

# POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KANDA İRİSİN SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## EVALUATION OF IRISIN LEVELS IN BLOOD IN PATIENS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Hülya TOKLUCU<sup>1,2</sup>, Paşa ULUĞ<sup>1</sup>, Ümit ARSLAN NAYKI<sup>1,2</sup>, Nesrin YILMAZ<sup>3</sup>

1. Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD Erzincan/TÜRKİYE
2. İstanbul Medipol Koşuyolu Hastanesi, İstanbul/TÜRKİYE
3. Erzincan Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Erzincan/TÜRKİYE

ORCID: 0000-0002-8818-5315, 0000-0001-9870-0109, 0000-0001-5538-2489, 0000-0002-4632-9464

E-posta: drumit75@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received	Kabul Tarihi/Accepted	Yayın Tarihi/Published
18.01.2023	12.04.2023	30.04.2023
Bu makaleye atıfta bulunmak için / to cite this article:		
Toklucu H, Ulug P, Nayki UA, Yılmaz N. Polikistik over sendromlu hastalarda kanda irisin seviyelerinin değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Tıp Bilimleri Dergisi. 2023; 2(1): 22-30		

### Özet

**Amaç:** Son yıllarda polikistik over sendromu (PKOS) etiyopatogenezinde insülin direncinin rolü ortaya konmuş ve obezite, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları, obstrüktif uyku apnesi, endometrium kanseri ve mood bozuklukları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisi gösterilmiştir. İrisin ise yeni tanımlanmış bir miyokin olup, insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmanın amacı PKOS tanılı hastalarda serum irisin seviyelerini araştırmak ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Aynı zamanda PKOS'lu hastalardaki klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreler araştırılmış ve değerler ve kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. **Gereç ve Yöntem:** Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan 64 hasta ve 60 kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastalara pelvik ultrasonografi yapıldı. Kilo, boy, tansiyon ölçüldü. HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol, açlık insülin, LH, FSH, estradiol, total testesteron, serbest testesteron, TSH, prolaktin, açlık glukoz, açlık insülin, DHEAS, AMH, ALT, AST, HbA1c ve irisin düzeylerine bakıldı. Vücut kitle indeksleri ve HOMA-IR değerleri hesaplandı. Her iki grupta elde edilen değerler uygun istatistiksel testler kullanılarak karşılaştırıldı. **Bulgular:**PKOS'lu hastalar ve kontrol grubu klinik özellikler ve biyokimyasal parametreler açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında yaş, boy, HDL, trigliserit, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, ALT, AST, HOMA-IR indeks arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Kilo, vücut kitle indeksi, tansiyon, LDL, total kolesterol, total testesteron, serbest testesteron, açlık glukoz, açlık insülin DHEAS, HbA1c değerleri açısından PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek izlendi (p<0,05). İrisin düzeyleri PKOS grubundaki hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha düşük izlendi (p<0,05).**Sonuç:** PKOS hasta grubunda irisin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur.Bu sonuç PKOS tanılı hastalarda yeni tedavi protokollerinin geliştirilmesi açısından önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu ,irisin , insülin direnci

### Abstract

**Objective:** Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) show high levels of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia compared to unaffected women. It has recently been shown that insulin resistance plays a role in the ethiopathogenesis of PCOS and it has also been shown that it is related with long term health risks such as obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia, and ischemic heart disease, obstructive sleep apnea syndrome, endometrium cancer and mood disorders. Irisin, a newly identified myokine, has been shown to be associated with insulin resistance and metabolic syndrome. The purpose of this study was to determine serum levels of irisin in patients with PCOS and to compare the results with the healthy control groups. Also, we investigated clinical, biochemical and hormonal parameters in patients with PCOS and compared the results with the control group. **Material and Methods:** 64 patients with PCOS diagnosed according to Rotterdam 2003 criteria and 60 healthy controls who admitted to Erzincan Binali Yıldırım University Obstetrics and Gynecology out-patient clinics were enrolled. Pelvic ultrasounds were performed during a gynecological examination. Height, weight, blood pressure were measured. Fasting glucose, fasting insulin, total cholesterol, LDL, HDL, trigliserid, total testosterone, FSH, LH, estradiol, free testesteron, TSH, prolactin, DHEAS, ALT, AST, HbA1c and irisin levels were measured. Body mass index and HOMA-IR values were calculated. The results from the both groups were compared by using the suitable statistical tests. **Results:** When the patients with PCOS and control group were compared in terms of clinical features and biochemical parameters, there was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, height, HDL, TG, fasting insulin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolactin, ALT, AST, HOMA-IR index. There was statistically significant difference between two groups in term of weight, body mass index, blood pressure, LDL, total cholesterol, total

testesteron, free testesteron, fasting glucose, fasting insulin. DHEAS, HbA1c (p<0,05). The irisin levels in the PCOS group were statistically lower than the control group. **Conclusion:** In our research the irisin levels were significantly lower in patients with PCOS than the control group. This is important for developing new treatment strategies in patients with PCOS.

**Key words:** Polycystic over syndrome, irisin, insulin resistance

## 1. GİRİŞ

PKOS, oligo-ovulasyon veya anovulasyon, androjen fazlalığı bulguları ve çok sayıda küçük ovaryen kistlerle karakterize, sık görülen heterojen bir endokrinopatidir (1). Sıklığı Rotterdam kriterlerine göre %15 oranındadır (2). PKOS tanımlaması yıllar içinde değişime uğramış olup,2003 yılında Rotterdam'da, ASRM/ESHRE (The American Society for Reproductive Medicine / European Society of Human Reproduction and Embryology) tarafından PKOS tanımı yeniden düzenlenmiş ve genişletilmiştir. PKOS'un primer olarak overin disfonksiyonu olduğu, cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler gibi androjen fazlalığına sebep olan diğer hastalıkların, hiperprolaktineminin ve tiroid disfonksiyonunun dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olduğu tanımlanmıştır. Bu kriterler; 1) Oligoovulasyon ve/veya anovulasyon 2) Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal işaretleri 3) Ultrasonografide overde polikistik over (en az bir overde periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) olması olarak belirtilmektedir (3, 4)

PKOS olan kadınlar, etkilenmemiş kadınlara kıyasla yüksek derecelerde insulin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi gösterirler. Son yıllarda etiyopatogenezinde insulin direncinin rolü ortaya konmuş ve obezite, tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları, obstruktif uyku apnesi, endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık sorunlarıyla ilişkisi gösterilmiştir (5-13) Ancak, PKOS'un klinik olarak heterojen olması tanı koymada karmaşaya neden olabilmekte; bu durum da hastalığın yönetimi ve uzun dönemde yol açtığı sağlık problemlerinin takibini zorlaştırmaktadır. Diğer yandan, erken tanı koyulması ile hastalığın geç dönemde sebep olduğu infertilite, disfonksiyonel uterin kanama, metabolik sendrom, Tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklara müdahale edilebilmektedir (14-18).

İrisin, beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüşümünü uyararak artan enerji harcamasına neden olan bir miyokindir. İrisinin vücuttaki adipoz dokunun enerji dengesi ve homeostazının düzenlenmesinde önemli rolü vardır (19) İrisinin farklı hedeflenen dokular veya organlardaki etkisi, metabolik hastalıkların düzenlenmesi için fizyolojik işlevlerini ortaya çıkarmıştır. Sayısız çalışma irisinin, tip 2 diabetes mellitus ve insülin direnci ile mücadele etmek için potansiyel yeni hedef olarak büyük ilgi gören metabolik hastalıklar ile ilişkisine odaklanmaktadır.

İrisinin, kalp ve iskelet kasındaki insülin reseptör duyarlılığını arttırarak, hepatik glikoz ve lipit metabolizmasını iyileştirerek, pankreatik  $\beta$  hücre fonksiyonlarını geliştirerek ve beyaz adipoz dokusunu kahverengi adipoz dokuya dönüştürerek, insülin direncini ve tip 2 diyabeti geliştirdiği bulunmuştur. Birçok güncel çalışma, irisinin, kalpte ve iskelet kasında insülin reseptörü sensitizasyonunu arttırarak tip 2 diabetes ve insülin direncini geliştirdiğini, hepatik glukoz ve lipid metabolizmasını ve pankreatik beta hücre fonksiyonlarını iyileştirdiğini ve beyaz adipoz dokunun kahverengi adipoz dokuya dönüştürdüğünü ortaya çıkarmıştır (19-23).

Bu bağlamda, biz de çalışmamızda PKOS'lu olan ve olmayan hastalarda serum irisin düzeylerini ölçerek diğer hormonal ve metabolik parametrelerle ilişkisini ve serum irisin düzeylerinin PKOS'un uzun dönem risklerini öngörmedeki rolünü belirlemeyi amaçladık.

## 2. MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniğine başvuran 18-28 yaş arası, Rotterdam2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan, ek medikal özelliği olmayan 64 hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubu alındı. Her iki grupta da sistemik herhangi bir hastalığı olan, düzenli egzersiz yapan ve sedanter yaşam tarzına sahip olmayan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilerek, yazılı onamı alındı. Çalışmamız Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan (sayı no:33216249-604.01.02-E.19749) onay alınarak ve Helsinki Deklerasyonuna uygun olarak planlandı. Her iki grup klinik, hormonal, metabolik değerler ve irisin düzeyi açısından karşılaştırıldı.

Polikistik over sendromlu hastaların tanıları, menstrual düzensizlik (amenore, oligomenore) öyküsüne ek olarak hirsutizm veya diğer şikayetlerinin bulunup bulunmadığı, jinekolojik ultrason bulguları değerlendirilerek Rotterdam 2003 kriterleri göz önüne alınarak doğrulandı. Obstetrik, medikal, cerrahi, menstrual özgeçmiş bilgileri alındı. Çalışmaya katılan bütün kadınların sistolik ve diyastolik tansiyon, boy, kilo ölçümleri poliklinikte ölçüldü. Hastaların kiloları ince kıyafetle ve ayakkabısız, 12 saatlik açlık sonrasında standart klinik baskülü ile kilogram cinsinden ölçüldü. Stadiyometre ile boyları metre cinsinden ayaktan ölçülerek kaydedildi. Ağırılık/ boy<sup>2</sup> (kg/m<sup>2</sup>) formülü ile her hastanın vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Tansiyon ölçümü Erka manuel tansiyon aleti ile hasta dinlenmiş halde oturur

pozisyonda sağ koluna uygun şekilde manşon yerleştirilip brakial arterden yapıldı. Transabdominal ultrason Mindray diagnostic ultrasound system model DC-T6 ile aynı kişi tarafından overlerin durumu değerlendirildi. PKOS ve kontrol grubunda menstrasyonun 3. gününde HDL, trigliserit, açlık insülin, FSH, LH, estradiol, TSH, prolaktin, ALT, AST, LDL, total kolesterol, total testesteron, serbest testesteron, Açlık glukozu, açlık insülini DHEAS, HbA1c ve irisin düzeylerine bakıldı. Hormonal değerler Siemens Advia Centaur XPT immunoassay system (Siemens İmmulite 2000 XPI); biyokimyasal parametreler Olympus AU 2700 Plus Beckman Coulter cihazında çalışıldı. İrisin ise İrisin Cell Biolabs, Inc. Elisa kiti ile Biotek Gen 5 marka Epoch mikropate spektrometre ve Biotek 50 TS mikropate Washer ile çalışıldı. İrisin değerleri ng/mL olarak belirtildi. Polikistik over sendromlu grupta ve polikistik over sendromu olmayan grupta insülin direnci hastadan 12 saatlik açlık sonrası alınan kanda açlık kan şekeri ve açlık insülin düzeyi bakılarak hesaplanan HOMA-IR =  $[\text{Açlık glukozu nmol/L} \times \text{açlık insülin } \mu\text{U/mL} / 22.5]$  formülü ile hesaplandı. Çalışmadaki bulguların analizinde SPSS 20 (IBM

Corp. 2011) kullanıldı. Veriler ortalama  $\pm$ , standart sapma, olarak belirtildi. Niceliksel verilerin analizinde; bağımsız örneklem t-testi ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Kesikli ve sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum değer, maksimum değer ve yüzdelik) verilmiştir. Ayrıca, parametrik testlerin ön koşullarından biri olan varyansların homojenliği Levene'nin testi ile kontrol edildi. Normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile test edildi. İki grup arasındaki farklılıkları karşılaştırmak için parametrik test önkoşulları yerine getirildiğinde Student t testi kullanıldı ve bu önkoşullar yerine getirilmediğinde Mann Whitney-U testi kullanıldı. Ayrıca yaş değişkenleri kovaryans olarak (hariç tutuldu) belirlendi ve gruplar kovaryans analizi ile karşılaştırıldı. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Pearson Korelasyon Katsayısı ve parametrik test önkoşulları karşılanmadığında Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirildi. Çalışmada bağımsız değişkenler ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkinin modelini ortaya çıkarmak için Lineer Regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  ve  $p < 0.01$  olarak alındı.

**Tablo 1.** Çalışma popülasyonunun demografik özellikleri

	Kontrol n=60	PKOSn=64	p değeri
<b>YAŞ(yıl)</b>	23,02 $\pm$ 2,81	23 $\pm$ 3,04	0,630
<b>BOY(cm)</b>	162,27 $\pm$ 5,12	163,78 $\pm$ 5,82	0,125
<b>KİLO (kg)</b>	58,17 $\pm$ 8,99	70,09 $\pm$ 17,97	0,001**
<b>VKİ</b>	22,09 $\pm$ 3,32	26,11 $\pm$ 6,45	0,001**
<b>TANSİYON SİSTOLİK (mmHg)</b>	108,67 $\pm$ 14,08	113,59 $\pm$ 15,97	0,002**
<b>TANSİYON DİYASTOLİK (mmHg)</b>	67,5 $\pm$ 8,36	70,94 $\pm$ 9,88	0,040*

\*\*p<0,0 \*p<0.05 İstatistiksel anlamlılık

### 3. BULGULAR

Çalışmaya alınan kontrol ve PKOS grubundaki hastaların ortalama yaşları 23, boyları her iki grupta da 162-163 cm olup birbirine yakın izlendi. Kiloları karşılaştırıldığında PKOS grubundaki hastaların ortalama ağırlığının 70 kg olup kontrol grubuna (ortalama 58 kg) göre daha fazla olduğu tespit edildi. VKİ beklendiği gibi anlamlı bulunmuş olup PKOS'ta yüksek saptandı. Bu yaş grubundaki sistolik ve diyastolik tansiyon PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı yüksek bulundu (Tablo 1).

Kan kolesterol düzeyleri karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDLnin PKOS grubunda anlamlı

yüksek bulunduğu görülmüş olup, HDL ve trigliserit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı.

Total testosteron, serbest testosteron, DHEAS PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunmuş olup LH, FSH, prolaktin, TSH ve estradiol seviyelerinde anlamlı fark saptanmadı. Diğer yandan, açlık glukoz, HbA1c PKOS hastalarında anlamlı yüksek saptanırken, açlık insülin değerlerinde anlamlı fark bulunmadı.

Her iki grup karaciğer fonksiyon testler, HOMA-IR indeksi açısından karşılaştırıldığında aradaki fark her anlamlı değildi Diğer yandan, irisin değeri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu (Tablo 2).

PKOS ve kontrol grubu irisin düzeyleri açısından

karşılaştırıldığında; irisin, PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak düşük tespit edildi ( $p<0.05$ ) (Şekil 1).

Diğer yandan, irisinin PKOS grubunda kilo ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, irisindeki bir birim artış HOMA-IR indeksinde -25.037 birim düşüşe

sebebe olup, irisin ve HOMA-IR arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine, irisindeki bir birim artış HbA1c de 9.821 birim artışa sebep olmuş ve PKOS grubunda bu iki parametre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir (Tablo 3).

**Tablo 2.** Çalışma popülasyonunun ölçülen laboratuvar değerleri

	Kontrol (n=60)	PKOS (n=64)	P değeri
HDL(mgr/dl)	55,2±10,41	55,05±15,14	0,887
LDL(mgr/dl)	88,47±23,55	97,4±32,53	0,001**
TG(mgr/dl)	90,92±37,95	106,43±67,61	0,08
TOTAL KOLESTEROL(mgr/dl)	161,47±27,42	173,42±41,44	0,001**
LH(mIU/ml)	7,91±8,53	9,9±12,8	0,336
FSH(mIU/ml)	5,44±1,82	6,53±6,53	0,187
ESTRADIÖL(mIU/ml)	84,36±63,12	99,04±116,15	0,057
TOTAL TESTESTERON(mIU/ml)	45,5±17,56	57,99±19,3	0,001**
SERBEST TESTESTERON(mIU/ml)	1,6±0,9	2,09±1,65	0,001**
TSH(mIU/ml)	1,76±0,92	1,77±0,96	0,887
PROLAKTİN(mIU/ml)	11,39±5,22	13,15±8,81	0,241
DHEAS (ng/ml)	219,62±99,46	269,34±139,1	0,001**
ALT(IU/L)	15,63±10,83	17,58±9,58	0,114
AST (IU/L)	21,02±5,15	20,92±5,38	0,884
Açlık glukozu( mgr(dl)	86,9±8,5	90,36±10,41	0,001
Açlık insulin	19,82±24	25,38±32,34	0,114
HOMA-IR	4,3±5,78	5,99±8,41	0,147
İRİSİN (ng/ml)	134,85±147,36	87,9±99,13	0,001**
HbA1c(%)	5,23±0,35	5,44±0,43	0,001**

\*\* $p<0,01$  ve \* $p<0,05$  İstatistiksel anlamlılık

**Tablo 3:** PKOS hastalarında irisin düzeyi ve klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişki

	Irisin Tek Değişkenli Korelasyonlar		Irisin Çoklu Değişkenli Regresyon Analizi	
	R	p	β	P
YAŞ(yıl)	-0,284	0,023	-7,605	0,121
BOY(cm)	0,116	0,362	-6,670	0,570
KİLO(kg)	0,262	0,037*	7,189	0,617
BMI	0,236	0,049*	-16,856	0,664
TANSİYON SİSTOLİK(mmHg)	0,114	0,371	-1,211	0,349
TANSİYON DİYASTOLİK(mmHg)	0,159	0,208	1,119	0,542
HDL(mgr/dl)	-0,069	0,589	0,787	0,670
LDL(mgr/dl)	-0,058	0,651	-0,313	0,857
TG(mgr/dl)	-0,025	0,843	0,169	0,708
TOTAL KOLESTEROL(mgr/dl)	-0,070	0,583	0,372	0,818
LH(mIU/ml)	-0,104	0,413	-1,296	0,317
FSH(mIU/ml)	-0,088	0,487	-0,253	0,929
ESTRADIÖL	-0,200	0,112	-0,214	0,148
TOTAL TESTESTERON(mIU/ml)	-0,042	0,741	-1,084	0,134
SERBEST TESTESTERON(mIU/ml)	-0,011	0,933	5,377	0,605
TSH(mIU/ml)	-0,142	0,262	-12,755	0,374
PROLAKTİN(mIU/ml)	-0,041	0,262	0,009	0,996
DHEAS (ng/ml)	0,233	0,064	0,028	0,797
ALT(IU/L)	0,037	0,775	1,399	0,442
AST(IU/L)	0,068	0,591	0,051	0,987
Açlık glukoz(mgr/dl)	-0,133	0,295	0,009	0,996
Açlık insülin	-0,087	0,493	6,115	0,384
HOMA-IR	-0,088	0,490	-25,037	0,035*
HbA1c(%)	0,050	0,696	9,821	0,004**

\*p&lt;0.05 istatistiksel anlamlılık

#### 4. TARTIŞMA

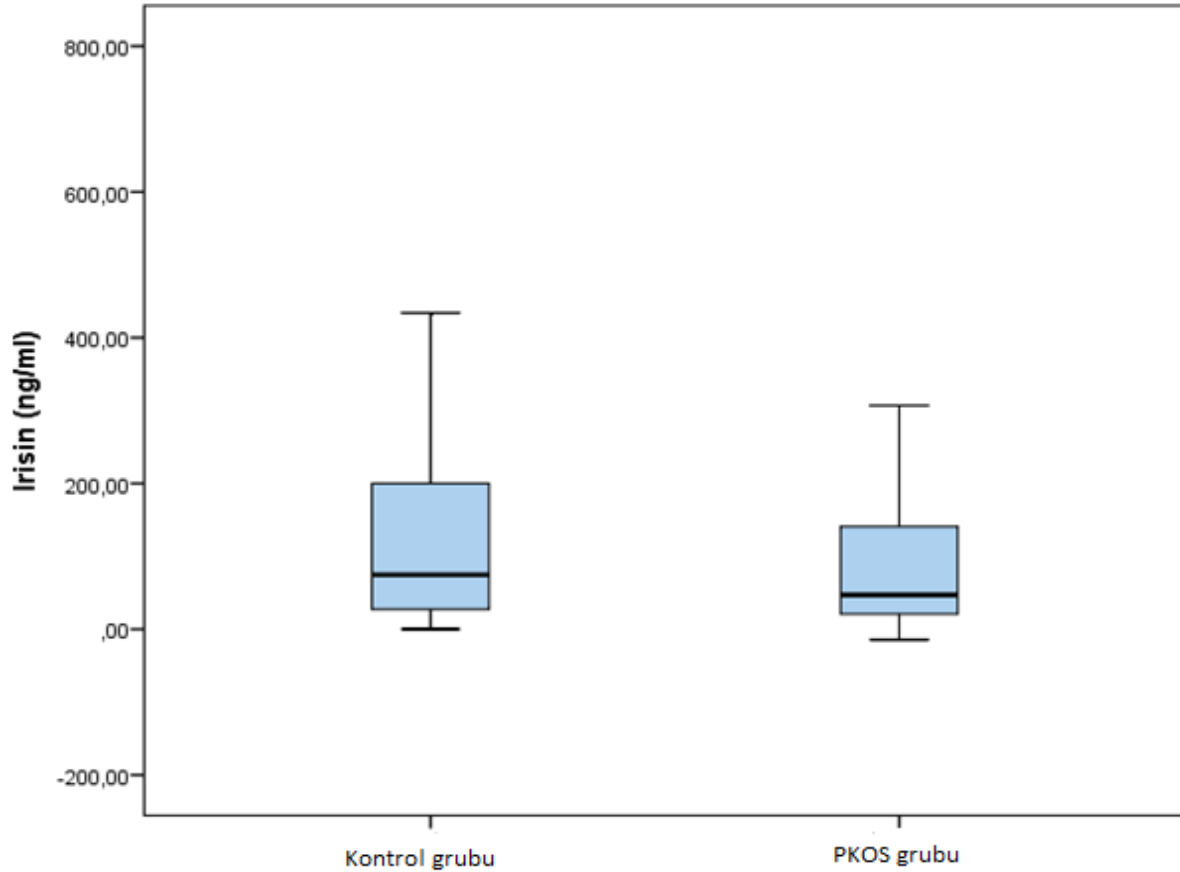
Bu çalışmanın amacı PKOS tanılı hastalarda serum irisin seviyelerini araştırmak ve sonuçları kontrol grubu ile karşılaştırmaktır. Bu bağlamda, PKOS hasta grubunda irisin düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

Polikistik over sendromu metabolik, endokrinolojik, psikiyatrik ve kardiyovasküler etkileri ile kompleks bir hastalıktır. Etkileri hastaların hayatı boyunca sürebilmekte ve yaşam kalitesini düşürebilmektedir. Bu nedenle daha etkili tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi, hastanın yaşamını olumsuz etkileyebilecek diyabet, kanser

ve kardiyovasküler hastalıklardan korunması için önemlidir.

Diğer yandan, irisin beyaz adipoz dokuyu kahverengi adipoz dokuya çevirerek enerji harcanmasına neden olan ve düzenli egzersiz yapıldığında bireyleri metabolik hastalıklardan koruduğu düşünülen termojenik bir proteindir (24, 25). Bu yüzden, polikistik over sendromunun uzun dönem kardiyovasküler riskleri açısından özellikle de metabolik sendromu olan PKOS'lu hastalarda irisin düzeylerinin değerlendirilmesi morbidite ve mortalite riski yüksek olan kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve öngörülebilmesi açısından büyük önem taşımaktadır.

Şekil 1: PKOS ve kontrol grubundaki irisin seviyeleri



Xue Cai ve arkadaşları, irisinle ilgili 8 çalışmayı içeren derlemelerinde, dolaşımdaki irisinin PKOS hastalarında genel sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğunu, ancak VKİ eşleştirilmiş veya yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek olmadığını bildirmişlerdir. Dolaşımdaki irisinin VKİ yüksek olan PKOS hastalarında daha düşük olduğu görülmüştür. Bu meta-analiz dolaşımdaki irisinin, PKOS hastaları arasında hiperinsülinemiye yanıt olarak azaldığını,

ancak sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında PKOS hastalarında irisin fonksiyonunun bozulabileceğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda yüksek VKİ si olan PKOS hastalarında düşük VKİ leri olan hastalara göre irisin seviyeleri düşük bulunmuştur. İnsülin direnci ve fiziksel aktiviteye ek olarak irisin seviyelerini değiştirmede VKİ de rol aldığı görülmüştür<sup>26</sup>. Bu ayrıca, sirküle olan irisin değişikliklerinin sadece küçük bir kısmının insülin direnci ile açıklanabileceği fikrini kısmen

destekleyebilir. VKİ, tüm vücudun yağsız veya yağ kütlesini doğru bir şekilde değerlendiremediğinden, PKOS hastalarındaki VKİ tabanlı analizler, artmış sirkülasyondaki irisin için iskelet kası veya yağ dokusunun büyük ölçüde sorumlu olup olmadığını belirleyememiştir. Bu çalışmayla doğru orantılı olarak bizim yaptığımız çalışmada da VKİ yüksek olan PKOS hastalarında irisin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Diğer yandan, fiziksel aktivitenin irisin düzeyleri üzerindeki etkileri hastaların ve kontrol grubunun sedanter yaşam tarzı nedeniyle değerlendirilememiştir.

Yine, Wang C ve arkadaşları'nın yaptıkları, 8 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde, PKOS lu hastalarda kontrol grubuna göre irisin daha yüksek bulunmuştur. Ek olarak dolaşımdaki irisin ile insülin rezistansı arasında belirgin korelasyon izlenmemiştir. Bu meta analize göre irisinin insülin direncinden bağımsız olarak PKOS gelişimine katkıda olabileceği düşünülmüştür (27).

Diğer yandan, 35 PKOS 'lu ve 35 sağlıklı kontrol grubunda serum irisin düzeyi, andropometrik, hormonal ve HOMA-IR'ı içeren metabolik parametrelerin çalışıldığı bir başka çalışmada, serum irisin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre PKOS hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Beraberinde de, VKİ, LH, açlık insülin, total kolesterol ve irisin arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir (28). Bizim çalışmamızda ise, PKOS ve kontrol grubu arasında HOMA-IR ve açlık insülin değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, HbA1c düzeyleri PKOS grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak, PKOS grubunda irisin ile karşılaştırıldığında, HOMA-IR ve HbA1c arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Pukajlo ve arkadaşlarının PKOS'lu ve sağlıklı popülasyonda irisin ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi irdeledikleri çalışmalarında da hem PKOS'lu hastalarda hem de sağlıklı kontrol grubunda irisin plazma seviyesi ile metabolik sendrom arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Diğer yandan yağ oranı yüksek olan vücut içeriğinde (> %40) irisin, yağ oranı düşük kişilerden (<%30) daha yüksek saptanmıştır. Android tip adipoz dokusu olan hastalarda yağ oranı ile irisin düzeyi arasında pozitif ilişki gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda, sağlıklı kontrol ve PKOS'lu olmak üzere tüm çalışma grubunda irisin düzeyi ile android tipi adipoz doku arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (29). Ancak bu çalışmayla çelişmekte olup, biz çalışmamızda VKİ yüksek olan hastalarda irisin düzeyini düşük bulduk. Bu çelişen sonuçlar, bizim çalışmamızda adipoz doku dağılımına göre irisin düzeyini değerlendirmememizle açıklanabilir.

Çalışmalar arasındaki fark, çalışma grubundaki hastalarda sirkülasyondaki irisinin iskelet kası veya yağ dokusunun hangisinden esas olarak orijin alıp almadığının belirlenememesinden, hastaların egzersiz durumlarının bilinmemesinden kaynaklı olabilir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında öglisemik hiperinsülinemiye cevap olarak 2 saat sonra dolaşımdaki irisin seviyelerinin düştüğü göz önüne alındığında PKOS hastalarında hiperinsülinemiye irisin cevabının bozulmuş olabileceği göz önünde tutulmalıdır (30,31). Dolayısıyla dolaşımdaki irisini azaltmayı amaçlayan müdahalelerin PKOS hastaları üzerinde herhangi bir yararlı etki sağlayıp sağlayamayacağını teorik olarak araştırmak için gelecek çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, vücut kompozisyonu, insülin direnci ve fiziksel aktivite gibi faktörleri de göz önünde bulunduran dolaşımdaki irisin ile PKOS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan biyolojik mekanizmalara da değinmek için yapılan çalışmalara da ihtiyaç duyulmaktadır.

## 5. SONUÇ

Sonuç olarak, biz çalışmamızda; PKOS açısından serum irisin düzeylerinin değerlendirilmesinin literatüre ve klinik yaklaşıma katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Özellikle PKOS grubunda irisin düzeylerinin düşük düzeyde bulunması metabolik hastalık tablosu ve kardiyovasküler hastalık riski gibi uzun dönem sağlık sorunları açısından riskli hastaların saptanarak, erken koruyucu yaklaşımların uygulanması açısından faydalı olabileceğini bize düşündürmektedir. Bu bağlamda, irisin hormonunun insülin hormonuyla, metabolik aktiviteyle ve egzersizle korelasyonunu göstermeye yönelik daha kapsamlı ve geniş hasta popülasyonlu çalışmaların yapılması gerektiği kanaatindeyiz.

**Teşekkür:** Bu yayına mali destek sağlayan Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimine mali katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

**Çıkar çatışması:** Tüm yazarlar, çalışmalarını uygunsuz bir şekilde etkileyebilecek diğer kişi veya kuruluşlarla finansal, kişisel veya diğer ilişkiler dahil olmak üzere gerçek veya potansiyel herhangi bir çıkar çatışması olmadığını kesin olarak beyan etmektedirler.

## 6. KAYNAKLAR

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4006-11
2. 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. *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):28-38.
3. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999 Dec;51(6):779-86.
4. Marshall JC, Eagleson CA. Neuroendocrine aspects of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):295-324.
5. Rosner W, Vesper H; Endocrine Society; American Association for Clinical Chemistry; American Association of Clinical Endocrinologists; Androgen Excess/PCOS Society; American Society for Bone and Mineral Research; American Society for Reproductive Medicine; American Urological Association; Association of Public Health Laboratories; Endocrine Society; Laboratory Corporation of America; North American Menopause Society; Pediatric Endocrine Society. Toward excellence in testosterone testing: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Oct;95(10):4542-8.
6. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE); Androgen Excess and PCOS Society (AES). American Association Of Clinical Endocrinologists, American College Of Endocrinology, And Androgen Excess And PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide To The Best Practices in The Evaluationn And Treatment Of Polycystic Ovary Syndrome—Part. *Endocr Pract*. 2015 Nov;21(11):1291-300.
7. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG, Christman GM, et al. Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *Reproductive Medicine Network*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Dec;95(12):5305-13.
8. Auchus RJ. Steroid assays and endocrinology: best practices for basic scientists. *Endocrinology*. 2014 Jun;155(6):2049-51.
9. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1276-84.
10. Fauser BC, Bouchard P. Uncertainty remains in women with PCOS regarding the increased incidence of cardiovascular disease later in life, despite the indisputable presence of multiple cardiovascular risk factors at a young age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Dec;96(12):3675-7.
11. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep-Oct;20(5):748-58.
12. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Mar;100(3):911-9.
13. Twig G, Yaniv G, Levine H, Leiba A, Goldberger N, Derazne E, et al. Body-Mass Index in 2.3 Million Adolescents and Cardiovascular Death in Adulthood. *N Engl J Med*. 2016 Jun 23;374(25):2430-40.
14. Lujan ME, Chizen DR, Pierson RA. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: pitfalls and controversies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008 Aug;30(8):671-679.
15. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Sep;83(9):3078-82.
16. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994 Feb;34(1):67-72.
17. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Oct;55(4):439-46.



18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan;81(1):19-25.
19. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2013 Jul-Aug;27(4):365-9.
20. Park MJ, Kim D, Choi JH, Heo YR, Park SH. New role of irisin in hepatocytes: The protective effect of hepatic steatosis in vitro. *Cell Signal* 2015 Sep;27(9):1831-9.
21. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4899-907.
22. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y, et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP kinase signaling. *Diabetes*. 2014 Feb;63(2):514-25.
23. Liu S, Du F, Li X, Wang M, Duan R, Zhang J, et al. Effects and underlying mechanisms of irisin on the proliferation and apoptosis of pancreatic  $\beta$  cells. *PLoS One*. 2017 Apr 10;12(4)
24. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- $\alpha$ -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. 2012 Jan 11;481(7382):463-8.
25. Aydin S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides*. 2014 Jun;56:94-110.
26. Pukajło K, Łączmański Ł, Kolackov K, Kuliczowska-Płaksej J, Bolanowski M, Milewicz A, et al. Irisin plasma concentration in PCOS and healthy subjects is related to body fat content and android fat distribution. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(11):907-11.
27. Chang CL, Huang SY, Soong YK, Cheng PJ, Wang CJ, Liang IT. Circulating irisin and glucose-dependent insulinotropic peptide are associated with the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12)
28. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):265-93.
29. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 2016 Oct;37(5):467-520.
30. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017 Jan;40(1):1-8
31. Adamska A, Karczewska-Kupczewska M, Lebkowska A, Milewski R, Górska M, Otziomek E, et al. Serum irisin and its regulation by hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J*. 2016 Dec 30;63(12):1107-1112.