dL
- Diabetes mellitus  $\geq$ 200 mg/dL

İnsülin direnci testi (Homeostasis model assessment for insulin resistance-HOMA-IR): Açlık serum insülini [ $\mu$ U/mL] X açlık serum glukozu [mMol/L]/konstant ile hesaplanır. Konstant paydası glukoz mmol/L olarak alınmışsa 22.5, glukoz mg/dL olarak alınmışsa konstant 450 olarak hesaplanmalıdır. 3.8'in üzerindeki HOMA-IR değerleri insülin direncini gösterir. İndeks değeri ile insülin direnci doğru orantılı olarak artmaktadır (61).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi PKOS'lu hastalarda genellikle gözlenmektedir. Bu durum PKOS'daki ovarian steroidogenik disfonksiyona eşlik etmektedir. İnsülin PKOS'daki gonadotropin sekresyonundan bağımsız olarak ovarian steroidegenezi değiştirmektedir. İnsülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 reseptörleri ovarian stromal hücrelerde bulunmaktadır. PKOSlu kadınların %50 sinde insülin reseptör aracılı sinyal iletiminin erken basamaklarında (azalmış otofosforilasyon) özel bir defekt saptanmıştır (62).

PKOS'daki hiperandrojenizmin patogenezinde İnsülinin direkt ve indirekt rolü vardır. insülinle beraber LH teka hücrelerinin androjen üretimini

arttırır. Ayrıca insülin yüksekliği, testesteronu ana dolaşımında taşıyan sex hormonu binding globulinin hepatik sentezini inhibe eder ve böylece serbest biolojik testesteronun düzeyini arttırır (63).

Ayrıca SHBG, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) üretimini azaltarak over maturasyonu ve steroidogenezde etkin olan serbest insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2'yi (IGF-2) arttırır (64).

Böylelikle artan insülin overdeki IGF-1 reseptörlerine bağlanarak LH'nın uyarılmasına neden olur. Bu da indirekt olarak teka hücrelerinden ovaryen androjen üretimi arttırarak hiperandrojenemiye yol açar (65) .

Overdeki artan androjen üretimi sonucunda foliküler atrezi ile granüloza hücrelerinde apoptozis meydana gelir. Apoptozis sonucunda gelişemeyen foliküllerde ovulasyon olmaz, stroma miktarı artar ve miktarı artan stromada LH'ya yanıt olarak androjen sekresyonu ve buna bağlı olarak androjen yükselmesi devam eder. Artan androjenlerin periferik dönüşümü ile östrojen yükselir. Sırasıyla hiperöstrojenemi ve hiperinsülinemi santral LH salınım ve pulsallitesini arttırır (66).

İnsülin rezistansının güvenilir bir göstergesi olarak Akantozis nigrikans, hirsutizmli kadınlarda görülebilir. Akantozis nigrikans sıklıkla vulvada ve kalça medialinde bulunan kalın, pigmente yumuşak deri lezyonlarıdır (67).

2003 Rotterdam Consensus Group, metabolik sendrom için glukoz tolerans testini içeren testlerle taranmasını PKOS lu obez kadınlarda ve DM aile hikayesi gibi insülin direnci için risk faktörlerine sahip non-obez PKOS lu hastalarda önerilmiştir (5).

Hiperinsülinemi LH-bağlanma alanlarını yukarı regüle ederek vesitokrom P450c17 seviyesinde LH'ye yanıt olarak androjen üretimini arttırarak ovaryen androjen üretiminin uyarılmasını sağlar. İnsülin ve IGF-1 ayrıca, diğer steroidojenik basamaklarda daha az etki ile adrenal P450c17 ve 3 $\beta$  HSD2 aktivitelerinin ekspresyonunu uyarır. İnsülin potansiyel olarak LH-stimüle androjen üretimini arttırır (68).

Bilinen tüm insülin direnci formları PKOS ile ilişkilidir. PKOS, kalıtsal insülin reseptör mutasyonlarının veya lipodistrofinin aşırı insülin direncine sahip hastalarda belirgindir. IGF-1 aşırı akromegali durumu da PKOS ile ilişkilidir (69).

### **2.3.2.2 İnsülin direnci ve yağ dokusu biyolojisi**

İnsülin lipolizi inhibe ederken adipogenez ve lipogenez uyarır. Adiposit dokunun oluşumunda ki kritik dönemler fetal yaşam ve ergenliktir. Bunun ardından lipid birikimi öncelikle hücre hipertrofisi ile oluşur (70). İskelet kasının aksine, PKOS'ta, abdominal adiposit hücreler, insülin ile uyarılan glikoz taşınmasında, lipogenezin ilk adımında ve glikojen oluşumunda içsel bir bozukluğa sahip değildir. Testosteron, hem abdominal hem de visseral adipositlerde insülinle glikoz taşınmasının duyarlılığını bozarak lipogenezde kazanılmış bir kusura neden olur. Androjen fazlalığı, insülin duyarlılığı olan adipokin adiponektinin üretimini baskılayarak adiposit dokuda insülin direncine de katkıda bulunabilir (71).

Hiperandrojenizm ve insülin direnci arasındaki ilişki temel olarak kompensatör insülin sekresyonunun steroidogenez üzerindeki etkisinden kaynaklanıyor gibi görünse de, fazla androjen in vivo olarak insülin duyarlılığını azaltabilir (72). PKOS'da, antiandrojen veya GnRHag tedavisi ile androjen seviyelerini düşürmek, sadece az sayıda çalışmada insülin duyarlılığını artırmıştır (73).

PKOS'daki merkezi yağ birikimi ve şiddetli hiperinsülinemik PKOS'un bir belirtisi olarak psödo-Cushing sendromunun nadir bir şekilde sunulması, PKOS'ta intakt olan insülin adiposit eylemleri ile tutarlı olup hiperinsülinemi ile glukokortikoid eylem arasındaki ilişkiyi gösterir (74). Glukokortikoidler, insülin direncine ve insülinin sekresyonunun pankreatik a-hücresi tarafından azaltılmasına neden olurken, adipogenesis ve lipogenez insülin stimülasyonunu artırır ve yağları visseral depolara yeniden dağıtır (74). Diğer taraftan yağa özgü glukokortikoid reseptör delesyonu, standart ya da yüksek yağ depolarını ya da yağ dağılımını etkilemez. Diyetler, kortizole bağlı obeziteye karşı koruma sağlar (75).

### **2.3.3 PKOS Patogenezinde Obezitenin Rolü**

PKOS, kadınlarda en sık görülen obezite ile ilişkili endokrin sendromudur. PKOS'lu normal kilolu kadınların üçte biri veya daha fazlası abdominal obeziteye sahiptir. Obezite, gonadotropin üretimini baskılayarak insülin direnci ve dolaşımdaki androstenediondan testosteron üreterek PKOS'ta rol oynar (76).

#### **2.3.3.1 Obezite ve insülin direnci**

İnsüline dirençli hiperinsülinemi, muhtemelen PKOS'un aşırı adipogenez ve lipogenezinde önemli bir faktördür. Obezite, PKOS'un insülin direncini artırmak suretiyle hiperandrojenizmi kötüleştirir.

PKOS'un artmış viseral yağ lipolizi, portal dolaşımına salınan fazla serbest yağ asitlerinin lipotoksitesi ile hepatik insülin direncine neden olur. Viseral yağın kas insülin direncine olan bağımsız ilişkisinin doğası belirsizdir, ancak potansiyel bir hepato-musküler endokrin fibroblast büyüme faktörü 19 (FGF19) için rol önerilmiştir (77).

Primatlarda, *in vivo* uygulanan androjen, luteal faz progesteron seviyelerinin baskılanması yoluyla viseral yağ lipolizini dolaylı olarak inhibe ettiği görülmektedir. Bir primat modelindeki ilk rapor, testosteron ile yüksek yağ/kalori diyetinin birlikte uygulanmasının, luteal faz progesteronunu baskılayarak visseral yağ lipolizini ve artan insülin direncini uyardığını göstermektedir. Bu nedenle, mekanizmanın belirsiz kalmasına rağmen, yüksek kalorili bir diyetle birlikte testosteron, lipolizi inhibe etme ve lipogenez teşviki ile kadınlarda visseral yağ birikimini ve insülin direncini destekliyor gibi görünmektedir (72).

Adipoz dokusunun mononükleer hücrelerinden (MNC) kaynaklanan proinflamatuvar sitokinler, PKOS'un insülin direncinin başka bir aracıdır. Abdominal adiposit hipertrofisi, glukoz ve doymuş yağ alımına yanıt olarak proinflamatuvar sitokinleri salgılamak için MNC'leri primerleştiren hiperandrojenizm tarafından PKOS'da ağırlaşan bir enflamatuvar yanıtı tetikler. PKOS'lu kadınlarda glukoz alımı, insülin direncini ile aterogenezini artıran ve pankreatik p-hücresi fonksiyonuna zarar veren bir MNC prooksidant

inflamatuvar yanıtını uyarır. İnsülin direncinin patogeneğinde önemli bir unsur olmasına rağmen, artmış vücut ağırlığının yokluğunda insülin direncini arttırmak için yetersiz görünmektedir (78).

### **2.3.3.2 Obezite ve gonadotropinler**

Obezitenin, en azından kısmen insülin direncinden bağımsız olarak serum gonadotropin seviyelerinin bastırılması ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. BMI ve LH üretimi arasındaki ters ilişkiler, sağlıklı eumenoreik kadınlarda 40 kg/m<sup>2</sup>'ye varan BMI'lerin yaklaşık yarısında bildirilmiştir (79).

Bir dizi çalışma, klinik olarak normoandrojenik olan morbid obez eumenoreik kadınlarda sürekli olarak azalmış follüküler faz LH seviyeleri, bastırılmış LH ve hafif FSH baskılanmasını göstermiştir (79). GnRHag'a erken LH cevabının PKOS'da anlamlı olarak yükselmesine rağmen, obezlerde obez olmayan alt kümeye göre anlamlı derecede daha düşüktür (80).

Obez PKOS'ta LH pulsasyonlarının küntleşmesi kısmen LH'nin hızlandırılmış metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Gonadotropinlerin dolaşımdan arındırılması, bileşen izoformlarının sülfonasyon ve sialilasyon paternleri ile ilgilidir. Sülfonatlı izoformlar, sialile olanlardan daha hızlı temizlenir. PCH'de LH moleküllerinin sialilasyonu artmakla birlikte, sülfonatlanmış LH izoformlarının yüzdesi PKOS'ta BMI ile orantılıdır. Bu nedenle, obez PKOS'ta sülfonatlanmış LH izoformlarındaki artışın, hızlandırılmış LH döngüsünü hesaba katması muhtemel görünmektedir. LH döngüsünün LH biyoyararlanımının ana belirleyicisi olduğu göz önüne alındığında, bu değişikliğin in vivo biyoaktivitede LH'yi azaltması beklenmektedir (81).

### **2.4. PKOS'un Etiyolojisi**

Polikistik overlar, kalıtsal bileşenlere sahiptir. Çevresel faktörler konjenital veya edinilmiş olabilir. Androjen maruziyeti ve prenatal beslenme gibi intrauterin faktörleri içerirken edinilmiş obezite fenotipi etkileyen önemli bir postnatal faktördür. Kompleks etkileşimler genellikle değişken penetrans ile otozomal dominant bir özelliği taklit eder. Kız kardeşlerin yaklaşık yarısı hiperandrojeniktir ve bunların yarısı da oligo-amenore ve dolayısıyla PKOS'a

sahiptir. Polikistik overların otozomal dominant bir özellik olarak kalıtım gösterdiği görülmektedir (82).

#### **2.4.1. Ayrılabilir Özellikler Ve Genetik Bağlantılar**

Değişken penetrans ile otozomal dominant bir özellik olarak kalıtım gösteren ailesel PKOS vakaları uzun zaman önce fark edilmiştir. Çalışmalar, ailesel faktörlerin PKOS patogenezine güçlü bir katkısı olduğunu düşündürmektedir. Bir Hollandalı ikiz aile çalışmasında, PKOS için monozigotik ikizler arasındaki korelasyon 0.71 ve dizigotik ikiz veya ikiz olmayan kardeş çiftler için, korelasyon 0.38 idi. PKOS risk faktörleri olarak tanımlanan kalıtsal özellikler maternal PKOS, PCOM, hiperandrojenemi ve metabolik sendromdur (83).

##### **2.4.1. 1. Maternal PKOS**

Maternal PKOS, kız çocuklarında PKOS için bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, üçte ikisinin pubertal olduğu, PKOS'lu (NIH kriterleri ile tanımlanan) 99 Chilean kadını 88 kontrol hastasıyla karşılaştırılmıştır. Bu grupların alt kümelerinde yapılan bir çalışmada, bebeklik ve erken çocukluk döneminde PKOS'lu kadınların kızlarının daha yüksek serum AMH'si olduğu gösterilmiştir (84). Orta yaşlardan itibaren, PKOS'lu kadınların kızlarından daha büyük overlere ve daha yüksek insülin yanıtına sahip oldukları belirtilmiştir. Periferik olarak, yüksek DHEA seviyeleri ortaya çıkmıştır. Geç ergenlikte, puberte'nin geç dönemlerinde daha yüksek bazal testosteron ve GnRHag testine daha yüksek 17OHP yanıtları ortaya çıkmıştır. PKOS'lu kadınların postmenarşial olan kızlarının yarısı, hiperandrojeneminin ailesel dağılımı ile tutarlı olan herhangi bir kontrol kızına göre daha yüksek testosteron seviyelerine sahiptir (85).

##### **2.4.1. 2. Polikistik over morfolojisi**

İki çalışma PKOS'un PCOM'unun otozomal dominant bir şekilde miras kaldığını göstermektedir. PCOM'lu PKOS adolesanlarının çoğunda asemptomatik olan ya da metabolik sendromlu bir baba ya da polikistik overlı bir anne bulunur. Overlerde ki intrinsik genetik yatkınlık kusuru ile uyumlu

olarak varsayılan bir ikinci faktör, hiperandrojenemik anovulasyon klinik fenotipi olarak belirtilmiştir (86).

Genetik çalışmalar polikistik overin steroidogenik fonksiyonunun heterojenitesini dikkate almamıştır. Bir yandan, PCOM'lu asemptomatik genç kadınların yaklaşık yarısı, over ve androjenik disfonksiyonun biyokimyasal kanıtlarına sahip değildi ve bu nedenle normal bir varyasyonu temsil etmemiştir. Diğer yandan, PCOM'lu asemptomatik kadınların yarısı, over ve androjenik disfonksiyonun biyokimyasal kanıtlarına sahiptir. Bunların yaklaşık yarısı biyokimyasal hiperandrojemiye sahiptir ve bu nedenle yukarıda tartışıldığı gibi, tüm görünüm için eumenoresi ve normal olmasına rağmen PKOS'a sahip gibi görünmektedir. Bu tür kadınların PKOS taşıyıcıları olduğunu ve aşırı kilo alımı ile PKOS riski altında olabileceği kabul edilmiştir (87).

#### **2.4.1. 3. Hiperandrojenemi**

PKOS probandlarının ( Proband: genetik bir hastalığın bir ailede incelenmesine neden olan kişi) kız kardeşlerinin yaklaşık olarak yarısında yüksek serum testosteron seviyesi vardır. Bununla birlikte, androjen fazlalığı olan bu kız kardeşlerin sadece yarısının adet düzensizliği vardır ve diğer yarısı asemptomatiktir. Bu, aşırı androjeni olan asemptomatik hastaların başka faktörlerin varlığında semptomatik hale geldiğini düşündürmektedir (88).

#### **2.4.1. 4. Metabolik sendrom ve diabetes mellitus (DM)**

Metabolik sendrom ve onun temel patojenik bileşenleri olan insülin direnci ve obezite, kalıtsal bileşenlere sahiptir (89).

Metabolik sendrom ile ilişkili ebeveyn faktörleri PKOS patogenezi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. PKOS hastalarının birinci derece akrabalarında bu özelliklerin sıklığı yüksektir. Ergen bir kız çocuğu PKOS'lu olan 35 aile serisinde, probandların % 70'inde metabolik sendromlu bir ebeveyn vardı. Metabolik sendromu tanımlamak için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III (ATPIII) kriterleri kullanılarak, babaların % 53'ü ve annelerin % 34'ü etkilenmiştir. Metabolik sendrom için 2004 kriterlerini kullanan babaların % 79'u ve annelerin % 37'si etkilenmiştir. Ebeveynlerin çoğunda aşırı



yağlanma bulunmuştur. Babaların % 94'ü ve annelerin % 66'sı obez veya aşırı kilolu idi. Anormal glukoz toleransı babaların % 84'ünde ve annelerin % 49'unda mevcuttur (90). Bu vaka serileri, baba metabolik sendromu ile etkilenen kızlarda polikistik over arasında tam bir uyum olduğunu göstermiş, ancak bu kızlarda metabolik sendromla ilişkisi bulunmamıştır. Açlık kan şekeri ile ilgili başka bir çalışmada, babaların annelerden daha yüksek oranda açlık disglisemi prevalansı olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, sadece maternal açlık disglisemi kanıtlanabilir kalıtsal olup, genetik veya epigenetik ebeveyn kökenli etkilere işaret etmektedir (91).

#### **2.4.1. 5. Gen varyantları**

PKOS'un asıl nedeninin altında yatan spesifik genleri tanımlamak için birçok girişimde bulunulmuştur. Aday gen çalışmaları ile bağlantı ve/veya PKOS ile ilişkili çok çeşitli gen varyantları belirlenmiştir (92). Steroidojenik enzimler, androjen reseptörü ve gonadotropin reseptörlerini kodlayan genler için polimorfizmler, bağlar, diferansiyel ekspresyon, insülin duyarlılığı, obeziteye yatkınlık ve konjenital adrenal hiperplazi ile ilişkili genetik lokuslar bildirilmiştir (93).

Son zamanlardabaşlayan genom çapında ilişki çalışmaları (GWAS) yoluyla bağlantılı genlerin tanımlanmasına büyük ilgi duyulmaktadır. Çeşitli bağlantıların PKOS ile işlevsel olarak nasıl ilişkili olduğu genellikle bilinmemektedir. GWAS'ın bu yazının en yeni ve en büyüğü, 984 PKOS'lu olgunun çok merkezli bir çalışmasının ve 2964 popülasyon kontrolünün, ardından 1799 PKOS olgusunun ve 1231 fenotipli üreme kontrolünde normal kontrol grubunun replikasyonunun raporudur (94). Bunu birinci ve ikinci vaka kontrol gruplarında saptanan ilk 24 denek metaanalizi izledi. Üç lokus, tüm 3 tabakanın vaka kontrol metaanalizinin genom çapında anlamlılığına ulaştı. 2 yeni lokus, GATA4 transkripsiyon faktörü ve NEIL2 endonükleazı kodlayan genin bulunduğu bölgedeki chp 8p32.1, FSH beta altbirimini (FSHB) kodlayan bölgede chr 11p14., aminopeptidazı kodlayan c9orf3 / FANCC bölgesinde 9q22.32 ve FSHB geni bölgesinde aynı chr 11p14.1 SNP kantitatif LH seviyelerinin meta-analizinde genom çapında anlamlılığa ulaşmıştır. Bu

bulgular PKOS patogenezinde gonadotropin seviyelerini göstermektedir. GWAS yaklaşımı ayrıca overlere özgü metilasyona da uygulanmıştır. Elde edilen bulgular PKOS patogenezinde epigenetik gen modifikasyonlarının rolünü desteklemektedir (95).

#### **2.4.2 Uterus İçi Çevre**

##### ***Konjenital virilizasyon***

Konjenital adrenal hiperplazi konjenital virilizasyon bozuklukları olan kadınlarda PKOS görülme sıklığı yüksek orandadır. Konjenital androjenizasyon, birçok deneysel hayvan modelinde PKOS özelliklerine yol açacak şekilde iyi bilinmektedir (96). Gestasyonun erken dönemlerinde androjen fazlalığına maruz kalan rhesus maymunda yapılan çalışmalar, karakteristik PKOS özelliklerini gösteren özellikleri açıklar nitelikte olmuştur. Bu hayvanlarda over ve adrenal hiperandrojenizm, oligomenore, polifoliküler over ve progesteron tarafından LH salınımının negatif geri bildirim inhibisyonuna karşı dirençli yüksek LH seviyeleri vardır. Ayrıca abdominal obezite, insülin direnci, ve dislipidemi bulunmaktadır. Koyunların prenatal androjenizasyonu, PKOS'a benzer antral folikül AMH ekspresyonuna neden olur (97).

Koyunlarda yapılan çalışmalar, prenatal virilizasyonun insülin duyarlılığını belirleyen genlerde dokuya özgü diferansiyel değişikliklere neden olduğunu, karaciğer kas dokusunun insüline dirençli ve yağ dokusunun insüline duyarlı olduğunu göstermektedir (98).

##### ***Rahatsız fetal beslenme***

Yetişkinlikte metabolik sendromafetal yetersiz beslenmenin bir faktör olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır. Düşük doğum ağırlığının aynı şekilde PKOS'un fetal kökeni için bir belirteç olduğu öne sürülmüştür. Bazı çalışmalar yetersiz fetal beslenme ve sonraki PKOS gelişimi arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Öncelikle, Katalan kızları prematüre pubarş ile değerlendiren retrospektif bir çalışma, bunun intrauterin büyüme kısıtlaması ve postmenarşial PKOS ve insülin direnci ile ilişkili olduğunu bulmuştur (99). Bu, düşük doğum ağırlığının PKOS için fetal kökenli bir belirteç olduğu

hipotezine yol açmıştır. Doğum kayıtlarının sonuçları, düşük doğum ağırlığının PKOS ile ilişkili olduğu kavramını desteklemiştir. Bir İtalyan yenidoğan kayıt-temelli çalışma, gebelik yaşından bağımsız olarak, PKOS özellikleri ve insülin direnci ile ilişkili olarak düşük doğum ağırlığını göstermiştir (100). Benzer bir Brezilya doğum kohortunda, gestasyonel yaşın PKOS için 2.4 kat artmış daha fazla risk gösterdiği bildirilmiştir (101). 2199 kadından oluşan bir doğum kohortu, doğumdaki boy uzunluğunun PKOS için artmış riskle anlamlı ölçüde ters ilişkili olduğunu gösterdi (102). Bununla birlikte bu çalışmaların aksine, Kuzey Avrupa'da daha büyük boylamsal veya retrospektif çalışmalar doğum ağırlığı ile PKOS semptomları arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir (103).

### **2.4.3 Doğum Sonrası Çevre**

PKOS için postnatal çevresel risk faktörleri, doğuştan programlanmış duyarlılık özellikleri olarak ortaya çıkmaktadır.

#### ***İnsülin direnci***

Tüm aşırı insüline dirençli durumlar PKOS ile ilişkilidir. İnsülin direncinin telafi edici hiperinsülinemi, PKOS'un anovülasyonu ile yakından ilişkilidir. PKOS'lu ovulasyon hastaları PKOS'lu anovulatuvar hastalardan daha az insüline dirençlidir. İnsülin düzeylerini düşüren tüm tedaviler over disfonksiyonunu ve ovulasyonu iyileştirir (104).

Sıradan obezite, insülin direncinin en yaygın nedenidir PKOS'ta insülin duyarlılığı indeksini artırmak için yeterli kilo kaybı, düzenli adet döngüsü ve ovulasyonu artırır (105).

Çocuklukta inatçı obezitenin iki sendromu olan psödo-Cushing sendromu ve psödoakromegali ergenlik döneminde PKOS'u ortaya çıkarmaktadır. Bu sendromlar orta derecede şiddetli insülin direnci ile karakterizedir. Ergenliğin geçici fizyolojik insülin direncinin, fizyolojik anovülasyona veya ergenlik döneminde PKOS gelişimine katkıda bulunması mümkündür (106).

#### ***Hiperandrojenizm***

Postnatal androjen fazlalığı, bazı hayvan modellerinde ovaryan hiperandrojenizme neden olur, zira kontrol edilmemiş konjenital adrenal virilize edici bozukluklara sahip kızlarda androjen fazlalığı vardır. Bazı türlerde adipogenesis de uyarılır ve glukoz metabolizması bozulur (107).

### ***Diğer risk faktörleri***

Prematüre adrenarş PKOS için orta derecede artmış risk oluşturabilir. Risk, bir etnik grupta birlikte değişse de, bu bireylerin toplamda yaklaşık olarak 2 kat (% 15 -% 20 PKOS gelişme riski) risk taşıdıkları görülmektedir. Bazı çalışmalar bu riskin düşük doğum ağırlığına bağlı olduğunu, diğerlerinin ise olmadığını düşündürmektedir. Prematüre adrenarşın PKOS'un sonraki gelişimi ile ilişkisi, erken adrenarşın bazen steroidojenik düzensizliğin erken bir belirtisi olduğunu gösterebilir (108).

Epilepsili ergenler, P450c17 ve diğer steroidojenik enzimlerin transkripsiyonunu güçlendiren bir antiepileptik ilaç olan valproik asit ile tedavi edildiğinde PKOS geliştirmeye özellikle duyarlıdır. Endokrin bozucuların ağırlaştırıcı PKOS olduğundan şüphelenildi. PKOS'da serum bisfenol A seviyeleri yükselmekte ve bu durumun sendromun patogenezinde rol oynayabileceğine inanmak için sebep vermektedir (109).

### **2.5. Ayırıcı Tanı**

PKOS tanısı konulmadan önce, hirsutizme yol açabilecek hipofiz ve adrenal bez hastalıkları, menstrüel döngü düzensizlikleri ile hiperandrojenizme neden olabilen hastalıklar ayırıcı tanı olarak ekarte edilmelidir. Androjen yüksekliği veya hiperandrojenemik değişiklikler bir takım ilaçların (androjenler, progestagen ajanlar, steroidler gibi) kullanımını sonucu meydana gelebilir. PKOS'un ayırıcı tanısı Tablo 2'de gösterildiği üzere geniştir ve hem malign hem de endokrinolojik etiyolojileri içerir (110).

Tablo 2. Polikistik over sendromunda ayırıcı tanı

Hastalık	Hiperandrojenemi ve/veya Hiperandrojenizm	Oligoamenore	Klinik Özellikleri	Hormonal ve Biyokimyasal Özellikleri
Konjenital Adrenal Hiperplazi	Evet	Nadiren	Ailede infertilite ve/veya hirsutizm hikayesi	Bazal veya stimulyasyonla artmış 17 – hidrokspirogesteron düzeyleri
Cushing Sendromu	Evet	Evet	Hipertansiyon, stria, kolay morarma	24 saatlik idrarda yükselmiş serbest kortizol düzeyi
Prolaktinoma	Hayır veya hafif	Evet	Galaktore	Yükselmiş serum prolaktin düzeyi
Primer Hipotiroidi	Hayır veya hafif	Mevcut olabilir	Guatr olabilir	Artmış TSH düzeyleri, subnormal T4/ artmış prolaktin düzeyleri
Akromegali	Hayır veya hafif	Sık	Akrall genişleme, prognatizm	Plazma IGF-1 düzeylerinde artış
Premature Ovaryen Yetmezlik	Hayır	Evet	Diğer otoimmün endokrinopatiler olabilir	Artmış plazma FSH düzeyi ile normal ve subnormal estradiol düzeyi
Obezite	Sık	Nadiren	Dışlama tanısı	-
Virilizan Ovaryen/ Adrenal Neoplazi	Evet	Evet	Klitteromegali, aşırı hirsutizm, erkek tipi alopesi	Aşırı derecede artmış plazma androjen düzeyleri
İlaç ilişkili	Sık	Değişken	İlaç hikayesi	-

**TSH:** Tiroid uyarıcı hormon, **T4:**Tirotksin, **IGF-1:**İnsulin benzeri büyüme faktörü-1, **FSH:**Folikül stimulan hormon

## **2.6. PKOS Uzun Dönem Sağlık Problemleri**

### **2.6.1. PKOS Ve Obezite**

Obezite ile PKOS birlikteliği sık görülür. Genelde android tipi obezite vardır. Bu durumun bir sonuç mu yoksa bir neden mi olduğu tartışmalıdır. Daha çok visseral yağ dokusunda artış söz konusudur. İnsülin duyarlılığında azalma ve hiperinsülinemi eşlik eder (111) .

Oligomenore ve infertilite obez olan PCOS'lu kadınlarda daha fazla görülen bozukluklardır. Yine akne hirsütizm problemleri obez olmayan PKOS'lulara göre daha sık görülmektedir. Testosteron yüksekliği ve düşük SHBG düzeyleri daha belirgindir (112).

### **2.6.2. PKOS Ve İnsülin Direnci**

Periferik insülin rezistansı ve insülin yüksekliği PKOS etyopatogenezinde en çok suçlanan nedendir. Obez PKOS'lu hastaların ise %75' inde obez olmayan PKOS'lu hastaların %30' unda insülin yüksekliği ve insülin direnci gösterilmiştir (113). Bununla birlikte obeziteden bağımsız olarak PKOS'un insülin rezistansını arttırdığı yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (114) .

### **2.6.3. PKOS Ve Hiperlipidemi**

PKOS lu kadınlarda hiperlipidemi sık görülen bir tablodur. PKOS'lu kadınlarda HDL-kolesterol düşüklüğü ve hiperkolestrolemi laboratuvar tablosu gözlenmiştir (115). PKOS'ta erken yaşlarda ortaya çıkan hiperlipideminin obezite zaman içinde kontrol altına alınsa dahi, devıamlılık arzettiği gösterilmiştir (116).

#### **2.6.4.PKOS Ve DM**

PKOS'la Tip 2 DM arasında insülin direnci ve hiperinsülinemi olması ile bir benzerlik görülmektedir. Bunlardan özellikle insülin direncinin Tip-2 DM ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (117). PKOS lu hastalarda kırklı yaşlarda % 20-40 kadarında glükoz intoleransı veya tip2 diabetes mellitus gelişecektir (118-120).

#### **2.6.5.PKOS Ve Kardiyovasküler Hastalık**

PKOS'lu hastalar kardiyovasküler açıdan yüksek risk altında olmasına neden olabilecek hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, Tip-2 diyabet ve obezite gibi sorunlara sahiptir (121). PKOS'lu kadınlarda obezite ve dislipidemi artış vardır. PKOS'lu kadınlardaki bu durum ateroskleroz ve karotid plak sıklığında artışa neden olmaktadır (122) .

#### **2.6.6. PKOS Ve Kanser**

Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde tüm kadın kanserlerinde 4. jinekolojik kanserler içinde 1. en sık görülen kanserdir. Gelişmekte olan ülkelerde serviks kanserinden sonra ikincidir. Türkiye'de en sık görülen jinekolojik kanserdir (123). PKOS'lu hastalarda karşılanmamış anovulatuvar sikluslar ve bunun getirdiği sürekli östrojen yüksekliği, insülin yüksekliği ve obezite; endometrimda hiperplazi ve kanser riskini arttıracak özelliklerdir (124). Vaka kontrollü bir çalışmada endometrium kanseri ve PKOS ilişkisi araştırıldı. Yüksek androstenedion düzeyleri premenapozal ve postmenapozal kadınlarda sırasıyla 3.6 ve 2.8 kat artmış endometrium kanseri riskiyle birlikte (125). Bununla birlikte, genç endometrium kanseri olan kadınlarda anovulatuvar sikluslar ve PKOS hikayesi yaygındır (126).

#### **2.7. PKOS Tedavisi**

Tedavi PKOS'lu hastaların çoğu ya hirsütizm ya da infertilite için tedavi ararlar. PKOS tedavisinde amacımız yaşam tarzı değişiklikleri, insülin direnci sonuçlarını önleme, infertiliteye yönelik tedavi, dolaşımdaki androjenleri azaltmak, anovulatuvar siklusları normalleşmesini sağlamak, endometriumun korunması, dislipidemi, aterosklerotik kalp hastalığı tedavisi şeklinde sayılabilir.

### **2.7.1.Yaşam Tarzı Değişiklikleri**

Kilo kaybı, düzenli egzersiz insülin direncinde ve PKOS un anovulatuvar semptomlarında düzelme sağlar. Kilo kaybı ile insülin direnci azalır SHBG seviyeleri yükselir (127, 128).

### **2.7.2. İnsülin Rezistansı Sonuçlarını Önleme Ve Gebelik İstemine Yönelik Tedavi**

Hiperinsülineminin PKOS ile ilişkili anovulasyonda bir rolü olması nedeniyle, insülin sensitize edici ajanlarla tedavi diğer ajanlarla kombine olarak ya da tek başına endokrin dengeyi ovulasyon ve gebelik yönüne kaydırabilir. Metformin yaygın olarak insülin bağımlı olmayan diabetin tedavisinde kullanılır. Oral antihiperglisemik biguanid grubu bir ilaçtır. Metformin teratojenik etkisi bilinmeyen gebelik katagorisi B olan bir ilaçtır. Metformin başlıca hepatik glukoz üretimini inhibe ederek ve periferel glukoz alımını arttırarak kan glukoz düzeyini azaltır. Metformin insülin aracılı glukoz kullanımını stimüle ede ve postreseptör düzeyinde insülin sensitivitesini arttırır (129).

En sık yan etkileri bulantı, kusma, ishal, şişkinlik ve gaz yapmayı da içeren gastrointestinal sisteme aittir. İlacın kendisi böbrek yetmezliği olan diabetik insanlarda ölümcül laktik asidoza neden olabileceğinden bazal renal fonksiyonlarına bakılması tavsiye edilmektedir Artmış serum kreatinin düzeyi olan kadınlara bu ilaç verilmemelidir (129, 130).

PKOS hastalarındaki infertilite genellikle klomifen sitrata yanıt verir. PKOS'lu kadınlarda yapılan bir büyük çok merkezli o kontrollü çalışmada, PKOS'lu infertil kadınlarda canlı doğum oranında metformin klomifenden daha az üstün bulunmuştur. Ovulasyon sonuç olarak alındığında, metformin klomifen kombinasyonu yalnız metformin ve yalnız klomifenden daha üstün bulunmuştur (131). Ovaryan hiperstimilasyon sendromu için riskli PKOS hastalarında adjuvan metformin kullanımı ovaryan hiperstimilasyon sendromu insidansını azaltmaktadır (132).

### **2.7.3.Kombine Oral Kontraseptifler**

Kombine oral kontraseptifler adrenal ve ovarian androjen üretimini azaltarak hirsütizmli kadınların yaklaşık üçte ikisinde kıl büyümesini azaltırlar (133-136).



1. Kombine oral kontraseptifler içinde ki progestin komponenti LH' yı baskılar ve bu ovarian androjen üretim azalması ile sonuçlanır (137).
2. Östrojen komponenti SHBG'nin hepatik üretimini artırır ve serbest testosteron konsantrasyonunda azalmaya yol açar (138).
3. Bir dereceye kadar hem LH hem de SHBG' nin etkisinden bağımsız olan DHEAS da içeren dolaşımdaki androjen düzeylerini azaltır (139, 140).
4. Östrojen 5α redüktazın inhibisyonu ile deride DHT un testosterona dönüşümünü azaltır.

#### **2.7.4.Hirsutizm**

Oral kontraseptifler puberte döneminde kullanılmaya başlanabilir. Trigliserit düzeyi takip edilmelidir. Yükselme nadirde olsa olabilir. Spironolakton hirsutiz ve akne için kullanılabilir. Etkisini 5-α redüktaz aktivitesini ve androjen reseptörünü inhibe ederek gösterir. En sık yan etkisi genellikle metroraji şeklinde olan menstrüel düzensizliklerdir. Spironolaktondan daha etkili olarak flutamidde kullanılabilir fakat yüksek hepatotoksisite bildirilmiştir (141, 142).

#### **2.7.5.Gonadotropin Releasing Hormon Agonistleri**

GnRH agonistlerinin kullanımı, ovarian kaynaklı androjen üretiminin adrenal kaynaklı üretiminden ayırımın yapılabilmesine katkı sağlayabilir (143). Gösterilmiş ki bu ilaçlar PKOS lu hastalarda ovarian steroidleri kastrate düzeyine kadar suprese etmektedir (144). Leuprolid asetat ile her 28 günde bir intramusküler olarak tedavi verilmesi hirsutizmi azaltır ve hem idiopatik hirsutizm de hemde PKOS' a sekonder hirsutizm de kıl çapını azaltır (145).

#### **2.7.6.Endometriumun Korunması**

PKOS'lu hastalar kronik anovulatuvar olduğu için endometrium tek başına estrojen ile stimüle olur. Bu nedenle hem tipik hem de atipik endometrium hiperplazisi ve endometrium karsinomu PKOS'lu ve uzun dönem anovulasyonda olan hastalarda daha sıktır. 3-4 ay süre ile 40 mg/gün megestrol asetat gibi progestasyonel ajanların yüksek dozları ile

endometriyuma ait bu belirgin atipik özelliklerin çoğu geri döndürülebilir. Endometrium yanıtını ve akabindeki rekürrensi belirlemek için takip endometriyum biyopsisi gereklidir (63).

## **2.8. Anjiopietin-Like Proteinler**

Angiopietinlere yapısal olarak benzeyen bir protein ailesi, angiopietin benzeri proteinler (ANGPTL'ler) olarak tanımlanmıştır. Bugüne kadar, sekiz ANGPTL bulunmuş olup bunlar ANGPTL1 ile ANGPTL8 arasında numaralanmıştır. Tüm ANGPTL'ler bir amino terminali sarmal alanı, bir bağlayıcı bölge ve bir karboksi terminal fibrinojen benzeri alan içerir (146).

Angiopietin benzeri proteinler, genel olarak angiopietinler, yani immünooglobulin benzeri reseptör tirozin kinaz (TEK veya Tie2) ve EGF-benzeri alan 1 (Tie1) ve endotelyal-spesifik olan tirozin kinazın hedeflediği reseptörlere bağlanmadıkları için orphan ligandlar olarak kabul edilir. Angiopietinler ve ANGPTL'ler arasındaki ana farkı oluşturan bu yön, ANGPTL proteinlerinin fonksiyonel mekanizmasının angiopietinlerden farklı olabileceğini göstermektedir. Ancak, çok sayıda çalışma, angiopietinlere benzer ANGPTL proteinlerinin anjiyogenezi potansiyel olarak düzenleyebildiğini göstermektedir (147).

Şaşırtıcı bir şekilde, Zheng ve arkadaşları son zamanlarda immün inhibitör reseptör insan lökosit immünooglobulin benzeri reseptör B2 (LILRB2) ve farenin ortolog çift immünooglobulin benzeri reseptörünün (PIRB) ANGPTL 1, 2, 5 ve 7 için reseptörler olduğunu göstermiştir. Böyle bir çalışma, normal yetişkin kök hücrelerinin köklerinin korunmasında ve kanser gelişiminin desteklenmesinde klasik immün inhibe edici reseptörlerin beklenmedik bir fonksiyonel önemini göstermektedir (148).

ANGPTL proteinlerinin çeşitli fonksiyonları da gelişimsel, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde tarif edilmiştir. Önemli bir şekilde, bazı ANGPTL proteinleri lipid metabolizmasında, inflamasyonda, hematopietik kök hücre aktivitesinde ve kanser hücresi invazyonunda fonksiyonel rolleri içeren multibiyolojik özellikler sergilerler (148).

ANGPTL proteinlerinin çeşitli fonksiyonları da gelişimsel, fizyolojik ve patofizyolojik süreçlerde tarif edilmiştir. Önemli bir şekilde, bazı ANGPTL proteinleri lipit metabolizmasında, inflamasyonda, hematopoietik kök hücre aktivitesinde ve kanser hücresi invazyonunda fonksiyonel rolleri içeren multibiyolojik özellikler sergilerler (148).

### **2.8.1. Anjiopietin-Like Protein 2**

ANGPTL 2 kalp, yağ dokusu, akciğer, böbrek ve iskelet kasında bol miktarda bulunan bir glikoproteindir. Hipoksiyle uyarılır, anjiyogenez ve endotel hücre göçünü indükler. Otokrin veya parakrin eylemi ile endotel hücreler üzerinde bir işlev gösterebilir. Dolaşımdaki ANGPTL 2 seviyeleri hem farelerde hem de insanlarda iltihaplanma, yağlanma ve insülin direnci ile ilişkilidir (149).

Sigara içmeyenlerle karşılaştırıldığında şiddetli koroner arter hastalığı olan aktif sigara içicilerinden izole edilen endotel hücrelerde ANGPTL 2'nin mRNA düzeylerinde bir artış bildirilmiştir. Dahası, ANGPTL 2 son zamanlarda dermatomiyozitte kronik inflamasyon romatoid artritte sinoviyal inflamasyon, abdominal aort anevrizmaları ve kanser ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ek olarak, ANGPTL 2'nin ateroskleroza yol açan kronik endotel/vasküler inflamasyonun gelişimine nedensel olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir (150).

Muramoto ve arkadaşları yaşam tarzına müdahaleden sonra kilolu erkeklerde serum ANGPTL 2 düzeylerini değerlendirdi ve ANGPTL2'nin azaltılmış visseral yağ ve metabolik düzelmenin yüksek derecede hassas bir göstergesi olduğunu kanıtladı (151). Japon popülasyonunda yapılan yeni bir çalışmada, yüksek serum ANGPTL 2 seviyeleri, C-reaktif protein (CRP) seviyeleri de dâhil olmak üzere diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 diabetes mellitus gelişimi ile pozitif ilişkiliydi. İn vivo bir çalışma sonucunda ANGPTL 2 aktivasyonunun, lökositlerin damar duvarlarına yapışması ve artan geçirgenlik ile yakalanan vaskülaritenin iltihaplanmasına neden olduğu bildirilmiştir. ANGPTL 2 delesyonunun, diyetle bağlı obez farelerde adipoz doku inflamasyonu ve sistemik insülin direncini iyileştirdiği de gösterilmiştir. Öte

yandan, Hashimoto ve arkadaşları in vitro olarak Angptl 2'nin yenilenmesinin insülin duyarlılığını uyarabildiğini ve murin adipositlerinde tip 2 diyabetik durumu geliştirdiğini göstermiştir. ANGPTL 2 seviyeleri ve insülin direnci arasındaki ilişki göz önüne alındığında ve prooksidant etkisi de değerlendirildiğinde, ANGPTL 2 ayrıca endotelial disfonksiyonun bir biyobelirleyicisi olarak da yararlı olabilir (151). ANGPTL2, obeziteyi sistemik insülin direncine bağlayarak aterosklerotik süreçte diyabet gelişiminde önemli bir rol oynayan kilit bir aracı olarak düşünülebilir (152).

### **2.8.2 Anjiopietin-Like Protein 8**

ANGPTL 8, lipoprotein lipaz inhibisyonundaki kapasitesi nedeniyle lipazlar olarak da bilinir. Ayrıca bu protein fibrinojen benzeri bir alan, glikozilasyon bölgeleri oluşması için amino asitler içermediğinden tipik bir ANGPTL ailesi üyesi olarak kabul edilir. ANGPTL 8, plazma trigliserit düzeylerini düzenleyen ve dolayısıyla yağ asitlerinin postprandiyal yağ dokusundaki metabolizmasında kilit bir aracı olduğu düşünülen hepatosit türevli bir dolaşım faktörüdür. Farelerde ANGPTL 8 eksik olduğundan düşük trigliserit seviyelerine sahiptirler. Murine ANGPTL 8 transkript beyaz ve kahverengi adipoz doku ve karaciğerde oldukça zenginleştirilmiştir (153).

Adipositlerde, ANGPTL 8, insülin tarafından düzenlenir ve fosfokolin dâhil olmak üzere lipolizi uyaran maddeler tarafından aşağı regüle edilir (153). Son zamanlarda, ANGPTL 8'in hepatik over ekspresyonunun, insülin eksikliğinde insülin salınımını arttırdığı ve pankreas beta hücrelerinin proliferasyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle, ANGPTL 8 diyabet ve metabolik sendrom için gelecekteki muhtemel hedefe yönelik tedavilere yeni bir kapı açan glikoz homeostazisine kesinlikle katkıda bulunabilir (154).

### 3. MATERYAL METOD

#### 3.1. Yöntem

Prospektif olarak dizayn edilen bu vaka kontrol çalışmasına, Mart 2018 - Haziran 2019 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine başvuran 17-35 yaşları arasında 80 kadın dahil edildi.

Çalışmaya Dünya Tabipler Birliği'nin 2008'de revize ettiği 1975 tarihli Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alındıktan sonra başlandı (Karar No: 2018/20). Çalışma öncesinde hastalara gerekli bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ayrıntılı jinekolojik muayenesi yapıldı.

Bu çalışmaya dahil edilen 80 hasta iki gruba ayrıldı. Birinci grup PKOS tanısı almış 40 hastadan oluşan çalışma grubu iken, ikinci grup PKOS veya herhangi bir hastalığı olmayan 40 hastadan oluşan kontrol grubu idi. PKOS tanısı Rotterdam kriterleri olarak bilinen ultrason bulguları, öykü, klinik bulgular, laboratuvar parametreleri ve fizik muayeneye dayanarak konuldu. Rotterdam kriterlerinde belirtilen aşağıdaki üç özelliğin en az ikisinin varlığı ile PKOS tanısı konuldu.

- Oligo-anovülasyonun varlığı; kronik ovulatuvar disfonksiyon:  $\geq 35$  günlük aralıklarla adet kanaması veya yılda  $< 10$  kanama periyodu .
- Hirsutizm varlığı, akne ve androjenik alopesi veya biyokimyasal hiperandrojenizm (serum testosteron  $> 60$  ng / dl) .
- Ultrason görüntülenmesinde en az 1 overde artmış hacim ( $> 10$  ml) ( $0.5 \times 1 \times 2 \times 3$ ) veya çapları 2-9 mm arası olan olan 12 veya daha fazla folikülün sonografik olarak tespit edilmiş olması

Çalışmada hastaların dahil edilme kriterleri:

- 17-35 yaş arası olmak
- PKOS tanısı konulmuş olmak

Çalışmada hastaların dışlanma kriterleri:

- Gebelik
- Cushing Sendromu,
- 21-Hidroksilaz eksikliği (KAH-konjenital adrenal hiperplazi),
- Tiroid disfonksiyonu,
- Hiperprolaktinemi,
- Diabet,
- OKS kullanımı,
- Oral antidiabetik kullanımı,
- Sigara,
- Alkol

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

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

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

İnsülin, FSH, LH, E2, TSH, testosteron, prolaktin Architect: 2000 (Abbott, ABD) otoanalizörü CMIA (Chemiluminescent microparticle immunoassay) yöntemi ile çalışıldı. HDL, LDL, Trigliserit, total kolesterol, açlık kan şekeri Architect C 16000, (Abbott, ABD) otoanalizörü ile spektrofotometrik

yöntemle çalışıldı. Hemoglobın, hemotokrit, platelet Mindray BC 6800 ile çalışıldı. Serum ANGPTL 2 VE 8 düzeyleri ELIZA yöntemi (Elabscience; ABD ) ile Thermo Multiscan Go cihazında çalışıldı. ANGPTL 2 için kit üreticisi tarafından belirtilen sensitivite 0.28 ng/ml iken ANGPTL 8 için 75 pg/ml idi.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 25.5 istatistik programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, Standart sapma) nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



#### 4. BULGULAR

Çalışma ile ilgili elde edilen veriler aşağıdaki tablolarda verilmiştir.

Tablo 3. Kontrol ve PKOS grubunda bulunan bireylerin demografik verileri

	Kontrol grubu N(40) ort±std	PKOS Grubu N(40) ort±std	p
Yaş	22,9±3,97	21,65±4,14	0,173
BMI(<25kg/m <sup>2</sup> )	23,27±4,98	24,8±6,10	0,228
Menarş	13,27±1,61	14,8±8,74	0,267
Gravida	0,22±0,73	0,12±0,40	0,452
Parite	0,10±0,37	0,12±0,40	0,776
Abortus	0,12±0,51	0,00±0,00	0,129
Yaşayan Çocuk sayısı	0,10±0,37	0,07±0,26	0,734
İlk Gebelik Yaşı	21,8±7,45	22,5±5,10	0,293
Menstrüasyon Günde	Kaç 30,4±7,17	43,3±17,2	0,000
Menstruasyon Sayısı	Gün 6,2±1,71	7,57±6,38	0,192
PED	3,95±3,80	4,37±4,93	0,668

Çalışmada kontrol grubunun yaş ortalaması 22,9±3,97, PKOS grubunun yaş ortalaması ise 21,65±4,14 olarak bulunmuş olup, gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Her iki grupta da katılımcıların normal BMI oranlarına sahip olduğu görülmüştür. Menstruasyon döngü gün sayısı kontrol grubunda 30,4±7,17, PKOS grubunda ise 43,3±17,2 olarak saptanmış olup, gruplar arasında istatiksel anlamda farklılık bulunmaktadır (p=0,000).



Tablo 4. Kontrol ve PKOS grubunun klinik özellikleri

	Kontrol grubu	PKOS Grubu	P
	N(40)	N(40)	
	ort±std	ort±std	
ANGPTL2 (ng/ml)	49,1±19,9	41,14±12,7	0,036
ANGPTL8 (pg/ml)	17938,35±9997,2	21256,69±10976,8	0,180
Oversize	4,93±3,9	9,19±3,4	<b>0,000</b>
Folikül Sayısı	7,35±1,70	13,45±2,12	<b>0,000</b>
WC	75,13±10,6	86,1±15,1	<b>0,006</b>
FG Score	7,67±2,4	14,15±5,47	<b>0,000</b>
AKŞ (mg/ml)	90,3±9,16	90,9±10,35	0,803
İnsülin_(mIU/ml)	16,62±8,2	13,9±15,1	0,611
HOMA-IR	2,74±2,46	3,5±4,84	0,425
TotalKolesterol (mg/dl)	168,5±25,8	185,85±36,3	0,018
Trigliserid (mg/dl)	82,2±43,0	91,9±45,2	0,337
HDL (mg/dl)	59,40±10,5	65,9±76,6	0,604
LDL (mg/dl)	92,65±22,8	112,6±30,7	0,002
FSH (mIU/ml)	4,86±1,39	4,51±1,22	0,258
LH (mIU/ml)	4,23±2,15	8,19±6,52	<b>0,000</b>
E2 (pg/ml)	35,91±12,0	42,70±16,3	0,052
TSH (microIU/ml)	1,73±0,84	1,83±1,04	0,658
Total Testosteron (ng/ml)	38,11±30,2	43,52±14,3	0,345
Prolaktin (ng/ml)	18,07±9,57	21,94±22,6	0,325
HB (g/dl)	15,78±17,1	15,76±16,05	0,995
HCT(%)	39,3±42,39	40,01±2,37	0,216
PLT(10 <sup>3</sup> /μL )	294,30±52,9	284,15±7,7	0,416

Over boyutu değerlendirmesinde kontrol grubunda, PKOS grubuna kıyasla daha düşük ortalama bulunmakta, kontrol grubunda 4,93±3,9, PKOS grubunda ise 9,19±3,4 oranı ile gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmıştır. Kontrol grubunda folikül sayısı 7,35±1,70, PKOS grubunda folikül sayısı 13,45±2,12 olarak daha yüksek oranda bulunmuştur. WC ve FG

score değerlendirmesinde kontrol ve PKOS grubunda sırasıyla ortalama 75,13±10,6, 86,1±15,1 ve 7,67±2,4, 14,15±5,47 olarak bulunmuş olup, gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık bulunmuştur. LH değerleri kontrol ve PKOS grubunda ortalama 4,23±2,15 ve 8,19±6,52 olarak bulunmuştur.

Tablo 5. ANGPTL2 ve ANGPTL8 korelasyonları

	ANGPTL2(ng/ml)		ANGPTL8(pg/ml)	
	r	p	r	p
Yaş	-0,003	0,976	-0,166	0,157
Normal BMI(<25kg/m <sup>2</sup> )	0,092	0,418	,257*	0,028
Menarş	-0,022	0,847	0,064	0,592
Gravida	-0,039	0,728	-0,033	0,781
Parite	0,013	0,912	0,001	0,992
Abortus	-0,077	0,499	-0,053	0,656
Yaşayan Çocuk sayısı	0,078	0,489	0,061	0,603
İlk Gebelik Yaşı	0,008	0,947	-0,037	0,759
Menstrüasyon Kaç Günde	-0,087	0,446	0,132	0,266
Menstrüasyon Gün Sayısı	-0,088	0,437	0,19	0,106
PED	-0,091	0,424	-0,084	0,475
Oversize	-0,166	0,151	0,141	0,141
Folikül Sayısı	-0,196	0,081	0,19	0,104
WC	0,042	0,778	0,254	0,096
FG Score	-0,099	0,381	0,108	0,36
AKŞ (mg/ml)	0,198	0,083	0,069	0,564
İnsülin (mIU/ml)	,392**	0,001	0,086	0,484
HOMA-IR	,262*	0,032	,257*	0,041
Total Kolesterol (mg/dl)	-0,019	0,871	0,024	0,024
Trigliserid (mg/dl)	0,12	0,3	0,152	0,207
HDL (mg/dl)	0,02	0,859	0,026	0,828
LDL (mg/dl)	-0,067	0,559	0,016	0,897
FSH (mIU/ml)	-0,098	0,388	-0,136	0,251
LH (mIU/ml)	-0,111	0,33	0,129	0,276
E2 (pg/ml)	-0,177	0,14	0,128	0,304
TSH (microIU/ml)	-0,094	0,412	-0,226	0,055
Total Testesteron (ng/ml)	0,049	0,692	0,053	0,68
Prolaktin (ng/ml)	-,225*	0,046	-0,197	0,094
HB (g/dl)	0,058	0,614	-0,071	0,552
HCT (%)	0,102	0,369	0,131	0,27
PLT (10 <sup>3</sup> /μL )	0,004	0,969	0,013	0,915

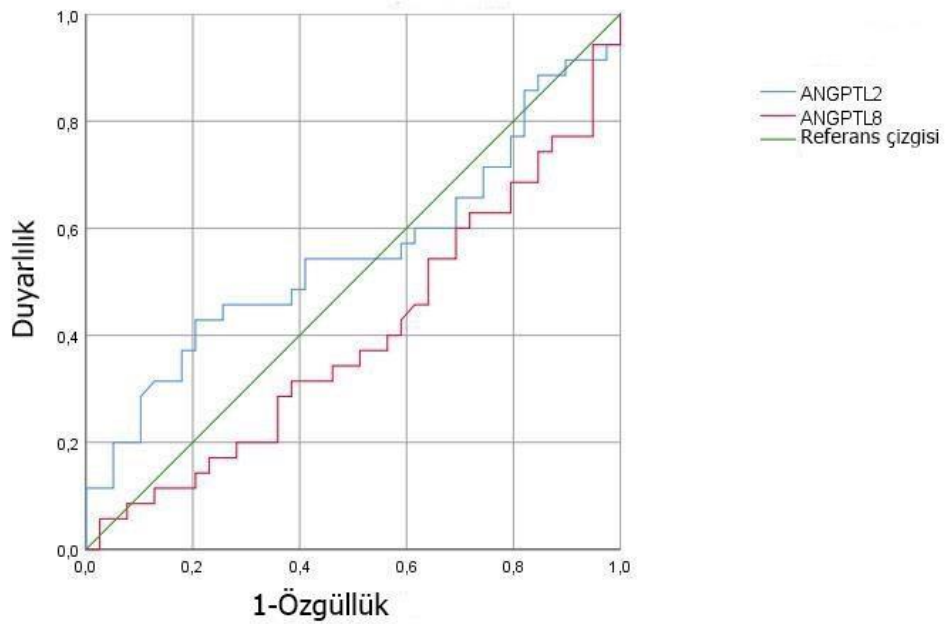
ANGPTL8 ile BMI oranları arasında pozitif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır ( $r=0,257$   $p=0,028$ ).

ANGPTL2 ile İnsülin oranları arasında pozitif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır ( $r=0,392$   $p=0,001$ ).

ANGPTL2 ile HOMA-IR oranları arasında pozitif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır ( $r=0,262$   $p=0,032$ ).

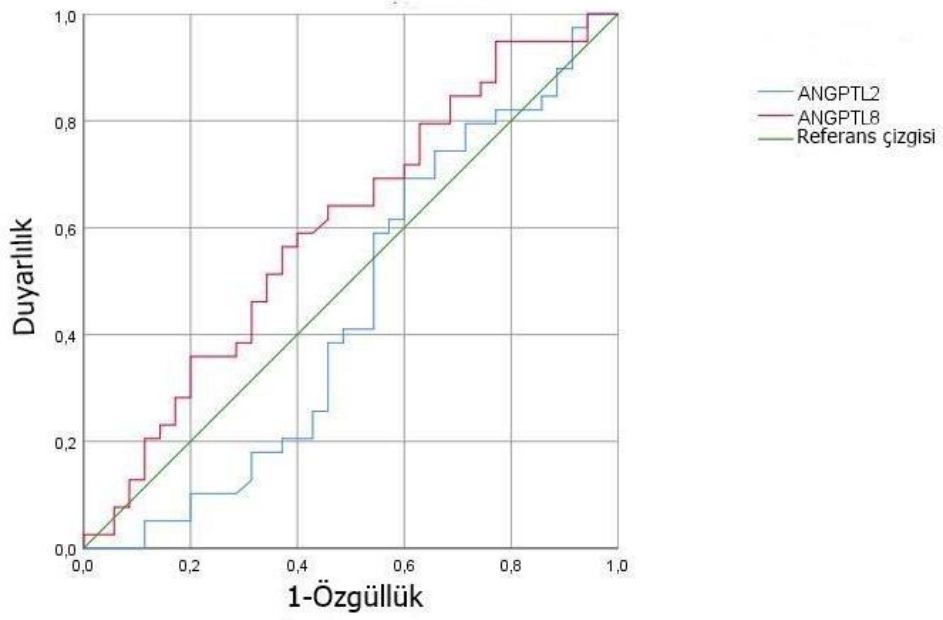
ANGPTL8 ile HOMA-IR oranları arasında pozitif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır ( $r=0,257$   $p=0,041$ ).

ANGPTL2 ile Prolaktin oranları arasında negatif yönde düşük korelasyon bulunmaktadır ( $r=-0,225$   $p=0,046$ ).



Şekil 3. ROC Analizi Kontrol Grubu (Alan ANGPTL2: 0,553 Alan ANGPTL8: 0,399)

Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunda çizilen grafikte alan hesaplamasına göre ANGPTL2 ve ANGPTL8 tanı için istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 4. ROC Analizi PKOS Grubu (Alan ANGPTL2: 0,447 Alan ANGPTL8: 0,601)

Yapılan analiz sonucunda PKOS grubunda çizilen grafikte alan hesaplamasına göre ANGPTL2 ve ANGPTL8 tanı için istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## 5. TARTIŞMA

PKOS, kronik anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize kompleks bir endokrin ve metabolik bozukluktur. İnsülin direncinin PKOS ve metabolik sendrom patogeneğinde önemli bir rol oynadığı iyi bilinmektedir. ANGPTL2, diyabet, ateroskleroz ve visseral adipoz dokusunda yaygın olarak eksprese edilen kanser dahil kronik enflamatuvar hastalıklarla ilişkili pro-inflamatuvar bir proteindir. Ayrıca ANGPTL8, anjiyogenez, androjen biyosentezi, adiposit fonksiyonu ve insülin direnci üzerinde önemli bir etkiye sahiptir (155). Bu çalışmada ANGPTL2 VE ANGPTL8 proteinlerinin PKOS tanısında kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada oluşturulan gruplarda hastaların klinik özellikleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunun yaş ortalaması  $22,9\pm 3,97$ , PKOS grubunun yaş ortalaması ise  $21,65\pm 4,14$  olarak belirlenmiştir. Her iki grupta yaş ortalamaları arasında benzerlik bulunmaktadır. Çalışmanın başında ANGPTL2 ve 8 düzeylerinin PKOS yanı sıra obezite ile ilişkisi de değerlendirilmesi düşünüldü. Fakat prospektif bir çalışma olması nedeniyle gruplar oluştuktan sonra her iki grubun da katılımcılarının istatistiki olarak normal BMI oranlarına sahip olduğu saptanmıştır. Menstruasyon döngü gün sayısı kontrol grubunda PKOS grubuna göre daha düşük ortalamadadır.

Çalışmamızda PKOS grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında over boyut ortalamaları daha yüksek bulunmuştur. Literatürde de PKOS'lu hastalarda over boyutlarının normal overlerden 2-5 kat daha büyük olduğu bildirilmiştir (156). Kontrol grubunda folikül sayısı PKOS grubunda folikül sayısından daha az bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda LH oranları önemli ölçüde artmaktadır. Çalışmamızda da LH değerleri PKOS grubunda daha yüksek çıkmıştır.

Sasaki vd.,(157) ANGPTL2'nin yüksek ekspresyonunun yağ dokusunda inflamasyona neden olduğunu ve insülin duyarlılığını kötüleştirdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca, Tabata vd, ANGPTL2'de kusurlu farelerde, yağ dokusu iltihabı ve insülin direncinin arttığını bildirmişlerdir (149). Önceki çalışmalar, ANGPTL2 konsantrasyonunun obezite seviyelerine göre düzenlendiğini göstermiş, bu yüzden bu faktörün seviyeleri kilo kaybıyla azaldığı ve sistemik insülin direnci ve inflamasyonu ile anlamlı korele olduğunu bildirmiştir (158).

Oike vd.(159), adipoz dokuyu azaltan ve enflamasyonu baskılayan ve insülin duyarlılığını artıran bir ilaç olan pioglitazon ile tedavi edilen obez diyabetik hastalarda adipoz dokunun azalmasına paralel olarak ANGPTL2'nin dolaşım düzeylerinin azaldığını bildirmiştir. Bu çalışmalardan yola çıkarak PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında BMI normal olan PKOS'lu kadınlarda ANGPTL2'nin serum düzeylerinde anlamlı farklılık bulunmadığı ve aynı zamanda ANGPTL2 ile insülin, HOMA-IR arasında da anlamlı bir pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak çalışmamızda da ANGPTL2 ile İnsülin ve HOMA-IR oranları arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.

Prolaktin, laktasyon, luteal fonksiyon, üreme, iştah, doğurganlığın bastırılması, homeostaz, ozmotik denge, bağışıklık ve pıhtılaşma gibi çeşitli eylemlerde rol alan tek zincirli bir polipeptittir. Prolaktin, enerji dengesini ve yağ metabolizmasını etkileyen güçlü bir lipojenik ve diabetojenik faktör olarak bildirilmiştir. Prolaktin artırdığı bilinen çeşitli fizyolojik faktörler arasında, insülinin neden olduğu hipoglisemi normal kişilerde prolaktin salınımına neden olur. İn vitro laktojen tedavisi, prolaktin formunda insülin davranışını ve  $\beta$  hücre birleşimsel iletişimini değiştirir. Hiperprolaktinemi, insülin direncindeki artışla glukoz toleransını azalttığı bildirilmiştir (160). Çalışmamızda da ANGPTL2 ile Prolaktin seviyeleri arasında negatif bir ilişki bulunmuştur. Yani ANGPTL2 seviyeleri artarken prolaktin seviyeleri düşmektedir.

ANGPTL8 literatürde betatrofin olarak da bilinmektedir. Yapılan bir çalışmada, bazal serum betatrofin konsantrasyonlarının dolaylı insülin duyarlılığı indekslerinden sadece HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği

belirtilmiştir. Bu nedenle, serum betatrofin konsantrasyonlarının PKOS'lu kadınlarda beta hücrelerinden insülin sekresyonuna bağlı olduğunu varsayılmıştır (161).

Qu vd. (162), ayrıca açlık serum betatrofin konsantrasyonunun sadece PKOS'lu kadınlarda HOMA-IR ile pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir. Ek olarak, Şahin vd. (163), PKOS kadınlarında serum betatrofin seviyesi değişkenliğinin homosistein, HOMA-IR ve androstenedion seviyeleri ile açıklandığı belirtmiştir. Erol vd. (164) PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla serum betatrofin konsantrasyonunun arttığını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da literatüre benzer olarak ANGPTL8 ile HOMA-IR oranları arasında pozitif yönde düşük bir ilişki saptanmıştır. Fakat literatürde yapılan bazı çalışmalarda ise ANGPTL8 ile HOMA-IR arasında herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Betatrofin etkisi, insülin dirençli durumdaki telafi edici bir yanıtı yansıtabildiğinden ve insülin direncinin bir belirteci olarak önerildiğinden, farklı çalışmaların sonuçlarını karşılaştırırken bu endeksleri dikkate almak önemlidir (165). Dahası, alıntılanan çalışmalarda yer alan etnik kökenlerin serum betatrofin konsantrasyonları ve farklı PKOS fenotipleri üzerindeki etkisinin dışlanmaması gerekir. Bununla birlikte, bu hormonun PKOS kadınlarında insülin direncinin patogeneziindeki rolü net olarak belirlenmemiştir.

## 6. SONUÇ

RTEÜ Tıp Fakóltesi Eğitim Araştırma Hastanesinde ANGPTL2 ve ANGPTL8'in PKOS tanısındaki etkisinin araştırıldığı bu çalışma sonucunda elde edilen verilerin literatürle uyumlu olduğu görölmüştür. Bu çalışmanın ölkemizde yapılacak olan PKOS ile ilgili anjiyopietin benzeri protein çalışmalarına öncölük edeceği düşünölmektedir. Bu konu ile ilgili yapılacak çalışmaların daha geniş örneklemlili olmasının da daha net ve etkili sonuçlar vereceği düşünölmektedir. Ayrıca yapılacak çalışmalarda farklı BMI oranlarına sahip katılımcıların yer almasının da çalışma sonuçlarının kıyaslanması ve kontrolünün yapılmasında önemli olduğu söylenebilir. Çalışmalarda PKOS tipinin de önemli olduğundan, özellikle yapılacak olan anjiyopietin benzeri protein çalışmalarında dikkate alınması gerekmektedir.



## KAYNAKLAR

1. Franks, S. 1989. Polycystic Ovary Syndrome: A Changing Perspective. *Clinical Endocrinology*, 31, 87-120.
2. Spitzer, D., Krainz, R., Graf, A. H., Menzel, C., & Staudach, A. 2002. Pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in a woman with cavernous macrohemangioma of the liver. A case report. *The Journal of reproductive medicine*, 42(12), 809-812.
3. Azziz, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Futterweit, W., Janssen, O.E., Legro, R.S., Norman, R.J., Taylor, A.E. and Witchel, S.F.; Androgen Excess Society. 2006. Positions Statement: Criteria for Defining Polycystic Ovary Syndrome as a Predominantly Hyperandrogenic Syndrome: An Androgen Excess Society Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 91, 4237-4245.
4. Franks, S. 1995. Polycystic Ovary Syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 333, 853-861.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. 2004. Revised 2003 Consensus on Diagnostic Criteria and Long Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome PCOS (Review). *Human Reproduction*, 19, 41-47.
6. Baracat, E.C. and Soares-Junior, J.M. 2007. Ovários policísticos, resistência insulínica e síndrome metabólica. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 29, 117-119.
7. Ning, N., Balen, A., Brezina, P.R., Leong, M., Shoham, Z., Wallach, E.E. and Zhao, Y. 2013. How to Recognize PCOS: Results of a Web-Based Survey at IVF-Worldwide.com. *Reproductive Biomedicine*, 26, 500-505.

8. Azziz, R., Dumesic, D.A., Goodarzi, M.O. 2011. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility*. 95(5):1544-8.
9. Achard C, J. T. 1921. Le virilisme pileux et son association à l'insuffisance glycolytique (diabète des femme à barbe). *Bull Acad Natl Med*. 86:51-83.
10. Adams, J., Franks, S., Polson, D.W., Mason, H.D., Abdulwahid, N., Tucker, M. 1985. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet (London, England)*. 2(8469-70):1375-9.
11. Chereau, A. 1844. *Memoires Pour Servir a l' Etude des Maladies des Ovaries*.
12. Orio, F., Azziz, R. 2006. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril*. 86(5):1318-20.
13. Pall, M., Azziz, R., Beires J. 2010. The phenotype of hirsute women: a comparison of polycystic ovary syndrome and 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia. *Fertil Steril*. 94:684–689.
14. Balen, AH., Laven, JS., Tan, SL., Dewailly, D. 2003. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 9:505–514.
15. Azziz, R., Adashi, E.Y. 2016. Stein and Leventhal: 80 years on. *American journal of obstetrics and gynecology*. 214(2):247.e1-.e11.
16. Rosenfield, RL. 2013. Clinical review: adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 98:3572–3583.
17. Auchus, RJ. 2014. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists. *Endocrinology*. 155:2049–2051.
18. Rosenfield, RL. 2015. The diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics*. 136:1154–1165.
19. Rosenfield, RL. 2011. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short

dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. *Hum Reprod.* 26:3138–3146.

20. Salameh, WA., Redor-Goldman, MM., Clarke, NJ., Mathur, R., Azziz, R., Reitz, RE. 2014. Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril.* 101:1135–1141 e1132.
21. Rosenfield, RL., Ehrmann, DA., Littlejohn, E. 2015. Adolescent polycystic ovary syndrome due to functional ovarian hyperandrogenism persists into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 100:1537–1543.
22. Wild, RA., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E. 2010. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 95: 2038–49.
23. Peserico, A., Angeloni, G., Bertoli P. 1989. Prevalence of polycystic ovaries in women with acne. *Arch Dermatol Res.* 281:502–503.
24. Apridonidze, T., Essah, PA., Luorno, M.J., Nestler, JE. 2005. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 90:1929-35
25. Williamson, K., Gunn, A.J., Johnson, N., Milsom, SR. 2001. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 41:202-6.
26. Carmina, E., Koyama, T., Chang, L., Stanczyk, F.Z., Lobo, R.A. 1992. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 167:1807-12.
27. Escobar-Morreale, H.F. 2018. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 14(5):270-284.
28. Lobo, R.A., Goebelsmann, U., Horton, R. 1983. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism

- in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:393–397.
- 29.** Serafini, P., Ablan, F., Lobo, R.A. 1985. 5-Alpha-reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60: 349–355.
- 30.** Dewailly, D., Gronier, H., Poncelet, E. 2011. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 26(11):3123–3129.
- 31.** Clement, P.B. 1994. Nonneoplastic lesions of the ovary. In: Kurman RJ, ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag. 559–604.
- 32.** Rosenfield, R.L., Barnes, R.B., Cara, J.F., Lucky, A.W. 1990. Dysregulation of cytochrome P450c 17 as the cause of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 53:785–791.
- 33.** McNatty, K.P., Makris, A., DeGrazia, C. 1979. The production of progesterone, androgens, and estrogens by granulosa cells, thecal tissue, and stromal tissue from human ovaries in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 49:687–699.
- 34.** Lobo, R.A., Kletzky, O.A., Campeau, J.D. 1983a. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 39:674–678.
- 35.** Chang, R.J., Laufer, L.R., Meldrum, D.R. 1983. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab.* 56:897–903.
- 36.** Biffignandi, P., Massucchetti, C., Molinatti, G.M. 1984. Female hirsutism: pathophysiological considerations and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 5:498–513.
- 37.** Rittmaster, R.S. 1988. Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab.* 67:651–655.

38. Rosenfield, RL., Barnes, RB., Ehrmann, DA. 1994. Studies of the nature of 17-hydroxyprogesterone hyperresponsiveness to gonadotropin-releasing hormone agonist challenge in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 79:1686–1692
39. Hirshfeld-Cytron, J., Barnes, RB., Ehrmann, DA., Caruso, A., Mortensen, MM., Rosenfield, RL. 2009. Characterization of functionally typical and atypical types of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 94:1587–1594.
40. Nelson, VL., Qin, KN., Rosenfield, RL. 2001. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:5925–5933.
41. Jonard, S., Dewail, D. 2004. The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. *Hum Reprod Update.* 10:107–117.
42. Franks, S., Stark, J., Hardy, K. 2008. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 14:367–378.
43. Lewy, V. 2001. Polycystic ovary syndrome. A diagnostic challenge. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 28:1-20. PMID:11292997.
44. Willis, D., Mason, H., Gilling-Smith, C., Franks, S. 1996. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 81: 302–309.
45. Jakimiu, AJ., Weitsman, SR., Navab, A., Magoffin, DA. 2001. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:1318–1323.
46. Rosenfield, RL., Ghai, K., Ehrmann, DA., Barnes, RB. 2000. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 13:1285–1289.

47. Azziz, R., Black, V., Hines, GA., Fox, LM., Boots, LR. 1998. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:2317–2323.
48. Goodarzi, MO., Carmina, E., Azziz, R. 2015. DHEA, DHEAS and PCOS. *J Ster Biochem Mol Biol.* 145:213–225.
49. Zhu, R., Zhou, X., Chen, Y., Qiu, C., Xu, W., Shen, Z. 2010. Aberrantly increased mRNA expression of betaglycan, an inhibin coreceptor in the ovarian tissues in women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res.* 36:138–146.
50. Liu, C., Peng, J., Matzuk, MM., Yao, HH. 2015. Lineage specification of ovarian theca cells requires multicellular interactions via oocyte and granulosa cells. *Nat Commun.* 6:6934.
51. Vendola, KA., Zhou, J., Adesanya, OO., Weil, SJ., Bondy, CA. 1998. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest.* 101:2622–2629.
52. Wei, LN., Huang, R., Li, LL., Fang, C., Li, Y., Liang, XY. 2014. Reduced and delayed expression of GDF9 and BMP15 in ovarian tissues from women with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 31:1483–1490.
53. Alebic', MŠ., Stojanovic', N., Duhamel, A., Dewailly, D. 2015. The phenotypic diversity in per-follicle anti-Mullerian hormone production in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 30:1927–1933.
54. Ludwig, DS., Currie, J. 2010. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet.* 376:984–990.
55. Eckel, RH., Grundy, SM., Zimmet, PZ. 2005. The metabolic syndrome. *Lancet.* 365:1415–1428.
56. Stepto, NK., Cassar, S., Joham, AE. 2013. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 28:777–784.

57. Moran, L.J., Pasquali, R., Teede, H.J. 2009. Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 92:1966–1982.
58. Steiner, D.F. 1967. Cunningham DD, Spiegelman S, Aten B. Insulin biosynthesis: evidence for a precursor. *Science*. 157:697-700.
59. Salehi, M., Vera Bravo, R., Sheikh, A. 2004. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: What is the role of obesity ? *Metabolism*.53:358-71.
60. Speroff, L., Fritz, M.A. 2005. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Seventh 1.edition. Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia. p.502 503,471,488-490.
61. Albareda, M., Rodríguez-Espinosa, J., Murugo, M., de Leiva, A., Corcoy, R. 2000. Assessment of insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test. *Diabetologia*. 43:1507–1511.
62. Barbieri, R.L., Ryan, K.J. 1983. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*.147: 90–101.
63. Ehrmann, D.A. 2005. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 352: 1223–1236.
64. Voutilainen, R., Franks, S., Mason, H.D, Martikainen, H. 1996. Expression of insulin-like growth factor (IGF), IGF-binding protein, and IGF receptor messenger ribonucleic acids in normal and polycystic ovaries. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Mar;81(3):1003-8.
65. Bergh, C., Carlsson, B., Olsson, J.H., Selleskog, U., Hillensjo, T. 1993. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril*. 59:323-331.
66. Balen, A. 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynecology*. 18(5):685-706.

- 67.** Nagamani, M., Van Dinh, T., Kolver, M.E. 1986. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:384–389.
- 68.** Kristiansen, SB., Endoh, A., Casson, PR., Buste, JE., Hornsby, PJ. 1997. Induction of steroidogenic enzyme genes by insulin and IGF-I in cultured adult human adrenocortical cells. *Steroids*.62:258–265.
- 69.** Lungu, AO., Zadeh, ES., Goodling, A., Cochran, E., Gorden, P. 2012. Insulin resistance is a sufficient basis for hyperandrogenism in lipodystrophic women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:563–567.
- 70.** Rosen, ED., Spiegelman, BM. 2014. What we talk about when we talk about fat. *Cell.* 156:20–44.
- 71.** Li, Q., Du, J., Feng, R. 2014. A possible new mechanism in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS): the discovery that leukocyte telomere length is strongly associated with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 99: E234–E240.
- 72.** Varlamov, O., White, A., Takahashi, DL., McCurdy, CE., Roberts, CT. 2016. Hyperandrogenemia induces adipose tissue dysfunction in adolescent female rhesus macaques consuming a western-style diet. *Endocr Rev.* 37:Abst SUN-167.
- 73.** Livingstone, DE., Barat, P., Di Rollo, EM. 2015. 5 Reductase type 1 deficiency or inhibition predisposes to insulin resistance, hepatic steatosis, and liver fibrosis in rodents. *Diabetes.* 64:447–458.
- 74.** Morgan, SA., McCab, EL., Gathercole, LL. 2014. 11-HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci USA.* 111:E2482–E2491.
- 75.** Desarzens, S., Faresse, N. 2016. Adipocyte glucocorticoid receptor has a minor contribution in adipose tissue growth. *J Endocrinol.* 230:1–11.
- 76.** Borrueal, S., Fernández-Durán, E., Alpañés, M. 2013. Global adiposity and thickness of intraperitoneal and mesenteric adipose tissue depots are increased in women with polycystic. *Invest.* 2008;118:1815–1824.
- 77.** Chen, X., Lu, P., He, W., Zhang, J., Liu, L., Yang, Y., Su, X. 2015. Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2



diabetes and associated with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 100(1), E96-E100.

78. González, F., Sia, CL., Bearson, DM., Blair, HE. 2014. Hyperandrogenism induces a proinflammatory TNF response to glucose ingestion in a receptor-dependent fashion. *J Clin Endocrinol Metab.* 99:E848–E854.
79. Rochester, D., Jain, A., Polotsky, AJ. 2009. Partial recovery of luteal function after bariatric surgery in obese women. *Fertil Steril.* 92:1410–1415.
80. Pagán, YL., Srouji, SS., Jimenez, Y., Emerson, A., Gill, S., Hall, JE. 2006. Inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome: investigation of hypothalamic and pituitary contributions. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:1309–1316.
81. Mi, Y., Fiete, D., Baenziger, JU. 2008. Ablation of GalNAc-4-sulfotransferase-1 enhances reproduction by altering the carbohydrate structures of luteinizing hormone in mice. *J Clin.*
82. Vink, JM., Sadrzadeh, S., Lambalk, CB., Boomsma, DI. 2006. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:2100–2104.
83. Rosenfield, RL. 2007. Identifying children at risk of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 92:787–796.
84. Sir-Petermann, T., Codner, E., Maliqueo, M. 2006. Increased anti-müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 91:3105–3109.
85. Vanky, E., Carlsen, SM. 2012. Androgens and antimüllerian hormone in mothers with polycystic ovary syndrome and their newborns. *Fertil Steril.* 97:509–515.
86. Carey, AH., Chan, KL., Short, F., White, D., Williamson, R., Franks, S. 1993. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol.* 38:653–658.

- 87.**Robin, G., Gallo, C., Catteau-Jonard, S. 2012. Polycystic ovary- like abnormalities (PCO-L) in women with functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:4236–4243.
- 88.**Legro, RS., Driscoll, D., Strauss, JF., Fox, J., Dunaif, A. 1998. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 95:14956–14960.
- 89.**Waalén, J. 2014. The genetics of human obesity. *Transl Res.* 164:293–301.
- 90.**Yildiz, BO., Yarali, H., Oguz, H., Bayraktar, M. 2003. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88:2031–2036.
- 91.**Kobaly, K., Vellanki, P., Sisk, RK. 2014. Parent-of-origin effects on glucose homeostasis in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 99:2961–2966.
- 92.**Goodarzi, MO., Dumesic, DA., Chazenbalk, G., Azziz, R. 2011. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 7: 219–231.
- 93.**Li, S., Huang, X., Zhong, H. 2014. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumour Biol.* 35:3961–3973.
- 94.**Hayes, MG., Urbanek, M., Ehrmann, DA. 2015. A genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nat Commun.* 6:7502.
- 95.**Welt, CK., Styrkarsdottir, U., Ehrmann, DA. 2012. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab.* 97:E1342–E1347.
- 96.**Nicol vd., 2014
- 97.**Veiga-Lopez, A., Ye, W., Padmanabhan, V. 2012. Developmental programming: prenatal testosterone excess disrupts anti- Mullerian

hormone expression in preantral and antral follicles. *Fertil Steril.* 97:748–756.

98. Nada, SE., Thompson, RC., Padmanabhan, V. 2010. Developmental programming: differential effects of prenatal testosterone excess on insulin target tissues. *Endocrinology.* 151:5165–5173.
99. Ibáñez, L., Potau, N., Francois, I., de Zegher, F. 1998. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 83:3558–3562.
100. Pandolfi, C., Zugaro, A., Lattanzio, F. 2008. Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/ clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 57:999–1004.
101. Melo, AS., Vieira, CS., Barbieri, MA. 2010. High prevalence of polycystic ovary syndrome in women born small for gestational age. *Hum Reprod.* 25:2124–2131.
102. Davies, MJ., March, WA., Willson, KJ., Giles, LC., Moore, VM. 2012. Birthweight and thinness at birth independently predict symptoms of polycystic ovary syndrome in adulthood. *Hum Reprod.* 27:1475–1480.
103. Fulghesu, AM., Manca, R., Loi, S., Fruzzetti, F. 2015. Insulin resistance and hyperandrogenism have no substantive association with birth weight in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 103:808–814.
104. Lord, JM., Flight, IH., Norman, RJ. 2003. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, Dchiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* CD003053.
105. Kiddy, DS., Hamilton-Fairley, D., Bush A. 1992. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol.* 36:105–111.
106. Moran, A., Jacobs, DR., Steinberger, J. 1999. Insulin resistance during puberty: results from clamp studies in 357 children. *Diabetes.* 48:2039–2044.

- 107.** van Houten, EL., Kramer, P., McLuskey, A., Karels, B., Themmen, AP., Visser, JA. 2012. Reproductive and metabolic phenotype of a mouse model of PCOS. *Endocrinology*. 153: 2861–2869.
- 108.** Ibañez, L., Potau, N., Virdis, R. 1993. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 76:1599–1603.
- 109.** Yang, Q., Zhao, Y., Qiu, X., Zhang, C., Li, R., Qiao, J. 2015. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *Hum Reprod*. 30:1964–1973.
- 110.** Ehrmann, DA., Rosenfield, RL., Barnes, RB. 1992. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med*. 327:157–162.
- 111.** Harwood, K., Vuguin, P., DiMartino-Nardi, J. 2007. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res*. 68(5): 209-217
- 112.** Kiddy, DS., Sharp, PS., White, D.M., Scanlon, M.F, Mason, H.D, Bray, C.S. 1990. Differences in clinical and endocrine features between obese and non- obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 32(2): 213-220.
- 113.** Ación, P., Quereda, F., Matallín, P., Villarroya, E., López-Fernández, J.A, Ación, M. 1999. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril*. 72(1): 32-40.
- 114.** Speroff, L., Class, RH., Kase, N.G. 2005. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia. 78: 465- 491.
- 115.** Pirwany, I.R., Fleming, R., Greer, I.A., Packard, C.J., Sattar, N. 2001. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship

to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol.* 54(4): 447-453.

116. Mather, K.J., Kwan, F., Corenblum, B. 2000. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* 73(1): 150-156.
117. O'Meara, N.M., Blackman, J.D., Ehrmann, D.A., Barnes, R.B., Jaspán, J.B., Rosenfield, R.L. 1993. Defects in beta- cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 76(5): 1241-1247.
118. Dunaif, A. 1992. Diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. In Dunaif A, Givens JR, Hasetline F, Merriam G(eds). *Current instuties in endocrinology and metabolism: Polycystic ovary syndrome.* Cambridge, MA: Blackwell Scientific.pp 347-358.
119. Dunaif, A., Graf, M., Mandeli, J. 1987. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and /or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 65:499-507.
120. Ovalle, F., Aziz, R. 2002. Insulin resistance , polycystic ovary syndrome , and type2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 77:1095-1052.
121. Legro, RS. 2003. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev.* 24(3): 302-312.
122. Christian, R.C., Dumesic, D.A., Behrenbeck, T., Oberg, A.L., Sheedy, P.F. 2003. 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 88(6): 2562-2568.
123. Gultekin, M., Kucukyildiz, I., Karaca, M. Z., Dundar, S., Boztas, G., Turan, S. H., Keskinilic, B. 2017. Trends of gynecological cancers in Turkey: toward Europe or Asia?. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27(7), 1525-1533.
124. Furberg, A. S., & Thune, I. 2003. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *International journal of cancer*, 104(6), 669-676.

125. Potischman, N., Hoover, R.N., Brinton, R.N., Brinton, L.A. 1996. Case-control study of endogenous steroid hormones and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 88:1127- 1135.
126. Niwa, K., Imai, A., Hashimoto, M. 2000. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post- menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93.
127. Norman, J. 2002. The role of lifestyle modification in PCOS. *Trends in Endocrinol and Metabol.* 13:251-257
128. Giziek, D.S., Wing, R., Smith, D. 1994 . Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil-Steril.* 61: 598-604
129. Kim, L.H., Taylor, A.E., Barbieri, R.L. 2000. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril.* 73:1097–1098.
130. Hasegawa, I., Murakawa, H., Suzuki, M. 1999. Effect of troglitazone on endocrine and ovulatory performance in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 71: 323–327.
131. Legro, R.S., Barnhart, H.X., Schlaff, W.D. 2007. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 356:551–566.
132. Tang, T., Glanville, J., Orsi, N. 2006. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum Reprod.* 21:1416–1425.
133. Givens, J.R., Andersen, R.N., Wiser, W.L. 1976. The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, LH, and FSH, and in stimulating plasma testosterone-binding capacity in hirsute women. *Am J Obstet Gynecol.* 124:333–339.
134. Raj, S.G., Raj, M.H., Talbert, L.M. 1982. Normalization of testosterone levels using a low estrogen-containing oral contraceptive in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 60:15–19.

135. Wiebe, R.H., Morris, C.V. 1984. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. *Obstet Gynecol.* 63:12–14.
136. Wild, R.A., Umstot, E.S., Andersen, R.N. 1982. Adrenal function in hirsutism. II. Effect of an oral contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab.* 54:676–681.
137. Marynick, S.P., Chakmakjian, Z.H., McCaffree, D.L. 1983. Androgen excess in cystic acne. *N Engl J Med.* 308:981–986.
138. Schiavone, F.E., Rietschel, R.L., Sgoutas, D. 1983. Elevated free testosterone levels in women with acne. *Arch Dermatol.* 119:799–802.
139. Wild, R.A. 1995. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med.* 98:27S–32S.
140. Amin, E.S., El-Sayed, M.M., El-Gamel, B.A. 1980. Comparative study of the effect of oral contraceptives containing 50 microgram of estrogen and those containing 20 microgram of estrogen on adrenal cortical function. *Am J Obstet Gynecol.* 137:831–833.
141. Falsetti, L. 2001. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in PCOS. *Hum Reprod.* 16:36-42 110.
142. Ron, C. 1987. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J. Epidemiol.* 125,780-790.
143. Biffignandi, P., Massucchetti, C., Molinatti, G.M. 1984. Female hirsutism: pathophysiological considerations and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 5:498–513.
144. Meldrum, D.R., Chang, R.J, Lu, J. 1982. Medical oophorectomy” using a long-acting GNRH agonist—a possible new approach to the treatment of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 54: 1081–1083.
145. Falsetti, L., Pasinetti, E. 1994. Treatment of moderate and severe hirsutism by gonadotropinreleasing hormone agonists in women with polycystic ovary syndrome and idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 61:817–822.
146. Ward ve Dumont, 2002

- 147.** Le Jan, S., Amy, C., Cazes, A., Monnot, C., Lamandé, N., Favier, J., Germain, S. 2003. Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma. *The American journal of pathology*, 162(5), 1521-1528.
- 148.** Zheng, J., Umikawa, M., Cui, C., Li, J., Chen, X., Zhang, C., Ye, J. 2012. Inhibitory receptors bind ANGPTLs and support blood stem cells and leukaemia development. *Nature*, 485(7400), 656.
- 149.** Tabata, M., Kadomatsu, T., Fukuhara, S., Miyata, K., Ito, Y., Endo, M., Kaikita, K. 2009. Angiopoietin-like protein 2 promotes chronic adipose tissue inflammation and obesity-related systemic insulin resistance. *Cell metabolism*, 10(3), 178-188.
- 150.** Farhat, N., Thorin-Trescases, N., Mamarbachi, M., Villeneuve, L., Yu, C., Martel, C., Allen, B. G. 2013. Angiopoietin-like 2 promotes atherogenesis in mice. *Journal of the American Heart Association*, 2(3), e000201.
- 151.** Muramoto, A., Tsushita, K., Kato, A., Ozaki, N., Tabata, M., Endo, M., Oiso, Y. 2011. Angiopoietin-like protein 2 sensitively responds to weight reduction induced by lifestyle intervention on overweight Japanese men. *Nutrition & diabetes*, 1(11), e20.
- 152.** Kitazawa, M., Nagano, M., Masumoto, K. H., Shigeyoshi, Y., Natsume, T., Hashimoto, S. 2011. Angiopoietin-like 2, a circadian gene, improves type 2 diabetes through potentiation of insulin sensitivity in mice adipocytes. *Endocrinology*, 152(7), 2558-2567.
- 153.** Ren, G., Kim, J. Y., Smas, C. M. 2012. Identification of RIFL, a novel adipocyte-enriched insulin target gene with a role in lipid metabolism. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 303(3), E334-E351.
- 154.** Kugelberg, E. 2013. Diabetes: Betatrophin—inducing  $\beta$ -cell expansion to treat diabetes mellitus?. *Nature Reviews Endocrinology*, 9(7), nrendo-2013.



- 155.** Yang, G., Li, L., Chen, W. 2009. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Ann Med*, 41(1): 52–56
- 156.** Swanson, M., Sauerbrei, E.E., Cooperberg, P.L. 1981. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of clinical ultrasound: JCU*. 9(5):219-22.
- 157.** Sasaki, Y., Ohta, M., Desai, D., Figueiredo, J.L., Whelan, M.C., Sugano, T., Yamabi, M., Yano, W., Faits, T., Yabusaki, K. 2015. Angiopoietin Like Protein 2 (ANGPTL2) Promotes Adipose Tissue Macrophage and T lymphocyte Accumulation and Leads to Insulin Resistance. *PLoS ONE* 10, e0131176
- 158.** Kadomatsu, T., Tabata, M., Oike, Y. 2011. Angiopoietin-like proteins: Emerging targets for treatment of obesity and related metabolic diseases. *FEBS J*. 278, 559–564.
- 159.** Oike, Y., Tabata, M. 2009. Angiopoietin-like proteins—Potential therapeutic targets for metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Circ. J*. 2009, 73, 2192–2197.
- 160.** Ramanand, S. J., Ghongane, B. B., Ramanand, J. B., Patwardhan, M. H., Patwardhan, V. M., Ghanghas, R., & Halasawadek, N. R. 2012. Hormonal Profile of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) In Indian Women. *Res J Pharm Biol Chem Sci*, 3(4), 1159-1172.
- 161.** Adamska, A., Łebkowska, A., Jacewicz, M., Krentowska, A., Hryniewicka, J., Wołczyński, S., Kowalska, I. 2017. Serum concentrations of betatrophin and its association with indirect indices of insulin resistance and beta cell function in women with polycystic ovary syndrome. *International journal of endocrinology*.
- 162.** Qu, Q., Zhao, D., Zhang, F., Bao, H., & Yang, Q. 2017. Serum betatrophin levels are increased and associated with insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of International Medical Research*, 45(1), 193-202.
- 163.** Sahin Ersoy, G., Altun Ensari, T., Vatansever, D., Emirdar, V., Cevik, O. 2017. Novel adipokines WISP1 and betatrophin in PCOS:

relationship to AMH levels, atherogenic and metabolic profile. *Gynecological Endocrinology*, 33(2), 119-123.

- 164.** Erol, O., Özel, M. K., Ellidağ, H. Y., Toptaş, T., Derbent, A. U., Yılmaz, N. 2017. Assessment of circulating betatrophin concentrations in lean glucose-tolerant women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(5), 633-638.
- 165.** Chen, DL., Liess, C., Poljak, A. 2015. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 100:4082–91.



## **EKLER**

### **EK-1. Etik Kurul Onayı**



## TEŞEKKÜR

Tezimin yazım sürecinde ve en çok da uzmanlık eğitimim boyunca büyük bir özveri ve abi şefkati ile her konuda bilgi ve tecrübesiyle yardımcı olan, desteklerini esirgemeyen Tez Danışmanım, çok değerli hocam Sayın Dr. Öğrt. Üyesi Şenol ŞENTÜRK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Mesleğimi öğrenmemde ve bu aşamaya gelmemde bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen ve bu doğrultuda yetişmeme vesile olan Dr. Öğrt. Üyesi Beril GÜRLEK ve Dr. Öğrt. Üyesi Sabri ÇOLAK hocalarıma; ayrıca şuan başka şehirlerde bu kutsal mesleği icra eden eski hocalarım Doç. Dr. Gülşah BALIK, Doç. Dr. Ülkü Mete URAL'a ve Uzm. Dr. Hacı Öztürk ŞAHİN 'e bana kattıkları her şey için teşekkür ederim.

Aynı yolda yürürken bu zorlu süreç boyunca her türlü güçlüğü beraber atlattığımız, birbirimize destek olduğumuz değerli asistan arkadaşlarıma, her zaman desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, ebe ve sekreter arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere sevgi, saygı ve emek kelimelerinin anlamlarını bilecek şekilde yetiştirerek getiren, eğitimim için her türlü imkânı ve koşulu sağlayan aileme, hayatımın her aşamasında beni hiç yalnız bırakmayan, benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyen bu hayattaki en büyük şansım olan eşim Emine oğlum Ertuğrul ve kızım Bahar 'a sonsuz teşekkür ederim, iyi ki varsınız.

**Dr. Zeki UĞUR**  
**Ocak 2020, RİZE**

## ÖZGEÇMİŞ

28 Kasım 1983 tarihinde Çorum ilinin İskilip ilçesinde doğdum. 2 kardeşten küçük olanıyım. İlkokulu İskilip Misak-ı Milli İlkokulu'nda, ortaokulu İskilip Lisesi Ortaokulu'nda okudum. Liseyi Yozgat Şehitler Fen Lisesi'nde yatılı olarak okudum. Sonrasında 2000 yılında başladığım Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni Kasım 2006 da mezun olarak bitirdim.

Mezun olduktan sonra mecburi hizmetimi 2007'de atandığım Ağrı'nın Tutak ilçesi Akyele Köyü Sağlık Ocağında tamamladım. Eşimle burada tanıştım ve 2007 yılında evlendim.

Daha sonra 2008 yılında atandığım Bolu Gerede Devlet Hastanesi Acil Kliniğine başladım. Yine 2008'de Balkesir Erdek Özel Eğitim Merkez Komutanlığı'nda 1 yıl askerlik yaptım. Döndüğümde kısa bir süre daha çalışıp istifa ettim. 2010 da Kadıköy Medikal Park Hastanesinde yoğun bakımda 3 ay çalışıp tekrar devlet atamasına katıldım. 2011'de Ümraniye Toplum Sağlığı Merkezi'nde başladığım görevime aynı yıl Bağcılar Kirazlı Aile Sağlığı Merkezi'nde aile hekimi olarak devam ettirdim. Burada 5 yıl aile hekimliği yaptım. Bir süre yarı zamanlı iş yeri hekimliği gerçekleştirdim. Nisan 2016 dönemi uzmanlık sınavını kazanıp 2016 ağustos ayında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında asistan doktor olarak göreve başladım.