



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA FNDC5 GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hatice Sena AĞAÇKESEN
TIBBİ BİYOLOJİ**

**ŞANLIURFA
2026**



**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA FNDC5 GEN
POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Hatice Sena AĞAÇKESEN
TIBBİ BİYOLOJİ**

DANIŞMAN: Prof. Dr. Halit AKBAŞ

**ŞANLIURFA
2026**

TEŞEKKÜR

Tez sürecimin başından sonuna kadar akademik desteğini ve değerli vaktini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Halit AKBAŞ'a eğitim sürecimde gösterdiği sabırlı tavrından dolayı teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans boyunca özenle anlattığı derslerden dolayı bilimsel bakış açımızı zenginleştiren Prof. Dr. Feridun Akkafa'ya,

Çalışmaya katılan gönüllü ve hasta katılımcıları seçme konusundaki katkıları sebebiyle Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Adnan İncebıyık ve ekibine,

Her koşulda yanımda olan maddi manevi desteklerini hiç esirgemeyen babam Mahmut Nedim Ağaçkesen'e , annem Nazan Ağaçkesen'e ve kız kardeşlerime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	3
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
ÇİZELGELER DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
KISALTMALAR	v
1. GİRİŞ	1
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	4
2.1. PKOS Tanımı ve Tarihçesi	4
2.2. PKOS Tanı Kriterleri	4
2.3. Prevalans	7
2.4. Polikistik Over Sendromunda Klinik Bulgular	9
2.5. PKOS'un Erken Dönem Komplikasyonları	10
2.6. PKOS'un Uzun Dönem Komplikasyonları	10
2.7. PKOS Patogenezi	12
2.8. İrisin	19
3. GEREÇ ve YÖNTEM	25
3.1. Örneklerin Toplanması ve Hasta-Kontrol Gruplarının Tespit Edilmesi	25
3.2. Kullanılan Laboratuvar Ekipmanları ve Sarf Malzemeleri	25
3.3. DNA İzolasyonu	26
3.4. Elde Edilen DNA Örneklerinin Real Time PCR ile Genotiplendirilmesi	27
3.5. İstatistiksel Analiz	29
4. BULGULAR	30
4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik/ Antropometrik/Laboratuvar Verileri Açısından Değerlendirilmesi	30
4.2. FNDC5 geni G>T (rs16835198) Polimorfizmine ait Genotip Dağılımı ve Alel Frekansları	32
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	36
7. ÖNERİLER	37
KAYNAKLAR	38
ÖZ GEÇMİŞ	53

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA FNDC5 GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Hatice Sena AĞAÇKESEN

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halit AKBAŞ

Yıl: 2026, Sayfa: 53

Amaç: Polikistik over sendromu kadınlarda üreme çağına çıkan bir endokrin bozukluktur. Prevalansı, tanı kriterleri ve popülasyona bağlı olarak %4 ile %26 arasında değişen multifaktöriyel bir hastalıktır. Bu çalışmanın amacı yakın zamanda insülin direnci ve obezite ile ilişkilendirilen irisin proteinin üretildiği FNDC5 genine ait rs16835198 G>T polimorfizmiyle PKOS hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Yöntem: Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 101 hasta ve 93 sağlıklı gönüllüden elde edilen kanlar spin-kolon yöntemi ile izole edildi. İzole edilen DNA'nın genotiplendirilmesi valide edilmiş primer ve problemlerin kullanıldığı Real-Time PCR yöntemi ile gerçekleştirildi.

Bulgular: Homozigot GG genotipi hasta grubunda 28 bireyde %28 oranında ve kontrol grubunda 16 bireyde %17 oranında görülmüştür. Heterozigot GT genotipi hasta grubunda 72 bireyde %71 oranında ve kontrol grubunda 77 bireyde %83 oranında bulunmuştur. Homozigot TT genotipi hasta grubunda 1 bireyde %1 oranında tespit edilmiş fakat kontrol grubunda bu genotipe hiç rastlanmamıştır. FNDC5 genine ait rs16835198 G>T polimorfizmi ile polikistik over sendromu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir($p>0,05$).

Sonuç: Araştırma sonucunda elde edilen bulgular, polikistik over sendromu ve FNDC5 geni rs16835198 G>T polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmadığı yönündedir.

ANAHTAR KELİMELELER: Polikistik Over Sendromu, FNDC5 geni, İrisin, Obezite, İnsülin Direnci

ABSTRACT

MASTER'S THESIS

INVESTIGATION OF FNDC5 GENE POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Hatice Sena AĞAÇKESEN

HARRAN UNIVERSITY
GRADUATE SCHOOL
MEDICAL BIOLOGY

Thesis Advisor: Prof. Halit AKBAŞ

Year: 2026, Page: 53

Objective: Polycystic ovary syndrome is an endocrine disorder that manifests in women of reproductive age. It is a multifactorial disease with a prevalence ranging from 4% to 26%, depending on diagnostic criteria and the population. The aim of this study is to investigate the association between PCOS and the rs16835198 G>T polymorphism in the FNDC5 gene, which encodes the irisin protein recently linked to insulin resistance and obesity.

Methods: Blood samples obtained from 101 patients and 93 healthy volunteers who presented to the Department of Obstetrics and Gynecology at Harran University Faculty of Medicine Hospital were isolated using the spin-column method. Genotyping of the isolated DNA was performed using the Real-Time PCR method with validated primers and probes.

Results: The homozygous GG genotype was observed in 28 individuals (28%) in the patient group and in 16 individuals (17%) in the control group. The heterozygous GT genotype was found in 72 individuals (71%) in the patient group and in 77 individuals (83%) in the control group. The homozygous TT genotype was detected in 1 individual (1%) in the patient group but was not observed in the control group. . No statistically significant association was found between the rs16835198 G>T polymorphism of the FNDC5 gene and polycystic ovary syndrome ($p>0.05$).

Conclusion: The findings of the study indicate that there is no association between polycystic ovary syndrome and the FNDC5 gene rs16835198 G>T polymorphism.

KEYWORDS: Polycystic Ovary Syndrome, FNDC5 gene, Irisin, Obesity, Insulin Resistance

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1.	Rotterdam Kriterlerine göre klinik parametrelerin ölçütleri . . .	6
Çizelge 2.2.	Rotterdam Kriterlerine göre PKOS fenotiplerinin gösterimi . . .	7
Çizelge 2.3.	PKOS ile ilgili çalışılmış genler (Ajmal vd., 2019; Chaudhary vd., 2021; Y. Chen vd., 2024)	18
Çizelge 3.1.	Genotip analizinde kullanılan Real-Time PCR protokolü	28
Çizelge 3.2.	FNDC5 SNP'ine ait özellikler	28
Çizelge 4.1.	PKOS' lu hastaların ve kontrol gruplarının demografik/ antropometrik/laboratuvar değerleri	31
Çizelge 4.2.	FNDC5 geni rs16835198 G>T polimorfizminin PKOS'lu hasta ve kontrol grubundaki genotip dağılımı	32
Çizelge 4.3.	FNDC5 geni rs16835198 G>T polimorfizminin PKOS'lu hasta ve kontrol grubundaki allel frekansları	33

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Fonksiyonel FNDC5 Üniteleri (R. Zhao, 2022)	19
Şekil 2.2.	İrisinin sentezlenmesi~ (Lan <i>vd.</i> , 2025).	20
Şekil 2.3.	FNDC5 ‘in kromozom üzerindeki lokalizasyonu (Staiger <i>vd.</i> , 2013) ~	23
Şekil 3.1.	Wild alelin belirlenmesinde kullanılan HEX (Yellow) probu ile elde edilen pozitif ve negatif pik örnekleri	28
Şekil 3.2.	Polimorfik alelin belirlenmesinde kullanılan FAM (Green) probu ile elde edilen pozitif ve negatif pik örnekleri	29

KISALTMALAR

AMH	Anti-Müllerian Hormon
AR	Androjen Reseptörü
ASDAS	Aksiyel Spondiloartrit Hastalık Aktivite Skoru
CAPN10	Kalpain-10
DENND1A	Denn Domain Containing 1A

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Çok yönlü ve heterojen bir bozukluk olmasının yanı sıra erken ile uzun vadeli sendrom risklerini farklı şekilde etkileyen çok sayıda üreme ve metabolik fenotipe sahiptir (Falcetta vd., 2021; Hoeger vd., 2021).

PKOS, bireysel yatkınlıklar, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), epigenetik ve çevresel faktörlerden etkilenebilen karmaşık, poligenik ve multifaktöriyel bir sendromdur. PKOS'un genetik temelini incelemek için PKOS'ta bir dizi aday gen çalışması belirli lokuslar üzerinden yapılmıştır(H. Zhao vd., 2016). Bu lokuslar; gonadotropin salgılanması ve etkisi, folikülogenez, steroidogenez, menopoza yaşı ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili yolları içermektedir(Louwens vd., 2025). Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), bu listeyi genişleterek, metabolik düzenleme ve hormonal homeostaz dahil olmak üzere PKOS patofizyolojisinin çeşitli yönlerini etkileyen yeni lokuslar tanımlamıştır (Palumbo vd., 2025). Fakat tanımlanan lokuslar PKOS'un kalıtılabilirliğinin yaklaşık %10'unu açıklamaktadır(Vattier ve Christin-Maitre, 2024). Bununla birlikte, PKOS etiyopatogenezi hala belirsizdir; ilgili sinyal yolları ve moleküler mekanizmaların büyük ölçüde aydınlatılması gerekmektedir (Daniele vd., 2023).

PKOS'un incelenen popülasyona bağlı olarak prevalansının %4 ile %26 arasında değiştiği düşünülmektedir (Mirza vd., 2022). 1990-2019 yıllarını kapsayan bir çalışmada, 204 ülkeden elde edilen verilere dayanarak, yaşa göre standardize edilmiş nokta prevalansının %30,4 ve yıllık insidansın %29,5 oranında artış gösterdiği tespit edilmiştir. Artan insidans ve buna eşlik eden morbidite, PKOS'un uluslararası bir halk sağlığı önceliği olarak tanınmasının önemini vurgulamaktadır (Dong & Rees, 2023). 2020 yılı itibarıyla PKOS'un ekonomik yükünün yılda 8 milyar dolar olduğu tahmin edilmektedir (Zhang vd., 2024).

PKOS'un klinik özellikleri; insülin direnci, obezite, dislipidemi ve hiperandrojenizm, metabolik sendrom olarak sınıflandırılabilir. Buna göre, PKOS'lu yetişkin kadınların %43'ünde ve ergenlik çağındaki gençlerin yaklaşık üçte birinde metabolik sendrom görülmektedir (W. Chen ve Pang, 2021). Kısırlığın önemli bir nedeni olmasının yanı sıra, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyal karsinom gibi birçok metabolik

hastalık için de risk faktörüdür (Zhang vd., 2024).

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki ilişki birçok çalışma tarafından tutarlı bir şekilde gösterilmiştir. İnsülin direnci ve buna bağlı hiperinsülinemi, PKOS'un hem endokrin hem de üreme özelliklerini tetikleyebilir (Moggetti ve Tosi, 2021).

Son yıllarda miyokinler, metabolik homeostazın düzenlenmesindeki rolleri nedeniyle önemli ölçüde ilgi görmüştür. Bunlar arasında irisin, en öne çıkan molekülü temsil etmektedir(Liu vd., 2026). Çalışmalar, irisinin insüline yanıt olarak glikozu hücrelere taşıyan bir protein olan GLUT4'ün ekspresyonunu artırabildiğini göstermiştir. Kas ve yağ dokularındaki GLUT4 seviyelerini artırarak, irisin daha verimli glikoz alımını teşvik eder. Bu durum kan glikoz seviyelerini düşürmeye ve genel insülin duyarlılığını artırmaya yardımcı olur. Genellikle obezite ve hareketsiz yaşam tarzıyla ilişkili olan kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin sinyal yollarını engeller ve insülin direncini artırır. İrisinin, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri azalttığı, böylece inflamasyonu düşürdüğü ve insülinin etki etmesi için daha elverişli bir ortam yarattığı gösterilmiştir. İrisinin bu anti-inflamatuvar etkisi, insülin duyarlılığını iyileştirmeye yardımcı olmakla kalmaz, aynı zamanda tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili risk faktörlerini azaltarak metabolik sağlığın iyileşmesine de katkıda bulunur (Mohammed vd., 2025).

İrisin, PKOS'un metabolik ve üreme patofizyolojisinde ikili bir rol oynamaktadır. Sadece enerji metabolizmasını düzenleyerek ve insülin direncini hafifleterek PKOS hastalarının metabolik durumunu iyileştirme yolları sağlamakla kalmaz, aynı zamanda yumurtalık mikroortamını modüle ederek, foliküler gelişimi ve oosit olgunlaşmasını teşvik ederek üreme sonuçlarını da iyileştirebilir. Bu nedenle, irisin, PKOS hastalarında metabolik ve üreme disfonksiyonu için potansiyel bir biyobelirteç ve yeni bir terapötik hedef olarak umut vaat etmektedir. Bu fizyolojik işlevler, PKOS'taki temel patofizyolojik değişikliklerle yakından ilişkilidir ve bu da irisini PKOS alanında oldukça cazip bir araştırma hedefi haline getirmektedir (Liu vd., 2026).

İrisin, FNDC5'in C-terminal ucundan kesilen 94 amino asitlik hücre dışı FNIII alanını içeren 112 amino asitlik bir peptittir ve FNDC5 geni (Fibronectin Type III Domain-Containing Protein 5) tarafından üretilir(Laurindo vd., 2025).FNDC5 geni NCBI'daki

verilere göre 1. kromozomun p(35.1) lokusunda bulunur ve 6 ekzon ile 5 intron içermektedir. 32.862.268-32.872.484 numaralı nükleotid pozisyonları arasında lokalizedir ve 10,22 kb uzunluğundadır.

FNDC5 gen varyantları ile yapılan farklı popülasyonlardaki çalışmalar bu varyantların hastalık ve sağlıkla ilişkili olabileceğini göstermiştir(R. Y. Cao vd., 2019). Mevcut çalışmalar, serum irisin ve genetik polimorfizminin dislipidemi ve glikoz metabolizmasıyla yakından ilişkili olduğunu ve obezite ve obeziteyle ilişkili metabolik hastalıkların tedavisinde yeni bir hedef olabileceğini göstermiştir(Y. Wang vd., 2023). Literatürde FNDC5 tek nükleotid polimorfizmi rs16835198 G>T'nin, özellikle TT genotipinin obeziteye yatkınlığı arttırabileceği ve T2DM riskini azaltabileceği bulunmuştur. G alelinin ise dolaşımdaki irisin düzeyleri ile ilişkisi olmaksızın insülin duyarısızlaştırıcı etkiye sahip olduğu ve açlık insülin seviyeleriyle anlamlı derecede ilişkili olduğu keşfedilmiştir (Khidr vd., 2017; Y. Wang vd., 2023).

İrisinin PKOS'un potansiyel biyobelirteci olabileceğinin düşünülmesi, onu üreten gen ile PKOS'un genetik alt yapısı arasında bir ilişki olabileceğine işaret etmektedir. Bu çalışmanın amacı, insülin hassasiyeti ve obezite ile anlamlı derecede ilintili bulunan rs16835198 G>T polimorfizminin PKOS ile ilişkisinin olup olmadığını araştırmaktır.

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

2.1. PKOS Tanımı ve Tarihçesi

PKOS, polikistik over morfolojisi, kronik anovülasyon, biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm bulgularının değişik kombinasyonlarıyla oluşan endokrin-metabolik bozukluktur ve heterojenik karakterdedir (A. Khan vd., 2019). Stein ve Leventhal'ın 1935 yılında yaptıkları çalışma sayesinde literatüre kazandırılmıştır (Delcour vd., 2019). 1950–1960 yılları arasında yapılan bilimsel araştırmalar sonucunda foliküler gelişimin “arrest” aşamasında duraksamasının östrojen-androjen dengesizliğine bağlı olduğu düşünülmüş ve LH/FSH oranındaki belirgin artışın kronik anovülasyonla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. 1970 ve sonrasında intraovaryan androjen birikimi ve bozulmuş geri bildirim mekanizmalarının ovulatuvar süreçleri olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Böylece PKOS'un hormonal ve metabolik yönleri daha bütüncül biçimde tanımlanmıştır (Yen, 1980). 1990 yılında yapılan NIH Konsensus'unda sendromun tanı kriterleri menstrual düzensizlik ve hiperandrojenizm olarak belirlemiştir böylece resmi olarak ilk çerçeve çizilmiştir (Taylor ve Harvard, 1998) . Ancak bu yaklaşımın sendromun çeşitliliğini tam yansıtmaması nedeniyle 2003'te ASRM–ESHRE ortak toplantısında Rotterdam kriterleri benimsenmiş; oligo/anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisinden ikisinin tanı için yeterli kabul edilmesiyle bugün kullanılan dört PKOS fenotipi tanımlanmıştır (Unfer vd., 2024). Günümüzde ise Global Name Change Consortium” (Küresel İsim Değişikliği Konsorsiyumu) çatısı altında yürütülen geniş kapsamlı bir küresel konsensüs (fikir birliği) sonucunda hastalığın isminin polikistik over sendromundan poliendokrin metabolik ovaryen sendrom (PMOS) olarak değiştirilmiştir (Teede vd., 2026).

2.2. PKOS Tanı Kriterleri

Tanı kriterleri zaman içinde bu hastalık hakkında elde edinilen bilgiler doğrultusunda revize edilmiştir. Önceleri PKOS için hiperandrojenizm-anovülasyon tanıları (NIH 1990) yeterli bulunurken sonraları daha geniş fenotipleri kapsayan Rotterdam kriterlerine (2003) geçilmiştir. Günümüzde ölçütlerin standart haline getirildiği, AMH ölçümlerinin entegre edildiği, adölesan tanısının netleştirildiği güncel versiyonuyla kullanılmaya devam edilmektedir. Buna rağmen PKOS'un çok boyutlu, klinik sunumu değişken bir hastalık

olması tanı koymayı zorlaştırmaktadır (Unfer vd., 2024). Rotterdam tanı kriterlerine göre klinik parametrelerin ölçütleri Tablo 2.1’de ayrıntılı olarak listelenmiştir. Rotterdam tanı kriterlerine göre oluşturulan dört PKOS fenotipi özet olarak Tablo 2.3’ te verilmiştir.

2.2.1 Tanı İçin Gereken Kombinasyon

- **Erişkin kadınlarda PKOS tanısı**, aşağıdaki üç temel bileşenden **en az ikisinin** bulunmasıyla konur (Teede vd., 2023).

1. Ovulatuvar disfonksiyon
2. Hiperandrojenizm
3. PCOM

Adolesanlarda ise sadece şu ikisi aranır (PCOM hariç):

Ovulatuvar disfonksiyon + Hiperandrojenizm(Peña vd., 2022).

Çizelge 2.1. Rotterdam Kriterlerine göre klinik parametrelerin ölçütleri

KLİNİK PARAMETRELER	TANI KRİTERLERİ
Ovulatuar Disfonksiyonun Varlığı	Seyrek adet (genellikle >35 gün aralık), yılda ≤ 8 adet döngüsü veya belirgin anovulatuar kanama paternleri (Teede vd., 2023). Progesteron ölçümleri veya ultrason izlemiyle ovulasyonun gerçekleşmediğinin doğrulanması. Adolesanlarda menarştan itibaren 3 yıl geçmeden ovulasyon düzensizlikleri tanı için tek başına yeterli değildir (Peña vd., 2022).
Klinik ve/veya Biyokimyasal HA	Klinik hiperandrojenizm:Hirsutizm (mFG skorunun toplum normlarına göre yükselmesi), yaygın akne veya androjenik alopesi (Christ & Cedars, 2023). Biyokimyasal hiperandrojenizm: Total veya serbest testosteron başta olmak üzere androjen düzeylerinin laboratuvar referans üst sınırını aşması(Chang & Dunaif, 2021).Tek başına akne veya hafif lokal bulguların tanı değeri sınırlıdır.
Polikistik Over Morfolojisi (PCOM)	PCOM, ultrasonografide her bir overde genellikle 20–25 veya üzeri sayıda 2–9 mm çapındaki antral folikülün görülmesi ve/veya over hacminin ≥ 10 mL ölçülmesi ile tanımlanır (Pea vd., 2024; Teede vd., 2018, 2023).
Diğer Hastalıkların Dışlanması (Zorunlu)	TSH yüksekliği/düşüklüğü, hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen üreten tümörler gibi durumlar mutlaka ekarte edilmelidir (Hoeger vd., 2021; Teede vd., 2018).

Çizelge 2.2. Rotterdam Kriterlerine göre PKOS fenotiplerinin gösterimi

Fenotip	Hiperandrojenizm (HA)	Ovulatuvar Disfonksiyon (OD)	PCOM	Özellikler
A Tipi	+	+	+	Klinik belirti şiddetinin en fazla olduğu fenotiptir.
B Tipi	+	+	–	Ovulatuvar bozukluk ve androjen fazlalığı mevcuttur; ultrason bulgusu eşlik etmez.
C Tipi	+	–	+	Adet düzeni genellikle korunur; HA ile PCOM'un beraber izlendiği fenotiptir.
D Tipi	–	+	+	Metabolik açıdan daha hafif alt tiptir.

2.3. Prevalans

PKOS, üreme dönemindeki kadınların %4–20'sini etkileyen küresel ölçekte bir endokrin ve metabolik sendrom olarak tanımlanmaktadır (Deswal vd., 2020). Dünya çapında yapılan geniş kapsamlı araştırmalar sonucu meta-analizlerin sendromun NIH kriterleriyle %5,5, Rotterdam ile %11,5 , AES ile yaklaşık %7.1 düzeyinde tespit edildiğini göstermekte olup, küresel ortalama prevalansın %9,2 civarında seyrettiğini belirlemektedir (Salari vd., 2024). Bununla birlikte 2019 GBD verileri, PKOS'un yaşa standartlaşmış prevalansında 1990'dan 2019'a yaklaşık %30'luk bir artış olduğunu ortaya koymakla birlikte; bunun özellikle 25–44 yaş aralığında daha belirgin olduğunu göstermektedir (Safiri vd., 2022). Dünyanın değişik bölgelerinde yaşayan ve etnik gruplar arasında da dikkat çekici farklılıklar bulunmaktadır; bazı topluluklarda prevalans %3–10 arasında değişirken, yaşam tarzı ve etnik özelliklerin belirgin olduğu gruplarda oranların daha yüksek olduğu bildirilmektedir (Wolf vd., 2018). Tanı kriterlerine göre değişmekle birlikte ergen popülasyonlarındaki prevalans yaklaşık %6,3 (kılavuz kriterleri) ile %9,8 (Rotterdam) arasında saptanmış olup; Güneydoğu

Asya gibi bölgelerde bu oran %11,4'e kadar çıkmıştır (Neven vd., 2024). Türkiye'de yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalarda PKOS sıklığının yaklaşık %6,1 ile %19,9 arasında değiştiği, bu durumun hem tanı kriterlerine hem de örneklemin klinik/toplum temelli olmasına göre değişiklik gösterdiği bildirilmektedir (Ekrem vd., 2021). Aynı zamanda öğrenciler gibi genç popülasyonda bildirilen oranların topluma göre daha düşük ya da yüksek olabildiği, bölgesel yaşam tarzı farklılıklarının etkili olduğu görülmüştür (Begum vd., 2024). Küresel ve ulusal veriler birlikte değerlendirildiğinde, PKOS'un giderek artan sıklığı, farklı tanı kriterlerinin meydana getirdiği değişkenlik ve yaşam tarzı–metabolik risk yükünün artışı nedeniyle, hastalığın sağlık sistemleri bakımından önemli bir halk sağlığı problemi olarak ele alınması gerektiğini ortaya koymaktadır (Tay vd., 2023) .

Son zamanlarda elde edilmiş olan güncel epidemiyolojik veriler, PKOS'un toplumlar- da yalnızca sıklık olarak değil aynı zamanda fenotip dağılımı açısından da heterojen bir yapı sergilediğini göstermektedir. Özellikle Rotterdam kriterlerine dayalı yapılan analizlerde fenotip A ve B'nin metabolik risk yönünden daha yüksek, toplam prevalansın ise geniş örneklemelerde %9–18 arasında değiştiği bildirilmiştir (Rozati, 2023). Yine 2024 yılında yayımlanan kapsamlı derlemeler, sendromun küresel yükünün giderek arttığını ve PKOS'un biyopsikososyal etkilerinin hem sağlık sistemleri hem de toplum açısından önemli bir halk sağlığı problemi hâline geldiğini göstermektedir (Atiomo vd., 2024). Dünya çapında PKOS prevalansı ülkeler, tanı kriterleri ve veri toplama sistemlerine göre açık bir şekilde değişmekte olup oranlar Asya ülkelerinde sırası ile; İran'da %7,1–14,6, Çin'de %5,6–11,2 ve Hindistan'da %3,7–22,5 gibi geniş aralıklarda bildirilmiştir . Körfez ülkelerinde ise sırası ile; Suudi Arabistan'da prevalans %6,7, Umman'da ise %7 düzeyinde tespit edilmiştir (Salari vd., 2024). Avrupa'ya baktığımızda sırası ile; Yunanistan, İspanya ve Birleşik Krallık'ta ise oranların %6–7 civarında seyrettiği görülmektedir. Amerika kıtasında; Meksika'da prevalans %6,6, ABD'de toplum temelli çalışmalarda %4,7 olmakla birlikte, geniş ölçekli EHR verilerinde tanı oranları sadece %1,6 olarak rapor edilmiştir. Afrika'da ise sırası ile; Nijerya'da prevalans %12,1, Tanzanya'da ise infertil popülasyonda %32 gibi belirgin yüksek oranlar tespit edilmiştir. Avustralya'da yapılan çalışmalarda ise %8–12 aralığında değişen sonuçlar görülmektedir (Deswal vd., 2020).

Bu veriler birlikte değerlendirildiğinde, PKOS'un global ölçekte yaygın fakat heterojen bir klinik tablo sunduğu, prevalans farklılıklarının tanı kriterleri, örneklem özellikleri ve kayıt sistemlerinin duyarlılığıyla yakından ilişkili olduğu tespit edilmiştir (Deswal vd., 2020).

2.4. Polikistik Over Sendromunda Klinik Bulgular

PKOS'a ait bozuklukların her biri tek başına da olsa üreme sağlığı, deri bulguları ve metabolik olaylar bağlamında önemli klinik sonuçlar oluşturabilirler (Escobar-Morreale, 2018).

2.4.1 Akne

PKOS' ta en sık görülen kutanöz bulgulardan biri olan aknenin, PKOS'lu kadınlarda pevelansı yaklaşık %40–45 bulunmuştur (Tehrani vd., 2021). Erişkin kadınlarda görülen akne tek başına hafif bir endokrin düzensizliğin işareti olabilir. Hirsutizm ve androjenik alopesi ile birlikte görüldüğünde ise hiperandrojenizm ve PKOS olasılığını düşündürmektedir (Carmina vd., 2022).

2.4.2 Hirsutizm

Erkek tipi bölgelerde terminal kıl artışı olarak tanımlanır. PKOS'ta hiperandrojenizmin en görünür klinik bulgusudur ve Ferriman–Gallwey ölçeğiyle değerlendirilir. Hirsutizmin genel popülasyonda görülme sıklığı %4–11 düzeyinde seyrederken PKOS'lu kadınlarda bu oran yaklaşık %65–75'tir. Hirsutizm şiddeti serum androjen seviyelerine bağlı olduğu gibi kıl folikülü–yağ bezi ünitesinin androjenlere bireysel yanıtıyla da ilişkilidir (Spritzer vd., 2022).

2.4.3 Androjenik Alopesi

Erkek tipi saç dökülmesi, diğer PKOS bulgularına kıyasla daha nadir görülür ve androjen fazlalığının deri üzerindeki etkilerinin önemli bir bileşenidir. (Zhu ve Goodarzi, 2022).

2.4.4 Ovulatuvar Disfonksiyon

PKOS'ta ovulatuvar disfonksiyonun temel klinik yansımaları oligomenore, seyrek

veya uzamış menstrüel sikluslardır (Escobar-Morreale, 2018). Siklus aralığı 35 günden uzun olan ya da yılda sekizden az adet gören kadınların anlamlı bir bölümünün PKOS tanısı aldığı ve bu grupta insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, abdominal obezite görülme sıklığının belirgin biçimde arttığı geniş ölçekli kohort verilerinde bildirilmiştir (M. Chen vd., 2025).

2.4.5 Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

PKOM, ultrasonografide artmış folikül sayısı ve/veya over hacmi ile tanımlanmaktadır. Transvajinal ultrasonografi yapılan bir çalışmada, değerlendirilen kadınların yaklaşık beşte birinde PKOM kriterlerini karşılayan over yapısı saptanmış ve bu bulgunun, PKOS tanısından bağımsız, jinekolojik başvurular sırasında sık rastlanan bir ultrasonografik özellik olduğu gösterilmiştir (Romeo vd., 2025). 2023 uluslararası kılavuzunu destekleyen meta-analiz ise erişkin kadınlarda anti-Müllerian hormon (AMH) seviyelerinin PKOM'u saptamada ultrason yerine kullanılabilecek biyokimyasal bir veri sunduğunu ancak tek başına PKOS tanısı için yeterli olmadığını belirtmiştir (van der Ham vd., 2024).

2.5. PKOS'un Erken Dönem Komplikasyonları

Erken dönem sonuçlar, çoğunlukla reproduktif dönemde ortaya çıkan ve tanı anına daha yakın dönemde gözlenen etkileri kapsar.

2.5.1 İnfertilite

PKOS' lu bireylerde görülen kronik anovulasyon vemenstrüel düzensizlik infertiliteye sebep olabilir. Genellikle üreme çağında anlaşıldığı(25-30 yaş) için erken dönem olarak kabul edilir (Peigné ve Dewailly, 2014).

2.5.2 Gebelik Komplikasyonları

PKOS'lu kadınlarda gebelik sırasında gestasyonel diyabet, hipertansif bozukluklar ve preeklampsi daha sık görülür (Peigné ve Dewailly, 2014).

2.6. PKOS'un Uzun Dönem Komplikasyonları

Uzun dönem sonuçlar daha çok metabolik ve kardiyometabolik hastalıklar, nöropsikiyatrik sorunlar ve malignite riskleriyle ilişkilidir.

2.6.1 İnsülin direnci, glukoz intoleransı ve Tip 2 diyabet

PKOS'lu kadınların yaklaşık %70'inde insülin direnci olduğu bildirilmektedir. İnsülin direnci, kas, karaciğer ve yağ dokusunun insüline yeterince yanıt verememesi sonucu ortaya çıkar. Pankreas bunu tolere etmek için daha fazla insülin salgılar ve insülin seviyelerinin yükselmesi, overlerdeki teka hücrelerini uyarak androjen üretimini artırır. Bu mekanizma hem hiperandrojenizmi pekiştirir hem de glukoz metabolizmasını bozarak uzun dönemde glukoz intoleransına zemin hazırlar. Başlangıçta bozulmuş glikoz toleransı olan kadınların tip 2 diyabete ilerleme riski yılda %2'dir ve 6 yıl içinde bu risk %54'e yükselebilir. Bu veri, PKOS'un T2DM için yüksek riskli bir zemin olduğunu göstermektedir. T2DM yalnızca obez PKOS'lu kadınlarda değil, normal kilolu olanlarda da gelişebilmektedir, çünkü insülin direnci hem obezlerde hem de normal kilolularda görülebilmektedir (Artyomenko vd., 2023; Bogari, 2020; Li vd., 2022).

2.6.2 Dislipidemi

Yüksek trigliserid, düşük HDL ve küçük-dense LDL partiküllerinin artışı gibi aterosklerotik dislipidemi PKOS'ta sık görülür ve çok yaygındır. PKOS'ta artan LDL düzeylerinin vücut ağırlığına daha az bağlı olduğu ve kısmen hiperandrojenizm ile ilişkili olabileceği saptanmıştır (Palomba vd., 2015).

2.6.3 Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD)

PKOS'ta NAFLD riski, metabolik sendrom bileşenleri ve hiperandrojenizme bağlı olarak artar (Anagnostis vd., 2018).

2.6.4 Kardiyovasküler Risk

Geniş örneklemli, uzun süreli bir kohort çalışmasında majör olumsuz kardiyovasküler risklerin sağlıklı gruba göre %26 daha fazla sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (Allen vd., 2022).

2.6.5. Obstrüktif Uyku Apnesi

PKOS'ta OUA riskinin genel popülasyona göre belirgin şekilde yüksek olduğu gözlenmiştir ve bu durum özellikle obezite ile birleştiğinde daha görünür durumdadır (Allen vd., 2022).

2.6.6. Endometrial Kanser

Östrojen-progesteron seviyelerinin düzensiz seyretmesi ve kronik anovülasyon nedeniyle endometriumun uzun süre uyarı altında kalması durumunda endometrial hiperplazi ve kanser riski artar (Anagnostis vd., 2018; Peigné & Dewailly, 2014).

2.6.7 Ruhsal Sağlık Problemleri

Yapılan çalışmalar, bu sendromdan muzdarip kadınların %56,9'unun en az bir ruhsal bozukluğa sahip olduğunu göstermiştir (Farajzadegan vd., 2023).

2.7. PKOS Patogenezi

2.7.1. Çevresel Etmenler

PKOS patogenezinde çevresel kirleticilerin de anlamlı bir etkisi vardır. Bu kirleticilere örnek olarak mikroplastikler, nanopartiküller, kişisel bakım ürünleri (PPCP'ler), endokrin bozucular (BPA, ftalatlar, pestisitler) verilebilir. Endokrin bozuculara prenatal dönemde maruz kalmanın fetal hormon dengesini değiştirip yumurtalık gelişimini bozarak ergenlik veya yetişkinlik döneminde PKOS'a benzer semptomlara sebep olabileceği düşünülmektedir. Çevresel kirleticiler, androjen seviyelerini arttırabilir ve yumurtalık dokusunda oksidatif stres ile inflamasyona yol açabilir. Böylece folikül gelişimini bozarak adet düzensizliğini, hiperandrojenizmi ve diğer PKOS belirtilerini tetikleyebilir. İnsanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bu kirleticilere maruz kalmanın hormonal düzensizliklere sebep olduğu tutarlı bir şekilde gözlenmiştir (Gautam vd., 2024; Hewlett vd., 2016).

2.7.2 İnsülin Direnci

PKOS'ta insülin direnci, karaciğer, iskelet kası ve yağ dokusu gibi klasik metabolik hedeflerde insülinin duyarlılığının azalmasıyla oluşur. Bunun sonucunda meydana gelen hiperinsülinemi ile endokrin dengeyi bozar. Ancak over ve hipofiz gibi non-klasik hedef dokuların belirli insülin sinyallerine duyarlılığını koruması, PKOS'a özgü seçici bir yanıt oluşturur (Zhao vd., 2023). İnsülin duyarlılığını belirlemede altın standart yöntem hiperinsülinemik-öglisemik klemp testidir. Bu test kullanılarak yapılan ölçümlerde PKOS'lu normal kilolu bireylerde insülin direnci görülme sıklığı yaklaşık %60 iken obez PKOS'lu kadınlarda %94'tür (Helvaci ve Yildiz, 2025). Hiperinsülinemi ve insülinin hipotalamik

GnRH puls frekansını artırması ovaryen teka hücrelerinde LH'nin steroidogenez üzerindeki etkisini artırır ve androjen üretiminin yükselmesine sebep olur (Coutinho & Kauffman, 2019; J. Wang vd., 2019). Dolaşımdaki serbest androjen miktarını arttıran diğer bir faktör de hiperinsülineminin karaciğerde SHBG üretimini azaltmasıdır (Xu & Qiao, 2022). Androjen seviyelerinin artmasına bağlı olarak dominant folikül seçimi gerçekleşemediği için çok sayıda küçük ve olgunlaşmamış folikül birikir (Purwar ve Nagpure, 2022). Hücrel düzeyde ise IRS-1 serin fosforilasyonu gibi posttranslasyonel modifikasyonlar hem insülin sinyallemesini bozar hem de steroid senteziyle ilişkili proteinlerin işlevini zayıflatır aynı zamanda mevcut hormonal bozukluğun artmasına da katkıda bulunur (Wei vd., 2022). Özet olarak, hiperinsülinemi ile artmış LH ve androjen etkisinin ovaryen steroidogenezini sürekli aktif tuttuğu, granüloza hücrelerinin olgunlaşma kapasitesini sınırladığı ve sonuçta PKOS'a özgü anovulasyon ile çok sayıda küçük foliküllü over morfolojisinin ortaya çıktığı anlaşılmaktadır (Sadeghi vd., 2022; Stańczak vd., 2024).

2.7.3. Obezite

İnsülin direnci ve obezite PKOS patogenezinde sinerjik etki gösterirler. Obezite, insülin direncini şiddetlendirip hiperinsülineminin artmasına sebep olarak teka hücrelerinin LH'a duyarlılığını yükseltir ve androjen üretimini artırır (Glueck ve Goldenberg, 2019). Obezite aynı zamanda SHBG seviyelerinin azalmasına bağlı serbest testosteron miktarının artmasıyla hiperandrojenizme neden olmaktadır. Bu süreçler, obezite–insülin direnci–hiperandrojenizm ekseninin PKOS'un metabolik ve üreme özelliklerini sürdüren döngüsel bir patofizyolojik yapı oluşturduğunu göstermektedir (Khamoshina vd., 2022). 24 ülkeden 85.956 kadının katıldığı bir çalışmada obezite prevalansındaki her %1'lik artışın PKOS prevalansını yaklaşık %0,4 artırdığı bildirilmiştir. PKOS'lu obez kadınlarda toplam vücut ağırlığının yalnızca yaklaşık %5 oranında azaltılması bile, üreme işlevleri, hiperandrojenizme bağlı belirtiler ve metabolik parametreler dâhil olmak üzere sendromun klinik görünümünde anlamlı iyileşmelerle ilişkilendirilmektedir (Barber, 2022).

2.7.4. Hiperandrojenizm

PKOS'un patogenezinin merkezinde hastalığın seyrini belirleyen temel patojenik faktör olarak hiperandrojenizm yer almaktadır (Fahs vd., 2023; Witchel vd., 2019). Bu

androjen fazlalığının temelinde, ovaryen teka hücrelerinin CYP11A1 ve CYP17A1 gibi enzimlerin aşırı aktivitesiyle karakterize intrinsik bir fonksiyon bozukluğu yatmaktadır. Özellikle DENND1A.V2 genetik varyantının teka hücrelerinde aşırı ekspresyonu, steroid sentezini doğrudan körükleyerek bu hiperandrojenik ortamı başlatan kilit bir moleküler faktördür (Dadachanji vd., 2018; Rosenfield ve Ehrmann, 2016). Metabolik boyutta ise eşlik eden insülin direnci ve hiperinsülinemi, teka hücrelerini LH uyarısına karşı duyarlı hale getirip SHBG düzeylerini düşürerek biyolojik olarak aktif serbest testosteron miktarını belirgin şekilde artırır (Di Lorenzo vd., 2023; Zeng vd., 2020). Nöroendokrin açıdan hızlanan hipotalamik GnRH vuruşları, hipofizden LH salınımını FSH'ye göre önceliklendirerek overleri sürekli bir androjen üretim baskısı altında bırakır (Ibáñez vd., 2017; Li vd., 2019). Ayrıca PKOS'ta normalden yüksek bulunan Anti-Müllerian Hormon (AMH), granüloza hücrelerinde aromatzasyonu baskılayıp GnRH nöronlarını uyarak hiperandrojenik kısır döngüyü sürdürür (Rudnicka vd., 2021; Walters vd., 2018). Hiperandrojenizmin over üzerindeki en yıkıcı sonucu, dominant folikül seçimini bozarak foliküler arrest ve dolayısıyla kronik anovülasyona yol açmasıdır (Fahs vd., 2023; Zeng vd., 2020). Bu süreç, ultrasonda izlenen tipik polikistik over morfolojisinin oluşmasına ve stromal kalınlaşmaya doğrudan sebebiyet verir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016; Witchel vd., 2019). Klinik düzeyde ise androjen yüksekliği; hirsutizm, şiddetli kistik akne ve alopesi gibi kadının yaşam kalitesini derinden etkileyen semptomlara neden olur (Di Lorenzo vd., 2023; Ibáñez vd., 2017). Hiperandrojenizm aynı zamanda vücut yağının abdominal bölgeye kaymasını teşvik ederek metabolik sendrom ve visseral obeziteyi tetikleyen sistemik bir bozukluktur (Li vd., 2019; Zeng vd., 2020). Son olarak, androjen reseptörlerinin beyindeki sinyal yollarının modülasyonu, PKOS'un hem üreme hem de metabolik bileşenlerini tedavi etmek için gelecekte umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir (Walters vd., 2018).

2.7.5. Genetik Faktörler

PKOS' un genel kalıtım yüzdesi literatürde %72 olarak belirtilmiştir. PKOS'lu bireylerin kız kardeşlerinin %50'sinde PKOS özellikleri görülmektedir (Urbanek, 2007). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde PKOS

görülme sıklığı %22 ve adet düzensizliği yaygınlığı %28,3 olarak ölçülmüştür. Bu oran baskın kalıtım biçimini desteklese de PKOS'un tip 2 diyabet genetiği gibi küçük etkilere sahip birden fazla risk lokusunun hastalığa katkıda bulunduğu karmaşık, poligenik bir bozukluk olduğu artık bilinmektedir (Lafci vd., 2025; Welt, 2021).

PKOS ile bağlantılı yaklaşık 30 lokus tanımlanmıştır: Bu lokuslar; gonadotropin salgılanması ve etkisi, folikülogenez, steroidogenez, menopoza yaşı ve karbonhidrat metabolizması ile ilgili yolları içermektedir (Louwers vd., 2025).

Genom Boyu İlişkilendirme Çalışmaları (GWAS), bu listeyi genişleterek, metabolik düzenleme ve hormonal homeostaz dahil olmak üzere PKOS patofizyolojisinin çeşitli yönlerini etkileyen THADA, TOX3, YAP1 ve AMH/AMHR2 gibi yeni lokuslar tanımlamıştır (Palumbo vd., 2025). Fakat tanımlanan lokuslar PKOS'un kalıtlabilirliğinin yaklaşık %10'unu açıklamaktadır. Bu sebeple etiyojisi hala tam olarak anlaşılamamıştır (Vatier ve Christin-Maitre, 2024). Tablo 2.4' te PKOS'ta çalışılmış bazı genler listelenmiştir.

Aşağıdaki paragraflarda tanımlanmış genlerden ve polimorfizmlerden bahsedilecektir:

İlk olarak adrenal ve yumurtalık steroidogenezi ile ilişkili bazı spesifik genlerin ekspresyonundaki değişikliklerin hiperandrojenizme katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (Bruni vd., 2022).

Örneğin CYP11A1 promotör pentanükleotidindeki (TTTTA)_n polimorfizminin, PKOS'a genetik yatkınlığı artıran bir faktör olduğu bilinmektedir. CYP11A1 polimorfizminin PKOS için risk moleküler belirteci olduğu bildirilmiştir. Genetik ve çevresel faktörler arasında etkileşim olduğunda risk artmaktadır. CYP17'nin PKOS'un patogeneziinde nedensel bir gen olduğu bildirilmiştir. Şili popülasyonu üzerinde yapılan bir çalışmada, CYP17'deki C>T polimorfizminin PKOS ilerlemesinden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır. Vücut ağırlığı ve insülin direnci ile polimorfizm arasındaki karşılaştırma, hormonal ve klinik kanıtlar aracılığıyla da gerçekleştirilmiştir (Ajmal vd., 2019).

CYP21 genindeki heterozigot mutasyonun PKOS patogeneziyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu, enzim aktivitesinin varyasyonlar nedeniyle azalması sonucu steroidogenezin kusurlu anabolizmasına yol açar ve sonuçta PKOS'a neden olur (Siddiqui vd.,

2022).

İnsülin aracılı glikoz transferi ve karbonhidrat metabolizmasında katkısı bulunan İnsülin reseptör substratı-1 (IRS-1) ve IRS-2 genlerindeki polimorfizmler PKOS ile ilişkili bulunmuştur. Mesela IRS-1 geninin Gly972Arg varyantı, erken menarş öyküsü olan ergen kızlarda düşük SHBG düzeyleriyle bağlantılı bulunmuştur. IRS-1’de meydana gelen Arg972 polimorfizminin PKOS duyarlılık aleli olabileceği aynı zamanda patogeneze dolaylı yoldan etki ettiği bir meta analiz çalışmasında gösterilmiştir. Yine IRS-1 Gly972Arg polimorfizminin PKOS duyarlılığı için bir risk faktörü olduğu başka bir meta analiz çalışmasında ortaya konmuştur. PKOS’ta IRS-1’deki tirozin fosforilasyonunun azalması ve IRS-2 Ser312’nin fosforilasyonunun artmasının, PKOS’ta insülin direncinin başlangıçtaki kusurları veya olası moleküler mekanizmaları olabileceği düşünülmektedir (Shaaban vd., 2021).

DENND1A ilk aday gen olarak belirlenmiş daha sonraları DENND1A’nın, ektopik aşırı ekspresyonunun teka hücrelerinde androjen seviyelerini arttırdığı tespit edilmiştir. DENND1A’daki nadir varyantlar PKOS’lu ailelerin %50’sinde hastalığın kantitatif özellikleriyle bağlantılı bulunmuştur. Yüksek testosteron seviyelerinin PKOS’lu kadınların kız kardeşlerinde tutarlı bir endofenotip olduğunu gösteren önceki çalışmalarla birlikte ele alındığında, bu genetik analizler DENND1A’nın PKOS patogenezinde temel bir gen olduğunu göstermektedir. Fakat kodlayıcı olmayan genom, değişmiş DENND1A ekspresyonu ve testosteron üretimi arasında mekanik bir bağlantı henüz gösterilmemiştir (Sankaranarayanan vd., 2025).

GWAS’lar aracılığıyla, PKOS’ta metabolizmayı ve insülin etkisini düzenleyen THADA, INSR (insülin reseptörü), HMGA2 olmak üzere en az üç değiştirilmiş gen tanımlanmıştır. Çoğu GWAS’ta yalnızca THADA genlerinin değiştirilmiş olduğu bulunmuştur, ancak büyük ve yakın tarihli bir GWAS’ta insülin veya insülin direnci ile ilişkili bulunmamıştır. Genotip-fenotip korelasyon analizi, THADA geninin Han Çinli kökenli PKOS’ta hiperandrojenizme katkıda bulunduğunu ortaya koymuştur. HMGA2 ve INSR ise yalnızca bir GWAS’ta bulunmuştur bu nedenle PKOS’ta insülin direncinin patogenezindeki rolleri belirsizdir (Carmina, 2025; Hiam vd., 2019).

Shi vd. tarafından yapılan genom çapında ilişki çalışması, INSR(insülin reseptörü) geninin yakınındaki bölgeyi olası PKOS duyarlılık lokusu olarak tanımlamıştır. Bu nedenle, bu gen PKOS'un patogenezi anlamak için önemli bir araştırma hedefi haline gelmiştir. INSR C/T SNP'nin PKOS ile ilişkisi tartışmalıdır. Bazı aday gen ilişki çalışmaları bu SNP'in farklı etnik gruplarda farklı sonuçlar verdiğini ifade etmiştir. Başka bir çalışmada ise söz konusu varyantın zayıf PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi ile güçlü bir ilişkisi olduğunu, ancak obez PKOS'lu kadınlarda böyle bir ilişki olmadığını göstermiştir (Rasool vd., 2021).

CAPN10 geni, kalsiyum bağımlı sistein proteazlar ailesine ait aynı zamanda insülin metabolizması ve salgılanması üzerinde etkili Kalpain 10 proteinini kodlaması sebebiyle PKOS etiyojisi ile ilişkilendirilmiştir (Wawrzekiewicz-Jałowicka vd., 2020).

Androjen Reseptör Geni X kromozomunun "q" kolu, 11 ekzondan oluşan ve 90 kb uzunluğunda üç alanlı bir proteini kodlayan AR genini içerir. "X" kromozomunun inaktivasyonu, hücresel yolun bozulmasına yol açarak, PKOS ile sonuçlanan yüksek androjen hormonuna neden olur. Steroid hormon etkilerinde rol oynayan genlerden bir diğeri de SHBG genindeki tek nükleotid polimorfizmidir ve birçok çalışmada PKOS ile önemli ölçüde ilişkili olduğu belirtilmiştir (Khan vd., 2019).

FTO genindeki tek nükleotid polimorfizmi (SNP) rs9939609, obezite, BMI ve tip 2 diyabet ile ilişkili bulunmuştur. Pakistan'da yapılan bir deneyde SNP rs9939609'un PKOS'lu bireylerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür (Piri-Gharaghe, 2021).

LHCGR, gonadotropin etkisindeki rolü nedeniyle aday gen olarak tanımlanmıştır. Polikistik yumurtalıklardan elde edilen teka ve granüloza hücrelerinde ekspresyonun daha yüksek olduğu gözlenmiştir. FSHB geni FSH'nin beta alt birimini kodlayan gendir. FSHB varyantları, Avrupa kökenli kadınlarda LH ve FSH seviyeleriyle ve Han Çinli kökenli kadınlarda LH seviyeleriyle anlamlı şekilde ilişkilendirilmiştir (Dapas & Dunaif, 2022).

Anti-Müllerian hormon geni, beş ekzon içeren ve kısırlıktan sorumlu bir proteinin kodlanmasında rol oynayan sitogenetik 13.3'te, kromozom 19'un (uzun kol) içinde yer almaktadır. GWAS ve ekzom dizileme çalışmaları, AMH genindeki farklı varyantları PKOS hastalığının belirleyicileri olarak rapor etmiştir. Aynı araştırma grubu tarafından yapılan iki

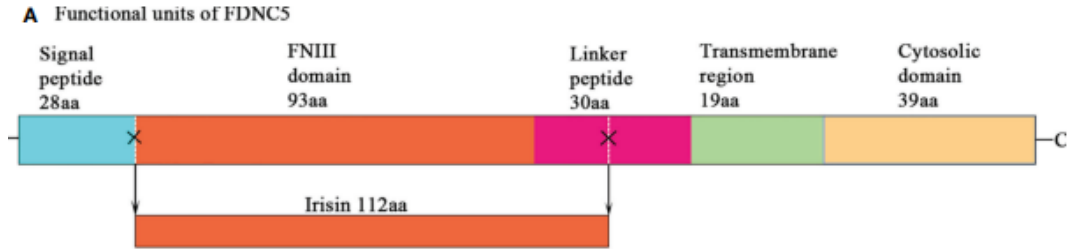
farklı çalışma, AMH ve AMHR2’de veya yakınında bozulmuş aktiviteye sahip 37 varyantı tanımlamıştır (Nautiyal vd., 2022).

Çizelge 2.3. PKOS ile ilgili çalışılmış genler (Ajmal vd., 2019; Chaudhary vd., 2021; Y. Chen vd., 2024)

GEN	SİTOGENİK KONUM	MUTASYON	ETKİLEDİĞİ FENOTİP	POPÜLASYON	Yazar-Yıl
SOD2	6q25.3	rs17186366 T/C	Polikistik over ve hiperandrojenizm	Avrupa	(Zhang vd., 2020)
CYP11A 1	15q24.1	T6235C	Overlerin anormal fonksiyonu ve kist formu	Güney Hindistan	(Arvind Babu vd., 2004)
CYP11A1	15q24.1	5’UTR (TTTTA)n tekrarı	Hirsutizm	Samiriye	(Gharani vd., 1997)
CYP17A1	10q24.32	-34T/C polimorfizm	Hiperandrojenizm İnsülin direnci	İngiltere	(Sharp, 2004)
CYP19A1	15q21.2	rs2414096	Hiperandrojenizm	Afrika	(Sowers vd., 2006)
LHCGR	2p16.3	rs13405728	Hiperandrojenizm	Çin Han	(Chen vd., 2011)
INSR	19p13.2	C/T polimorfizm	İnsülin direnci	Kafkasya	(Siegel vd., 2002)
PPARG	3p25.2	Pro12Ala	Abdominal obezite	Kore	(Kim vd., 2004)
AHSG	3q27.3	rs4918 rs2077119		Türkiye	(Tammo O & Incebiyik A, 2023)
IL-1	2q14.1	rs1800587	Biyokimyasal, hormonal değişimler	Türkiye	(Eser vd., 2017)
ACE	17q23.3	ACE I/D polimorfizm	Hiperandrojenizm	Kafkasya	(Koika vd., 2012)
VDR	12q13.11	rs1544410, rs7975232	Biyokimyasal, metabolik, parametreler	Güney Hindistan	(Siddamalla vd., 2018)
AR	Xq12	X inactivation	Hiperandrojenizm		(Urbanek, 2007)
SHBG	17p13.1	TAAAA repeat Polimorfizm	Hirsutizm	Fransa	(Cousin vd., 2004; Xita vd., 2005)
KISS1	1q32.1	rs4889 C/G	Raporlanmamış	Gilan	(Farsimadan vd., 2021)
ERBB4	2q34	rs7564590 T/C	Raporlanmamış	Kuzey Avrupa	(Tyrmı vd., 2022)
17βHSD	17q21.2	-71 A/G polimorfizm	Hiperandrojenizm	Yunanistan	(Goodarzi, Jones, vd., 2008)
WWTR1	3q25.1	rs144248326	Oligomanore ve kısırlık	Avrupa	Zhang vd., 2020

2.8. İrisin

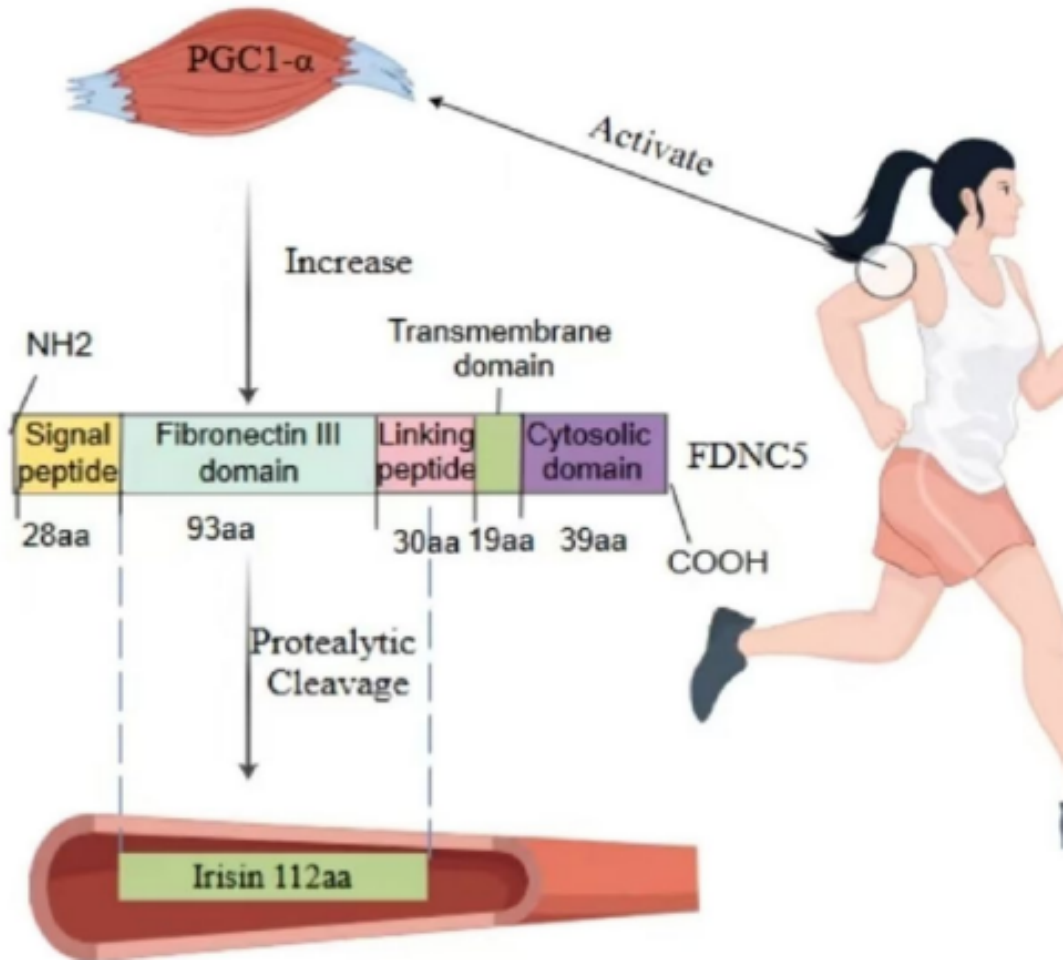
FNDC5 proteini, N-terminal ucunda 29 amino asitlik bir sinyal dizisi, 94 amino asitlik bir FNIII alanı (irisin alanı), 28 amino asitlik bir bağlayıcı peptit, 19 amino asitlik bir transmembran segmenti ve 39 amino asitlik bir sitoplazmik alan dahil olmak üzere 209 amino asitten oluşur (Şekil 2.1). Biyokimyasal ve kristalografik çalışmalar, irisin'in çekirdeği sürekli β -tabaka etkileşimleriyle stabilize edilmiş bir homodimer olduğunu göstermiştir. İrisinin kristal yapısı, N-terminal alanı (30-123 kalıntıları) ve esas olarak düzensiz bir C-terminal kuyruğu (124-140 kalıntıları) ile diğer FNIII proteinlerine benzer bir katlanmaya sahip olduğunu ortaya koymaktadır. FNIII alanları arasındaki sınırlı dizi özdeşliğine (%15-20) rağmen, yapıları bir tarafta dört, diğer tarafta üç β -ipliğinden oluşan benzer bir β -sandviç katlanma yapısını paylaşmaktadır. İrisin, FNDC5'in C-terminal ucundan kesilen 94 amino asitlik hücre dışı FNIII alanını içeren 112 amino asitlik bir peptittir. İrisinin yapısı, klasik FNIII bölgesini ve bir bağlayıcıyı içerir. Dikkat çekici bir şekilde, irisin, etkileşim halindeki β -tabakalar arasında on omurga hidrojen bağıyla bir arada tutulan sürekli bir β -tabaka dimer oluşturur; bu, diğer FNIII yapılarına kıyasla farklı bir özelliktir. Bu, irisini iki FNIII alanı arasında oluşan sürekli bir β -tabaka dimerinin ilk örneği yapar (Laurindo vd., 2025).



Şekil 2.1. Fonksiyonel FNDC5 Üniteleri (R. Zhao, 2022)

İrisin esas olarak iskelet kaslarından salgılanır. Bununla birlikte, immünohistokimyasal çalışmalar, pankreas, testisler, karaciğer ve midede de bulunduğunu göstermiştir. İrisin, serebral Purkinje hücrelerinde, hipotalamusta ve beyin omurilik sıvısında bulunur ve merkezi sinir sisteminde bazı önemli roller oynar. Fareler üzerinde yapılan son çalışmalar, irisinin doğrudan kemik dokusunu hedef aldığını ve rekombinant irisin ile yapılan tedavinin kortikal mineral yoğunluğunu artırdığını, kemik geometrisini ve gücünü iyileştirdiğini göstermiştir.

İrisin salgılanması ve sentezi egzersiz ve PGC1 α tarafından indüklenir. PGC1- α , kahverengi yağ dokusu, iskelet kası, kalp ve karaciğer dokusu gibi dokularda beslenme ve fizyolojik sinyallere yanıt olarak çoklu gen düzenlemesinde yetkin olan, çoklu özgülüğe sahip bir transkripsiyon koaktivatörüdür. İrisin egzersizle indüklenen bir miyokin olduğundan, dolaşımdaki irisin seviyesi egzersizle indüklenen aktivitelere katılan bireylerde artar ve hareketsiz ve daha az aktif olanlarda giderek azalır. Şekil 2.2’ de görüldüğü gibi uzun süreli egzersiz, esas olarak iskelet kaslarında ve kalpte PGC1 α ekspresyonunu artırır ve AMPK aktivasyonu, PGC1 α fosforilasyonu, insülin duyarlılığı ve sinyalleme ve FNDC5 üretimi dahil olmak üzere çeşitli metabolik parametreleri iyileştirir, ardından irisin salgılamak için FNDC5’in parçalanması gerçekleşir (Waseem vd., 2022).



Şekil 2.2. İrisinin sentezlenmesi~ (Lan vd., 2025).

FOXO1 ve FOXO3, primordial foliküllerin uykuda kalmasını ve folikül gelişiminin

hızını kontrol eden temel transkripsiyon faktörleridir. FOXO1/3 ekspresyonunu baskılayarak primordial folikülleri aktive ederek farklı aşamaları düzenler. Ek olarak, anti-Müllerian hormonun (AMH) aktivasyonu, primer, sekonder, pre-antral ve antral foliküller de dahil olmak üzere çeşitli folikül tiplerinde ekspresyonunu önemli ölçüde artırır. Bu çok yönlü etki, yumurtalıklardaki karmaşık folikülogenez sürecini topluca destekler ve teşvik eder (Nalla vd., 2024).

PKOS vakalarında plazma irisin düzeylerinin kontrol vakalarına göre ve obez PKOS hastalarında normal kilolu vakalara göre anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Obez ve normal kilolu PKOS olgularında serum irisin düzeylerinin, BKİ, insülin düzeyleri, HOMA-IR, trigliserit (TG) düzeyleri ve TG/HDL oranı ile anlamlı ve pozitif yönde ilişkili olduğu bulunmuştur. PKOS olgularında artmış irisin düzeyleri, dislipidemi ve insülin direnci gibi risk faktörlerinin gelişimine katkıda bulunabilir (S. Cao & Hu, 2021; Foda vd., 2018).

İrisin tedavisi, DHEA ile indüklenen PKOS farelerinde insülin duyarlılığını, steroid hormon salgılanmasındaki bozuklukları, yumurtalık morfolojisini ve fonksiyonunu iyileştirir. İrisin, yumurtalıkta UCP1 ekspresyonunu artırır ve BAT aktivasyonunu artırarak PKOS farelerinin metabolik ve üreme özelliklerini iyileştirebilir (Zheng vd., 2022).

PKOS vakalarında artan irisin seviyeleri, yumurtalık dokularından veya yağ dokusundan kaynaklanan aşırı ekspresyondan kaynaklanabilir ya da bu olgu telafi edici (kompansatuar) bir koruyucu mekanizmayı yansıtabilir: PKOS'un erken veya hafif evrelerinde, vücut metabolik bozukluklara karşı koymak için irisin sekresyonunu artırır; ancak irisin düzeylerinin uzun süreli ya da aşırı yükselmesi hedef dokuların yanıtının azalmasına yol açabilir ve böylece irisin direnci olarak adlandırılan bir durum gelişir. Bu durumda irisinin yararlı metabolik etkileri azalır ve hatta PKOS hastalarında metabolik komplikasyon riskini artırabilir (Foda vd., 2019; Liu vd., 2026).

2.8.1. İrisin ve PKOS

İrisin ile PKOS arasında çelişkili sonuçlar mevcuttur. PKOS hastalarında irisin düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek, benzer veya hatta daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu farklılıklar, yayınlanmış çalışmaların önemli heterojenliğinden kaynaklanabilir. İrisin

düzeyleri, özellikle VKİ olmak üzere çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Ayrıca hastalığın farklı aşamalarıyla da ilişkili olabilirler. İrisin, PKOS hastalarında azalan insülin duyarlılığını telafi etmek için koruyucu bir mekanizma olarak ilk aşamada artabilir.

Ancak zamanla, irisindeki aşırı artış iris direncine de neden olabilir ve bu da PKOS'un metabolik sonuçlarının riskini artırır.

Hiperandrojenizm aynı zamanda insülin direncinin önemli bir tetikleyicisidir ve bu da irisin, hiperandrojenizm ve insülin direnci arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılması ihtiyacını vurgulamaktadır. Ayrıca, önceki çalışmalar androjen seviyelerinin kahverengi yağ dokusu termogenezi ile ters orantılı olduğunu ve PKOS'lu kadınlarda kahverengi yağ dokusu seviyelerinin azaldığını göstermiştir. Bu nedenle, kahverengi yağ dokusunun artırılması ve aktivasyonu, PKOS ve metabolik sonuçları için olası bir tedavi stratejisi olarak düşünülebilir. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, irisinin, kahverengi yağ dokusu fonksiyonunu aktive ederek dehidroepiandrosteron kaynaklı PKOS farelerinin vücut ağırlığını, termogenezi ve insülin duyarlılığını iyileştirebileceğini göstermiştir. Dahası, iris tedavisi, PKOS farelerinde östrus döngüsünü iyileştirmiş, testosteron, anti-Müllerian hormon, LH ve LH/FSH seviyelerini düşürmüş ve yumurtalık kistik foliküllerinin oluşumunu azaltmıştır (Barbagallo vd., 2023).

2.8.2. FNDC5 Geni ve Varyantları

NCBI' daki verilere göre FNDC5 geni 1. kromozomun p(35.1) lokusunda bulunur (Şekil 2.3). 6 ekzon ile 5 intron içerir, 32.862.268-32.872.484 numaralı nükleotid pozisyonları arasında lokalizedir ve 10,22 kb uzunluğundadır. İnsan FNDC5 geni, kanonik ATG yerine mutant bir başlangıç kodonu olan ATA'ya sahiptir. Alternatif 'splicing' birden fazla transkript varyantına yol açar (Maak vd., 2021).

rs16835198 SNP'i FNDC5 geninin 3'-yan bölgesinde ve intron 5'inde yer alması nedeniyle protein ürününün amino asit dizisini etkilemesi olası değildir. Bir genin 3'-UTR bölgesindeki DNA dizisindeki değişiklikler (örneğin, rs16835198), gen ekspresyonunun seviyesini, mRNA stabilitesini, alternatif mRNA eklenmesini veya transkripsiyon faktörlerinin bağlanmasını değiştirerek gen ekspresyonunu ve dolayısıyla fenotipi etkileyebilir (Sanchis-Gomar vd., 2014).



Şekil 2.3. FNDC5 ‘in kromozom üzerindeki lokalizasyonu (Staiger vd., 2013) ~

FNDC5 geni rs16835198 varyantı için aşırı kilolu veya obez 198 çocuk/ergen ile normal kilolu 198 çocuk/ergen, cinsiyet ve yaş 1:1 oranında dikkate alınarak taramadan geçirildi. GT genotipinin erkeklerde fazla kilolu olma veya obezite riskini artırdığı; GG genotipinin hem kızlarda hem de erkeklerde bu riski azalttığı; TT genotipinin ise kızlarda fazla kilolu olma veya obezite riskini artırdığı görülmüştür(Wang vd., 2023).

Obez bireylerde FNDC5/irisin gen polimorfizmlerinin (rs16835198 ve rs726344) rolünü ve genotip-fenotip korelasyonunun dolaşımdaki serum irislin düzeyi ve glikoz, lipid metabolizması ve karaciğer enzimleri gibi diğer biyokimyasal parametrelerle ilişkisini araştırmayı amaçlayan başka bir çalışmada obez grup(110) ve kontrol grubu(90) incelenmiştir. rs726344 varyantının GG genotipi ve G aleli ile rs16835198 varyantının TT genotipi ve T alelinin obeziteye yatkınlığı arttırabileceği bulunmuştur (Abdu Allah vd., 2018).

FNDC5 tek nükleotid polimorfizmleri rs16835198 ve rs726344’ün 1976 katılımcıdan oluşan bir Alman popülasyonunun taranmasında insülin duyarlılığı ile anlamlı derecede ilişkili olduğu bulunmuştur(Staiger vd., 2013).

6822 Çinli Han bireyinin katıldığı geniş bir genotip taramasında, tek nükleotid polimorfizmi rs16835198 ana alel G’nin açlık insülin seviyeleriyle önemli ölçüde ilişkili olduğu ve vücut kitle indeksi tarafından etkilendiği tespit edilmiştir (Tang vd., 2014).

100 tip 2 diyabet hastası ve etnik/demografik özellikleri hastalarla eşleşen 50 görünüşte sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 150 Mısırlı yetişkin erkek üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada, T2DM ve diyabetik nefropati, irislin düzeylerinin azalmasıyla ilişkili bulunmuştur. FNDC5 rs16835198 TT genotipinin, böbrek komplikasyonları üzerinde herhangi bir etkisi olmaksızın Mısırlılarda T2DM riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, G aleli, dolaşımdaki irislin düzeyleri ile ilişkisi olmaksızın insülin duyarsızlaştırıcı etkiye sahip olduğu görülmüştür (Khidr vd., 2017) .

Caska vd. (2023) yaptıkları çalışmada ise rs16835198 ve rs726344 polimorfizmlerinin gestasyonel diabetes mellitus ile ilişkili olmadığını saptamışlardır (Caska vd., 2023).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Örneklerin Toplanması ve Hasta-Kontrol Gruplarının Tespit Edilmesi

Rotterdam Kriterlerine göre (PKOS) tanısı alan ve Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran bireylerden, rutin testlere ek olarak 2 cc kan örneği alınmıştır. Aynı işlem ve tetkikler benzer yaş aralığına sahip sağlıklı gönüllülere de uygulanmıştır. Çalışmaya 101 hasta ve 93 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Toplanan örnekler +4 C de muhafaza edilmiştir.

Dahil etme kriterleri

- Hasta grubu için; Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalar
- Kontrol grubu için; PKOS tanısı almayan kadınlar
- 18 yaşından büyük 45 yaşından küçük olan kadınlar
- Onam veren katılımcılar

Dışlama Kriterleri

- Hastanın çalışmaya katılmak istememesi
- 18 yaş altında ve 45 yaş üstü hastalar
- Klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu ve gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir

3.2. Kullanılan Laboratuvar Ekipmanları ve Sarf Malzemeleri

3.2.1Kullanılan Laboratuvar Ekipmanları

- Real-Time PCR cihazı (Qiagen, Rotor Gene Q Series)
- Microamp 96 kuyucuklu real time PCR plate için film
- Standart 96 kuyucuklu polipropilen real time PCR plate
- Etüv (Nüve EN-500)
- 1.5 ml'lik polipropilen santrifüj tüpleri
- Otoklav (Nüve OT 4060 V, OT 40 L)
- Vorteks (IKA)

- Mikropipet seti (Eppendorf)
- Santrifüj (Nüve NF-800)
- Buzdolabı (Arçelik 8188 NF)
- Derin dondurucu (SANYO, Biomedical Freezer)
- Hassas terazi
- Pipet ucu

3.2.2 Kullanılan Sarf Malzemeleri

- Genomik Lizis/Bağlayıcı Tampon
- Genomik Yıkama Tamponu 1
- Genomik Yıkama Tamponu 2
- Genomic Elution Buffer (10 mM Tris-HCl, pH 9.0, 0.1 mM EDTA)
- RNase A (20 mg/mL) in 50 mM Tris-HCl, pH 8.0, 10 mM EDTA
- Proteinase K (20 mg/mL) in storage buffer (proprietary)
- Etanol
- PCR Master Mix
- Distile su
- Primer prob

3.3. DNA İzolasyonu

Hemogram tüpünde +4 C' de muhafaza edilen kanlardan 200 µl alındı ve Invitrogen Pure Link Genomik DNA Mini Kit K1820-02 metoduyla DNA izolasyonu gerçekleştirildi.

3.3.1 Kandan Genomik DNA İzolasyon Protokolü

1. Etüv 55°C'ye ayarlandı. Steril bir mikro santrifüj tüpüne 200 µL kan örneği eklendi.
2. Numuneye 20 µL Proteinase K ve 20 µL RNase A eklendi, kısa bir vortekslleme ile iyice karıştırıldı ve oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi.
3. 200 µL Genomik Lizis/Bağlama Tamponu eklendi ve homojen bir çözelti elde edene kadar vortekslendi.
4. Etüvde 55°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. Lizata 200 µL %96-100 etanol eklendi. Homojen bir çözelti elde etmek adına 5 saniye

boyunca vortekslendi.

6. Yukarıdaki işlemler sonucu oluşan lizat (~640 µL) spin kolonuna eklendi.
7. Kolon 1 dakika boyunca 10.000 × g’de ve oda sıcaklığında santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı ve kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
8. Kolona 500 µL Yıkama Tamponu 1 (etanol ile hazırlanmış) eklendi.
9. Kolon 10.000 × g’de ve oda sıcaklığında 1 dakika santrifüj edildi. Toplama tüpü atıldı ve kolon temiz bir toplama tüpüne yerleştirildi.
10. Kolona 500 µL Yıkama Tamponu 2 (etanol ile hazırlanmış) eklendi.
11. Kolon oda sıcaklığında 14.000×g’ de 3 dakika santrifüj edildi.
12. Spin kolonu steril 1,5 ml mikrosantrifüj tüpüne yerleştirildi.
13. 200 µL Genomik Elüsyon Tamponu kolona eklendi ve oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi. Kolon oda sıcaklığında maksimum hızda 1 dakika santrifüj edildi.
14. Tüpte bulunan saflaştırılmış genomik DNA –20°C’de saklandı.

3.4. Elde Edilen DNA Örneklerinin Real Time PCR ile Genotiplendirilmesi

Bu çalışmada, toplanan numunelerden izole edilen DNA’ların genotiplendirilmesi amacıyla Real-Time PCR tekniği kullanılmıştır. Real-Time PCR protokolü Tablo 3.1’de görüldüğü gibidir. FNDC5 rs16835198 G>T polimorfizminin tespiti için 101 sağlıklı gönüllü bireylerden ve 93 hastadan elde edilen her bir DNA örneğine “Pre-designed TaqMan Single Nucleotide Polymorphism Genotyping Assays” prensibiyle REAL TIME PCR yöntemi kullanılarak genotip analiz işlemleri gerçekleştirildi. FNDC5 SNP’ine ait primer ve probler Tablo 3.2’deki DNA dizisi baz alınarak hazırlandı. Her iki alel için farklı floresan boyanın kullanıldığı bu metotta polimorfik alel FAM(green) ve yabanıl tip alel HEX(yellow) floresan boya ile işaretlendi.

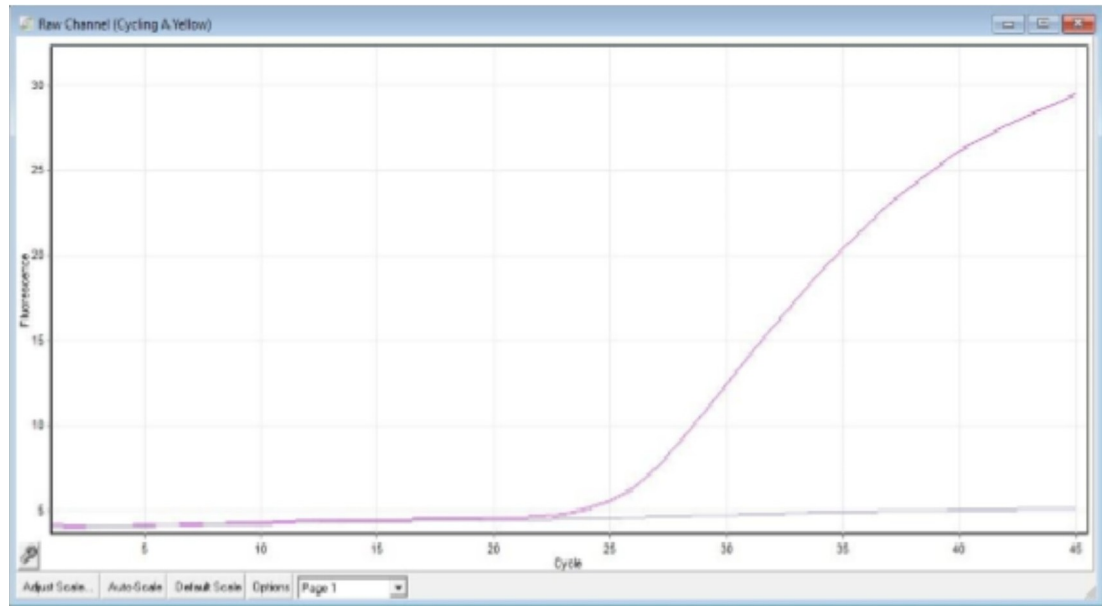
Şekil 3.1 ve 3.2’de gösterildiği gibi uygun örnekle floresan işaretli primer-prob bağlandığında çıkan amplifikasyon eğrisi sayesinde genotip analizi yapıldı.

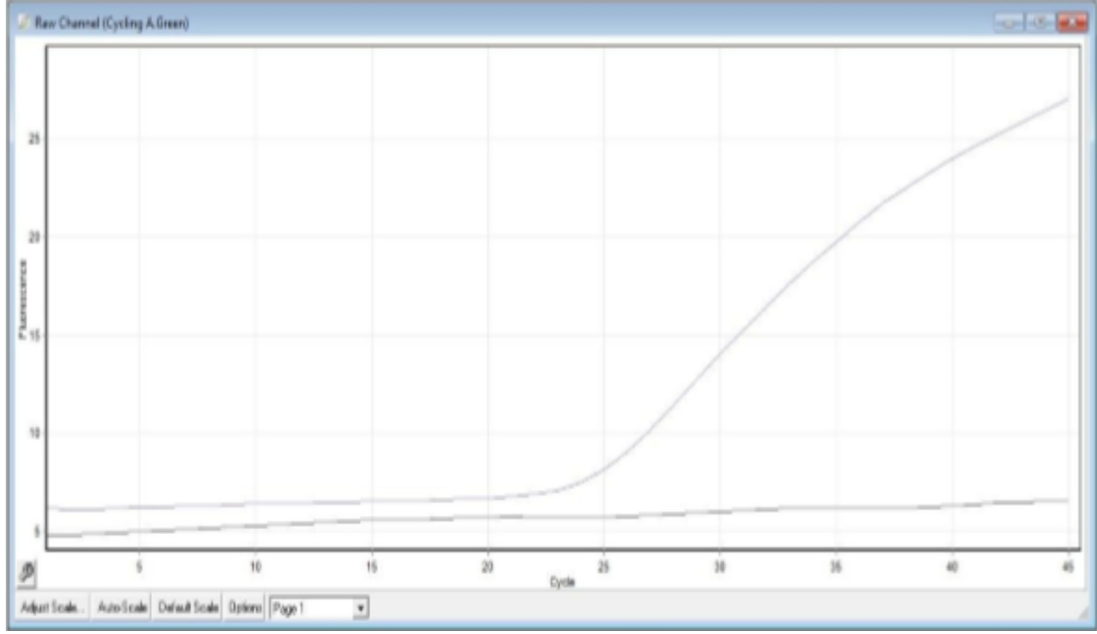
Çizelge 3.1. Genotip analizinde kullanılan Real-Time PCR protokolü

DÖNGÜ	ZAMAN	SICAKLIK
1	3 dk	95
40	15 saniye(denatürasyon)	95
40	1 dk (bağlanma ve uzama)	60

Çizelge 3.2. FNDC5 SNP'ine ait özellikler

GEN İSMİ	FNDC5
POLİMORFİZM	G>T
SNP ID	rs16835198
ÇOĞALTILAN DNA DİZİSİ	AAGGACACCACGACCTAACCTCAGA[G/T]AATTAA CTTGCCTGAGG TGTTAGGT

**Şekil 3.1.** Wild alelin belirlenmesinde kullanılan HEX (Yellow) probu ile elde edilen pozitif ve negatif pik örnekleri



Şekil 3.2. Polimorfik allelin belirlenmesinde kullanılan FAM (Green) probu ile elde edilen pozitif ve negatif pik örnekleri

3.5. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, önce hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri ile rutin laboratuvar sonuçları ayrı ayrı incelenmiştir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki ortalamaların karşılaştırılması işleminde Unpaired t test kullanılmıştır.

FNDC5 genine ait alel frekansları ve genotip dağılımı incelenmiş, gözlenen dağılımın beklenen değerlerle uyumu Hardy–Weinberg dengesi kapsamında Pearson ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Genotiplerin ve alellerin olası riskleri, odds oranları hesaplanarak belirlenmiştir. İstatistiksel anlamlılık için %95 güven düzeyi temel alınmış ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v20.0 yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Bu araştırma Harran Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 101 PKOS'a sahip bireyle aynı yaş aralığındaki 93 sağlıklı gönüllü üzerinde yapılmıştır.

4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik/ Antropometrik/Laboratuvar Verileri Açısından Değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grubunun rutin laboratuvar testleri Tablo 4.1' e göre karşılaştırılmış ve LH, LH/FSH oranı, glikoz, total testesteron değerlerinin hasta grubunda belirgin derece yüksek seyrettiği görülmüştür($p<0,001$). DHEAS, VKİ, kolesterol, insülin, estradiol, progesteron, trigliserid değerleri açısından iki grup arasında bir fark gözlenmemiştir($p>0,05$). HDL değeri ise kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($p<0,001$). Yaş dağılımı açısından incelendiğinde; hasta grubunun yaş ortalaması 24,87 ($\pm 2,10$) kontrol grubunun yaş ortalaması ise 24,49 ($\pm 12,21$) olarak bulunmuştur. Yani istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır($p>0,05$).

Çizelge 4.1. PKOS' lu hastaların ve kontrol gruplarının demografik/ antropometrik/laboratuvar değerleri

Parametreler	PKOS grubu	Kontrol grubu	P
Yaş (Yıl)	24,87±2,10	24,49±12,21	0,68
BMI (kg/m ²)	24,53±2,55	24,32±1,32	0,84
Glikoz (mg/dl)	87,98±7,52	83,19±5,24	<0,001
İnsülin (IU/ml)	18,72±5,79	17,95±5,63	0,11
FSH (IU/ml)	5,90±2,11	6,01±1,02	0,13
LH (IU/ml)	10,58±2,23	7,43±1,17	<0,001
LH FSH oranı	1,79±0,54	1,33±0,29	<0,001
Estradiol(pg/ml)	56,17±6,14	57,07±8,42	0,67
Progesteron(ng/ml)	1,22±0,32	1,09±0,36	0,51
Totaltestesteron(ng/dl)	28,43±7,11	21,12±4,45	<0,001
DHEAS (ng/dl)	303,71±19,17	317,10±36,19	0,62
Kollesterol (mg/dl)	194,34±13,83	193,88±16,25	0,85
Trigliserid (mg/dl)	195,27±14,60	195,06±11,84	0,98
HDL (mg/dl)	51,31±7,41	53,98±3,22	<0,001
LDL (mg/dl)	192,10±14,56	195,13±12,46	0,34

4.2. FNDC5 geni G>T (rs16835198) Polimorfizmine ait Genotip Dağılımı ve Alel Frekansları

Bu çalışmada FNDC5 genine ait rs16835298 G>T polimorfizminin hasta ve kontrol gruplarındaki genotip dağılımları ve alel frekansları araştırılmıştır. Tablo 4.2'ye göre homozigot GG genotipi hasta grubunda 28 bireyde %28 oranında ve kontrol grubunda 16 bireyde %17 oranında görülmüştür. Heterozigot GT genotipi hasta grubunda 72 bireyde %71 oranında ve kontrol grubunda 77 bireyde %83 oranında bulunmuştur. Homozigot TT genotipi hasta grubunda 1 bireyde %1 oranında tespit edilmiş fakat kontrol grubunda bu genotipe hiç rastlanmamıştır. Bu bilgiler ışığında rs16835198 polimorfizmi ve hastalık arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Çizelge 4.2. FNDC5 geni rs16835198 G>T polimorfizminin PKOS'lu hasta ve kontrol grubundaki genotip dağılımı

FNDC5 G>T	Hasta n=101 (%)	Kontrol n=93 (%)	Ki-Kare	P
Genotip				
GG	28 (%28)	16 (%17)		
GT	72 (%71)	77 (%83)	2,40	0,12
TT	1 (%1)	0 (%0)		

rs16835198 polimorfizmine ait G ve T alellerinin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı Tablo 4.3'te gösterildiği gibidir. Bu tabloya göre G aleli hasta grubunda %63 oranında ve kontrol grubunda %59 oranında tespit edilmiştir. T aleli ise hasta grubunda %37 ve kontrol grubunda %77 oranında bulunmuştur. Tablo 4.3'teki bilgilere göre bu iki alel ile hastalık arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki kurulamamıştır ($p>0,05$).

Çizelge 4.3. FNDC5 geni rs16835198 G>T polimorfizminin PKOS'lu hasta ve kontrol grubundaki allel frekansları

FNDC5 G>T	Hasta n=101 (%)	Kontrol n=93 (%)	Ki-Kare	P
Allel				
G	128 (%63)	109 (%59)	0,92	0,33
T	74 (%37)	77 (%41)		

5. TARTIŞMA

PKOS, yaşamın her aşamasında metabolik, endokrin, psikolojik, doğurganlık ve gebelikle ilgili etkileri olan karmaşık, çok sistemli bir hastalıktır (Parker vd., 2022).

Genetik faktörler de hastalığın etiyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır; zira gen transkripsiyonundaki değişiklikler veya genetik polimorfizmler, PKOS ile ilişkili ciddi transkripsiyonel değişikliklere neden olabilir. PKOS'un etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu nedenle, bu hastalığın araştırılması oldukça zordur ve yıllar içinde giderek artan sayıda çalışmanın konusu haline gelmiştir (Miranda vd., 2024).

PKOS'un ortaya çıkmasında metabolik bozukluk anahtar faktördür. Fibronectin Type III Domain Containing 5 (FNDC5) geni tarafından üretilen irisin, egzersiz sırasında açığa çıkan bir adipo-miyokin hormonudur ve metabolik bozukluklar, osteoporoz, sarkopeni, obezite, tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı (AD) dahil olmak üzere nörodejeneratif hastalıklar gibi rahatsızlıklar için terapötik potansiyel sergilemektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, PKOS hastalarında PKOS ile irisin konsantrasyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunması nedeniyle, irisinin PKOS'un gelişiminde rol oynayabileceğini ortaya koymuştur. PKOS hastalarında kontrol grubuna kıyasla irisin konsantrasyonunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir (Khan vd., 2024; Paoletti & Coccurello, 2024).

Yang vd. (2022) yaptıkları bir meta-analiz çalışmasında FNDC5 genindeki rs3480 varyantının tip 2 diyabete yakınlıkla anlamlı derecede ilişkili olduğunu, rs16835198 varyantının ise böyle bir ilişki göstermediğini ortaya koymuştur.

Khidr vd. (2017) yaptıkları çalışmada FNDC5 rs16835198 TT genotipinin böbrek komplikasyonları üzerinde herhangi bir etki göstermeden Mısırlılarda tip 2 diyabet riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca, G alelinin insüline karşı duyarsızlaştırıcı etkiye sahip olduğunu ve kan dolaşımındaki irisin düzeyleriyle herhangi bir ilişkisinin olmadığını göstermişlerdir.

Wang vd. (2023) ise çalışmalarında FNDC5 (rs16835198) geninin, Çinli çocuk ve ergenlerde aşırı kilo veya obezite oluşumunda PGC-1 α (rs3755863, rs8192678), sağlıklı beslenme alışkanlıkları ve orta-yoğun fiziksel aktivite süresi ile bağımsız ya da etkileşimli

bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Başka bir çalışmada rs16835198'in TT genotipiveT alleli, aksiyel spondiloartrit hastalık aktivite skoru(ASDAS) > 2.1 olan axSpA(axial spondyloarthritis) hastalarında rs16835198 T allelinin koruyucu etkisi ve rs1570569 T allelinin risk etkisi ortaya konmuştur (Remuzgo-Martínez vd., 2022).

547 menopoz sonrası Maya-Mestizo kökenli kadınların incelendiği çalışmada rs3480 varyantının toplam kalça ve femur boynunda osteopeni görülme riskiyle ilişkili olduğunu, rs16835198 varyantının ise sadece femur boynunda osteopeni görülme riskine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu bulunmuştur (Canto-Cetina vd., 2022).

Suudi popülasyonunda incelenen 394 T2DM ve 414 kontrol bireylerinde FNDC5 geninin beş yaygın polimorfizmine rs3480A/G, rs1746661G/T, rs1298190A/G, rs726344A/G ve rs1570569G/T bakılmıştır. rs3480 GG genotipinin, obezite riskinde azalma ve daha düşük vücut kitle indeksi (VKİ) değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.rs1746661 G alleli, daha yüksek trigliserit (TG) düzeyleriyle ilişkiliyken rs157069 TT genotipinin, daha yüksek açlık insülini ile birlikte dolaşımdaki daha düşük irisin düzeyleriyle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (Al-Daghri vd., 2016).

FNDC5 rs726344 polimorfizminin gebelik süresiyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir. FNDC5 rs726344 GG genotipini taşımanın zamanında doğum yapma olasılığını iki katına çıkardığı ve serum irisin seviyeleriyle ilişkili olmadığı bulunmasına rağmen, biyolojik fonksiyonlarla ilişkili olduğu gözlenmiştir (Salem vd., 2018).

Yapılan çalışmaların sonuçları doğrultusunda FNDC5 polimorfizmi rs16835198 G>T ile PKOS arasındaki ilişki araştırılmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark gösterilmemiştir.

6. SONUÇLAR

FNDC5 genine ait rs16835198 G>T polimorfizmi ile PKOS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilmemiştir ($p>0,05$). Aynı şekilde bu polimorfizme ait G ve T alelleriyle de bir bağlantı tespit edilmemiştir. Google Scholar ve Pubmed veri tabanlarındaki araştırmalarımıza göre PKOS ile rs16835498 G>T polimorfizmi arasındaki ilişkinin araştırıldığı başka çalışmaya rastlanmamıştır. Bu sebeple literatürdeki önemli bir boşluğu doldurmaktadır.

7. ÖNERİLER

Finansal kısıtlılıklar nedeniyle mevcut araştırmada spesifik bir polimorfizme odaklanılmış olsa da ilerleyen çalışmalarda örneklemin büyütülmesi, farklı popülasyonlarla çalışılması ve gen-gen etkileşimlerini açığa çıkarmak adına çoklu lokus analizleri ile haplotip çalışmalarının yapılması literatüre önemli katkılar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

- Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*: X, 3, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>
- Al-Daghri, N. M., Mohammed, A. K., Al-Attas, O. S., Amer, O. E., Clerici, M., Alenad, A., & Alokail, M. S. (2016). SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and lipid metabolism in Saudi subjects. *Lipids in Health and Disease*, 15(1), 54. <https://doi.org/10.1186/s12944-016-0224-5>
- Al-Kareem, T. A., Hassan, S., & Abdalhadi, S. (2024). Polycystic Ovary Syndrome: pathogenesis, management, and treatment with metals and organic compounds. *Cellular, Molecular and Biomedical Reports*, 4(1), 54–64. <https://doi.org/10.55705/cmbr.2023.406103.1160>
- Allah, A. M. A., Hammoudah, S. A., Gayed, E. M. A. E., El-Attar, L. M., & Shehab-Eldin, W. A. (2018). Obesity and its Association with Irisin Level Among Individuals with FNDC5/Irisin Gene Variants RS16835198 and RS726344. *Protein & Peptide Letters*, 25(6), 560–569. <https://doi.org/10.2174/0929866525666180508120653>
- Allen, L. A., Shrikrishnapalasuriyar, N., & Rees, D. A. (2022). Long-term health outcomes in young women with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Clinical Endocrinology*, 97(2), 187–198. <https://doi.org/10.1111/cen.14609>
- Altunoglu, E. G. (2012). Insulin resistance. *Istanbul Medical Journal*, 13(3), 0–0. <https://doi.org/10.5505/1304.8503.2012.78941>
- Anagnostis, P., Tarlatzis, B. C., & Kauffman, R. P. (2018). Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism*, 86, 33–43. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
- Artyomenko, V., Velychko, V., Lahoda, D., & Danylchuk, H. (2023). Common clinical laboratory features among women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Journal of Medicine and Life*, 16(8), 1215–1219. <https://doi.org/10.25122/jml-2023-0057>
- Atiomo, W., Rizwan, M. N. H., Bajwa, M. H., Furniturewala, H. J., Hazari, K. S., Harab, D., Abdelkareem, W., Inuwa, S., Khamis, A. H., Tahlak, M., & Mirza, F. G. (2024). Prevalence and Diagnosis of PCOS Using Electronic Health Records: A Scoping Review and a Database Analysis. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 21(3), 354. <https://doi.org/10.3390/ijerph21030354>
- Babu, K. A., Rao, K. L., Kanakavalli, M., Suryanarayana, V., Deenadayal, M., & Singh, L. (2004). CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. *Reproductive BioMedicine Online*, 9(2), 194–200. [https://doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62129-3](https://doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62129-3)

- Barbagallo, F., Cannarella, R., Vincenzo Garofalo, Marino, M., Vignera, S. L., Condorelli, R., Tiranini, L., Nappi, R., & Calogero, A. (2023). The Role of Irisin throughout Women's Life Span. *Biomedicines*, *11*(12), 3260. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11123260>
- Barber, T. M. (2022). Why are women with polycystic ovary syndrome obese? *British Medical Bulletin*, *143*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldac007>
- Begum, G. S., Almashaikhi, N. A. T., Albalushi, M. Y., Alsalehi, H. M., Alazawi, R. S., Goud, B. K. M., & Dube, R. (2024). Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Its Associated Risk Factors among Medical Students in Two Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *21*(9), 1165. <https://doi.org/10.3390/ijerph21091165>
- Bogari, N. M. (2020). Genetic construction between polycystic ovarian syndrome and type 2 diabetes. *Saudi Journal of Biological Sciences*, *27*(10), 2539–2543. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.05.004>
- Canto-Cetina, T., Silva-Nicanor, D., Coral-Vázquez, R. M., Cano-Martínez, L. J., Herrera, L. G., García, S., Padilla, E. L., & Canto, P. (2022). *FNDC5/Irisin* polymorphisms are associated with osteopenia in postmenopausal Mayan-Mestizo women. *Climacteric*, *25*(6), 603–608. <https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2097866>
- Cao, R. Y., Zheng, H., Redfearn, D., & Yang, J. (2019). FNDC5: A novel player in metabolism and metabolic syndrome. *Biochimie*, *158*, 111–116. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2019.01.001>
- Cao, S., & Hu, Y. (2021). Effects of serum irisin, neuregulin 4, and weight management on obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Bioscience Reports*, *41*(9). <https://doi.org/10.1042/BSR20211658>
- Carmina, E. (2025). The Role of Gene Alterations in the Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*, *14*(10), 3347. <https://doi.org/10.3390/jcm14103347>
- Carmina, E., Dreno, B., Lucky, W. A., Agak, W. G., Dokras, A., Kim, J. J., Lobo, R. A., Tehrani, F. R., & Dumesic, D. (2022). Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *Journal of the Endocrine Society*, *6*(3), 1–11. <https://doi.org/10.1210/jendso/bvac003>
- Chang, S., & Dunaif, A. (2021). Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *50*(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.002>
- Chaudhary, H., Patel, J., Jain, N. K., & Joshi, R. (2021). The role of polymorphism in various potential genes on polycystic ovary syndrome susceptibility and pathogenesis. *Journal of Ovarian Research*, *14*(1), 125. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00879-w>

- Chen, M., Nguyen, W., Haq, Z., Guo, W., & Briley, J. (2025). Prevalence of female hirsutism and PCOS in the United States: A cross-sectional study. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 23(3), 330–338. <https://doi.org/10.1111/ddg.15630>
- Chen, W., & Pang, Y. (2021). Metabolic Syndrome and PCOS: Pathogenesis and the Role of Metabolites. *Metabolites*, 11(12). <https://doi.org/10.3390/metabo11120869>
- Chen, Y., Wang, G., Chen, J., Wang, C., Dong, X., Chang, H.-M., Yuan, S., Zhao, Y., & Mu, L. (2024). Genetic and Epigenetic Landscape for Drug Development in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Reviews*, 45(4), 437–459. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnae002>
- Chen, Z.-J., Zhao, H., He, L., Shi, Y., Qin, Y., Shi, Y., Li, Z., You, L., Zhao, J., Liu, J., Liang, X., Zhao, X., Zhao, J., Sun, Y., Zhang, B., Jiang, H., Zhao, D., Bian, Y., Gao, X., ... Zhao, Y. (2011). Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nature Genetics*, 43(1), 55–59. <https://doi.org/10.1038/ng.732>
- Christ, J. P., & Cedars, M. I. (2023). Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*, 13(6), 1113. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13061113>
- Cousin, P., Calemard-Michel, L., Lejeune, H., Raverot, G., Yessaad, N., Emptoz-Bonneton, A., Morel, Y., & Pugeat, M. (2004). Influence of *SHBG* Gene Pentanucleotide TAAAA Repeat and D327N Polymorphism on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Concentration in Hirsute Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(2), 917–924. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021553>
- Coutinho, E. A., & Kauffman, A. S. (2019). The Role of the Brain in the Pathogenesis and Physiology of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Medical Sciences*, 7(8), 84. <https://doi.org/10.3390/medsci7080084>
- Dadachanji, R., Shaikh, N., & Mukherjee, S. (2018). Genetic Variants Associated with Hyperandrogenemia in PCOS Pathophysiology. *Genetics Research International*, 2018, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2018/7624932>
- Daniele, S., Chelucci, E., Scarfò, G., & Artini, P. G. (2023). Molecular Research on Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Biomedicines*, 11(5), 1358. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051358>
- Dapas, M., & Dunaif, A. (2022). Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine Reviews*, 43(6), 927–965. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001>
- Delcour, C., Robin, G., Young, J., & Dewailly, D. (2019). PCOS and Hyperprolactinemia: what do we know in 2019? *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 13. <https://doi.org/10.1177/1179558119871921>

- Deswal, R., Narwal, V., Dang, A., & Pundir, C. (2020). The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *Journal of Human Reproductive Sciences*, 13(4), 261. <https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\95\18>
- Dong, J., & Rees, D. A. (2023). Polycystic ovary syndrome: pathophysiology and therapeutic opportunities. *BMJ Medicine*, 2(1), e000548. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2023-000548>
- E, K., H, A., H, C., O, T., & Incebiyik A. (2023). Investigation of AHSB (Alpha-2 Heremans Schmid Glycoprotein) Gene Polymorphism in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Endocrinology and Diabetes*, 6(2), 149. <https://doi.org/10.36266/IJED/149>
- Ekrem, E. C., Kavlak, O., Bartın Üniversitesi Sağlık, Bilimleri Fakültesi, Doğum, Kadın, Hemşireliği, H., Dalı, A., Ege Üniversitesi, Hemşirelik Fakültesi & Sağlığı, K. (2021). Arşiv Kaynak Tarama Dergisi Archives Medical Review Journal Polikistik Over Sendromunda Kanıta Dayalı Uygulamalar ve Hemşirelik Bakımı Evidence-Based Practices and Nursing Care in Polycystic Ovary Syndrome. *Archives Medical Review Journal*, 30(2), 119–126. <https://doi.org/10.17827/aktd.876521>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Eser, B., Taskin, M. I., Hismiogullari, A. A., Aksit, H., & Bodur, A. S. (2017). The effects of IL-1A and IL-6 genes polymorphisms on gene expressions, hormonal and biochemical parameters in polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 37(3), 358–362. <https://doi.org/10.1080/01443615.2016.1256966>
- Fahs, D., Salloum, D., Nasrallah, M., & Ghazeeri, G. (2023). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology and Controversies in Diagnosis. *Diagnostics*, 13(9), 1559. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13091559>
- Falcetta, P., Benelli, E., Molinaro, A., Cosmo, C. D., Bagattini, B., Ghianda, S. D., Salvetti, G., Fiore, E., Pucci, E., Fruzzetti, F., & Tonacchera, M. (2021). Effect of aging on clinical features and metabolic complications of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(12), 2725–2733. <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01594-5>
- Farajzadegan, Z., Kazemi, A., Salehi, M., & Zaremobini, F. (2023). Psychological experiences in women with polycystic ovary syndrome: A qualitative study. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 28(4), 391–397. <https://doi.org/10.4103/ijnmr.ijnmr\139\22>
- Farsimadan, M., Ghosi, F. M., Takamoli, S., & Vaziri, H. (2021). Association analysis of KISS1 polymorphisms and haplotypes with polycystic ovary syndrome. *British Journal of Biomedical Science*, 78(4), 201–205. <https://doi.org/10.1080/09674845.2020.1864109>

- Foda, A. A., Foda, E. A., & Abel-Aal, I. (2018). Serum Irisin levels as a marker in some phenotypes of PCOS. *Middle East Fertility Society Journal*, 23(2), 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.09.005>
- Foda, A. A., Foda, E. A., & El-Said, Z. H. (2019). Serum irisin levels in polycystic ovary syndrome after ovarian drilling. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1463–1468. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.019>
- Gautam, R., Prambil, A. M., Patel, A. K., & Arora, T. (2024). Emerging pollutants in etiology and pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Toxicology*, 123, 108515. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108515>
- Gharani, N., Waterworth, D. M., Batty, S., White, D., Gilling-Smith, C., Conway, G. S., McCarthy, M., Franks, S., & Williamson, R. (1997). Association of the Steroid Synthesis Gene Cyp11a with Polycystic Ovary Syndrome and Hyperandrogenism. *Human Molecular Genetics*, 6(3), 397–402. <https://doi.org/10.1093/hmg/6.3.397>
- Glueck, C. J., & Goldenberg, N. (2019). Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*, 92, 108–120. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.002>
- Goodarzi, M. O., Jones, M. R., Antoine, H. J., Pall, M., Chen, Y.-D. I., & Azziz, R. (2008). Nonreplication of the Type 5 17β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Gene Association with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(1), 300–303. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1712>
- H, C., H, A., & S, S. (2023). Investigation of Irisin (Fndc5) Gene Polymorphisms in Patients with Gestational Diabetes Mellitus. *International Journal of Endocrinology and Diabetes*, 6(1), 144. <https://doi.org/10.36266/IJED/144>
- Havaladar, V. D., Jadhav, N. Y., Shinde, S. S., Mali, S. S., Mali, K. K., Shinde, A. A., & Rajput, R. A. (2024). A review on PCOS: Its causes, symptoms, pathogenesis and management. *World Journal of Advanced Pharmaceutical and Medical Research*, 7(1), 014–021. <https://doi.org/10.53346/wjapmr.2024.7.1.0041>
- Helena, T., Tay, C. T., Laven, J., Dokras, A., Moran, L., Piltonen, T., Costello, M. F., Boivin, J., Mousa, A., Joham, A., Redman, L. M., Boyle, J., & Norman, R. (2023). *International Evidence-based Guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023* (tek. rap.). Monash University. <https://doi.org/10.26180/24003834.v1>
- Helvaci, N., & Yildiz, B. O. (2025). Polycystic ovary syndrome as a metabolic disease. *Nature Reviews Endocrinology*, 21(4), 230–244. <https://doi.org/10.1038/s41574-024-01057-w>
- Hewlett, M., Chow, E., Aschengrau, A., & Mahalingaiah, S. (2017). Prenatal Exposure to Endocrine Disruptors: A Developmental Etiology for Polycystic Ovary Syndrome. *Reproductive Sciences*, 24(1), 19–27. <https://doi.org/10.1177/1933719116654992>

- Hiam, D., Moreno-Asso, A., Teede, H. J., Laven, J. S., Stepto, N. K., Moran, L. J., & Gibson-Helm, M. (2019). The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome: An Overview of Candidate Gene Systematic Reviews and Genome-Wide Association Studies. *Journal of Clinical Medicine*, 8(10), 1606. <https://doi.org/10.3390/jcm8101606>
- Hoeger, K. M., Dokras, A., & Piltonen, T. (2021). Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(3), e1071–e1083. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa839>
- Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., Dabadghao, P., Darendeliler, F., Elbarbary, N. S., Gambineri, A., Garcia Rudaz, C., Hoeger, K. M., López-Bermejo, A., Ong, K., Peña, A. S., Reinehr, T., Santoro, N., Tena-Sempere, M., Tao, R., ... Lee, P. A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 88(6), 371–395. <https://doi.org/10.1159/000479371>
- Khamoshina, M. B., Artemenko, Y. S., Bayramova, A. A., Ryabova, V. A., & Orazov, M. R. (2022). Polycystic ovary syndrome and obesity: a modern paradigm. *RUDN Journal of Medicine*, 26(4), 382–395. <https://doi.org/10.22363/2313-0245-2022-26-4-382-395>
- Khan, M. I., Khan, M. I., & Wahab, F. (2024). Irisin in Reproduction: Its Roles and Therapeutic Potential in Male and Female Fertility Disorders. *Biomolecules*, 14(10), 1222. <https://doi.org/10.3390/biom14101222>
- Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). Genetic basis of polycystic ovary syndrome (PCOS): Current perspectives. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>
- Khidr, E. G., Ali, S. S., Elshafey, M. M., & Fawzy, O. A. (2017). Association of irisin and FNDC5 rs16835198 G > T gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. An Egyptian pilot study. *Gene*, 626, 26–31. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2017.05.010>
- Kim, K. S., Choi, S. M., Shin, S. U., Yang, H. S., & Yoon, Y. (2004). Effects of peroxisome proliferator-activated receptor- γ 2 Pro12Ala polymorphism on body fat distribution in female Korean subjects. *Metabolism*, 53(12), 1538–1543. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.06.019>
- Koika, V., Georgopoulos, N. A., Piouka, A., Roupas, N. D., Karela, A., Armeni, A. K., Katsantoni, E., & Panidis, D. (2012). Increased frequency of the DI genotype of the angiotensin-I converting enzyme and association of the II genotype with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 166(4), 695–702. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0894>
- Lafci, N. G., Yilmaz, B., & Yildiz, B. O. (2024). PCOS - the many faces of a disorder in women and men. *Journal of Endocrinological Investigation*, 48(4), 785–798. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02512-1>

- Lan, T., Yan, X., Li, J., Gu, H., Hou, Q., He, E., & Yang, Q. (2025). Irisin, the Myokine: Guardian and Mediator in Cardiovascular System. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*, 8(6). <https://doi.org/10.1002/edm2.70097>
- Laurindo, L. F., Rodrigues, V. D., Laurindo, L. F., Cherain, L. M. A., de Lima, E. P., Boaro, B. L., da Silva Camarinha Oliveira, J., Chagas, E. F. B., Catharin, V. C. S., dos Santos Haber, J. F., Patrícia Cincotto dos Santos Bueno, Direito, R., & Barbalho, S. M. (2025). Targeting AMPK with Irisin: Implications for metabolic disorders, cardiovascular health, and inflammatory conditions — A systematic review. *Life Sciences*, 360, 123230. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123230>
- Li, X., Yang, D., Pan, P., Azziz, R., Yang, D., Cheng, Y., & Zhao, X. (2022). The Degree of Menstrual Disturbance Is Associated With the Severity of Insulin Resistance in PCOS. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873726>
- Li, Y., Chen, C., Ma, Y., Xiao, J., Luo, G., Li, Y., & Wu, D. (2019). Multi-system reproductive metabolic disorder: significance for the pathogenesis and therapy of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Life Sciences*, 228, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.04.046>
- Liu, H.-r., Jin, Q., Hong, L., Wu, X.-y., Shi, T.-m., & Hao, F. (2026). Metabolic and reproductive roles of irisin in polycystic ovary syndrome: from mechanistic insights to therapeutic perspectives. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 231, 113037. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2025.113037>
- Lorenzo, M. D., Cacciapuoti, N., Lonardo, M. S., Nasti, G., Gautiero, C., Belfiore, A., Guida, B., & Chiurazzi, M. (2023). Pathophysiology and Nutritional Approaches in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Comprehensive Review. *Current Nutrition Reports*, 12(3), 527–544. <https://doi.org/10.1007/s13668-023-00479-8>
- Louwens, Y. V., Visser, J. A., Dunaif, A., & Laven, J. S. E. (2025). POLYCYSTIC OVARY SYNDROME: ORIGINS AND IMPLICATIONS: Genetics of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reproduction*, 170(5). <https://doi.org/10.1530/REP-25-0126>
- Maak, S., Norheim, F., Drevon, C. A., & Erickson, H. P. (2021). Progress and Challenges in the Biology of FNDC5 and Irisin. *Endocrine Reviews*, 42(4), 436–456. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab003>
- Miranda, A. G., Seneda, M. M., & Faustino, L. R. (2023). DNA methylation associated with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309(2), 373–383. <https://doi.org/10.1007/s00404-023-07025-5>
- Mirza, F. G., Tahlak, M. A., Rjeili, R. B., Hazari, K., Ennab, F., Hodgman, C., Khamis, A. H., & Atiomo, W. (2022). Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): Does the Challenge End at Conception? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22), 14914. <https://doi.org/10.3390/ijerph192214914>

- Moggetti, P., & Tosi, F. (2021). Insulin resistance and PCOS: chicken or egg? *Journal of Endocrinological Investigation*, 44(2), 233–244. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01351-0>
- Mohammed, S. N., Jasim, M. H., Mahmood, S. H., Saleh, E. N., & Hashemzadeh, A. (2025). The role of irisin in exercise-induced muscle and metabolic health: a narrative review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 398(9), 11463–11491. <https://doi.org/10.1007/s00210-025-04083-1>
- Nalla, S. V., Jayapradha, P., Lalruatmawii, Nandheeswari, K., Naxine, P., Vigneshwaran, G., Rohilla, G., Dubey, I., & Kushwaha, S. (2024). Irisin as an emerging target in the regulation of reproductive functions in health and disease. *General and Comparative Endocrinology*, 353, 114529. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2024.114529>
- Nautiyal, H., Imam, S. S., Alshehri, S., Ghoneim, M. M., Afzal, M., Alzarea, S. I., Güven, E., Al-Abbasi, F. A., & Kazmi, I. (2022). Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicines*, 10(3), 540. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030540>
- Neven, A. C. H., Forslund, M., Ranashinha, S., Mousa, A., Tay, C. T., Peña, A., Oberfield, S., Witchel, S., Teede, H., & Boyle, J. A. (2024). Prevalence and accurate diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents across world regions: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 191(4), S15–S27. <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae125>
- Palomba, S., Santagni, S., Falbo, A., & Sala, G. B. L. (2015). Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International Journal of Women's Health*, 745. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S70314>
- Palumbo, M., Corte, L. D., Colacurci, D., Ascione, M., D'Angelo, G., Baldini, G. M., Giampaolino, P., & Bifulco, G. (2025). PCOS and the Genome: Is the Genetic Puzzle Still Worth Solving? *Biomedicines*, 13(8), 1912. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13081912>
- Paoletti, I., & Coccurello, R. (2024). Irisin: A Multifaceted Hormone Bridging Exercise and Disease Pathophysiology. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(24), 13480. <https://doi.org/10.3390/ijms252413480>
- Parker, J., O'Brien, C., Hawrelak, J., & Gersh, F. L. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(3), 1336. <https://doi.org/10.3390/ijerph19031336>
- Pea, J., Bryan, J., Wan, C., Oldfield, A. L., Ganga, K., Carter, F. E., Johnson, L. M., & Lujan, M. E. (2024). Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 30(1), 109–130. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmad027>

- Peigné, M., & Dewailly, D. (2014). Long term complications of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Annales d'Endocrinologie*, 75(4), 194–199. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.07.111>
- Peña, A. S., Codner, E., & Witchel, S. (2022). Criteria for Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence: Literature Review. *Diagnostics*, 12(8), 1931. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081931>
- Purwar, A., & Nagpure, S. (2022). Insulin Resistance in Polycystic Ovarian Syndrome. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.30351>
- Rasool, S. U. A., Ashraf, S., Nabi, M., Masoodi, S. R., Fazili, K. M., & Amin, S. (2021). Clinical Manifestations of Hyperandrogenism and Ovulatory Dysfunction Are Not Associated with His1058 C/T SNP (rs1799817) Polymorphism of Insulin Receptor Gene Tyrosine Kinase Domain in Kashmiri Women with PCOS. *International Journal of Endocrinology*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/7522487>
- Remuzgo-Martínez, S., Rueda-Gotor, J., Pulito-Cueto, V., López-Mejías, R., Corrales, A., Lera-Gómez, L., Pérez-Fernández, R., Portilla, V., González-Mazón, Í., Blanco, R., Expósito, R., Mata, C., Llorca, J., Hernández-Hernández, V., Rodríguez-Lozano, C., Barbarroja, N., Ortega-Castro, R., Vicente, E., Fernández-Carballido, C., ... Genre, F. (2022). Irisin as a Novel Biomarker of Subclinical Atherosclerosis, Cardiovascular Risk and Severe Disease in Axial Spondyloarthritis. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.894171>
- Romeo, P., Freger, S. M., McGowan, K., & Leonardi, M. (2025). Understanding Dysmenorrhea in Individuals with Polycystic Ovary Morphology (PCOM). *Journal of Endometriosis and Uterine Disorders*, 12. <https://doi.org/10.1016/j.jeud.2025.100131>
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine Reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- Rozati, R. (2023). Meta Analysis of Variations in Prevalence and Distribution of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Phenotypes: Incorporating Data From the Indian Council of Medical Research TASK FORCE and Global Studies. *Journal of Gynecology and Womens Health*, 25(4). <https://doi.org/10.19080/jgwh.2023.25.556167>
- Rudnicka, E., Kunicki, M., Calik-Ksepka, A., Suchta, K., Duszewska, A., Smolarczyk, K., & Smolarczyk, R. (2021). Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(22), 12507. <https://doi.org/10.3390/ijms222212507>
- Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing.

International Journal of Molecular Sciences, 23(2), 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>

- Safiri, S., Noori, M., Nejadghaderi, S. A., Karamzad, N., Carson-Chahhoud, K., Sullman, M. J. M., Collins, G. S., Kolahi, A.-A., & Avery, J. (2022). Prevalence, incidence and years lived with disability due to polycystic ovary syndrome in 204 countries and territories, 1990–2019. *Human Reproduction*, 37(8), 1919–1931. <https://doi.org/10.1093/humrep/deac091>
- Salari, N., Nankali, A., Ghanbari, A., Jafarpour, S., Ghasemi, H., Dokaneheifard, S., & Mohammadi, M. (2024). Global prevalence of polycystic ovary syndrome in women worldwide: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 310(3), 1303–1314. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07607-x>
- Salem, H., Yatchenko, Y., Anosov, M., Rosenfeld, T., Altarescu, G., Grisaru-Granovsky, S., & Birk, R. (2018). Maternal and neonatal irisin precursor gene FNDC5 polymorphism is associated with preterm birth. *Gene*, 649, 58–62. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.01.097>
- Sanchis-Gomar, F., Garatachea, N., He, Z.-h., Pareja-Galeano, H., Fuku, N., Tian, Y., Arai, Y., Abe, Y., Murakami, H., Miyachi, M., Yvert, T., Santiago, C., Venturini, L., Fiuza-Luces, C., Santos-Lozano, A., Rodríguez-Romo, G., Ricevuti, G., Hirose, N., Emanuele, E., & Lucia, A. (2014). FNDC5 (irisin) gene and exceptional longevity: a functional replication study with rs16835198 and rs726344 SNPs. *AGE*, 36(6), 9733. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9733-1>
- Sankaranarayanan, L., Brewer, K. J., Morrow, S., Johnson, G. D., Barrera, A., Venukuttan, R., Sisk, R., Dunaif, A., & Reddy, T. E. (2025). Gene regulatory activity associated with polycystic ovary syndrome revealed DENND1A-dependent testosterone production. *Nature Communications*, 16(1), 7697. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-62884-7>
- Shaaban, Z., Khoradmehr, A., Amiri-Yekta, A., Nowzari, F., Shirazi, M. R. J., & Tamadon, A. (2021). Pathophysiologic Mechanisms of Insulin Secretion and Signaling-Related Genes in Etiology of Polycystic Ovary Syndrome. *Genetics Research*, 2021, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2021/7781823>
- Sharp, L. (2004). CYP17 Gene Polymorphisms: Prevalence and Associations with Hormone Levels and Related Factors. A HuGE Review. *American Journal of Epidemiology*, 160(8), 729–740. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh287>
- Siddamalla, S., Reddy, T. V., Govatati, S., Erram, N., Deenadayal, M., Shivaji, S., & Bhanoori, M. (2018). Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of polycystic ovary syndrome in South Indian women. *Gynecological Endocrinology*, 34(2), 161–165. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1371128>

- Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 39(11), 2439–2473. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02625-7>
- Siegel, S., Futterweit, W., Davies, T. F., Concepcion, E. S., Greenberg, D. A., Villanueva, R., & Tomer, Y. (2002). A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 78(6), 1240–1243. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(02\)04241-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(02)04241-3)
- Sowers, M. R., Wilson, A. L., Kardia, S. R., Chu, J., & Ferrell, R. (2006). Aromatase Gene (CYP 19) Polymorphisms and Endogenous Androgen Concentrations in a Multiracial/Multiethnic, Multisite Study of Women at Midlife. *The American Journal of Medicine*, 119(9), S23–S30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.003>
- Spritzer, P. M., Marchesan, L. B., Santos, B. R., & Figuera, T. M. (2022). Hirsutism, Normal Androgens and Diagnosis of PCOS. *Diagnostics*, 12(8), 1922. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081922>
- Staiger, H., Böhm, A., Scheler, M., Berti, L., Machann, J., Schick, F., Machicao, F., Fritsche, A., Stefan, N., Weigert, C., Krook, A., Häring, H.-U., & de Angelis, M. H. (2013). Common Genetic Variation in the Human FNDC5 Locus, Encoding the Novel Muscle-Derived ‘Browning’ Factor Irisin, Determines Insulin Sensitivity. *PLoS ONE*, 8(4), e61903. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061903>
- Stańczak, N. A., Grywalska, E., & Dudzińska, E. (2024). The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Annals of Medicine*, 56(1). <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2357737>
- Tang, S., Zhang, R., Jiang, F., Wang, J., Chen, M., Peng, D., Yan, J., Bao, Y., Hu, C., & Jia, W. (2014). An Interaction between a FNDC5 Variant and Obesity Modulates Glucose Metabolism in a Chinese Han Population. *PLoS ONE*, 9(11), e109957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109957>
- Tay, C. T., Loxton, D., Khomami, M. B., Teede, H., Harrison, C. L., & Joham, A. E. (2023). High prevalence of medical conditions and unhealthy lifestyle behaviours in women with PCOS during preconception: findings from the Australian Longitudinal Study on Women’s Health. *Human Reproduction*, 38(11), 2267–2276. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead190>
- Taylor, A. E. (1998). POLYCYSTIC OVARY SYNDROME. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 27(4), 877–902. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70045-1](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70045-1)
- Teede, H. J., Khomami, M. B., Morman, R., Laven, J. S. E., Joham, A. E., Costello, M. F., Patil, M., Rees, D. A., Berry, L., Cree, M. G., Zhao, H., Norman, R. J., Dokras, A.,

- & Piltonen, T. (2026). Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *The Lancet*, 407(10545), 2329–2339. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(26\)00717-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(26)00717-8)
- Teede, H. J., Misso, M. L., Costello, M. F., Dokras, A., Laven, J., Moran, L., Piltonen, T., Norman, R. J., Andersen, M., Azziz, R., Balen, A., Baye, E., Boyle, J., Brennan, L., Broekmans, F., Dabadghao, P., Devoto, L., Dewailly, D., Downes, L., ... Yildiz, B. O. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome†‡. *Human Reproduction*, 33(9), 1602–1618. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
- Teede, H. J., Tay, C. T., Laven, J., Dokras, A., Moran, L. J., Piltonen, T. T., Costello, M. F., Boivin, J., Redman, L. M., Boyle, J. A., Norman, R. J., Mousa, A., Joham, A. E., Arlt, W., Azziz, R., Balen, A., Bedson, L., Berry, L., Boyle, J., ... Tan, K. (2023). Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Human Reproduction*, 38(9), 1655–1679. <https://doi.org/10.1093/humrep/dead156>
- Tehrani, F. R., Behboudi-Gandevani, S., Yarandi, R. B., Naz, M. S. G., & Carmina, E. (2021). Prevalence of acne vulgaris among women with polycystic ovary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Gynecological Endocrinology*, 37(5), 392–405. <https://doi.org/10.1080/09513590.2020.1859474>
- Tohid, P.-G. (2021). Polycystic ovary syndrome and genetic factors influencing its development: A review article. *Personalized Medicine Journal*, 6(23), 25–29. <https://doi.org/10.22034/pmj.2021.249631>
- Tyrmi, J. S., Arffman, R. K., Pujol-Gualdo, N., Kurra, V., Morin-Papunen, L., Sliz, E., Piltonen, T. T., Laisk, T., Kettunen, J., & Laivuori, H. (2022). Leveraging Northern European population history: novel low-frequency variants for polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 37(2), 352–365. <https://doi.org/10.1093/humrep/deab250>
- Unfer, V., Kandaraki, E., Pkhaladze, L., Roseff, S., Vazquez-Levin, M., A.S. Laganà, Shiao-Yng, C., Yap-Garcia, M., Greene, N., Soulage, C., Bevilacqua, A., Benvenga, S., Barbaro, D., Pintaudi, B., Wdowiak, A., Aragona, C., Kamenov, Z., Appetecchia, M., Porcaro, G., ... Nestler, J. (2024). When one size does not fit all: Reconsidering PCOS etiology, diagnosis, clinical subgroups, and subgroup-specific treatments. *Endocrine and Metabolic Science*, 14, 100159. <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2024.100159>
- Unluhizarci, K., Karaca, Z., & Kelestimur, F. (2021). Role of insulin and insulin resistance in androgen excess disorders. *World Journal of Diabetes*, 12(5), 616–629. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i5.616>

- Urbanek, M. (2007). The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*, 3(2), 103–111. <https://doi.org/10.1038/ncpendmet0400>
- van der Ham, K., Laven, J. S., Tay, C. T., Mousa, A., Teede, H., & Louwers, Y. V. (2024). Anti-müllerian hormone as a diagnostic biomarker for polycystic ovary syndrome and polycystic ovarian morphology: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 122(4), 727–739. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2024.05.163>
- Vatier, C., & Christin-Maitre, S. (2024). Epigenetic/circadian clocks and PCOS. *Human Reproduction*, 39(6), 1167–1175. <https://doi.org/10.1093/humrep/deae066>
- Vincenzina Bruni, Capozzi, A., & Lello, S. (2022). The Role of Genetics, Epigenetics and Lifestyle in Polycystic Ovary Syndrome Development: the State of the Art. *Reproductive Sciences*, 29(3), 668–679. <https://doi.org/10.1007/s43032-021-00515-4>
- Walters, K. A., Gilchrist, R. B., Ledger, W. L., Teede, H. J., Handelsman, D. J., & Campbell, R. E. (2018). New Perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 29(12), 841–852. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2018.08.005>
- Wang, J., Wu, D., Guo, H., & Li, M. (2019). Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sciences*, 236, 116940. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116940>
- Wang, Y., Zhang, L., Wu, L., Cao, R., Peng, X., & Fu, L. (2023). An Association Between FNDC5, PGC-1 α Genetic Variants and Obesity in Chinese Children: A Case-Control Study. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 16, 47–59. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S391219>
- Waseem, R., Shamsi, A., Mohammad, T., Hassan, M. I., Kazim, S. N., Chaudhary, A. A., Rudayni, H. A., Al-Zharani, M., Ahmad, F., & Islam, A. (2022). FNDC5/Irisin: Physiology and Pathophysiology. *Molecules*, 27(3), 1118. <https://doi.org/10.3390/molecules27031118>
- Wawrzekiewicz-Jałowicka, A., Kowalczyk, K., Trybek, P., Jarosz, T., Radosz, P., Setlak, M., & Madej, P. (2020a). In search of new therapeutics—molecular aspects of the PCOS pathophysiology: Genetics, hormones, metabolism and beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7054. <https://doi.org/10.3390/ijms21197054>
- Wawrzekiewicz-Jałowicka, A., Kowalczyk, K., Trybek, P., Jarosz, T., Radosz, P., Setlak, M., & Madej, P. (2020b). In Search of New Therapeutics—Molecular Aspects of the PCOS Pathophysiology: Genetics, Hormones, Metabolism and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 7054. <https://doi.org/10.3390/ijms21197054>

- Wei, H., Huo, P., Liu, S., Huang, H., & Zhang, S. (2022, Ekim). Posttranslational modifications in pathogenesis of PCOS. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1024320>
- Welt, C. K. (2021). Genetics of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): What is New? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 50(1), 71–82. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2020.10.006>
- Witchel, S. F., Oberfield, S. E., & Peña, A. S. (2019, Haziran). Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment with Emphasis on Adolescent Girls. <https://doi.org/10.1210/js.2019-00078>
- Wolf, W. M., Wattick, R. A., Kinkade, O. N., & Olfert, M. D. (2018). Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>
- Xita, N., Tsatsoulis, A., Stavrou, I., & Georgiou, I. (2005). Association of SHBG gene polymorphism with menarche. *MHR: Basic science of reproductive medicine*, 11(6), 459–462. <https://doi.org/10.1093/molehr/gah178>
- Xu, Y., & Qiao, J. (2022). Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of Healthcare Engineering*, 2022, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>
- Yang, X., Ni, L., Sun, J., Yuan, X., & Li, D. (2022, Ağustos). Associations between rs3480 and rs16835198 gene polymorphisms of FNDC5 with type 2 diabetes mellitus susceptibility: a meta-analysis. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946982>
- Yen, S. S. C. (1980). *THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME* (tek. rap.). <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1980.tb02132.x>
- Zeng, X., Xie, Y.-J., Liu, Y.-T., Long, S.-L., & Mo, Z.-C. (2020). Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*, 502, 214–221. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
- Zhang, J., Zhu, Y., Wang, J., Hu, H., Jin, Y., Mao, X., Zhang, H., Ye, Y., Xin, X., & Li, D. (2024). Global burden and epidemiological prediction of polycystic ovary syndrome from 1990 to 2019: A systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *PLoS ONE*, 19(7), e0306991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0306991>
- Zhang, M., Zucatti, K. P., Teixeira, P. P., Correia, P. E., Wayerbacher, L. F., Spiazzi, B. F., Socal, M. P., Boyko, E. J., Colpani, V., & Gerchman, F. (2023). Cancer Outcomes Among Prediabetes and Type 2 Diabetes Populations With Dietary and Physical Activity-based Lifestyle Interventions. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 108(8), 2124–2133. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad123>
- Zhang, Y., Ho, K., Keaton, J. M., Hartzel, D. N., Day, F., Justice, A. E., Josyula, N. S., Pendergrass, S. A., Actkins, K., Davis, L. K., Edwards, D. R. V., Holohan, B., Ramirez, A., Stanaway, I. B., Crosslin, D. R., Jarvik, G. P., Sleiman, P., Hakonarson,

- H., Williams, M. S., & Lee, M. T. M. (2020). A genome-wide association study of polycystic ovary syndrome identified from electronic health records. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 223(4), 559.e1–559.e21. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.04.004>
- Zhao, H., Lv, Y., Li, L., & Chen, Z.-J. (2016). Genetic Studies on Polycystic Ovary Syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 37, 56–65. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.04.002>
- Zhao, H., Zhang, J., Cheng, X., Nie, X., & He, B. (2023). Insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS) across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *Journal of Ovarian Research*, 16(1), 9. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01091-0>
- Zhao, R. (2022). Irisin at the crossroads of inter-organ communications: Challenge and implications. *Frontiers in Endocrinology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.989135>
- Zheng, Y., He, J., Yang, D., Yuan, M., Liu, S., Dai, F., Jia, Y., & Cheng, Y. (2022). Irisin reduces the abnormal reproductive and metabolic phenotypes of PCOS by regulating the activity of brown adipose tissue in mice. *Biology of Reproduction*, 107(4), 1046–1058. <https://doi.org/10.1093/biolre/ioac125>
- Zhu, T., & Goodarzi, M. O. (2022). Causes and Consequences of Polycystic Ovary Syndrome: Insights from Mendelian Randomization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 107(3), e899–e911. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab757>