



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA  
KİSSPEPTİN DÜZEYİNİN NORMAL POPÜLASYON İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYŞEGÜL MUT**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. CEMAL TAMER EREL**

**İSTANBUL- 2018**





**T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ  
KADINHASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA  
KİSSPEPTİN DÜZEYİNİN NORMAL POPÜLASYON İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
DR. AYŞEGÜL MUT**

**TEZ DANIŞMANI  
PROF. DR. CEMAL TAMER EREL**

**İSTANBUL- 2018**

## TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yaptığım uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşmaktan çekinmeyen, bizleri sahiplenen, sevgisinin yanında saygısını da hissettiren Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Altay Gezer'e,

Benim kısa bir dönem şahit olabildiğim ve daha çok zaman geçirmeyi dilediğim, bizlere mesleğimizin manevi güzelliklerini sıkılmadan anlatan Prof. Dr. Feridun Aksu'ya,

Tezimi yazdığım zorlu süreçte çok değerli vaktini ve tecrübelerini benden esirgemeyen, samimi ve yapıcı uyarılarda bulunan, hayatımda çok özel ve gurur verici bir yeri olan yurtdışı sunumumda bana imkân sağlayan, beni cesaretlendiren ve asla şüphe duymayan saygıdeğer ve sevgili tez danışmanı hocam Sayın Prof. Dr. Cemal Tamer Erel'e,

Cerrahi beceri eğitimimin yanında bilimsel anlamda yardımcı olan, bana üniversitede ihtisas yapmış olmanın gururunu ve minnettarlığını yaşatan Prof. Dr. Ş. Sezai Şahmay hocama ve Prof. Dr. Engin Oral hocama,

Uzmanlık eğitimim sırasında ama iyi ama kötü bir şekilde gelişimime katkı sağlamış diğer tüm değerli hocalarıma,

Eğitimimin her aşamasında tecrübelerinden, bilgilerinden, yaklaşımlarından ve hislerinden faydalandığım, mesleğimi icra ettiğim her anda izlerini taşıyacağım, haklarımı asla ödeyemeyeceğim, izlemekten asla usanmayacağım elleri öpülecek üstadlarım ve en kıymetli hocalarım Doç. Dr. Abdullah Tüten'e, Doç. Dr. Mahmut Öncül'e ve Doç. Dr. A. Serdar Açıkgöz'e,

Birlikte çalışmaktan asla pişman olmadığım yandal eğitimi alan tüm uzmanlarıma,

İlkokuldan üniversiteye kadar üzerimde emeği olan tüm öğretmenlerime,

Berber çalıştığım, beraber sevindiğim, beraber üzüldüğüm, beraber eğlendiğim, beraber çıldırdığım, beraber yorulduğum, beraber korktuğum en üst kıdeminden en alt kıdemine CTF Kadın Doğum asistanlık sürecini paylaştığım tüm arkadaşlarıma,

Doğumhanede, ameliyathanede, serviste, poliklinikte adımımı attığım ilk günden son güne kadar her zaman hem eğitim hem yardım aldığım, yeri geldiğinde elim ayağım olan, yeri geldiğinde dert ortağım olan, yeri geldiğinde anne şefkatini bulduğum birlikte zaman geçirdiğim ebelerime, hemşirelerime ve personellerime,

Tüm cerrah huysuzluklarımıza rağmen bize sevgi ve saygı duyan tüm anestezi uzmanlarıma ve asistan doktorlarına ve de pediatri asistan doktorlarına,

Şimdiye kadar dile kolay 11 yıldır tanıdığım, acımı tatlımı paylaşan, acısını tatlısını paylaştığım, beyin fırtınalarına ortağım, uzun yıllar boyu hayatımda olmasını dilediğim, manevi kız kardeşim, ev arkadaşım Uzm. Dr. Burcu Demirbaş'a,

Ve son olarak bana her konuda destek olan, bana iyiyi kötüyü doğruyu yanlış öğreten, sahip olmaktan her zaman gurur duyduğum, her anımda iyi ki dediğim canım babam Mustafa Mut'a, canım annem Ayşe Mut'a, çok sevgili ablalarım Özlem Güneş'e ve Öznur Eryılmaz'a

Sonsuz teşekkür ediyorum...

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER.....	İV
TABLO LİSTESİ.....	Vİ
ŞEKİL LİSTESİ.....	Vİİ
KISALTMALAR LİSTESİ.....	Vİİİ
ÖZET .....	X
ABSTRACT.....	Xİİ
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. PKOS .....	2
2.1.1. TANIM .....	2
2.1.2. PREVALANS .....	4
2.1.3. SEMPTOM, BULGULAR VE KLİNİK .....	5
2.1.4. LABORATUVAR .....	8
2.1.5. PATOFİZYOLOJİ.....	9
2.2. KİSSPEPTİN .....	15
2.2.1. REPRODÜKTİF SİSTEME ETKİSİ.....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>23</b>
3.1. ÇALIŞMA GRUBU.....	23
3.2. LABORATUVAR .....	24

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....	25
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>26</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>32</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>36</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>37</b>



## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Konsensus Tanı Kriterleri .....	3
<b>Tablo 2.</b> PKOS Prevalansı ve Risk Faktörleri .....	4
<b>Tablo 3.</b> PKOS Belirti ve Bulgularının Sıklığı.....	5
<b>Tablo 4.</b> Yaş ve VKİ Ortalamaları.....	26
<b>Tablo 5.</b> Sigara Kullanım Oranları .....	27
<b>Tablo 6.</b> Çalışma ve Kontrol Grubunda Klinik Karakteristikler .....	27
<b>Tablo 7.</b> Çalışma ve Kontrol Grubu Hormonal Karakteristikler .....	28
<b>Tablo 8.</b> PKOS-Kontrol Grubu Arasında Kisspeptin Değerleri ve Mann Whitney U Testine Göre p Değeri .....	29
<b>Tablo 9.</b> Kisspeptin ve Diğer Faktörlerin İlişkileri.....	30
<b>Tablo 10.</b> Kisspeptin Örneklerinin Alındığı Gün Olguların Siklus Fazı.....	31



## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi .....	6
Şekil 2. Ovaryan Hiperandrojenizmi .....	12
Şekil 3. Bozulmuş İnsülin Dengesi .....	13
Şekil 4. Kisspeptinlerin Oluşumu .....	16
Şekil 5. Dişi Sıçanlarda Ergenlik Başlangıcı .....	19
Şekil 6. Seks Steroidlerinin ARC ve AVPV Üzerine Etkisi .....	21
Şekil 7. PKOS ve Kontrol Gruplarında Kisspeptin Değer Aralığı .....	29

## KISALTMALAR LİSTESİ

- AES : ‘Androgen Excess Society’ (Androjen Fazlalığı Topluluğu),
- AE-PCOS : ‘Androgen Excess and PCOS Society’ (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu)
- AMH : Anti-müllerian hormon
- ARC : Arkuat nükleus
- AS : Androstenodion
- AVPV : Antero-ventrikül periventriküler nükleus
- ASRM : ‘American Society for Reproductive Medicine’ (Amerika Üreme Tıbbı Derneği)
- DHEA : Dehidroepiandrosteron
- DHEAS : Dehidroepiandrosteron sülfat
- DM : Diabetes mellitus
- Dyn : Dynorphin
- ESHRE : ‘European Society for Human Reproduction and Embryology’ (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu)
- ELISA : Enzyme-linked immuno sorbent assay
- E2 : Estradiol
- GDM : Gestasyonel diabetes mellitus
- GHT : Gestasyonel hipertansiyon
- GnRH : Gonadotropin salgılatıcı hormon
- GPR : G protein ilişkili reseptör
- FOH : Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm
- FSH : Foliküler stimulan hormon
- IGF-1 : İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
- İHH : İdiyopatik hipotalamik hipogonadizm

KNDy	: Kisspeptin-Nörokinin-Dynorfin
Kp	: Kisspeptin
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LH	: Lüteinizan hormon
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MS	: Metabolik sendrom
NIH	: ‘National Institute of Health’ (Milli Sağlık Enstitüsü)
NKAH	: Nonklasik konjenital adrenal hiperplazi
NKB	: Nörokinin-B
Pkom	: Polikistik over morfolojisi
PKOS	: Polikistik over sendromu
RP3V	: Ventrikül rostral periventriküler alan
SHBG	: Seks steroid hormon bağlayıcı globülin
TAC	: Taşikinin
USG	: Ultrasonografi
YYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
17-OHP	: 17 hidroksi-progesteron

## ÖZET

**Amaç:** Polikistik Over Sendromu (PKOS), kronik anovulasyon ve buna bağlı oligo-amenore, ultrasonografide (USG) polikistik over morfolojisi (pkom) ve hirsutizm, akne, sebore, alopesi gibi hiperandrojenizm bulguları ve hiperandrojenemi ile seyreden ve obezite, insülin direnci, infertilite, uzun vadede Tip 2 Diabetes Mellitus (DM), kardiyovasküler hastalıklar (KVH) ve endometrium kanseri gibi önemli klinik ve metabolik sonuçlara sebep olan, reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur.

Kisspeptinler, puberteyi tetikleyen ve ovulasyonun düzenlenmesinde rol aldığı düşünülen, reproduktif endokrin sistem başta olmak üzere birçok endokrin sistemde rol alan, hipotalamustan daha yukarı bir seviyede kontrol mekanizması olduğu düşünülen peptidler ailesidir. Bu çalışmada, PKOS olan hastalarda kisspeptin düzeyinin normal popülasyon ile karşılaştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 70 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 70 sağlıklı ve düzenli adet gören kadın çalışmaya alındı. Serum örnekleri -80°C'den çıkarıldıktan sonra çalışılmaya uygun olmayan materyaller çalışma dışı bırakıldı ve 67 PKOS, 67 kontrol olguları ile devam edildi. Tüm olgulardan hiperandrojenizm bulguları sorgulandı. Tüm hastaların demografik bulguları ve açlık kan şekeri, açlık insülin düzeyi, HOMA indeksleri, LH, FSH, AMH, DHEAS ve total testosteron seviyeleri, vücut kitle indeksleri ölçüldü. Serum kisspeptin değerleri belirlendi. Sonuçların istatistiksel analizi, SPSS Version21 programında yapıldı.

**Bulgular:** Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılım eğilimleri sağlandıktan sonra PKOS grubunda kisspeptin düzeyi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ( $p<0.05$ ). Kisspeptinin klinik ve laboratuvar bulguları ile yapılan karşılaştırmasında, yaş ve FSH ile istatistiksel olarak anlamlı ters korelasyon gösterirken, AMH ve USG'de pkom ile pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi ( $p<0.05$ ).

**Sonuç:** Bulgularımıza göre kisspeptin PKOS'lu kadınlarda yüksektir. Ayrıca yaş ile ters, AMH ile pozitif yönde korelasyon göstermektedir. Kisspeptin, reproduktif

endokrinoloji fonksiyon bozukluklarında önemli bir role sahiptir. Ancak yine de PKOS'un nedenini kisspeptinin çok karmaşık mekanizmaları ile açıklamak mümkün değildir.

**Anahtar kelimeler:** PKOS, Kisspeptin, Oligo-ovulasyon, Kronik Anovulasyon, İnfertilite



## ABSTRACT

**Aim:** Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women in the reproductive period, leading to significant clinical and metabolic consequences such as chronic anovulation and associated oligo-amenore, findings of hyperandrogenism such as hirsutism, acne, sebore, alopecia and hyperandrogenemia, polycystic ovarian morphology (pcom) in ultrasonography (USG) and which causes obesity, insulin resistance, infertility and Type 2 DM, cardiovascular diseases (CVD), and endometrium cancer in long term.

Kisspeptins are a family of peptides which may trigger puberty and have a role in the regulation of ovulation. Kisspeptins are thought to be a control mechanism at a upper level than the hypothalamus, which plays a role in endocrine systems, especially the reproductive endocrine system. In this study, we have aimed to determine the role of kisspeptins in women with PCOS. Hence, we want to compare the serum level of kisspeptin between women with PCOS and healthy women.

**Material and Methods:** In Cerrahpaşa Medical Faculty, Departmen of Obstetrics, Istanbul University, 70 women with PCOS diagnosed according to Rotterdam diagnostic criteria and 70 healthy and regular menstruating women to form the control group were included in the study. Serum samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$ . Some samples were excluded since they were inconvenient for analysis. Finally 67 PCOS and 67 control cases remained. Findings of hyperandrogenism from all cases were inquired. Demographic findings and fasting blood glucose, fasting insulin level, HOMA index, LH, FSH, AMH, DHEAS and total testosterone levels and body mass index were determined in all women. Serum kisspeptin levels were measured. Statistical analysis of results was done in SPSS program Version 21.

**Results:** After providing normal distribution tendency in comparison between the groups, the level of kisspeptin in PCOS group was found to be statistically significantly higher ( $p<0.05$ ). In the comparison of clinical and laboratory findings of kisspeptin, statistically significant inverse correlation with age and FSH was found, whereas there was a statistically significant positive correlation with AMH and pcom ( $p<0,05$ ).

**Conclusion:** According to our findings, kisspeptin is elevated in women with PCOS. In addition, kisspeptin correlates inversely with age and positively with AMH. Kisspeptin has an important role in reproductive endocrinological function disorders. However, it is not possible to explain the cause of PCOS with very complex mechanisms of kisspeptin.

**Key Words:** PCOS, Kisspeptin, Oligo-anovulation, Chronic Anovulation, Infertility



# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

PKOS, reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklar arasında yer alır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %4-12'sini etkilemektedir. PKOS, kronik anovulasyona bağlı oligo-amenore ve hirsutizm, akne, sebore, alopesi gibi hiperandrojenizm kliniği ile seyreden, infertiliteye sebep olabilen ve obezite, KVH, Tip 2 DM gibi önemli metabolik sonuçlara sebep olabilen bir durumdur. PKOS'u tetikleyen ve sebep olan mekanizma henüz açıklığa kavuşmamıştır. Bu yöndeki merak ve çalışmalar her geçen gün artarak devam etmektedir.

Kisspeptinler, Kiss-1 isimli genden transkribe edilen öncül proteinden türeyen, hipotalamustan daha yukarı bir seviyede kontrol mekanizması ile Hipotalamo-Hipofizer-Gonadal(HHG) aksı etkileyerek puberte tetikleyen ve ovulasyonun düzenlenmesinde ve fertilitede önemli roller oldukları düşünülen peptidler olarak bilinmektedirler.

Çalışmamızın amacı, PKOS'lu kadınlarda yaygın rastlanan ve henüz nedeni net olarak belirlenemeyen kronik anovulasyon ile kisspeptin arasındaki bağlantının araştırılmasıdır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. PKOS

#### 2.1.1. TANIM

PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar; 1990 'National Institute of Health' (NIH) (Milli Sağlık Enstitüsü), 'Rotterdam Consensus' 2003, 'Androgen Excess Society' 2006 (AES) (Androjen Fazlalığı Topluluğu), 'Androgen Excess and PCOS Society' 2009 (AE-PCOS) (Androjen Fazlalığı ve PKOS Topluluğu) olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir. Bu konsensusların tanı kriterleri Tablo-1'de belirtilmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde 1990 yılında NIH desteğinde yapılan bir konsensus toplantısında PKOS'un tanı kriteri olarak hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal) ve menstruel düzensizliklerin (oligoovulasyon veya anovulasyon) her ikisinde mevcut olması ve birlikte menstruel düzensizlik ya da hiperandrojenemi yapan başka hastalıkların olmaması önerilmiştir [1]. Bu öneriye göre ultrasonografide polikistik over görüntüsü tanı kriteri olarak kabul edilmemiştir. Bu kriterler, 'European Society for Human Reproduction and Embryology' (ESHRE) (İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Avrupa Topluluğu) ve 'American Society for Reproductive Medicine' (ASRM) (Amerika Üreme Tıbbı Derneği) tarafından Rotterdam'da düzenlenen bir panelde ultrasonografide polikistik over görüntüsünün de tanı kriteri olarak eklenmesi ile genişletilmiştir [2, 3]. Ancak 2006 yılında AE-PCOS hiperandrojenemi tanı için mutlaka gerekli bir kriter olarak sayarak ve polikistik over görüntüsünü de tanının bir parçası olarak dahil ederek Rotterdam kriterlerinin kısıtlanmasını önermiştir. Bu üç tanı kriterine göre hastalığın aynı toplumda ve toplumlar arasında sıklığı değişmektedir.

**Tablo 1.** Konsensus Tanı Kriterleri

<b>Tanımlama/yıl</b>	<b>Kriterler</b>	<b>Dışlama Kriterler</b>
NIH/1990	Her iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, alopesi, akne) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Menstruel disfonksiyon	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
Rotterdam/2003	En az iki kriterin varlığı gerekli: 1. Klinik (hirsutizm, akne) ve /veya biyokimyasal hiperandrojenizm 2. Ovulatuvar disfonksiyon 3. Polikistik over morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
AE-PCOS/2006	Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal bulgularının yanı sıra birinin varlığı gerekli: 1. Oligo-anovulasyon, 2. Polikistik over morfolojisi	Kronik anovulasyona, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenlerin dışlanması
Dışlanması gereken durumlar: Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi (NKAH), Cushing Sendromu, androjen salgılayan tümörler, hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları, ilaçla indüklenmiş androjen fazlalığı, anovulasyonun diğer nedenleri		

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında NIH tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. Ancak 2003 yılında Rotterdam'da düzenlenen bir uzman toplantısında, 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etiyolojik sebepler ekarte edildikten sonra sendrom tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir.

1. Oligo-anovulasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik over görünümü.

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır.

### 2.1.2. PREVALANS

PKOS tanısında genel olarak kabul görmüş bulunan tanı kriterleri bulunmamaktadır. Prevalansı kullanılan tanı kriterlerine ve toplumlara göre değişiklik göstermektedir. Genellikle klinik ve ultrasonografik bulgulara dayanılarak tanı koyulmaktadır. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuvar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir [4]. Düzenli adet gören kadınların %25'inde ultrasonografik incelemelerinde polikistik over görünümü saptanmıştır[4]. Kişiye göre değişen bu kriterlerden dolayı da PKOS prevalansı %2,2 ile %26 arasında değişiklik göstermektedir [5]. Genel olarak %6,5-8 oranı ile kadınların en sık görülen reproduktif çağ endokrin bozukluklarından biridir [1].

Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika Birleşik Devletleri'ni içeren 55 nüfus çalışmasının 2016 yılında yapılan bir meta-analizinde, PKOS oranı kullanılan tanı kriterlerine göre değişmiştir [6].

- NIH 1990- %6 (%5-8, n=18 çalışma)
- Rotterdam Kriterleri- %10 (%8-13, n=15 çalışma)
- AE-PCOS- %10 (%7-13, n=10 çalışma)

PKOS prevalansının arttığı görülen risk faktörleri Tablo-2'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** PKOS Prevalansı ve Risk Faktörleri

Oligo-ovulatuvar İnfertilite
Obezite
DM (Tip 1, Tip 2, Gestasyonel)
Prematür adrenarş hikayesi
Birinci derece akrabada PKOS
Etnik köken (Meksiko-Amerikan, Avustralya Aborjinleri)
İlaçlar (valproat)

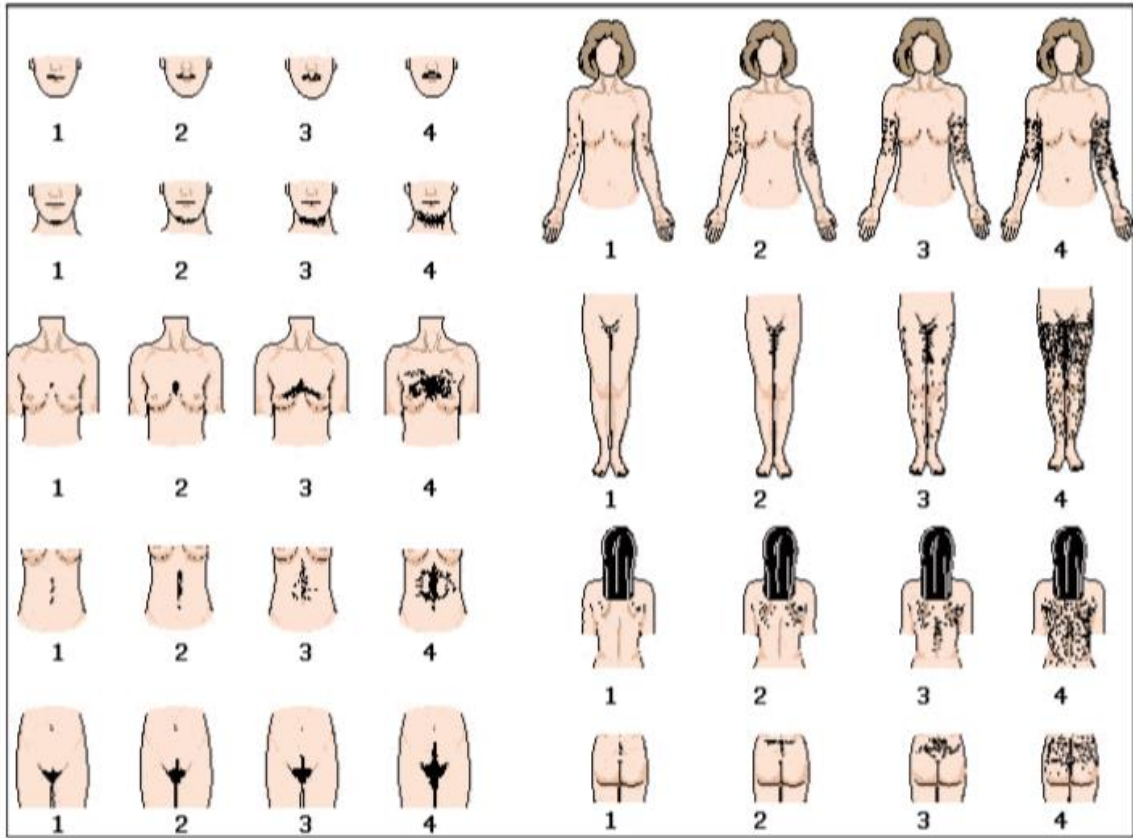
### 2.1.3. SEMPTOM, BULGULAR VE KLİNİK

**Tablo 3.** PKOS Belirti ve Bulgularının Sıklığı [7]

PKOS BELİRTİ VE BULGULARI	SIKLIĞI
Hirsutizm	%60-90
Oligo-anovulasyon	%50-90
İnfertilite	%55-75
Obezite	%40-60
Akne	%25
Anormal Uterus Kanaması	%30
Normal Menstrüel Düzen	%22

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur [8]. Hirsutizm, toplumun %5-10'u etkilemektedir. Etiyolojisinde %70-90 PKOS, %1-15 konjenital adrenal hiperplazi yer almaktadır. Nadiren over tümörleri, adrenal tümörler, ilaçlar, Cushing sendromu da hirsutizme sebep olabilir. Bazen de idiyopatik nedenlidir.

Hirsutizm, Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi ile nicelik olarak değerlendirilir [9]. Bu skorlama sistemine göre vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 1-4 puan arasında değerlendirilmektedir (maksimum puan 44). Günümüzde vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılan modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi (Şekil-1) kullanılmaktadır ve çoğu yazara göre normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir [10]. Hirsutizmin değerlendirilmesindeki dezavantajlar ise büyük popülasyonları içeren standart değerlerin halen saptanmamış olması, çoğu olgunun değerlendirmeye gelmeden önce tedavi almış olmasıdır [2, 3].



**Şekil 1.** Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi

PKOS'lu hastaların en sık başvuru nedeni adet düzensizliğidir. Bu düzensizlik genellikle oligo-anovulasyon sonucunda seyrek adet görme şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Oligomenore 35 günden uzun 199 günden kısa sürelerde adet görmeyi ya da yılda 10 sikludan daha az olmasını ifade eder [7, 11]. Bir çalışmada PKOS'lu olguların %30'unda düzenli adet görme mevcut iken, %50'sinde oligomenore ve %20'sinde amenore bildirilmiştir [12]. Bazı kadınlarda ilk başta düzenli siklus mevcut olabilir ancak ardından kilo alımı ile ilişkili olarak adet düzensizliği gelişebilir. Mekanizma tam olarak aydınlatılmamış olsa da PKOS'lu birçok obez kadın, nispeten az miktarda kilo kaybindan sonra sikluslarını daha düzenli sürdürmektedir[13]. PKOS'lu kadınlarda hafif kilo kaybı (vücut ağırlığının %5-10'u) bile normal ovulasyon döngülerini sağlayabilir ve gebelik oranlarını artırabilir [14, 15].

PKOS'lu kadınlar seyrek ovulasyona sahip oldukları için gebe kalmaları güçleşir. Kronik anovulasyonun %80 sebebi PKOS'tur. Hastaların %40-60'ı kronik anovulasyona bağlı infertildir [16]. PKOS'lu ve fertilitate isteği olan kadınların büyük bir kısmına en sonunda ovulasyon indüksiyonu uygulanması gerekir.

PKOS'un obeziteye predispozisyon oluşturup oluşturmadığı halen açık değildir. PKOS'lu olan obez hastalar diyet ve egzersize rağmen kalıcı kilo kaybına ulaşmakta zorluk çekerler. Postprandial termogenezisin PKOS'da azaldığı bunun da kilo almaya kısmen katkısının olduğu gösterilmiştir [17].

Akne, PKOS'lu vakaların yaklaşık üçte birinde olmak üzere çoğunlukla genç kadınlarda görülür [7]. Artmış androjen üretimi ile pilosebaceöz ünitenin aşırı stimülasyonuna sekonder olarak ciltte artmış yağlanma görülebilir. Yağ üretiminin artması sonucunda bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlanması ile akne oluşumu izlenir.

Alopesi de androjen ilişkili bir süreç olmasının yanında demir eksikliği, yaşlanma vs. gibi nedenlerle de kadınlarda alopesi görülebilir [18]. Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için güvenilir bulgular değildirler.

PKOS'ta kronik karşılanmamış östrojen maruziyeti, endometrial hiperplazi ve endometrial karsinom risk artışına neden olabilir, ancak bu konuda epidemiyolojik kanıt sınırlıdır [19, 20]. Ovulasyondaki azalma, yetersiz progesteron sekresyonuna yol açar. Bu nedenle, endometrium sürekli östrojenin mitojenik uyarımına maruz kalabilir (kronik östrojen uyarımı, diferansiyasyon için progesteron yokluğu), aralıklı kırıma kanaması ve anormal uterin kanama olabilir. PKOS'lu kadınlar, kronik hiperinsülinemi, artmış serum insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) konsantrasyonları, hiperandrojenemi ve obezite dahil olmak üzere endometrial kanser için başka risk faktörlerine de sahiptirler.

PKOS, gebelikte komplikasyon riskini artırmaktadır. PKOS'lu kadınlarda spontan abortus oranı, genel popülasyona göre %20 ila 40 daha yüksektir [21]. PKOS'lu 4982 kadını içeren 27 çalışmalı bir meta-analizde, genel obstetrik patoloji ile karşılaştırıldığında GDM, gestasyonel HT, preeklampsi ve erken doğum gelişme oranları sırasıyla 3.4, 3.4, 2.2, 1.9 kat fazla olarak saptandı [22]. Ayrıca, PKOS'lu anne bebeklerinin yenidoğan yoğun bakım ünitesine (YYBÜ) alınma riski daha yüksek tespit edilmiştir. PKOS yokluğunda obezite de bu komplikasyonlar için bir risk faktörüdür. Vücut Kitle İndeksinden (VKİ) bağımsız olarak PKOS'da GDM riski artmıştır [23].

PKOS'lu kadınlar, tip 2 DM için artmış risk altındadır, ancak obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet ve dislipideminin varlığı koroner kalp hastalığına(KKH) yatkın hale getirirse de kardiyovasküler hastalık riski henüz kesin olarak gösterilmemiştir [24]. Görülebilen diğer klinik belirtiler arasında uyku apnesi ve alkolsüz hepatosteatoz yer alır.

PKOS'lu kadınlar duygudurum bozukluklarına daha yatkın olabilir. Ek olarak, PKOS, özellikle aşırı yemek yeme gibi artmış yeme bozukluğu riski ile ilişkili görünmektedir [25].

#### **2.1.4. LABORATUVAR**

Hepsi olmasa da çoğu PKOS'lu kadın anormal gonadotropin salgı dinamiğine sahiptir. Normal bir sikluskdaki hormonal dalgalanmaların aksine sürekli anovulasyon olan PKOS'lu olgularda, gonadotropinler ve seks steroidlerinde "sabit hal" olduğu belirlenmiştir [26]. En sık olarak, ortalama LH seviyesinde artış vardır. FSH serum konsantrasyonu, yüksek LH/FSH oranına yol açacak şekilde normal veya düşük olabilir [7]. Serum LH ve FSH ölçümü pratikte yaygın olarak kullanılmasına rağmen, yüksek LH/FSH oranı PKOS için tanı kriteri değildir.

PKOS tanısı için diğer tanımlar dışlanmalıdır. Oligomenore/oligoovulasyonu olan herhangi bir kadında, düzensiz adetlerin diğer nedenleri araştırılmalıdır. Fizyolojik amenore sebebi olan gebelik için hCG değerlendirilmelidir. Primer veya sekonder amenore ve artmış androjene bağlı hafif de olsa bulguları olan olgularda, prematür ovaryan yetmezliğinin ekarte edilmesi için FSH düzeyine bakılmalıdır. Ek olarak hiperprolaktinemi ve hipotiroidinin ekarte edilmesi için prolaktin (PRL) ve TSH çalışılmalıdır.

AMH, küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküllerden salgılanır ve serum konsantrasyonu, primordial folikül havuzunun boyutunu yansıtmaktadır. Erişkin kadınlarda AMH seviyesi yaşla birlikte yavaş yavaş azalır (primordial folikül havuzu azaldıkça) ve menopozda saptanamaz hale gelir [27]. PKOS'lu kadınlarla yapılan 10 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde, serum AMH konsantrasyonu > 4.7 ng / mL ise PKOS tanısı için %79 özgüllüğe ve %83 duyarlılığa sahiptir [28]. Başka bir çalışmada AMH konsantrasyona semptomlar dahil edildiğinde PKOS tanısı için özgüllük ve duyarlılık artmıştır [5, 29].

Hiperandrojenizme neden olan diğer hastalıkların ekartasyonu amacıyla DHEAS, androstenedion (AS), 17 hidroksi-progesteron (17-OHP) ve testosteron (T) düzeylerini değerlendirmek gerekmektedir [3]. PKOS'da dolaşımda T, AS, DHEA ve DHEAS, 17-OHP ve E2 düzeyleri yüksektir. T, AS ve DHEA doğrudan overler tarafından salgılanırken, DHEAS'in tamamına yakını sürrenallerden salgılanır [26]. PKOS'lu olguların %50'sinde DHEAS yüksektir [7]. PKOS'da hiperandrojenemide adrenal bez de etkili olmakla birlikte esas kaynak overlerdir.

PKOS'lu kadınlarda serum testosteron düzeylerinin ölçümünde total testosteron düzeyi serbest testosteron düzeyine tercih edilir. PKOS'lu olguların çoğunda serum total testosteron düzeyi artmaktadır. Aslında serum serbest testosteron düzeyi PKOS kliniği ile daha koreledir. Ancak serum serbest testosteron ölçümü için kullanılan direk radyoimmün yöntemin, hata payının yüksek olması ve laboratuvarlar arası ölçüm farklılıkları oluşması nedeniyle total testosteron düzeyinin ölçümü tercih edilmektedir. SHBG seviyesi azalmış kadınlarda serumda serbest testosteron ölçümünün hata payı artmaktadır [30].

NKAH'nin dışlanması için foliküler fazda 17 OHP bakılması faydalı olabilir. Cushing sendromu düşünülen olgularda (aydede yüz, öküz hörgücü, santral obezite, proksimal kas güçsüzlüğü, vs. olan) 24 saatlik idrarda serbest kortizol değerlerine bakmak gerekir [10].

AES raporunda serbest T dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir [11].

### **2.1.5. PATOFİZYOLOJİ**

Mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, kompleks bir endokrin bozukluktur [31]. PKOS'lu bireylerin yaklaşık %90'ında ovaryan ve androjenik fonksiyon bozukluğu vardır [32]. Olguların yaklaşık yarısında insülin direnci, obezite veya LH fazlalığı bulunur.

PKOS'un hipotalamik-hipofizer-ovaryan-adrenal fonksiyonlardaki anormalliklerinden sorumlu mekanizmaları halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.



PKOS patogenezininde öne sürülen birçok teoriden başlıcaları [33]:

1. LH salınım sıklığı ve amplitüdünde artışa yol açan primer nöroendokrin bozukluk (Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon)
2. Prenatal veya postnatal dönemde androjenlere maruz kalma
3. Ovaryan androjen üretiminde artış ile sonuçlanan enzim aktivitesi bozukluğu
4. İnsülin sekresyonu ve fonksiyonunda bir bozukluk sonucu gelişen insülin direnci
5. Adrenal androjen üretiminde artışa yol açan kortizol metabolizmasında bozukluk
6. Genetik geçiş
7. Bazı ilaçlar

PKOS'lu çoğu anovulatuvar kadın, hepsi değil, anormal gonadotropin salınım dinamiği gösterir. Normal siklustaki kadınların hormon konsantrasyonunun aksine kronik anovulasyonlu kadınların endokrin çevresi istikrarlı bir durum sergilemektedir, örnek olarak gonadotropin ve seks steroidleri siklus boyunca çok az farklılık göstermektedirler [34]. En sık görülen anormallik, LH puls sıklık ve amplitüdünde artışa bağlı, ortalama serum LH seviyesinde artıştır. Serum FSH tipik olarak normal veya düşüktür, LH/FSH oranları artmıştır. Bu model GnRH pulsatil salgılanmasındaki hipotalamik dopamin veya opioid inhibisyonunda azalmadan veya progesteron yokluğundan(anovulasyona bağlı) veya dolaşımdaki androjen düzeyinde artışı içeren steroid hormon 'feed-back' (geri bildirim) sinyallerindeki anormalliklerden kaynaklanabilir [34].

Progestin ile tedavi, progesteronun luteal fazda yaptığı gibi LH frekansını azaltabilir. Normal işleyen bir siklusta bu durum, progesteron etkisine destek sağlayan opioide bağlı sürecin çalıştığını göstermektedir. Bu da primer olarak anovulasyona bağlı progesteron geri bildirim eksikliğinde opioide azalmayı düşündürmektedir. Aromataz eksikliği olan kadınlarda (östrojen eksikliği olan hiperandrojenizm) ve FSH-b alt birim mutasyonlarının (nispeten normal androjen düzeylerinde artmış LH pulsatilitesi) fenotipleri, PKOS patofizyolojisinde göreceli FSH eksikliğinin önemini vurgulamaktadır [35].

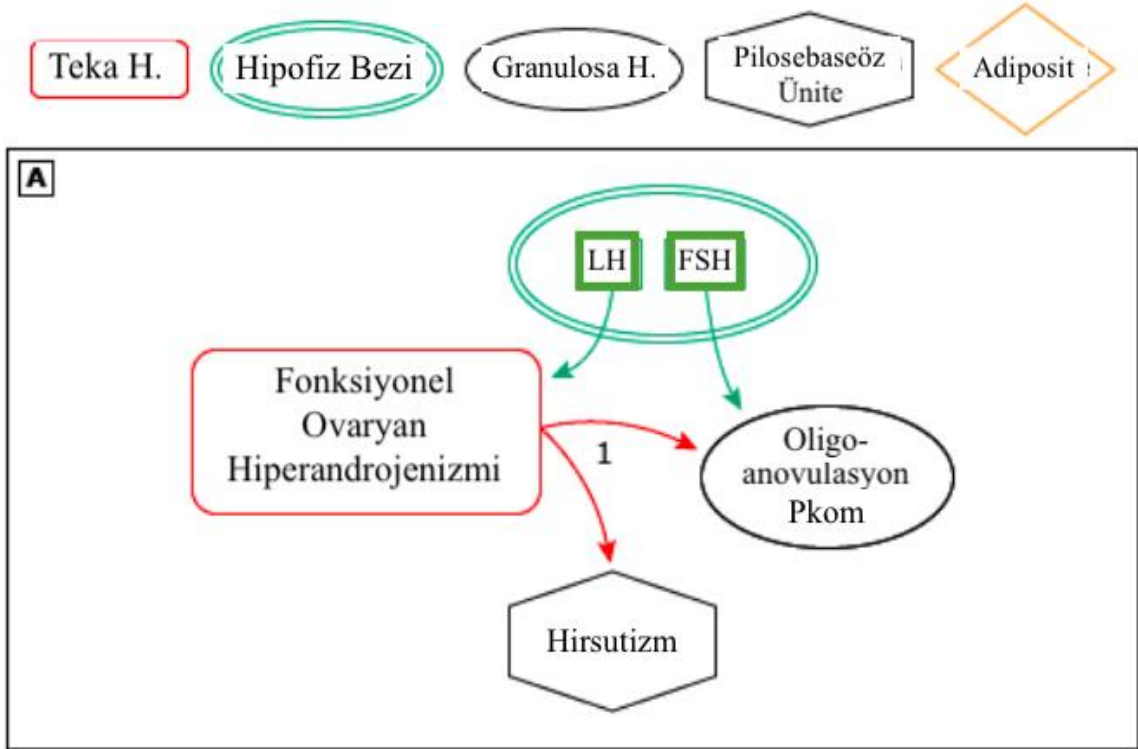
Artmış androstenedionun periferik aromatisasyonu sonucu artmış östrojen konsantrasyonu, FSH seviyelerinde azalma, GnRH salınım sıklığında artışa sebep olabilir. FSH'nın azalmasının bir başka sebebi hafifçe artmış inhibin B düzeyi de olabilir [34]. Ayrıca artmış GnRH salınım frekansı, endojen hipotalamik disfonksiyonun veya çevreden gelen anormal sinyallerin veya ikisinin de sonucu olabilir. FSH sekresyonunda göreceli azalma PKOS fenotipinin oluşmasında rol oynayan sebeplerden biridir. Göreceli FSH eksikliği, bozulmuş foliküler olgunlaşma ve anovulasyon ile sonuçlanır. PKOS'ta muhtemelen AMH'nin ve foliküler büyümeyi modüle eden diğer intraovaryan faktörlerin fazlalığına bağlı olarak FSH stimülasyonunun yetersizliği ve FSH etkisinin lokal inhibisyonu ortaya çıkar ve bunun sonucunda dominant follikülün seçimi anormal gerçekleşir [36]. Örneğin, klomifen sitrat veya aromataz inhibitörleri (letrozol) gibi antiöstrojenlerin uygulanması yoluyla sadece hipofiz FSH salgısının artması, normal foliküler büyümenin ve ovulasyonun yeniden başlamasıyla sonuçlanır.

GnRH nöronları, östrojen reseptörü-alfa gibi, seks steroidlerinin feedback eylemlerinin etkisi için başlıca reseptörlerden yoksun olduğu için, böyle bir merkezi düzenlemenin önemli bir bileşeninin GnRH nöronlarından daha yukarı seviyede gerçekleşebileceği hipotezini çekmeye yatkındır. Bozulmuş ovaryan-hipofiz ve hipotalamik feedback, gonadotropin anormalliklerini vurgular ve bu yönde Kiss-1 sisteminin işlev bozukluğunu irdeleyen yeni kanıtlar vardır [26].

Primatlarda ve kadınlarda yapılan çalışmalardan elde edilen kanıtlar, kuvvetle göstermiştir ki, genetik ve/veya çevresel faktörlerce uyarılmış artmış androjen konsantrasyonunda prenatal veya postnatal maruziyet, dişi fetuslarda bir şekilde hipofizer LH sekresyonunda artışla sonuçlanan GnRH puls salınım programını değiştirerek, foliküler gelişim bozukluğuna ve ovaryan hiperandrojenizmine neden olabileceği ve ergenlikte LH fazlalığını, over ve adrenal hiperandrojenizmi, amenoreyi ve insülin direncini tetiklemek üzere programlayabileceği ileri sürülmüştür [34, 37]. Hayvan deneylerinde prenatal artmış androjen maruziyeti arkuat nukleusta(ARC) daha fazla kisspeptin seviyesine sebep olmuştur ve bu da obez olmayan yüksek LH seviyelerine sahip PKOS tipi ile ilişkilendirilmiştir [38]. Postnatal androjen maruziyeti ise obez ve normal seviye LH kliniğine sahip PKOS tipi ile ilişkilendirilmiştir [38].

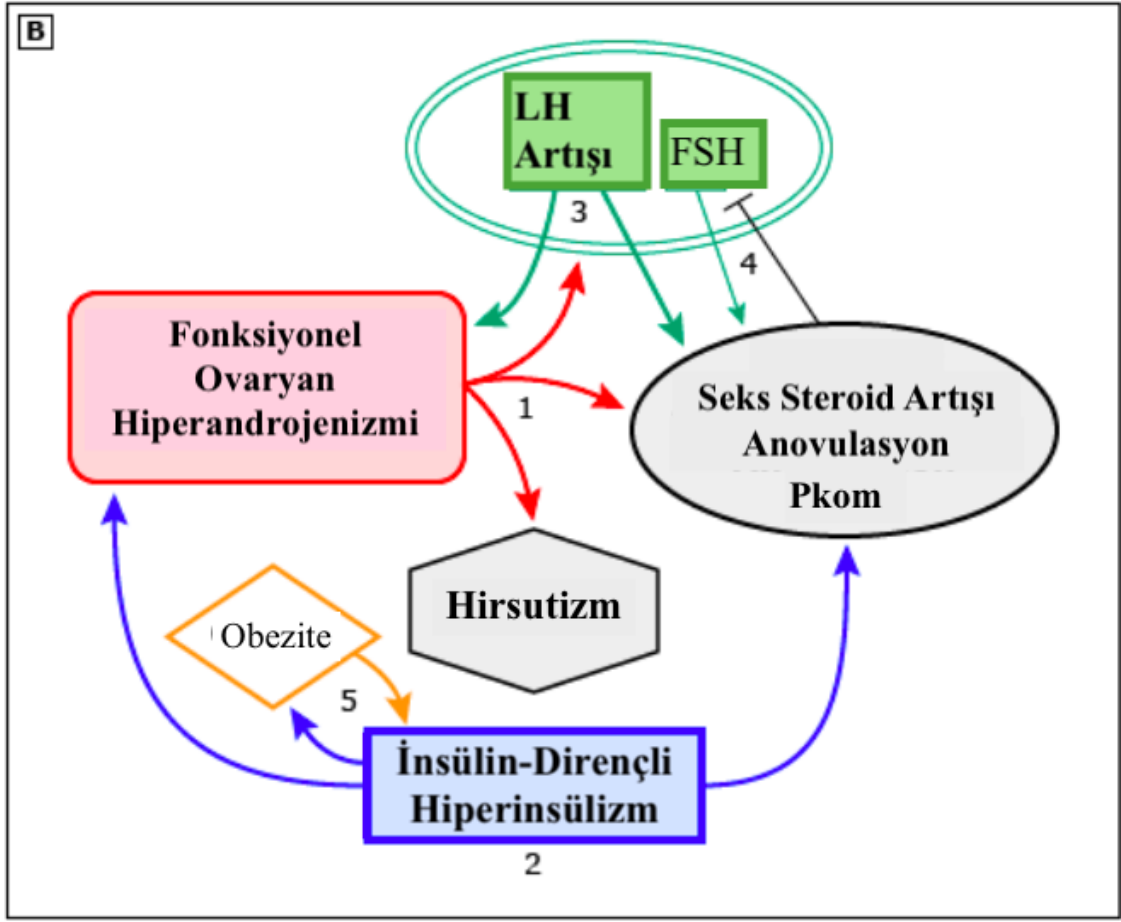
PKOS'taki diğer ortak düşünce, ovaryan hiperandrojenizmidir. Folikül alt birimi içinde rol oynadığı görülen intra-ovaryan parakrin modülatörler, sitokinler ve büyüme

faktörleri vardır [26]. İnsüline dirençli hiperinsülinizm patofizyolojide esas olmayan ama yaygın bir ağırlaştırıcı faktördür. LH fazlalığına ve obeziteye olan eğilim altta yatan ovaryan hiperandrojenizmine ve hiperinsülinizme sekonder görünmektedir. Sendromun temel özelliklerini bir şemaya birleştirmiş minimal PKOS patofizyoloji modeli, şekilde gösterilmiştir (Şekil 2) [32].



**Şekil 2.** Ovaryan Hiperandrojenizmi (32)

Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmi (FOH) sendromun tüm kardinal klinik özelliklerini açıklayabilir: Hiperandrojenemi, oligo-anovulasyon ve pkom (Adım 1). Hipofizer LH sekresyonu ovaryan androjen fazlalığını sürdürmek için gereklidir, ancak buna sebep olabilmesi için yeterli değildir. (Reproduced from: Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. Endocrine Reviews 2016; 37:467, by permission of Oxford University Press on behalf The Endocrine Society. Copyright © 2016)



**Şekil 3.** Bozulmuş İnsülin Dengesi

Panel B: [32] FOH'lı hastaların yaklaşık yarısında anormal derecede insüline dirençli hiperinsülimizm vardır. (Adım 2) (Reproduced from: Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews* 2016; 37: 467, by permission of Oxford University Press on behalf of The Endocrine Society. Copyright © 2016)

İnsüline dirençli hiperinsülinizm, teka hücrelerinde hiperandrojenizmi alevlendirir, androjen ile sinerji oluşturarak granülosa hücrelerini erken luteinize eder ve kolesterol birikimini uyarır. Artan hiperandrojenemi, daha sonra hiperandrojenizmi daha da kötüleştirecek olan hem teka hem de luteinize granülosa hücreleri üzerinde etkili LH fazlalığına neden olur. (Adım 3) LH ayrıca luteinize granülosa hücrelerinde FSH sekresyonunu baskılayan östradiol salgısını uyarır. (Adım 4) Bu hiperinsülimizm-granülosa hücre fonksiyonundaki değişiklikler, polikistik over morfolojisini daha da şiddetlendirir ve ovulasyonu daha da engeller. Obezite, insülin direncini artırır ve

sonuçta artmış hiperinsülinizm hiperandrojenizmi daha da şiddetlendirir. (Adım 5) Bu model, granülosa hücre folikülogenezisi ve diğer sistemleri de içeren steroid sentez disfonksiyona sebep olabilecek bilinmeyen bir intrinsik ovaryan defekt olasılığını dışlamaz. Şekil aynı zamanda, fonksiyonel adrenal hiperandrojenizmi gibi bu tabloya benzer şekilde eşlik eden diğer ilişkili defektleri de göstermemektedir [32].

Genel olarak, PKOS'lu kadınların yüzde 50 ila 70'i in vivo klinik olarak ölçülebilir insülin direncini göstermektedir. İnsülin, androjenlerin teka hücre sekresyonunu uyarır ve hepatic seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini inhibe eder ve böylelikle serbest androjenlerde artışa neden olur [16].

Foliküler androjenlerdeki artış follüküler gelişimi bozar ve progesteronun GnRH puls frekansı üzerindeki normal inhibisyonunu azaltır ve PKOS fenotipinin gelişimini destekler [39]. Sürekli olarak artmış androjen seviyeleri, E2'nin negatif feedback duyarlılığını bozabilir ve bu da artmış LH pulsatilitesine katkıda bulunabilir. Ek olarak, PKOS'lu kadınların overlerinde FSH'nin foliküler düzeydeki etkilerine karşı, muhtemel lokal AMH üretimine bağlı olarak, direnç olduğuna yönelik kanıt vardır [40]. Ayrıca, artmış LH salınım frekansları ve artmış gündüz LH pulse sekresyonu, hiperandrojenizmi olan kızlarda ergenlik döneminde erken gözlemlenir, bu da GnRH'nin pulsatil salınımındaki anormalliklerin, en azından bazı hastalarda PKOS gelişiminin altında olabileceğini düşündürmektedir [39]. Çoğu olguda semptomların peripubertal dönemde başlaması, bu dönemde gelişmeye başlayan primer nöroendokrin akstaki defekt ile ilişkili olabilir. Reprodüktif endokrin sistemi etkileyen GnRH'dan daha üst seviyelerde biyokimyasal etkileşimler mümkündür.

Obezitenin varlığı, insülin direncini, hiperinsülinemi düzeyini, ovulatuvar ve menstruel bozukluğun şiddetini ve PKOS'ta gebelik sonucunu kötüleştirir ve metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörleri ve uyku apnesi prevalansı ile ilişkilidir [41]. PKOS riskinin obezite ile artmasına ve obezite varlığında PKOS'un metabolik özelliklerinin daha da kötüleşmesine rağmen, obezitenin kendisinin neden olup olmadığı henüz net değildir.

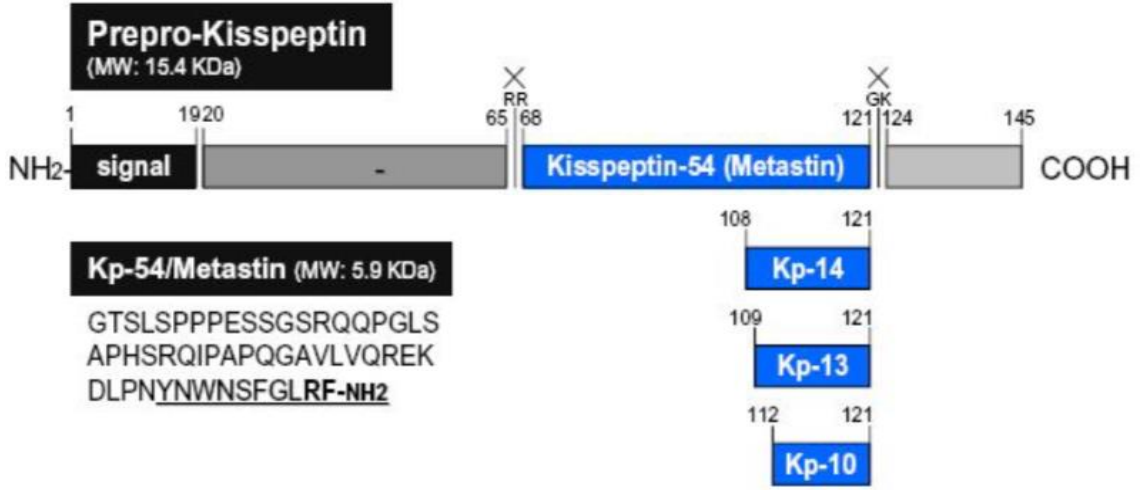
PKOS'ta genetik geçişe dair bulgular gittikçe artmaktadır. KVH, Tip 2 DM ve Metabolik Sendrom (MS) gibi birçok genetik varyantın ve çevresel faktörlerin gelişiminde rol aldığı karmaşık bir genetik özelliğe sahip olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci, santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve tip 2

DM ile de ilişkili bulunan bir sendromdur [42]. Birçok çalışma otozomal olarak taşınan dominant bir durumu ifade etmektedir [43]. Vakaların belli ailelerde yoğunlaşması, hastalığın genetik kökenine kanıt oluşturur. Gen bağlantı analizleri kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir. PKOS bulunan ailelerde insülin direnci durumu çok daha sık görülmektedir ve bu durumdan erkekler de etkilenmektedir. PKOS'lu kadınların ailelerinde  $\beta$ -hücresinin az çalışmasının genetik geçişli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. PKOS gelişimi ile ilgili olduğu düşünülen genler sitokrom P450c-17 $\alpha$  enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, alt aile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, alt aile A) geni ve insülin genidir. Bunlara ek olarak yapılan mikrodizin çalışmalarında PKOS'lu teka hücreleri ile normal teka hücreleri kıyaslandığında aldehit dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ifadelerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir [44].

## 2.2. KISSPEPTİN

Kisspeptin, ilk Lee ve arkadaşları tarafından 1996'da malign melanom hücrelerinde metastaz supresör geni olan Kiss-1 gen ürünü olarak keşfedilmiştir ve bu yüzden Kiss-1 geninin 54 amino asitlik ürünü "metastin" (kisspeptin54) olarak isimlendirilmiştir [45]. Daha sonra bu peptidlerin ismi, Pensilvanya'da prekürsörleri kodlayan genin keşfedildiği şehire ait ünlü bir çikolata markasından (Hershey Kisses) esinlenerek verilmiştir. Kiss sözcüğündeki "ss" takısı supresör diziyi (suppressor sequence) ifade etmektedir [46].

Kiss-1 geni insan kromozomu 1q32 üzerinde bulunur ve bu gen 2 eksprese edilmeyen ve 2 kısmen eksprese edilen bölge ve dört ekson içerir ve 145 amino asitten oluşan öncü peptidi ortaya çıkarır [47]. 145 amino asit içeren Kiss-1 proteininden kisspeptin-54, kisspeptin-14, kisspeptin-13 ve kisspeptin-10 oluşur. (Şekil-4) Proteinin C-terminal ucu amidleştirilir. Başka bir ifade ile bütün kisspeptin formlarının C-terminalinde 10 aminoasitlik ortak bir dizi ve Arg-Phe-NH<sub>2</sub> motifi bulunur. Amidleştirilmiş olan bu kısım GPR-54 reseptörüne bağlanmadan sorumludur [48-51].



**Şekil 4.** Kisspeptinlerin Oluşumu

Kisspeptinler, sıçanda GPR-54 [46], insanlarda AXOR12 [52] olarak bilinen G proteini bağlantılı reseptörler ailesinin (G protein coupled receptor- GPCR) doğal ligandırıdır. Ancak, kolaylık sağlamak için, incelemelerde yalnızca GPR-54 kullanılır. GPR-54, 396 amino asitlik bir reseptördür ve rhodopsin ailesinin (GPCR sınıfı) bir üyesidir [50]. GPR-54, memelilerde yüksek oranda korunmuştur, insan reseptörü, sıçan reseptörü ile %85 homolog, fare ile %80 homolog memeli olmayan omurgalılarla %40 homologtur [51]. GPR-54 memeli beyinde yaygın olarak bulunan galanin reseptörleri ile %45 benzerlik taşımaktadır. GPR-54'ün etkinleştirilmesi için gerekli minimum uzunluk 10 amino asitlik karboksil terminal dizisidir [Kisspeptin-10 (Kp-10)] [50].

G proteinlerin Gq / 11 sınıfı ile eşleşen reseptörler, fosfolipaz-C'yi aktive eder ve hücre membranındaki fosfotidil-bifosfat hidrolize olur, ortaya diasil-gliserol ve inositol-1,4,5,-trifosfat (İP3) çıkar. İP3 aracılığı ile intraselüler Ca<sup>++</sup> artar ve ekstraselüler sinyal ile düzenlenen kinaz (ERK) ile p38 mitojen ile aktive edilen protein kinaz (p38 MAPK) yollarının aktivasyonu kalsiyum artışını takip eder. Bu sayede stres lifleri hücresel olarak yeniden düzenlenir ve hücre hareketini engellemek için fokal adhezyon kinazının indüksiyonu sağlanır. Bu mekanizmanın kanser metastazı inhibisyonu için önemli olduğu düşünülmektedir [50, 53]. Hipotalamusta ise bu mekanizma ile GnRH salınımı gerçekleşir.

Kisspeptin nöronlarının hipotalamusta dağılımı türler arasında değişmektedir. Memelilerde (kemirgenlerde) bu nöronların 2 major bölgesi iyi karakterize edilmiştir; rostral hipotalamik alan, özellikle anteroventral periventricüler nükleus (AVPV), ve

hipotalamus ARC'de bir kaudal alan (insandaki eşdeğeri infundibular bölgede bulunur). Bu iki alan da kisspeptin üretirler ancak farklı olarak (örneğin, seks steroidleri tarafından) düzenlenirler ve HHG aksın kontrolünde farklı önemli roller oynarlar [54]. Ayrıca, ARC Kiss1 nöronları farklı türlerde kadınlarda ve erkeklerde sürekli olarak tespit edilirken, AVPV Kiss1 nöronları önemli bir popülasyonda sadece kadınlarda (çoğunlukla kemirgenlerde) tespit edilmiştir [55].

ARC Kiss1 nöronları, aynı zamanda türlere göre miktarları değişmekle birlikte Taşikinin (TAC), nörokinin-B (NKB) ve dinorfin (Dyn) de sentezlerler; bu nedenle, aynı zamanda KNDy (Kisspeptin/Nörokinin/Dynorfin) nöronları olarak da anılırlar. NKB ve Dyn, karşılıklı olarak kisspeptin nörosekresyonunu etkiledikleri gösterilmiştir (NKB: stimülatör; Dyn: inhibitör) [56].

Bazı türlerin hipotalamuslarında cinsiyetler arası anatomik farklılıklar bildirilmiştir. Beyindeki cinsiyete bağlı çoğu farklılık gibi, bu seksüel dimorfizm de büyük olasılıkla perinatal kritik dönemde testosterona (veya onun metabolitlerine) maruz kalınmasıyla ortaya çıkmaktadır [57]. Kiss-1 nöronlarının seks steroid reseptörlerini eksprese ettiği ve gonadal seks steroidleri tarafından regüle edildiği, östrojenin GnRH nöronları üzerindeki etkilerine aracılık ettiği gösterilmiştir. GnRH salgısı, gonadal seks steroid geri bildirimi ile düzenlenir ancak GnRH nöronları bunun için uygun reseptörleri eksprese etmezler [57].

### **2.2.1. REPRODÜKTİF SİSTEME ETKİSİ**

Kisspeptinler ve GPR-54'lerin ilk olarak kanser metastazındaki rolü tanımlansa da ardından 2003 yılında hipotalamik-hipofiz-gonadal (HHG) aksında GnRH regülasyonundaki esas rolü gösterilmiştir. 2003 yılında 2 grubun GPR-54 reseptöründeki mutasyonun idiyopatik hipogonadotropik hipogonadizme (İHH) yol açtığı keşfedilmesi ile KISS-1 geninin reproduktif aks yolundaki rolü ilk olarak ortaya koyulmuştur [58, 59]. Her iki grupta da kuzen evliliği sonucu olan kardeşlerde bu durum izlenmiştir. Farklı bir grup 2005 yılında başka bir mutasyonun kriptorşidizm ile ilişkili İHH sebep olduğunu bildirmiştir [60]. Buna rağmen GPR-54 mutasyonu İHH'nin yaklaşık %2'sini oluşturmaktadır.



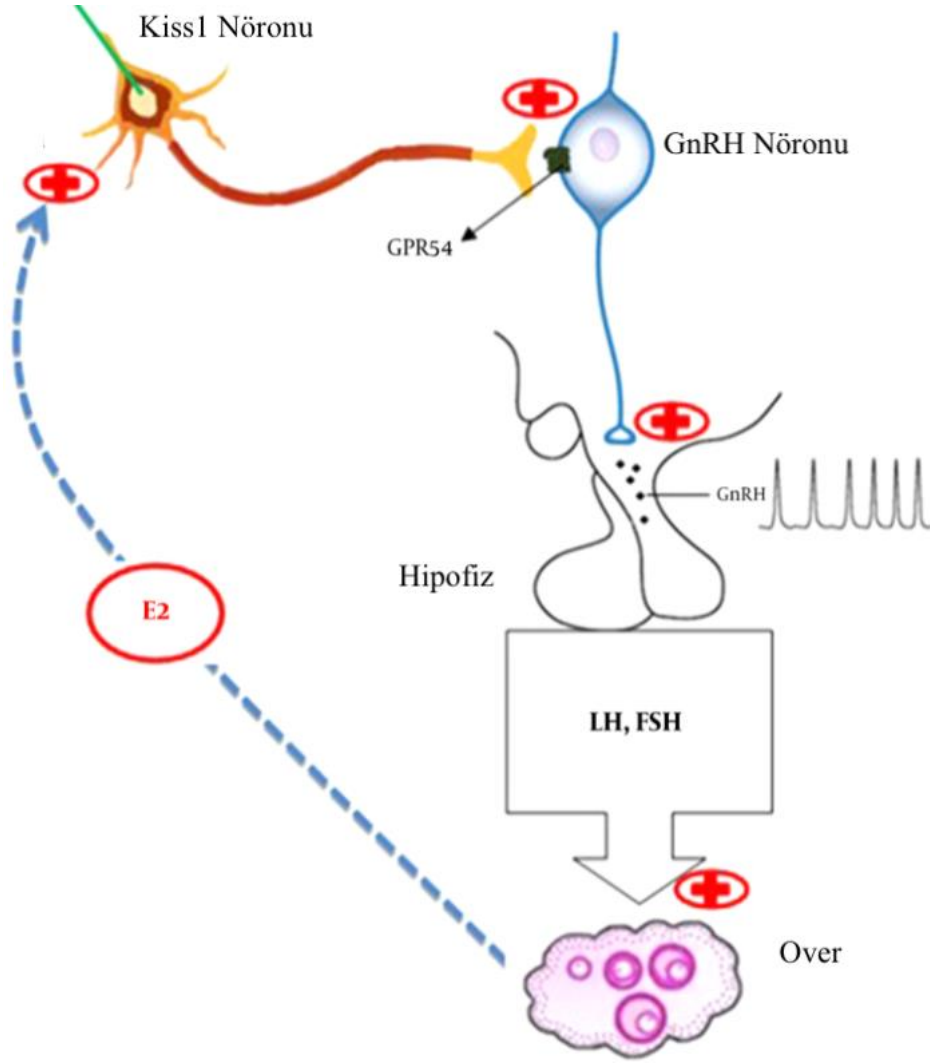
İHH ile ilişkisi bildirildikten sonra insanlarda GPR-54 reseptörü özellikle plasenta, hipofiz, pankreas ve medulla spinaliste yüksek olduğu görülmüştür ve endokrin fonksiyonları üzerine yoğunlaşmıştır [50].

Kisspeptindeki dramatik artış, hamilelikte görülmüş olup, esas olarak plasentadan üretildiği saptanmıştır. Histokimyasal analiz ile Kiss1 mRNA'nın sinsityotrofoblastlarda lokalize olduğu gösterilmiştir. Bu iki veri, kisspeptinin trofoblast invazyonunun düzenlenmesindeki olası rolünü ortaya koymuştur [61]. Çalışmalar, kisspeptinin bazı matriks metalloproteinazların (MMP) aktivitesini down-regüle ederek, trofoblast migrasyonunu kontrol ettiğini göstermiştir [62].

Kisspeptinin diğer bir reproduktif sistem etkisi ise prolaktin ile olan ilişkisidir. Farelerde prolaktin uygulaması ile hipotalamusta kisspeptin ekspresyonunun büyük ölçüde baskılandığı ve böylece GnRH salınımının azaldığı gösterilmiştir. Yine, PRL supresörü olarak bromokriptin kullanılması, farelerin üçüncü ventrikül rostral periventriküler(RP3V) alanında önemli ölçüde Kiss1 mRNA ekspresyonunun artması ile ilişkilendirilmiştir. Gerçekten de hemen hemen tüm memelilerde, emzirme, kisspeptinin ekspresyonunun supresyonu ile laktasyonel anovulasyona katkıda bulunur ve türün yavrularının başarılı bir şekilde büyümesini ve hayatta kalmasını sağlayan bir infertilite dönemine neden olur [57, 63].

Ergenliğin başlangıcı, genetik ve çevresel faktörlerin yanı sıra gen-çevre etkileşimleri ile belirlenir ve erkekler ve kadınlar arasında belirgin bir şekilde farklıdır. Endojen kisspeptinin ritmi ve duyarlılığı ergenlik döneminde artar; primatlar ve sıçanlarda, juvenil-pubertal geçiş sırasında Kiss1 nöronlarının sayısında ve Kiss1 mRNA içeriğinde bir artış bildirilmiştir [57]. Dişi sıçanlarda hipofiz Kiss1 ekspresyonu E2 ile artarken, GPR54 ekspresyonu GnRH ile artar, E2'nin kronik maruziyeti ile azalır [57].

GnRH hem LH hem de FSH üretimini uyararak reproduktif sistemde merkezi bir rol oynamaktadır. Yavaş GnRH pulsatilitesi, FSH sekresyonunu desteklerken (2 ila 3 saatte <1 puls), hızlı puls frekansları LH sekresyonunu destekler (saatte > 1 puls). GnRH pulslarının sıklığı menstrüel siklus boyunca değişir, dolayısıyla hipofizden gonadotropinlerin üretimi de farklılaşır. Artan östrojen seviyeleri, foliküler fazın sonunda, AVPV'deki Kiss1 nöronlarını aktive eder, böylece GnRH puls frekansını ve amplitüdünü artırır, LH tetiğine ve ovulasyona yol açar [57]. (Şekil-5)



**Şekil 5.** Dişi Sıçanlarda Ergenlik Başlangıcı

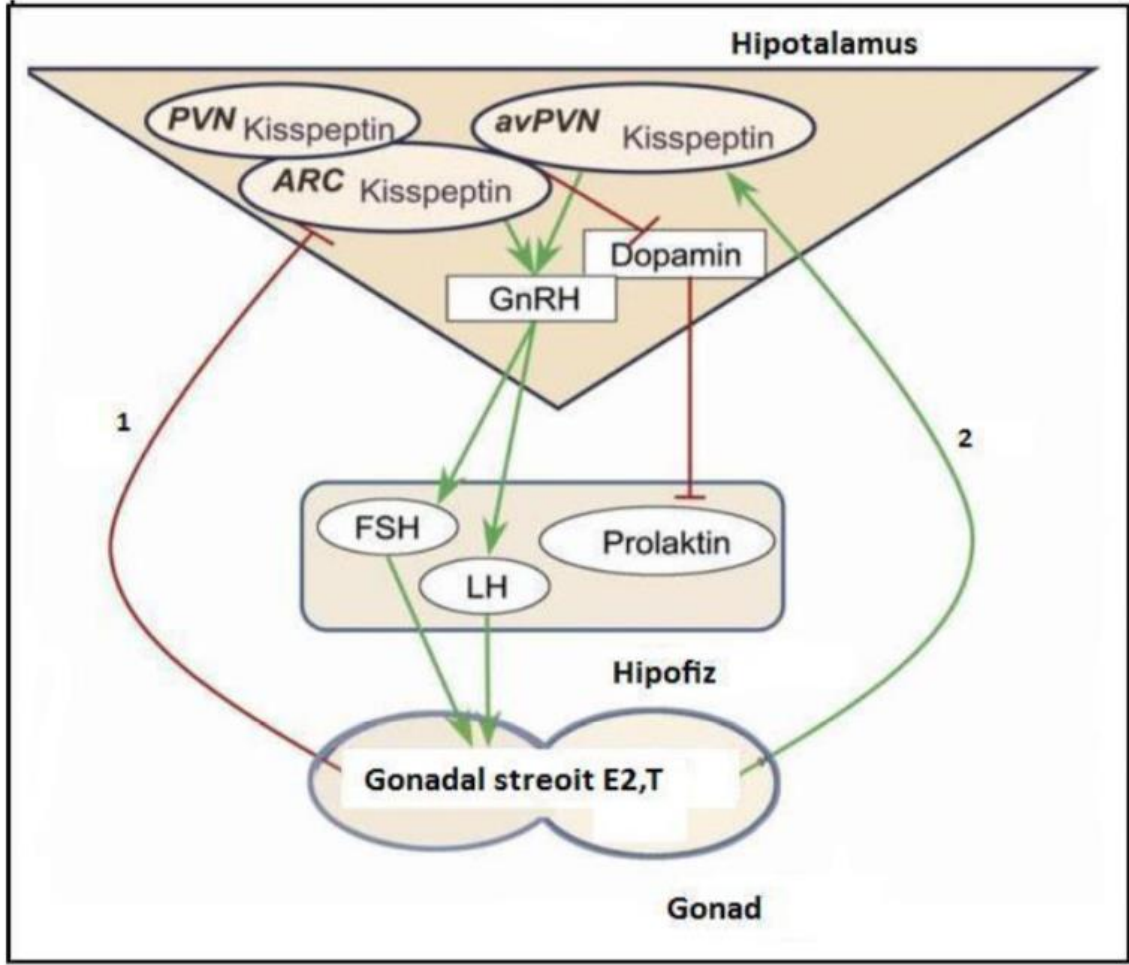
Kisspeptinin santral etkileri tanımlanmış olmasına rağmen gonadlar üzerine direkt etkisinin de olabileceği göz önünde bulundurulmuştur. İlk defa over üzerinde kisspeptin gen ekspresyonu ve kisspeptin reseptörü 2004 yılında farelerde gösterilmiştir [64]. Daha sonra aynı reseptörler primatlarda ve insan overinde de gösterilmiştir [65]. GPR54'ün ve ligandının immünohistokimyasal analizinde, hipotalamus, beyin sapı, omurilik, hipofiz, over, prostat ve plasentada eksprese olduğu ortaya çıkmıştır. Bu farklı dokulardan salınımı, üreme aksının değişik basamaklarında düzenleyici rolü olabileceğini düşündürmektedir. Kisspeptinler, oksitoksin salınımı dahil olmak üzere spesifik nöroendokrin sistemleri regüle etmektedir [50].

GPR-54 mutasyonları sonucunda seksüel gelişimi üreme ve fertilitayı etkileyen tüm farklı fenotipik gelişim bozuklukları, kisspeptin-GPR-54 sisteminin GnRH

nöronlarının aktive olduğu, fetal gelişim, neonatal yaşam, puberte ve erişkinlikte de gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Kisspeptinlerin, GnRH bağımlı LH ve FSH salınımına neden oldukları GPR-54 mutasyonlu sıçanlarda gösterilmiş ve periferik yolla verilen metastinin dişi ve erkek sıçanlarda gonadotropin düzeylerini arttırdığı, prepubertal dişilerde ovulasyona neden olduğu bildirilmiştir [66]. Ekzojen kisspeptinin ilk insan çalışmasında, erkeklere ekzojen uygulandığında LH,FSH ve testosteronun arttığı izlenmiştir [67]. Kadınlarda derialtı enjeksiyonu ile LH'da 7 kat daha fazla ve preovulatar fazda daha belirgin olmak üzere hem LH hem FSH düzeylerine artma gözlemlenmiştir [68].

Ovaryan siklusun foliküler fazında artan östrojen seviyelerinin hipofiz kaynaklı ve ovulasyondan sorumlu olan LH salınımına neden olacak şekilde hipotalamustan GnRH salınımını artırdığı bilinmektedir. Östrojenin GnRH nöronları üzerindeki pozitif geribildiriminin anteroventral periventriküler, median preoptik ve periventriküler preoptik çekirdeklerde bulunan ve östrojen alfa reseptörü (ER $\alpha$ ) eksprese eden nöronlar aracılığı ile dolaylı yoldan olduğu düşünülmektedir. GnRH nöronları ile ilişkide olan bu nöronların kisspeptin de dahil olmak üzere glutamat, GABA ve nörotensin salınımında buldukları gösterilmiştir [69]. Bulgular artıkça hipotalamik kisspeptin nöron topluluklarının rol dağılımlarındaki önemli bir noktanın da östrojen bağımlı GnRH ve LH salınımlarının düzenlenmesi olduğu ortaya çıkmıştır [70]. Östrojen ve testesteron, ARC Kiss-1 ekspresyonu üzerine negatif etki gösterirken, preovulatar GnRH / LH artışında rol oynayan AVPV'de pozitif etki göstermiştir (Şekil-6) [38, 71].



**Şekil 6.** Seks Steroidlerinin ARC ve AVPV Üzerine Etkisi

Ek olarak, hipotalamik kiss1 ekspresyonu, erken yaşamın kritik dönemlerinde fazla androjene maruziyet ile oluşturulan (AVPV'nin maskulinizasyonu) PKOS hayvan modellerinde azalmıştır. Diğer yandan, PKOS hayvan modellerinde, overler ve yağ doku gibi periferik dokularda kiss1 mRNA seviyeleri artmıştır [57]. Ayrıca, PKOS olgularında yüksek plazma kisspeptin seviyeleri rapor edilmiştir, bu da kisspeptinin overlerdeki patolojik ilişkisini yansıtmıştır. Ayrıca, GnRH nöron aktivitesi ve LH sekresyonu, azalan kiss1 ifadesine bakmaksızın, pre ve / veya post-natal androjenize hayvan modellerinde artmıştır [72].

PKOS'ta GnRH ritmini sağlayan düzen, yüksek androjen düzeylerine bağlı olarak over steroid negatif geri bildirimlerine (özellikle progesterona) daha az yanıt vermiştir ve LH sekresyonunu artırmıştır ve LH-FSH oranını bozmuştur. Tekrar ifade etmek gerekirse, ovaryan kisspeptin değişiklikleri PKOS'un ovaryan fenotipine katkıda bulunabilir [72].

Özetle, son alışmalar, Kiss1/GPR-54 sisteminin HHG ekseninin fizyolojisinde ve patofizyolojisinde yer aldığını açıkça göstermiştir. Kisspeptinlerin, GnRH sekresyonunun çok güçlü bir uyarıcısı olduğu ve beyinde seks steroidlerinin negatif ve pozitif geri bildirimlerine aracılık ettiği bildirilmiştir [57]. Kisspeptin, ergenlik başlangıcı, ovaryan fonksiyonu, trofoblast invazyonu, fertilitte regülasyonu, doğum ve laktasyonun düzenlenmesinde rol oynamaktadır [57].



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 08.06.2017 tarihli ve 217671 sayılı onay alındıktan sonra Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde kurul kararından sonraki periyotta prospektif olarak gerçekleştirildi.

Anabilim Dalımız Üreme Endokrinolojisi ve Menopoz Polikliniği'nde ve Jinekoloji Polikliniği'nde çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilen ve katılmayı kabul eden hastalardan ilgili kayıtlı onamları alındı. Hastaların anamnezleri, fizik muayene özellikleri, VKİ (kilo)/(boy)<sup>2</sup> formülü ile hesaplanarak kg/m<sup>2</sup> olarak çalışmamız için oluşturulan ayrı bir form kullanılarak kayıt edildi.

#### 3.1. ÇALIŞMA GRUBU

Çalışmaya Alınma Ölçütleri: 18-45 yaş arasında üreme çağındaki kadınlarda Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak 18-45 yaş arası üreme çağındaki PKOS tanısı almamış menstruasyon siklusu düzenli, hiperandrogenizmi olmayan olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmadan Dışlanma Ölçütleri: 18 yaş altı ve 45 yaş üstü kişiler, Hiperprolaktinemisi olanlar, plasenta invazyonu ve kisspeptin ilişkili olabileceği için gebeler, seyrek adet görmeyi açıklayacak başka bir endokrinolojik hastalığı olan olgular, kisspeptinin metastaz ile ilişkisi kanıtlanmış olması nedeniyle adneksiyel kitlesi olanlar ve malignite tanılı hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hirsutizm, Ferriman-Gallwey skorlama sistemi ile değerlendirildi ve 8 puanın üstü kabul edildi [73]. Alopesi için erkek tipi (temporal ve vertex bölgelerinden) saç dökülme varlığı bakıldı. Akne ve sebore şikayetleri sorgulandı.

Tüm olgulara TV-USG ya da TA-USG yapıldı. Düzenli adet gören kadınlarda siklusun 3-5. günlerinde, oligo-anovulasyonlu kadınlarda rastgele veya gestagenle indüklenmiş çekilme kanamasının 3-5. gününde ultrasonun yapıldı, over volümü 0,5 X uzunluk X genişlik X kalınlık formülüyle hesaplandı, follikül sayısı overin hem uzunlamasına hem de ön-arka kesitlerinde değerlendirildi. Pkom için 2-9 mm çaplı 12'den fazla folikül olması veya over hacminin 10ml'den büyük olarak tespit edilmesi

kabul edildi. Artmış stromal volüm veya ekojenite gibi subjektif tariflere tanımda yer verilmedi. Tek bir overde görülmesi tanı için yeterli kabul edildi [3].

### **3.2. LABORATUVAR**

Seçilen olgulardan kan örnekleri sabah aç karnına 5 ml olacak şekilde alındı. Kan toplama işlemi tek kullanımlık, pirojenik olmayan ve endotoksin içermeyen jelli tüpler ile yapıldı. Jelli sarı kapaklı tüplere (5ml) rutin venöz kan alma yöntemi uygulandı. Örneklerin pıhtılaşması için oda sıcaklığında 10-20 dakika beklendi. Örnekler 3000 r.p.m de 20 dakika santrifüje edildi. Serum örnekleri ependorflara alınarak hemen -80°C’de dondurularak saklandı.

Çalışmanın ikinci aşamasında yukarıdaki protokole göre alınıp saklanan bu kan örneklerinden üretici firmanın önerileri doğrultusunda Kisspeptin düzeylerinin ölçümüne geçildi. Ölçümde kullanılan kit, Human Kisspeptin 1 (KISS1) ELISA Kit (Catalogue No. 201-12-4106) (SunRed Biotechnology Company) idi. Kisspeptin düzeyleri, pg/ml cinsinden hesaplandı.

Kisspeptin 1 analizi için insan serum örneklerini çalışmaya uygun kitler kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemiyle plak okuyucusunda (Thermo Scientific Multiskan FC, 2011-06, USA) yapıldı. Doku örneklerinde Kisspeptin 1 (KISS 1) belirlenerek, tüm sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Çalışma aşağıdaki basamaklara göre yapıldı;

Çalışmaya başlamadan önce örnekler ve kit oda ısısına getirildi. 5 adet standart; kitin içersinden çıkan 800 pg/ml lik stok standartın seri dilüsyonu ile elde edildi. Antikor ile kaplı mikropalak kuyucuklarına hazırlanan standartlardan 50 ‘ser µl eklendi. Ardından standartların üzerlerine 50 µl Streptavidin-HRP konuldu. Standartlar kuyucuklara pipetlendikten sonra sırasıyla serum örnekleri, her bir kuyucuğa 40 µl olacak şekilde pipetlendi. Serum örneklerinin üzerlerine sırasıyla 10 µl Streptavidin-HRP konuldu. Mikroplağın üzeri kapatılarak 37 C° de 60 dakika inkübasyona bırakıldı. Kit içerisinde bulunan 30X lik yıkama solusyonu hazırlandıktan sonra, ELISA plate yıkayıcıda 350 µl de 5 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara sırasıyla 50 ‘ser µl Chromogen Solution A ve Chromogen Solution B pipetlendi. 10 dakika 37 C° de ışık almayacak şekilde inkübasyona bırakıldı. Tüm kuyucuklara 50 µl Stop Solusyon eklendi.

Mikroplaka 10 dakika içerisinde 450 nm absorbandsa okundu. Kisspeptin için intra- ve inter-assay varyasyon katsayıları sırasıyla <math><10\%</math> ve <math><15\%</math> idi.

Vakaların bazal hormon değerlerini belirlemek için adetin 3., 4. veya 5. Günlerinde sabah aç karnına kan alındı ve FSH, LH, AMH, TSH, E2, total testosteron, açlık kan şekeri ve açlık insülin seviyeleri elektro lüminesans yöntemi ile belirlendi.

HOMA insülin direnç indeksi, açlık glukozu (mg/dl) X açlık insülini (mU/ml) / 405 formülü ile hesaplandı.

### **3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ**

Hesaplamalar hazır istatistiksel yazılım SPSS Statistics version 21.0 SPSS ile yapıldı. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n; %), sayısal değişkenler ortalama ( $\pm$ ) standart sapma (ort $\pm$ SD) olarak gösterildi. Normal dağılım kontrolü için Kolmogorov-Smirnov ve Skewnes-Kurtosis testleri kullanıldı. Gruplar içi ve gruplar arası bunlara bağlı olan işlemleri analiz etmek için istatistiksel yöntem olarak, normal dağılımlı parametrik değerler için Student-t testi, normal dağılım olmadığında nonparametrik değerler için Mann-Whitney U testi ve Spearman testi kullanıldı. Kategorik karşılaştırmalar için ise Chi-kare testi kullanıldı. P <math><0.05</math> istatistiksel olarak önemli kabul edildi.



## 4. BULGULAR

Çalışmaya 01/05/2017 ile 30/12/2017 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Üreme Endokrinolojisi ve Menopoz Polikliniği'ne ve Jinekoloji Polikliniği'ne başvuran 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 70 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 70 sağlıklı ve düzenli adet gören kadın çalışmaya alındı. Serum örnekleri -80°C'den çıkarıldıktan sonra çalışılmaya uygun olmayan materyaller çalışma dışı bırakıldı ve 67 PKOS, 67 kontrol olmak üzere toplam 134 olgu ile devam edildi. Ortalama yaş 27,54±6,51'dir. Yaş ortalaması PKOS grubunda 23,62±4,51, kontrol grubunda 32,46±5,82 olarak hesaplandı. Tüm olgularda VKİ ortalama 23,68±4,45 kg/m<sup>2</sup> olarak bulundu. PKOS grubunda VKİ ortalaması 24,46±5,21 iken, kontrol grubunda 22,9±3,39 idi. Vakaların %21,6'i (n=29) sigara kullanmaktadır. (Tablo-4 ve 5)

**Tablo 4.** Yaş ve VKİ Ortalamaları

		<b>ORT</b>	<b>MAKS</b>	<b>MİN</b>	<b>SD</b>
<b>YAŞ</b> <b>(Yıl)</b>	<b>GENEL</b>	<b>27,54</b>	<b>45</b>	<b>18</b>	<b>6,51</b>
	PKOS	23,62	39	18	4,51
	KONTROL	32,46	45	18	5,82
	p değeri	<0.001			
<b>VKİ</b> <b>(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>GENEL</b>	<b>23,68</b>	<b>40,8</b>	<b>17,2</b>	<b>4,45</b>
	PKOS	24,46	40,8	17,2	5,21
	KONTROL	22,90	38,3	17,9	3,39
	p değeri	0.149			

**Mann-Whitney U Testi, \*<0.05 anlamlı**

Gruplar arası yaş ortalamasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (p<0.001)

**Tablo 5.** Sigara Kullanım Oranları

		KULLANAN	KULLANMAYAN
<b>SİGARA</b>	<b>GENEL</b>	<b>%21,6 (n=29)</b>	<b>%78,4 (n=105)</b>
	PKOS	%13,4 (n=9)	%86,6 (n=58)
	KONTROL	%29,9 (n=20)	%70,1 (n=47)
	p değeri	0.021*	

**Ki-Kare testi, \*<0.05 anlamlı**

Çalışma grubunda hiperandrojenizm bulgu oranları Tablo-6'deki gibi saptandı. USG'de pcom, PKOS grubunda %92,5 oranla, kontrol grubunda %20,9 oranla tespit edildi. Hirsutizm, PKOS grubunun %61,2'sinde, kontrol grubunun %6'sında izlendi. Oligomenore şikâyeti, PKOS'lu olgularda %50,7 oranında mevcutken, kontrol grubundaki olguların %10,4'ünde mevcuttu. Akne, PKOSlu kadınlarda %50,7 oranla, kontrol grubundaki kadınlarda %11,9 oranla izlendi. Sebore yakınması, sübjektif bir değerlendirme olup, PKOS grubunda %53,7'sinde mevcutken, kontrol grubunda %13,4'ünde mevcuttu. Alopesi, PKOS'lu kadınların %58'inde, kontrol grubundaki kadınların %9'unda izlendi. Tüm bu durumlar, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PKOS grubunda daha fazla tespit edildi.

**Tablo 6.** Çalışma ve Kontrol Grubunda Klinik Karakteristikler

	PKOS	Kontrol	p değeri
USG'de pcom	%92,5 (n=62)	%20,9 (n=14)	<0.001*
Hirsutizm	%61,2 (n=41)	%6 (n=4)	<0.001*
Oligomenore	%50,7 (n=34)	%10,4 (n=7)	<0.001*
Akne	%50,7 (n=34)	%11,9 (n=8)	<0.001*
Sebore	%53,7 (n=36)	%13,4 (n=9)	<0.001*
Alopesi	%37,3 (n=25)	%9 (n=6)	<0.001*
İnfertilite	%58 (n=12/21)	%29 (n=12/41)	0.042*
İnfertilite 'bilinmiyor' (n= sayı)	n=46	n=26	

**Ki-Kare, \*<0.05 anlamlı**

İnfertilite konusunda çalışmaya katılan olguların bir kısmında henüz çocuk isteği yoktu, o yüzden bu grup hastaların infertilite durumu ‘bilinmiyor’ olarak belirtildi. ‘Bilinmiyor’ olgularının PKOS grubunda oranı %68 (n=46) iken, kontrol grubunda %38 (n=26) idi. Çalışma gruplarından ‘bilinmiyor’ olguları çıkartıldıktan sonra PKOS grubunda çocuk isteği olan 21 kişinin 12’si infertil, oranı ise %58’di. Kontrol grubunda çocuk isteği olan 41 kişinin 12’si infertil, oranı ise %29’du. (Tablo-6)

Menstruasyonun 3. gününde bakılan bazal hormon seviyeleri PKOS grubunda FSH:5,70 mIU/ml ( $\pm$ 2,46), LH:8,02 mIU/ml ( $\pm$ 3,91), DHEAS:338,01 mcg/dl ( $\pm$ 133,76), AMH:6,09 ng/ml ( $\pm$ 4,09) TSH: 2,23 mIU/L ( $\pm$ 0,92), E2:37,71 pg/mL ( $\pm$ 14,51), total testosteron:43,75 ng/ml ( $\pm$ 17,67) olarak saptandı (Tablo-7).

Kontrol grubunda FSH:6,86 mIU/ml ( $\pm$ 3,5), LH:6,77 mIU/ml ( $\pm$ 3,53), DHEASO4:247,19 mcg/dl ( $\pm$ 65,72), AMH:3,04 ng/ml ( $\pm$ 2,22) TSH:2,25 mIU/L ( $\pm$ 1,07), E2:48,61 pg/mL ( $\pm$ 34,81), total testosteron:30,01 ng/ml ( $\pm$ 13,11) olarak saptandı. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında p değerleri FSH, LH, DHEAS, AMH, TSH, E2 ve total testosteron için sırasıyla, 0.033, 0.017, <0.001, 0.943, 0.094, <0.001 idi. (Tablo-7)

**Tablo 7.** Çalışma ve Kontrol Grubu Hormonal Karakteristikler

	PKOS	KONTROL	p değeri
FSH, mIU/ml	5,70 ( $\pm$ 2,46)	6,86 ( $\pm$ 3,5)	0.033*
LH, mIU/ml	8,02 ( $\pm$ 3,91)	6,77 ( $\pm$ 3,53)	0.017*
DHEAS, mcg/dl	338,01 ( $\pm$ 133,76)	247,19 ( $\pm$ 65,72)	<0.001*
AMH, ng/ml	6,09 ( $\pm$ 4,09)	3,04 ( $\pm$ 2,22)	<0.001*
TSH, mIU/ml	2,23 ( $\pm$ 0,92)	2,25 ( $\pm$ 1,07)	0.943
E2, pg/mL	37,71 ( $\pm$ 14,51)	48,61 ( $\pm$ 34,81)	0.094
HOMA	2,49 ( $\pm$ 2,08)	1,35 ( $\pm$ 0,78)	<0.001*
LH/FSH ORANI	2,3 ( $\pm$ 1,44)	1,68 ( $\pm$ 1,27)	<0.001*
Total testosteron, ng/ml	43,75 ( $\pm$ 17,67)	30,01 ( $\pm$ 13,11)	<0.001*

**Mann-Whitney U testi, \*=p<0.05 anlamlı**

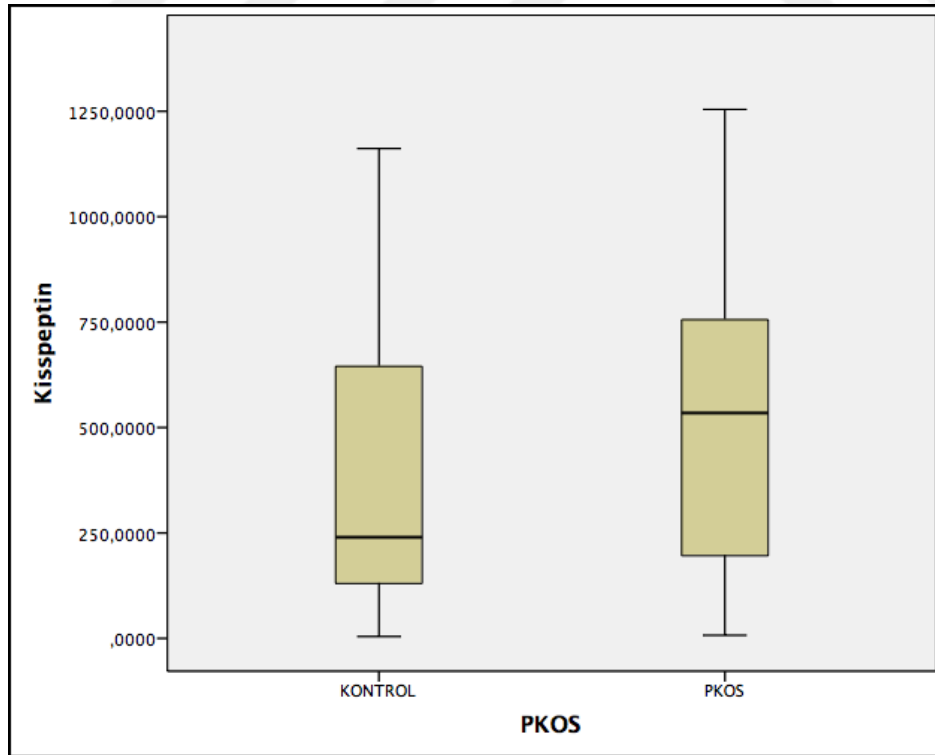
Kisspeptin ortalama değeri, PKOS grubunda 500,71 pg/ml ( $\pm 357,86$ ) iken, kontrol grubunda 385,71 pg/ml ( $\pm 337,32$ ) saptandı. Normal dağılım testi olarak Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldığında, kisspeptin tablosu normal dağılımlı olarak değerlendirilmediği için Mann-Whitney U testi ile hesaplandığında p değeri 0,064 olarak sınırda anlamlı bulundu. ( $p=0.10-0.05 \rightarrow$  sınırda anlamlı) (Tablo-8)

Ancak normal dağılım için Skewness-Kurtosis testleri[74] referans olarak gösterilirse kisspeptin tablosu normal dağılım olarak değerlendirilebilir ve Student T testi hesaplanabilir. Bu durumda p değeri 0.043 bulundu. (Tablo-8)

**Tablo 8.** PKOS-Kontrol Grubu Arasında Kisspeptin Değerleri ve Mann Whitney U Testine Göre p Değeri (Nonparametrik 2 Bağımsız rnekleme)

	PKOS	Kontrol	p değeri
Kisspeptin (pg/ml)	500 $\pm$ 71 maks 1254,51 min 7,35	385,71 $\pm$ 337,32 maks 1161,54 min 4,37	0.064 (Mann-Whitney) 0.043* (Student-T)

*\*<0.05 anlamlı*



**Şekil 7.** PKOS ve Kontrol Gruplarında Kisspeptin Değer Aralığı

Kisspeptinin, her bir PKOS semptom ve bulguları ile ayrı ayrı ve bazal hormon değerleri ile ilişkisi de değerlendirildi. (Tablo-9)

**Tablo 9.** Kisspeptin ve Diğer Faktörlerin İlişkileri

	Tüm Olgularda Kisspeptin İle Korelasyonu (p değeri)	PKOS Grubu Kisspeptin Değerleri İle Korelasyonu (p değeri)	Kontrol Grubu Kisspeptin Değerleri İle Korelasyonu (p değeri)
Yaş	<0.001* (r=-0.396)	0.018* (r=-0.288)	<0.001* (r=-0.435)
VKİ	0.241	0.913	0.022* (r=-0.286)
Hirsutizm	0.285	0.666	0.368
Oligomenore	0.381	0.452	0.268
USG’de PKO Morfolojisi	0.011*	0.460	0.102
İnfertilite	0.236	0.754	0.621
Akne	0.927	0.411	0.985
Alopesi	0.113	0.551	0.318
Sebore	0.888	0.274	0.720
Sigara	0.589	0.382	0.711
Batın op. hikayesi	0.015*		
Laboratuvar Bulguları			
FSH	0.002* (r=-0.266)	0.073	0.020* (r=-0.286)
LH	0.872	0.761	0.680
E2	0.054	0.786	0.098
AMH	<0.001* (r=0.341)	0.030* (r=0.267)	0.001* (r=0.395)
DHEAS	0.719	0.409	0.794
Total testosteron	0.329	0.384	0.585
HOMA	0.130	0.570	0.007* (r=-0.388)

**Mann-Whitney U testi ve Spearman Korelasyon Testi, \*<0.05 anlamlı**

Tüm olgular dahil edildiğinde kisspeptin, yaş (p<0.001) ve FSH (p=0.002) değerleri arasında anlamlı ters korelasyon saptandı. Diğer bir deyişle yaş ve FSH arttıkça, kisspeptin azalmaktaydı. Kisspeptin, AMH ile pozitif korelasyon gösterdi.

( $p < 0.001$ ) AMH değerleri arttıkça kisspeptin de artmaktaydı. AMH ile paralel olan USG'de pkom ile de pozitif anlamlı korelasyon gösterdi. ( $p = 0.011$ )

Sadece kontrol grubu ele alındığında kisspeptinin FSH olan ilişkisinde anlamlı ters korelasyon devam etmekteydi ( $p = 0.020$ ), ancak sadece PKOS grubunda, istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcut değildi. ( $p = 0.073$ ).

Hem PKOS hem kontrol grubu ayrı ayrı değerlendirildiğinde de AMH, kisspeptin ile pozitif yönde anlamlı korelasyon gösterdi. (PKOS grubu için  $p = 0.030$ , kontrol grubu için  $p = 0.001$ ) Her iki grupta da AMH ve kisspeptin doğru orantılı artmaktaydı.

Tüm olgular bir arada değerlendirildiğinde kisspeptin ile HOMA skoru anlamlı ilişki göstermezken, gruplar ayrı olarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda anlamlı ters korelasyon saptandı. ( $p = 0.007$ )

Beklenmedik bir şekilde olgular içerisinde geçirilmiş batın operasyonu hikayesi olan kişilerin ( $n = 21$ ) kisspeptin ilişkisi de istatistiksel anlamlı olarak bulundu. ( $p = 0.015$ )

Kisspeptin, materyallerin toplandığı gün ile yani siklusun fazı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki göstermemiştir. ( $p = 0.137$ ) (Tablo-10)

**Tablo 10.** Kisspeptin rneklerinin Alındığı Gün Olguların Siklus Fazı

FAZ	GENEL	PKOS	KONTROL
FOLİKÜLER	%67,9 (n=91)	%71,6 (n=48)	%64,2 (n=43)
SEKRETUAR	%32,1 (n=43)	%28,4 (n=19)	%35,8 (n=24)
Kisspeptin İle Korelasyonu (p değeri)	0.369	0.607	0.360

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana bulgusu olarak, PKOS'lu kadınlarla sağlıklı normal kadınların serum kisspeptin seviyelerini karşılaştırdığımızda, PKOS grubunda daha yüksek seviyelerde saptamamıza rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değerlendirmedik. Ancak anlamlılığın olmaması olgu sayımızın azlığından kaynaklandığı ileri sürülebilir. Çünkü bu durum, çalışma ve kontrol grubumuzun normal olmayan dağılımlarından kaynaklanmaktaydı. Bulguları uygun istatistiksel testler ile karşılaştırdığımızda PKOS'lu olguların kisspeptin yüksekliği anlamlı bulduk [74]. Panidis ve arkadaşları, PKOS ve sağlıklı kadın grupları arasında kisspeptin düzeylerinde anlamlı fark olmadığını ifade etmişlerdir [75]. Ancak PKOS grubunu normal kilolu ve fazla kilolu ya da obez olarak sınıflandırdıkları zaman kisspeptin düzeyinin normal kilolu PKOS'lu kadınlarda daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir [75]. Jeon ve arkadaşları, kisspeptin ile birlikte leptin ve Retinol Bağlayıcı Protein-4 (RBP-4) seviyelerini, PKOS grubunda daha yüksek saptamışlardır [76]. Emekçi ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada da PKOS ve kontrol grupları arasındaki kisspeptin seviyeleri kıyaslandığında anlamlı fark saptanmamıştır [77]. Albalawi ve arkadaşları PKOS ve kontrol grubu arasında kisspeptin seviyesini karşılaştırmışlar, PKOS grubunda daha yüksek izlenmesine rağmen anlamlı fark bulamamışlardır [78]. Bu çalışmada sayının daha az olması ve serum yerine plazma ile çalışılmış olması sonuçları etkilemiş olabilir. Yılmaz ve arkadaşları da PKOS ve sağlıklı kadınların kisspeptin seviyelerini karşılaştırmıştır [79]. Kisspeptin seviyeleri PKOS grubunda daha yüksek değerlendirilmiştir.

PKOS'lu kadınların farklı klinik fenotipik özellikleri ve laboratuvar parametreleri ile kisspeptin arasındaki ilişkiyi incelemek istedik. Bu incelemeden elde ettiğimiz sonuçların bize PKOS'lu kadınlarda niçin kisspeptin düzeylerinin daha yüksek saptandığını açıklayabileceğini düşündük.

İlk olarak yaşın önemli bir parametre olduğunu saptadık. Kisspeptin seviyelerinde ve yaş arasındaki ilişki her iki grup ayrı ayrı ve birlikte incelendiğinde, aralarında negatif korelasyon olduğunu ortaya koyduk. Diğer bir deyişle yaş artarken kisspeptinin serum seviyesi azalıyordu. Bu durum bize PKOS'lu kadınlarda kisspeptin seviyelerinin, PKOS'un kendisinden çok yaş ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Kisspeptinin yaş ile ilişkisi konusunda literatürde sınırlı veri bulunmaktadır. Bizim çalışmamızın sonucunu destekleyen bulguları Jayasena ve arkadaşları bildirmişlerdir[80]. Jayasena ve arkadaşları bu çalışmada çocukluk, puberte ve adölesan dönemlerinde kız ve erkeklerde kisspeptin seviyelerindeki değişime bakmışlardır. Burada çocukluk ve erken puberte döneminde kisspeptin yüksek seviyede saptanmıştır. Geç puberte ve adölesan dönemde düşük bulmuşlardır. Erişkin grupta ise diğer üç grupla karşılaştırıldığında daha düşük saptanmıştır. Muhtemelen daha ileri yaşlar incelendiğinde bizim çalışma olgularımızda olduğu gibi daha da düşük bulunacaktır. O halde kisspeptinin gençlikle ilgili olduğunu rahatlıkla ifade edebiliriz. Kanimura ve arkadaşları, yaptıkları fare deneylerinde hipotalamik kisspeptin salınımının yaş ile birlikte azaldığını göstermişlerdir[81]. Kai-Lun Hu ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneylerinde, foliküler gelişmeyi düzenleyen kisspeptinin fonksiyonel rolünün esas olarak ergenlikten sonra ortaya çıktığını ve bunun da overlerdeki kisspeptinin yaşa bağlı ifadesi ile tutarlı olduğunu göstermişlerdir[82].

Çalışmamızda gruplar arası yaş ortalamasında anlamlı farklılık saptadık. PKOS'un daha genç yaşlarda klinik bulgu vermesi nedeni ile PKOS grubunda yaş ortalaması daha düşük idi. Kontrol grubumuz normal dağılımlı bir grup olduğu için iki grup arasında yaş açısından anlamlı fark ortaya çıkmıştır [11]. Yılmaz ve arkadaşları, iki grubu yaş açısından karşılaştırıldığında PKOS grubu yaş ortalamasını daha genç saptamıştır [79]. Yaş ile kisspeptin arasındaki ilişkide ters korelasyon izlenmiştir ancak sonucu sınırda anlamlı çıkmıştır. Emekçi ve arkadaşları çalışmasında yaş ile korelasyon saptanmamasının sebebi normal dağılımlı bir çalışma grupları olmamasıdır. PKOS ve kontrol grubu aynı yaş aralığında çalışılmıştır. Emekçi grubunun çalışmasında kisspeptin düzeyinde, PKOS ve kontrol grubu arasında farklılık saptanmamasının sebebi, yaş açısından farklılık olmaması söylenebilir. Bu durum da yaş ve kisspeptin ilişkisini destekler bir bulgudur.

Diğer taraftan PKOS'lu kadınların VKİ'leri daha fazla olduğu bilinen bir gerçektir. Bizim çalışma ve kontrol grubumuzda böyle bir fark olmamasına rağmen, kisspeptin seviyesini VKİ ile sağlıklı normal kadınlarda ters yönde ilişkili olarak saptadık. VKİ artarken kisspeptin düzeyleri azalmakta idi. Ancak aynı ilişkiyi her iki grup birlikte tüm olgular değerlendirildiğinde ve sadece PKOS grubu incelendiğinde bulmadık. Buna benzer bir ilişkiyi HOMA indeksinde de saptadık. Kontrol grubunda



HOMA artarken kisspeptin azalmaktaydı ancak tüm olgulara ya da sadece PKOS grubuna bakıldığında korelasyon ilişkisi izlenmemekteydi. Panidis ve arkadaşları çalışmalarında kisspeptin seviyelerinin fazla kilolu PKOS ve fazla kilolu sağlıklı kadınlarda, normal kilolu PKOS'lardan daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Kolodziejcki ve arkadaşları kisspeptini, obez olan ve olmayanlar arasında karşılaştırmıştır [83]. Obez grupta kisspeptin seviyesi daha düşük saptanmıştır. Bu çalışmada da kisspeptin ile VKİ ve HOMA indeksi arasında negatif korelasyon izlenmiştir. Emekçi ve arkadaşlarının çalışmasında kisspeptin ile VKİ ve HOMA arasında korelasyon saptanmamıştır. Ancak bu değerlendirme sadece PKOS grubu olgularında yapılmıştır. Kontrol grubundaki durumu bilememekteyiz. Buradan yola çıkarak sağlıklı bir insanda sağlıklı işleyen bir HHG'de kisspeptin sentezinin metabolik olaylardan etkilendiğini söyleyebiliriz. Olumlu ya da olumsuz enerji dengesizliği durumunda, hipotalamik kisspeptin sinyal yolundaki bir dizi değişiklikler, insan olmayan primatlar ve insanlar dahil olmak üzere farklı memeli modellerinde ispatlanmıştır [84]. Kiss1 geninin hipotalamik ekspresyonu hem diyabetli sıçan modelinde hem de obez kemirgen modellerinde önemli ölçüde azalmıştır [85]. Hem konjenital leptin eksikliğinde hem de yüksek yağlı diyetle uyarılan obezite modellerinde Kiss1 genin ifadesi büyük ölçüde azalmıştır [85].

Kisspeptin, GnRH ile uyarılan LH salgılanması ile ilişkilendirildiği ve PKOS'lu kadınlar, sağlıklı ovulatuar kadınlara kıyasla daha yüksek LH seviyeleri gösterdikleri için, kisspeptin düzeylerinin de LH ile korelasyonu olabileceği düşünülmektedir. Çalışmamızda LH seviyesi PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ancak kisspeptin ile ilişkisine bakıldığında korelasyon saptanmadı. Panidis ve arkadaşları da LH seviyesini PKOS grubunda daha yüksek saptamalarında karşın kisspeptin ile korelasyon saptamamışlardır. Görkem ve arkadaşları ovaryan rezervini normal, artmış(PKOS), azalmış olarak sınıfladıkları ve kisspeptini karşılaştırdıkları çalışmada, PKOS grubunda kisspeptin ve LH arasında korelasyon saptamamışlardır [86]. Ancak LH ve kisspeptin arasında ilişki saptayan çalışmalar da olmuştur. Emekçi ve arkadaşları pozitif korelasyon, Yılmaz ve arkadaşları pozitif korelasyon, Albalawi ve arkadaşları da pozitif korelasyon saptamışlardır.

Yaptığımız incelemelerde kisspeptinin AMH ile pozitif korelasyon, FSH ile ters korelasyon gösterdiğini saptadık. Kisspeptin ve östradiol ile arasında anlamlı

korelasyon belirlenmedi. Latif ve arkadaşlarının, PKOS bulgu ve semptomları olmayan olgularda menstrüel siklus fazında kisspeptin değişikliği araştırdıkları çalışmada, kisspeptin ve estradiol arasında korelasyon izlenmemiştir. Ancak siklusun erken foliküler, preovulatar ve luteal fazlarında sırasıyla artış tespit etmişlerdir [87]. Bizim çalışmamızda ise fazları foliküler ve luteal olarak ikiye ayırıp incelediğimizde fark saptanmadı. Görkem ve arkadaşları da kisspeptin ve FSH arasında anlamlı ters korelasyon saptarken, AMH ile aradan pozitif yönde olmak üzere sınırda anlamlı saptamışlardır. Kai-Lun Hu ve arkadaşları yaptıkları hayvan deneyinde kisspeptin artışı ile overlerden AMH salgısının arttığını ve FSH-reseptörlerinin ifadesinin azaldığını tespit etmişlerdir. Emekçi ve arkadaşları FSH ve AMH ile kisspeptin arasında korelasyon izlememişlerdir. Albalawi ve arkadaşları, kisspeptin ve FSH arasında ilişki belirlememişlerdir.

Kisspeptin ve yaş ile olan saptadığımız ters korelasyon, yaş arttıkça AMH'ın azalmasını ve bizim saptadığımız kisspeptinin AMH ile pozitif ve FSH ile ters korelasyonunu da ele alırsak rastlantısal bir sonuç olarak değerlendirmemekteyiz. Ayrıca AMH ile paralellik gösteren USG'de polikistik morfolojisinde de istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon tespit ettik. Ek olarak kisspeptinin metabolik olaylardan etkilenmesinin bir kanıtı olarak kontrol grubunda VKİ ve HOMA ile ters korelasyon saptadık.

## 6. SONUÇ

Kisspeptin, reproduktif sistem başta olmak üzere birçok endokrin sistemde görev alıyor gibi görünmektedir. Bu çalışmanın ve diğer çalışmaların ışığında PKOS patofizyolojisinde yer alsa dahi, tek başına sorumlu olarak gösterilemeyecektir. Periferik kandan yapılan ölçümlerin her zaman MSS'deki işleyişi yansıtmadığını unutmamak gerek.

Kontrol grubunda VKİ ve HOMA gibi metabolik olaylar varlığında kisspeptin ters korelasyon ile etkilendiğine şahit olduk. Bu durum gelecekte obezite ve diyabet gibi metabolik durumların patogenezinde ve tedavisinde rol oynayabilir.

PKOS grubunda saptanan ortalama yükseklik, yaş ile birliktelik gösteren ters korelasyonun yansımaları olabilir. Kisspeptinin de AMH benzeri yaşla ters ilişki gösteren bir durumu olup olmadığını anlamak için daha geniş yaş spektrumlarında gerçekleştirilecek olan çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The Prevalence and Features of The Polycystic Ovary Syndrome In An Unselected Population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
2. Fr DD, Tarlatzis R. Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility and Sterility*. 2004;81(1).
3. Group Reaspcw. Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria and Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Human Reproduction*. 2004;19(1):41-7.
4. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome In A Community Sample Assessed Under Contrasting Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*. 2009;25(2):544-51.
5. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *Journal Of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014;31(2):213-20.
6. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841-55.
7. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 2012;97(1):28-38. e25.
8. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):671-83.

9. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;21(11):1440-7.
10. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):737-54.
11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. 2009;91(2):456-88.
12. Balen A, Conway G, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning P, West C, et al. Polycystic-Ovary-Syndrome-The Spectrum Of The Disorder In 1741 Patients. *Human Reproduction*. 1995;10(8):2107-11.
13. Harrison CL, Lombard CB, Moran LJ, Teede HJ. Exercise therapy in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Human Reproduction Update*. 2010;17(2):171-83.
14. Huber-Buchholz M-M, Carey D, Norman R. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(4):1470-4.
15. Crosignani PG, Colombo M, Vegetti W, Somigliana E, Gessati A, Ragni G. Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet. *Human Reproduction*. 2003;18(9):1928-32.
16. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine Reviews*. 2012;33(6):981-1030.
17. Robinson S, Chan SP, Spacey S, Anyaoku V, Johnston DG, Franks S. Postprandial thermogenesis is reduced in polycystic ovary syndrome and is associated with increased insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 1992;36(6):537-43.

18. Barth JH, Yasmin E, Balen AH. The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(6):811-5.
19. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecological Endocrinology*. 2005;20(4):200-8.
20. Gottschau M, Kjaer SK, Jensen A, Munk C, Mellekjaer L. Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(1):99-103.
21. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Human Reproduction*. 2002;17(11):2858-64.
22. Qin JZ, Pang LH, Li MJ, Fan XJ, Huang RD, Chen HY. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2013;11(1):56.
23. Ae J, Ranasinha S, Zoungas S, Hj T. Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014; 99(3):447-52
24. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS. Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(4):1357-63.
25. Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC, et al. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2017;107(3):796-802.
26. Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic–pituitary, ovarian and adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;37:80-97.
27. Seifer DB, Baker VL, Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertility and Sterility*. 2011;95(2):747-50.

28. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3332-40.
29. Sahmay S, Atakul N, Aydogan B, Aydın Y, Imamoglu M, Seyisoglu H. Elevated serum levels of anti-Müllerian hormone can be introduced as a new diagnostic marker for polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2013;92(12):1369-74.
30. Miller KK, Rosner W, Lee H, Hier J, Sessler G, Schoenfeld D, et al. Measurement of free testosterone in normal women and women with androgen deficiency: comparison of methods. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2):525-33.
31. Erdogan M, Karadeniz M, Berdeli A, Tamsel S, Yilmaz C. The relationship of the interleukin-6-174 G> C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *International Journal of Immunogenetics*. 2009;36(5):283-8.
32. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*. 2016;37(5):467-520.
33. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(1):1-17.
34. Marca A, Fritz LS. Kronik Anovulasyon ve Polikistik Over Sendromu. In: Günalp GS, editor. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. 8 ed2014. p. 495-531.
35. Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiological implications. *Fertility and Sterility*. 2013;100(1):12-22.
36. Fauser B, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian function: physiological concepts and clinical consequences. *Endocrine Reviews*. 1997.

37. Xita N, Tsatsoulis A. Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(5):1660-6.
38. Osuka S, Iwase A, Nakahara T, Kondo M, Saito A, Nakamura T, et al. Kisspeptin in the hypothalamus of 2 rat models of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology*. 2016;158(2):367-77.
39. Solorzano B, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2010;117(2):143-9.
40. Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2008;19(9):340-7.
41. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93(1):162-8.
42. Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction*. 2004;19(8):1697-704.
43. Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2003;80(1):143-5.
44. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):707-18.
45. Lee J-H, Miele ME, Hicks DJ, Phillips KK, Trent JM, Weissman BE, et al. KiSS-1, a novel human malignant melanoma metastasis-suppressor gene. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(23):1731-7.
46. Lee DK, Nguyen T, O'Neill GP, Cheng R, Liu Y, Howard AD, et al. Discovery of a receptor related to the galanin receptors. *FEBS Letters*. 1999;446(1):103-7.



47. West A, Vojta PJ, Welch DR, Weissman BE. Chromosome localization and genomic structure of the KiSS-1 metastasis suppressor gene (KISS1). *Genomics*. 1998;54(1):145-8.
48. KAFA İM, EYİGÖR Ö. Kisspeptinler ve Kisspeptin Nöronları: Üreme Sistemi Üzerine Etkileri ve Hipotalamik Yerleşimleri. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2011;37(1):53-60.
49. Dhillo W. Kisspeptin: a novel regulator of reproductive function. *Journal of Neuroendocrinology*. 2008;20(8):963-70.
50. Kotani M, Detheux M, Vandenberghe A, Communi D, Vanderwinden J-M, Le Poul E, et al. The metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes kisspeptins, the natural ligands of the orphan G protein-coupled receptor GPR54. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(37):34631-6.
51. Clements MK, McDonald TP, Wang R, Xie G, O'Dowd BF, George SR, et al. FMR1-related neuropeptides are agonists of the orphan G-protein-coupled receptor GPR54. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;284(5):1189-93.
52. Muir AI, Chamberlain L, Elshourbagy NA, Michalovich D, Moore DJ, Calamari A, et al. AXOR12, a novel human G protein-coupled receptor, activated by the peptide KiSS-1. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(31):28969-75.
53. Hori A, Honda S, Asada M, Ohtaki T, Oda K, Watanabe T, et al. Metastin suppresses the motility and growth of CHO cells transfected with its receptor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2001;286(5):958-63.
54. d'Anglemont de Tassigny X, Colledge WH. The role of kisspeptin signaling in reproduction. *Physiology*. 2010;25(4):207-17.
55. León S, Barroso A, Vázquez MJ, García-Galiano D, Manfredi-Lozano M, Ruiz-Pino F, et al. Direct actions of kisspeptins on GnRH neurons permit attainment of fertility but are insufficient to fully preserve gonadotropic axis activity. *Scientific Reports*. 2016;6:19206.

56. Maguire CA, Song YB, Wu M, León S, Carroll RS, Alreja M, et al. Tac1 signaling is required for sexual maturation and responsiveness of GnRH neurons to Kisspeptin in the male mouse. *Endocrinology*. 2017;158(7):2319-29.
57. Nejad SZ, Tehrani FR, Zadeh-Vakili A. The role of kisspeptin in female reproduction. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;15(3).
58. de Roux N, Genin E, Carel J-C, Matsuda F, Chaussain J-L, Milgrom E. Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1-derived peptide receptor GPR54. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2003;100(19):10972-6.
59. Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno Jr JS, Shagoury JK, et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2004;59(5):351-3.
60. Lanfranco F, Gromoll J, von Eckardstein S, Herding EM, Nieschlag E, Simoni M. Role of sequence variations of the GnRH receptor and G protein-coupled receptor 54 gene in male idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(6):845-52.
61. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews*. 2012;92(3):1235-316.
62. Reynolds RM, Logie JJ, Roseweir AK, McKnight AJ, Millar RP. A role for kisspeptins in pregnancy: facts and speculations. *Reproduction*. 2009;138(1):1-7.
63. Grattan D. The hypothalamo-prolactin axis. *Journal of Endocrinology*. 2015;JOE-15-0213.
64. Terao Y, Kumano S, Takatsu Y, Hattori M, Nishimura A, Ohtaki T, et al. Expression of KiSS-1, a metastasis suppressor gene, in trophoblast giant cells of the rat placenta. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Gene Structure and Expression*. 2004;1678(2-3):102-10.
65. Roman AC, Pinto FM, Dorta I, Almeida TA, Hernández M, Illanes M, et al. Analysis of the expression of neurokinin B, kisspeptin, and their cognate

- receptors NK3R and KISS1R in the human female genital tract. *Fertility and Sterility*. 2012;97(5):1213-9.
66. Vimalesvaran S, Narayanaswamy S, Yang L, Prague J, Buckley A, Miras A, et al. Using kisspeptin to assess GnRH function in an unusual case of primary amenorrhoea. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*. 2017;2017.
  67. Dhillon WS, Chaudhri OB, Patterson M, Thompson EL, Murphy KG, Badman MK, et al. Kisspeptin-54 stimulates the hypothalamic-pituitary gonadal axis in human males. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(12):6609-15.
  68. Dhillon WS, Chaudhri OB, Thompson EL, Murphy KG, Patterson M, Ramachandran R, et al. Kisspeptin-54 stimulates gonadotropin release most potently during the preovulatory phase of the menstrual cycle in women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(10):3958-66.
  69. Herbison AE. Estrogen positive feedback to gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neurons in the rodent: the case for the rostral periventricular area of the third ventricle (RP3V). *Brain Research Reviews*. 2008;57(2):277-87.
  70. Franceschini I, Lomet D, Cateau M, Delsol G, Tillet Y, Caraty A. Kisspeptin immunoreactive cells of the ovine preoptic area and arcuate nucleus co-express estrogen receptor alpha. *Neuroscience Letters*. 2006;401(3):225-30.
  71. Gottsch M, Clifton D, Steiner R. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2006;254:91-6.
  72. Nakamura S, Uenoyama Y, Ikegami K, Dai M, Watanabe Y, Takahashi C, et al. Neonatal Kisspeptin is Steroid-Independently Required for Defeminisation and Peripubertal Kisspeptin-Induced Testosterone is Required for Masculinisation of the Brain: A Behavioural Study Using Kiss1 Knockout Rats. *Journal of Neuroendocrinology*. 2016;28(10).
  73. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1981;140(7):815-30.

74. Tabachnick BG, Fidell LS. Using multivariate statistics: Allyn & Bacon/Pearson Education; 2007.
75. Panidis D, Rouso D, Koliakos G, Kourtis A, Katsikis I, Farmakiotis D, et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2006;85(6):1778-83.
76. Jeon YE, Lee KE, Jung JA, Yim SY, Kim H, Seo SK, et al. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2013;75(4):268-74.
77. Emekci Ozay O, Ozay AC, Acar B, Cagliyan E, Seçil M, Küme T. Role of kisspeptin in polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. 2016;32(9):718-22.
78. Albalawi FS, Daghestani MH, Daghestani MH, Eldali A, Warsy AS. rs4889 polymorphism in KISS1 gene, its effect on polycystic ovary syndrome development and anthropometric and hormonal parameters in Saudi women. *Journal of Biomedical Science*. 2018;25(1):50.
79. Yilmaz S, Kerimoglu OS, Pekin A, Incesu F, Dogan N, Celik C, et al. Metastin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;180:56-60.
80. Jayasena CN, Nijher GM, Narayanaswamy S, Silva AD, Abbara A, Ghatei MA, et al. Age-dependent elevations in plasma kisspeptin are observed in boys and girls when compared with adults. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2014;51(1):89-96.
81. Kunimura Y, Iwata K, Ishigami A, Ozawa H. Age-related alterations in hypothalamic kisspeptin, neurokinin B, and dynorphin neurons and in pulsatile LH release in female and male rats. *Neurobiology of Aging*. 2017;50:30-8.
82. Hu K-L, Zhao H, Chang H-M, Yu Y, Qiao J. Kisspeptin/kisspeptin receptor system in the ovary. *Frontiers In Endocrinology*. 2018;8:365.

83. Kołodziejcki P, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, Sassek M, Szczepankiewicz D, Kaczmarek P, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiological Research*. 2018;67(1):45-56.
84. Luque RM, Kineman RD, Tena-Sempere M. Regulation of hypothalamic expression of KiSS-1 and GPR54 genes by metabolic factors: analyses using mouse models and a cell line. *Endocrinology*. 2007;148(10):4601-11.
85. Wahab F, Atika B, Ullah F, Shahab M, Behr R. Metabolic Impact on the Hypothalamic Kisspeptin-Kiss1r Signaling Pathway. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9:123.
86. Gorkem U, Togrul C, Arslan E, Sargin Oruc A, Buyukkayaci Duman N. Is there a role for kisspeptin in pathogenesis of polycystic ovary syndrome? *Gynecological Endocrinology*. 2018;34(2):157-60.
87. Latif R, Rafique N. Serum kisspeptin levels across different phases of the menstrual cycle and their correlation with serum oestradiol. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2015;73:175-8.