



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNDE
INTERLÖKİN-23 RESEPTÖR GEN (IL-23R)
POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

Hem. Neşe DEMİR

**TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK ENSTİTÜ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

Ocak 2015

BOLU



**T. C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNDE
INTERLÖKİN-23 RESEPTÖR GEN (IL-23R)
POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ**

Hem. Neşe DEMİR

**TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK ENSTİTÜ ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Selma DÜZENLİ**

**Ocak 2015
BOLU**

ONAY SAYFASI

Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği / oy çokluğu ile
..... Anabilim Dalında Yüksek Lisans / Doktora tezi olarak
kabul edilmiştir.

(Unvanı, Adı ve Soyadı)* (imza)
(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)
(Unvanı, Adı ve Soyadı)** (imza)
(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)
(Unvanı, Adı ve Soyadı) (imza)
(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)
(Unvanı, Adı ve Soyadı) (imza)
(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)
(Unvanı, Adı ve Soyadı) (imza).....
(Anabilim Dalı, Üniversite Adı)

Tarih***:...../...../.....

Bu tez ile AİBÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu****'nın
Yüksek Lisans / Doktora derecesini onaylamıştır.

Prof. Dr. Erol AYAZ (imza)
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

- * Jüri Başkanının adı yazılmalıdır.
- ** Tez danışmanın adı yazılmalıdır.
- *** Savunma tarihi yazılmalıdır.
- ****Öğrencinin adı, soyadı yazılmalıdır.

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN ETİYOLOJİSİNDE INTERLÖKİN-23 RESEPTÖR GEN POLİMORFİZMİNİN ETKİSİ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), uzun ve kısa dönem sağlık sorunları oluşturan ve üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluklardan biridir (1, 2, 3, 4). PKOS'un etiyojisi halen bilinmemektedir ancak genetik, çevresel ve davranışsal faktörler arasındaki karmaşık etkileşimler sonucu olduğuna inanılmaktadır (1, 5). PKOS, diyabet (6, 7), kardiyovasküler hastalık (8, 9, 10), endometriyal karsinom ve endometrial hiperplazi (11) için bir risk faktörü olarak benimsenmektedir. PKOS'un etiyojisi bir sır olmaya devam ederken, bu sendromu olan kadınlarda kronik düşük dereceli enflamasyon varlığını destekleyen kanıtlar ortaya çıkmaktadır (12).

IL-23, heterodimerik bir sitokindir ve IL-23 Reseptör de onun altbirimidir. IL-23R, interlökin reseptör olarak adlandırılan proteini yapmayı sağlayan gendir. IL-23 reseptörüne bağlandığında hücre içinde bir dizi kimyasal olay tetiklenir. Bu sinyaller enflamasyonu önler ve yabancı maddelere karşı immün sistem yanıtını koordine etmeye yardım eder. Buna göre, yaptığımız literatür çalışmasında IL-23R, PKOS gibi birçok kanser ve koroner arter hastalık ile ilişkili bulunmuştur (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

PKOS olan kadınların çoğunda kronik enflamatuvar durumların varlığını destekleyen deliller mevcuttur (12, 20-29, 30-35). Fakat, PKOS'lu kadınlarda IL-23R gen ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacı IL-23R geninin Arg381Gln polimorfizmiyle PKOS arasındaki ilişkiyi incelemektir.

Çalışmamıza yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) uyumlu olan 96 PKOS'lu ve 111 sağlıklı kadın dahil edildi. Her iki grupta IL-23R (Arg381Gln) gen bölgesi için genotip ve allel dağılımları saptandı. G allel sıklığının PKOS'da, C alleli sıklığının ise kontrol grubunda daha fazla olduğu bulundu.

Sonuç olarak, IL-23R geni Arg381Gln polimorfizminin PKOS ile bir ilişkisi olmadığı düşünülmektedir. Fakat aynı çalışma, hasta sayısı arttırıldığında ya da farklı popülasyonlarla yapıldığında anlamlı bulunma ihtimali barındırır.

Anahtar kelimeler: IL-23R geni, reseptör, polikistik over sendromu, polimorfizm.

ABSTRACT

THE EFFECT OF IL-23R Arg381Gln POLYMORPHISM IN THE ETIOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is one of the most common endocrinological disorders in women of reproductive age, that creates short and long term health problems (1, 2, 3, 4). The etiology of PCOS remains unclear, but it is believed to result from complex interactions between genetic, environmental and behavioral factors (1, 5). While the etiology of PCOS remains a mystery, the evidence in support of the presence of chronic low-grade inflammation in women with this syndrome is emerging (12).

Interleukin 23 is a heterodimeric cytokine and IL-23R is subunit of IL-23. The IL-23R gene provides instructions for making a protein called the interleukin 23 receptor. When IL-23 binds to its receptor, it triggers a series of chemical signals inside the cell. The signals promote inflammation and help coordinate the immune system's response to foreign invaders. We've made according to literature, IL-23 like PCOS is associated with many cancers and coronary artery disease (13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

The evidence in support of the presence of chronic inflammatory state in the majority of women with PCOS is incontrovertible (12, 20-29, 30-35). There is not any investigation about the IL-23R gene in PCOS.

According to this information, the first aim of our study was to investigate the relationship between PCOS and IL-23R gene Arg381Gln polymorphism.

We compared IL-23R gene Arg381Gln polymorphism. genotypes and allele frequencies in 96 women with PCOS and 111 healthy subjects comparable for age and body mass index (BMI). The G allele frequency is higher in PCOS, and A allele frequency is higher in controls.

In conclusion, the IL-23R gene Arg381Gln polymorphism is not associated with PCOS. But the same study, when the number of patients is increased or to be made with different populations, is expected to determine statistical significance.

Key Words: IL-23R gene, receptor, polycystic ovary syndrome, polymorphism.

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tezimin tüm aşamalarında her türlü bilgi, destek ve tecrübelerini bizimle paylaşan, bir bilim adamı ve bir kadın olarak kendisini örnek aldığım, kendimi geliştirmemde büyük katkısı bulunan, birlikte yaptığımız çalışmalarda en küçük emeğimizi bile takdir eden, hayat enerjisi hiç bitmeyen, bana karşı hoşgörüsünü, şevkatini ve sevgisini eksik etmeyen, beraber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, tez danışmanlığımı yürüten, değerli hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Selma DÜZENLİ'ye,

Tezimin son haline gelmesinde sabır ve özveriyle bana yardımcı olan, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Bülent DURAN hocama,

Tezim süresince bana desteklerini esirgemeyen değerli arkadaşlarım Araş. Görev. Dr. Fatıma Kul, Araş. Görev. Bio. Ali Osman Arslan'a, Bio. Cansu Kara, Hem. Alime Yazgan'a ve Lab. Ebru Kurukan'a,

Ayrıca onca yoğunluğa rağmen beni idare eden ve emeklerini takdir ettiğim iş arkadaşlarım Hem. Vildan Keskin, Hem. Derya Güvenç, Hem. Gülşah Dinçyürek, Hem. Harika Karaca, Hem. Nilüfer Genç, Hem. Binnaz Bahadır ve bilhassa Sorumlu Hem. İsmigül Sefa'ya,

Her yıldığımda bana cesaret veren, arkamda duran canım arkadaşım Hem. Gülhan Ablay'a,

Beni bu günlere getiren, destek ve güvenini her zaman hissettiğim canım anneme ve kardeşlerime, bir bilim dalı olarak benim bu alana yönelmeme katkısı olan canım babama,

ÇOK TEŞEKKÜR EDERİM.

Hem. Neşe DEMİR

Bolu 2015

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
GRAFİKLER	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Polikistik Over Sendromu	4
2.1.1. Tanım ve tarihçe	4
2.1.2. Tanı kriterleri.....	4
2.1.3. Prevalans	5
2.1.4. Etyopatogenez	6
2.1.4.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon.....	6
2.1.4.2. Abartılmış Adrenarş	7
2.1.4.3. İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi	8
2.1.4.4. Steroidojenik değişiklikler	9
2.1.4.5. Obezite.....	11
2.1.4.6. İntraoveryen faktörler.....	12
2.1.4.7. PKOS genetiği	12
2.1.4.7.1. PKOS genetiğinde kromozomal anormallikler	12
2.1.4.7.2. PKOS genetiğinde moleküler anormallikler	12

2.1.4.7.3. PKOS'un epigenetiğindeki anormallikler	13
2.1.5. Tanı.....	13
2.1.6. Klinik özellikler ve öykü	13
2.1.7. Laboratuvar muayenesi	16
2.1.8. Uzun dönem sonuçları.....	17
2.1.8.1. PKOS'un endometriyal, over ve başka kanserlerle ilişkisi	17
2.1.8.2. Diyabet	17
2.1.8.3. Obezite.....	18
2.1.8.4. Obstrüktif uyku apnesi	18
2.1.8.5. Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon	18
2.1.8.6. Koroner arter rahatsızlığı.....	18
2.1.9. Tedavi.....	19
2.1.9.1. Oral kontraseptisifler	19
2.1.9.2. Anti-androjenler	19
2.1.9.3. Diğer androjenler.....	19
2.1.9.4. Gonadotropin salınım hormonu agonistleri.....	19
2.1.9.5. İstendiği zaman fertilizasyon.....	19
2.1.9.6. Steroidler	20
2.1.9.7. İnsülin duyarlaştırıcıları	20
2.1.9.8. Sistemik olmayan kıl dökülmesi	20
2.2. PKOS ve Enflamasyon.....	20
2.3. PKOS ve Kanser, Diyabet, IL-23R İlişkisi	21
2.4. IL-23R.....	24
2.4.1. IL-23 Reseptör sinyalizasyonu.....	24
2.4.2. IL-23R genetiği	26

3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Kontrol ve Çalışma Grubu Seçimi	27
3.2. IL-23R Geninin Polimorfizm Analizi Esnasında Kullanılan Kimyasallar:....	28
3.3. IL-23R gen Arg381Gln Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Yöntem	29
3.3.1. Kandan DNA izolasyonu aşaması:.....	29
3.3.2. Real time PCR (Polymerase chain reaction) = Gerçek zamanlı PZR (Polimeraz zincir reaksiyonu)	30
3.3.3. IL23-R Mutasyonunun RT-PCR için Termal Profili	32
3.3.4. IL23-R Mutasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi	33
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. IL-23R (rs11209026), R381Q, c.1227 G>A, p.Arg381.Gln	36
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	43
7. KAYNAKLAR	44
8. ÖZGEÇMİŞ	57

TABLÖLAR

Tablo 2-1. Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri	5
Tablo 2-2. Polikistik Over Sendromunun Klinik Özellikleri	14
Tablo 2-3. Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsülin Direncinin Tanı Kriterleri.....	16
Tablo 3-1. Real time PCR'da IL-23R R381Q gen polimorfizmi için çalışma protokolü	33
Tablo 4-1. Çalışma Gruplarına Ait IL-23R Arg381.Gln Genotip ve Allel Dağılımı.	36

ŞEKİLLER

Şekil 2-1. Hormonal düzenleyiciler ve intrasellüler sinyal defektleri, PKOS'da overyen androjen üretiminin artışına neden olurlar.	7
Şekil 2-2. Teka hücresinde androjen sentezi üzerinde insülin ve LH'nin etkileri	8
Şekil 2-3. Adrenal ve gonadal steroid biyosentezi.....	10
Şekil 2-4. IL-23 sinyali yoluyla T hücrelerinde IL-17'nin ekspresyonunun şematik gösterimi	22
Şekil 2-5. IL-23 sinyal yolağına immün yanıt	23
Şekil 2-6. IL-23R sinyalinizasyonu	24
Şekil 2-7. IL23R gen kromozom 1 in p (kısa kolu) üzerinde 31.3 pozisyonunda lokalizedir.....	26
Şekil 3-1. Basit PCR basamakları; denatürasyon (ayrılma), primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (elongasyon)	31

GRAFİKLER

Grafik 3-1. IL23-R Arg381.Gln (homozigot yabancı)	33
Grafik 3-2. IL23-R Arg381.Gln (homozigot mutant)	34
Grafik 3-3. IL23-R Arg381.Gln (heterozigot mutant)	34
Grafik 3-4. IL23-R Arg381.Gln-GG, AA, GA (tüm genotipler)	34
Grafik 4-1. IL-23R Arg381.Gln için PKOS ve kontrol gruplarında genotip dağılım yüzdeleri.....	37
Grafik 4-2. IL-23R Arg381.Gln için PKOS ve kontrol gruplarında G (Arg) ve A (Gln) allel frekansları	38

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

°C	: Derece santigrad
17 α -hidroksilaz	: 17 Alfa Hidroksilaz
17-HSD	: 17 - Hidroksisteroid Dehidrojenaz
17-OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
17 β OHSD	: 17 Beta Hidroksi Steroid Dehidrojenaz
3 β OHSD	: 3 Beta Hidroksi Steroid Dehidrojenaz
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AES	: Androgen Excess Society
AEPS	: Androgen Excess and PCOS Society
Akt=PKB= Akt1	: Protein kinaz B
AMH	: Anti Müllarian Hormon
AMHRII	: Anti Müllarian Hormon tip II reseptörleri
Arg	: Arginin
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine.
ATF-2	: Aktive Edici Transkripsiyon Faktör 2
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BMP-9	: Kemik Morfojenik Proteini 9
BMP-15,	: Kemik Morfojenik Protein 15
CCR6	: Kemokin (C-C Motif) Reseptör Tip 6
CD4 ⁺	: Cluster of Differentiation
CDK	: Siklin Bağımlı Kinazlar
CEBPB	: CCAAT/Enhancer Bağlanma Proteini Beta
CRP	: C Reaktif Protein
CYP11A1	: Sitokrom P450, Familya 11, Altfamilya A, Poliipeptit 1
CYP17A	: Sitokrom P450, Familya 17, Altfamilya A
CYP19 α 1	: Sitokrom P450, Familya 19, Altfamilya A
dATP	: Deoksiadenozin Trifosfat
dCTP	: Deoksisitidin Trifosfat
dGTP	: Deoksiguanozin Trifosfat
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DNA	: Deoksiribonükleik Asit
dNTP	: Deoksi Nükleozid Trifosfat
dTTP	: Deoksitimidin Trifosfat
E1	: Östron
E2	: Östradiol
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ENPP1	: Ektonükleotit Pirofosfataz/Fosfodiesteraz 1
EPHX1	: Assignment 1 of Microsomal Epoxide Hydrolase
ER- β ER	: Östrojen reseptör β
ERK1/2	: Extrasellüler Sinyal-Düzenleyici Kinaz
ESHRE	: European Society of Human Reproduction and Embryology
FAI	: Serbest Androjen Düzeyi
FDA	: Food and Drug Administration
FFA	: Serbest Yağ Asitleri
FG	: Ferriman-Gallwey
FRET	: Fluoresance Resonance Energy Transfer
FSH	: Follikül Stimüle Edici Hormon
fT3	: Serbest Triiyodotironin
fT4	: Serbest Tiroksin
fTSH	: Serum Tiroid Stimülan Hormon
GATA6	: Globin Transkripsiyon Faktor Baglanma Proteini 6
GDF9	: Büyüme/Farklılaşma Faktörü 9
GH	: Büyüme Hormonu
Gln	: Glisin
GLUT1	: Glukoz Taşıyıcı Protein 1
GLUT4	: Glukoz Taşıyıcı Protein 4
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
GSH	: Glutasyon
GSK-3 β	: Glikojen sentaz kinaz 3 β
H2O	: Su
HA	: Hiperandrojenizm
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

hs-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HSD	: 3-Hidroksisteroid Dehidrojenaz
HSD3B2	: 3-Beta-Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip II
HSD17B6	: 17-Beta-Hidroksisteroid Dehidrojenaz Tip 6
IFN- γ	: Interferon Gamma
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1R	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü -1 Reseptörü
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein-1
I- κ B	: Kappa B'nin İnhibitörü
IL-6	: İnterlökin-6
IL-10	: İnterlökin-10
IL-12	: İnterlökin-12
IL-12B	: İnterlökin-12 Beta Subunit
IL12p40	: IL-12B
IL-12RB1	: İnterlökin-12 Reseptör, Beta 1 Altbirimi
IL-17	: İnterlökin-17
IL-17A	: İnterlökin-17Alfa
IL-17F	: İnterlökin-17F
IL-18	: İnterlökin-18
IL-21	: İnterlökin-21
IL-22	: İnterlökin-22
IL-23	: interlökin-23
IL23A	: İnterlökin-23 Altbirim Alfa
IL-23R	: İnterlökin-23 Reseptörü
IL-25	: İnterlökin-25
IL-27	: İnterlökin-27
INSR	: İnsülin Reseptör
IPG	: Fosfoinositoglikan
IR	: İnsülin Direnci
IRS	: İnsülin Reseptör Altbirimi
IRS-1	: İnsülin Reseptör Altbirimi 1
JAK2	: Janus-aktive Edici Kinaz 2

LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Luteinizan Hormon
LH-R	: Luteinizan Hormon Reseptörü
MAP2K1	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz 1
mRNA	: Mesajcı RNA
mTOR	: Mammalian Target of Rapamisin
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NF-1C	: Nükleer Faktör 1C
NF-κB	: Nükleer Faktör Kapa-B
NIH	: National Institutes of Health
NICHHD	: National Institute of Child Health and Human Development
ODGF	: Oosit Derive Edici Büyüme Faktörü
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAI-1	: Plazminojen Aktivitör İnhibitörü-1
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PDK	: Fosfoinositid-bağımlı kinaz
PDPK1	: Fosfoinositid-bağımlı kinaz-1
PI3K	: Fosfoinositid-3 Kinaz
PI3KR1	: Fosfoinositid-3 Kinaz, Düzenleme Altbirimi 1 (Alpha).
PI3K reg class IA	: Fosfatidil inozitol-3 Sınıf IA'yı Düzenleyici
PKB	: Protein kinaz B
PKCζ	: Protein kinazın Cζ
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
pm/μl	: Pikomol/mikrolitre
Pol β	: Polimeraz β
Pol δ/ε	: Polimeraz δ/ε
Ptdins P2	: Fosfatidilinositol 4,5-Bifosfat
RFLP	: Restriksiyon Fragment Length Polymorphism
rhFSH	: Rekombinant İnsan Follikül Stimüle Edici Hormon
ROR-gamma	: Retinoic Acid Receptor –Related Orphan Receptor Gamma
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri

ROR γ τ	: Retinoik Asid Receptör-ilişkili Orphan Reseptör Transkripsiyon Factor
rpm	: Revolution per Minute
RT-PCR	: Real Time-PCR
SCC	: Kolesterol Yan Zincir Klevaj Enzimi
SHBG	: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
sICAM-1	: Çözünebilir Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
SNP	: Tek nükleotid polimorfizmi
SOCS3	: Sitokin Sinyal Baskılayıcı 3
Src	: Sarkoma
SRD5A1	: Steroid 5-Alfa-Reduktaz
STAT1	: Transducer and Activators of Transcription 1
STAT3	: Transducer and Activators of Transcription 3
STAT4	: Transducer and Activators of Transcription 4
STAT5	: Transducer and Activators of Transcription 5
sVCAM-1	: Çözünebilir Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
TCF	: Transkripsiyon Faktörü
TGF β	: Transforming Growth Factor Beta
TGF-b	: Transforming Growth Factor Beta
Th1	: T helper 1 Hücreleri
Th2	: T helper 2 Hücreleri
Th17	: T helper 17 Hücreleri
Tip 2 DM	: Tip 2 Diyabet
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktörü- Alfa
TNFR2	: Tip 2 Tümör Nekroz Faktör Reseptörü
TNFSF15	: Tümör Nekroz Faktör Süper Ailesi 15. Üyesi
Treg	: Düzenleyici T Hücreleri
Tyk2	: Tirozin Kinaz 2
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

WHR : Bel Kalça Oranı
wt : Yabanıl Tip
 μ l : Mikrolitre

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yaygın bir endokrinopatoloji olan Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen, kompleks genetik hastalıktır (36, 37, 38). Kadınların yaklaşık olarak %20'si polikistik overlere sahiptir ve bunların yaklaşık olarak %13'ü PKOS'un klinik ve biyokimyasal özelliklerini gösterirler (39). Üreme çağındaki kadınlarda PKOS'un prevelansı %3-%7 arasında değişmektedir ve bazen infertil kadınlarda %20'ye kadar yükselebilmektedir (37).

PKOS'un tam etiyojisi bilinmemektedir (40, 41) fakat hem sık doğum yapmış hem de doğum yapmamış kadınlarda insidansın artışta olması etiyojinin çeşitliliğini desteklemektedir (42).

PKOS, miyokard enfarktüsü, disfonksiyonel uterin kanama, kardiyovasküler risk, endometrial karsinom, koroner arter hastalığı, insülin rezistansı, diyabet, hiperandrojenizm (hirsütizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi), oligo-anovülasyon, ultrasonda polikistik overler (çok sayıda küçük subkortikal folliküler kist içeren karakteristik over morfolojisi), infertilite, dislipidemi, amenore ve hipertansiyonun yanı sıra obezite ve hiperkolesterolemi gibi birçok hastalıkla da ilişkilendirilebilir (43, 44, 45, 46, 47).

PKOS reproduktif yolun neoplazmları için majör bir riskdir. Endometrial, meme ve over benzeri kanserler PKOS ile ilişkili olarak görülebilmektedir. Birçok çalışma PKOS hastalarında kanser ve endometrial hiperplazi için artan riski göstermektedir (13, 44, 48).

PKOS'lu kadınların birinci derece kadın ve erkek akrabalarının, hem adrenallerinde hem de gonadlarındaki steroidogenik yollarda defektlerle sürekli bir hiperandrojenemi vardır. PKOS'a eşlik eden metabolik anomaliler hastaların birinci derece kadın akrabalarında hiperandrojenemi bulunmasıyla oldukça alakalıdır. Bu ilişkiye dayanarak, PKOS ve hiperandrojeneminin ortak patogeneze bağlı olduğu yada aynı yolaktaki ortak bir genin mutasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Sınırlı sayıda çalışmada (49, 50, 51) PKOS'lunun erkek akrabalarında glukoz intoleransı ve insülin rezistansını içeren metabolik anomaliler olduğu gösterilmiştir (40). Hastalığın muhtemelen çevresel etkilerle ortaya çıkması ve multigenik kompleks özelliği olması sebebiyle, kalıtım modelini saptamak güçleşmiştir (52). PKOS üzerine (etnik ya da ırksal ayırım olmadan yapılan) araştırmaların, X'e bağlı yada

otozomal dominant modellerde süreklilik göstermesi kalıtımının basit Mendelian model olduğuna işaret eder (53). PKOS'lu kadınların birinci derece kadın akrabalarında yapılan prospektif bir çalışmada, PKOS'lu kadınların kızkardeşleri %46 oranında hiperandrojenik bulunmuştur (54).

PKOS'un patogeneğinde kronik düşük dereceli enflamasyon ve pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizlikler rol oynayabilir (55). Yine diğer çalışmalar esas olarak üreme hormonları, insülin direnci ve kronik enflamasyonla ilişkili, en az 70 aday genin sorumlu olduğunu göstermiştir. (20-29, 30-35, 56). Biz araştırmamızda enflamasyon sürecinde etkili olan IL-23R genini araştırdık.

IL-23, heterodimerik bir sitokindir ve IL-23 Reseptör de onun altbirimidir. IL-23R, interlökin reseptör olarak adlandırılan proteinin üretiminden sorumlu genidir. IL-23 mikrobiyal yada immün uyarılara yanıt olarak antijen yapan hücreler tarafından üretilir ve bu enflamasyon sürecinde IL-23 reseptörüne bağlandığında enfeksiyon ve tümör gelişimine karşı immün yanıtların düzenlenmesini sağlayan olayları tetikler (57).

Yakın tarihli bazı çalışmalarda, IL23R genin birçok kanser için bir yatkınlık geni olduğu kanıtlanmıştır (18, 19, 58, 59, 60). Zhang Z. ve arkadaşlarının araştırma bulguları, IL23R polimorfizmlerinin Çin popülasyonu over kanseri yatkınlığında ve prognozunda önemli bir rol oynayabileceğini göstermiştir (19). IL-23R düzeyleri over kanserinde düşük veya belirlenemeyen miktarlarda olabilir (15). PKOS'un da kansere dönüşme potansiyeli sebebi ile birbirleri ile bağlantılı olma ihtimallerini düşündük.

PKOS, obezite ve insülin direnci ile ilişkilidir ve bunlara yönelik araştırmalar da mevcuttur (61, 62). Obez kadınlarda insülin direncinde, abdominal şişmanlık ve leptin artışından bağımsız bir şekilde Interleukin-23/IL-17 eksenini (tümörgezele ilgili yolak) uyarılır (61). İnterlökin-23 Subuniti olan interlökin-23 Alfa (IL23A)'nın varyantlarının tip 1 diyabete karşı koruyucu, IL-23R varyantlarının ilişkisi olmadığı görülmüştür (62). IL-23R ve diyabet arasındaki ilişkiyi araştırdığımız literatür taramasında bulduğumuz tek araştırma budur. Bu sayı da aralarındaki ilişkiyi değerlendirmek açısından yetersizdir.

Bu verilere göre Polikistik Over Sendromu, over ve endometrium kanseri, obezite ile ilişkili ve IL-23R de over, meme vb. birçok kanserle ve obezite ile ilişkili

olduğundan, PKOS'un etiyolojisi ile ortak olan hastalıklarda IL-23R'nin rolünün olması, bizi IL-23R gen polimorfizmi ile muhtemel ilişkisini araştırmaya yönlendirmiştir.

Yaptığımız literatür araştırmamızda, bu tarihe kadar Türkiye'de ve yurtdışında bazı interlökin tipleri ve Polikistik Over Sendromu arasında ilişki kurulmuştur (20-25, 27-32, 34, 35). Fakat IL-23 Reseptör gen polimorfizmi ve PKOS arasındaki ilişkiyi araştırmış olan herhangi bir çalışmayı tespit etmedik..

Bildiğimiz kadarıyla, çalışmamız IL-23 reseptör geni ve PKOS arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma olduğundan güncel literatüre önemli bir katkı sağlama potansiyeli bulundurmaktadır.

Çalışmamız bu konudaki literatür boşluğunu dolduracak ve gelecekte yapılacak olan çalışmalara katkı sağlayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve tarihçe

Polikistik over sendromu (PKOS) infertilite, oligomenore, hirsütizm, akne, hiperandrojenemi, obezite ve ileri yaşlarda hipertansiyon, insülin direnci ve Tip 2 diyabet riski de dahil olmak üzere üreme ve metabolik sonuçları olan karmaşık bir hastalıktır (63, 64). PKOS olan kadınlarda gestasyonel diyabet ve erken doğum gibi obstetrik komplikasyon gelişme riski de vardır (63). Bazı hastalarda menstrüel bozukluklar ve polikistik over (ultrason muayenesinde "bیلardo topu" işareti) ile gözlenen bu sendrom ilk olarak Irvin F. Stein- Michael L. Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır (65, 66).

2.1.2. Tanı kriterleri

Bu zamana kadar PKOS alanında önemli gelişmeler kaydedilmiş olmakla birlikte, günümüzde halen sendromun etyopatogenezi ve tanı kriterleri hakkında tartışmalar süregelmektedir. PKOS en yaygın olarak, 1990 yılında National Institutes of Health National Institute of Child Health and Human Development (NIH / NICHD) tarafından düzenlenen bir konferansın kararına göre tanımlanmıştır (Bkz. Tablo 2.1) (67, 68, 69). Hamburg'da bir konferansta, PKOS için ek tanı kriterleri eklendi: akne, hirsütizm, kanda androjenlerin yüksek düzeyleri ve insülin direnci artması. Alternatif olarak, Mayıs 2003'te European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) / Rotterdam American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından düzenlenen bir uzman toplantısında PKOS Tablo 2.1'deki üç özelliğten ikisinin varlığında ilişkili hastalıkların dışlanmasından sonra olan hastalıktır, diye tekrar tanımlanmıştır (41, 67). Özünde, Rotterdam 2003 iki yeni fenotip oluşturmak için NIH 1990 tanımını genişletmiştir. Fenotipler: 1) polikistik overle birlikte ovülasyonu ve hiperandrojenizmi olan tip ve 2) polikistik overle birlikte hiperandrojenemisi ve ovülasyonu olmayan tip (67).

Tablo 2-1. Polikistik Over Sendromu tanı kriterleri (60, 68, 69, 70)

1990 National Institutes of Health (NIH) tanı kriterleri
1. hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi 2. oligoovülasyon 3. diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi (hiperprolaktinemi, tiroid bezi bozuklukları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi)
ESHRE/ASRM (European Society of Human Reproduction and Embryology/ American Society for Reproductive Medicine) 2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri*
1. Oligo yada anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler (2-9 mm boyutunda en az 10 follikül veya over hacmi 10 ml den daha büyük overler) ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi * Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

2005 yılında, Azziz PKOS için NIH kriterlerinin modifiye olmuş halini tanıtmış; androjen fazlalığı ve over fonksiyon bozukluğu (regl düzensizliği ya da yokluğu) olarak tanımlamıştır (67, 68). En son tanı kriterleri PKOS için 2006 yılında Androjen Excess Derneği (AES) tarafından kabul edilmiştir:

1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/veya hiperandrojenizm
2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovülasyon ve/veya polikistik overler
3. Diğer androjen fazlalığı yada benzeri hastalıkların ekarte edilmesi*

*Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca fazla androjen salınımına sebep olan diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir (71).

2.1.3. Prevalans

PKOS'un prevalansı ülkelere göre farklılık gösterebilir. Bu durum, klinik ve biyokimyasal özelliklerin, ırk ve etnik kökene göre değişebilir olmasından kaynaklanabilir. Ayrıca yaş ve çalışan nüfusa göre de PKOS prevalansı 35 yaş üstü olanlara göre genç kadınlarda daha yüksek görünebilir (72).

Prevelans farklılıkları tanı kriterlerinde fikir birliği sağlanamaması ve hormonal değişimlerdeki farklılıklardan kaynaklanabilir. Üç farklı ülke komünitesinde farklı kriterler kullanılarak prevelans %4-%11.9 olarak hesaplanmıştır. Avustralya’da NIH kriterleri kullanılarak yapılan bir kohort doğum çalışmasında prevelans %8.7 gösterilmiştir. Rotterdam kriterleri kullanılarak, aynı kohort çalışmasında prevalans %11.9’a yükselmiştir (73).

Bu rakamlar Türkiye nüfusuna oranlandığında yaklaşık 1 milyon PKOS hastası olduğu görülmektedir. Diğer kriterler özellikle de Rotterdam kriterleri kullanıldığında bu rakamlar %20-60 civarında artış göstermektedir (74).

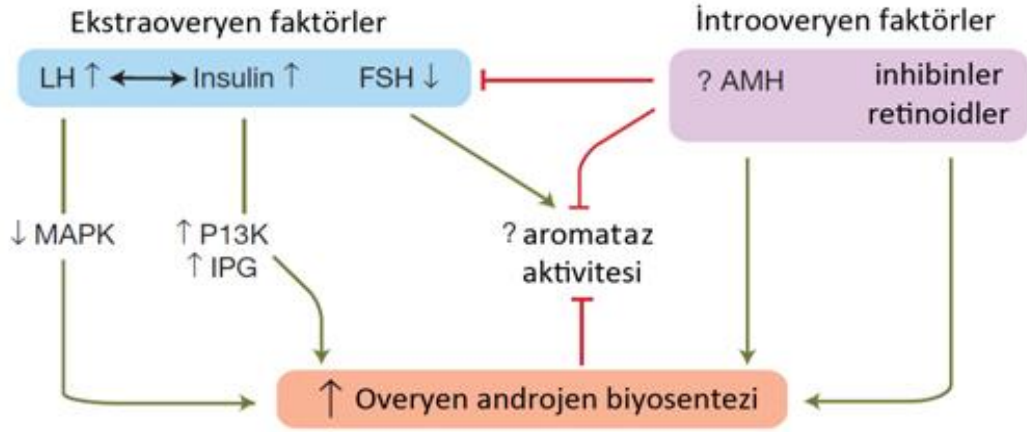
2.1.4. Etyopatogenez

Sendromun patofizyolojisi, çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir, komplekstir (75, 76). PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir. Bu sistemler aşağıdaki gibi sıralanmaktadır;

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- Abartılmış adrenarş
- 3- İnsülin direnci ve hiperinsülinemi
- 4- Steroidojenez değişiklikleri
- 5- Obezite
- 6- İntraovaryan faktörler
- 7- Genetik faktörler

2.1.4.1. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

PKOS’da bozulmuş gonadotropin dinamikleri aşırı androjen üretimine katkıda bulunabilirler. Luteinizan Hormon (LH) frekansı ve amplitüd artışı, LH seviyelerinin dirençli bir şekilde artışı, teka hücreleri androjen sentezini doğrudan arttırabilirler. Yükselmiş LH seviyeleri, hipotalamus-hipofiz eksen üzerindeki artmış androjen hareketine bağlı olarak, LH sekresyonu üzerindeki bozulmuş negatif feedbackden kaynaklanabilir. FSH tarafından aromataz uyarısının azaltılmasıyla, overyen androjen birikimi ve androjenin östrojene dönüşümünde azalma olur (Bkz. Şekil 2.1) (77). LH sekresyonu artışı, serum 17-hidroksi progesteron, testosteron ve androstendion seviyelerinin artışına öncülük edebilir (78).



Şekil 2-1. Hormonal düzenleyiciler ve intrasellüler sinyal defektleri, PKOS’da overyen androjen üretiminin artışına neden olur.

2.1.4.2. Abartılmış Adrenarş

Hiperandrojenizm, PKOS’un en temel özelliğidir (66, 79). Kortizolün artmış periferik metabolizması, adrenal hiperandrojenizme katkıda bulunabilir. Özellikle, kortizolün bozulmuş aktivasyonu ya Adrenokortikotropik Hormonun (ACTH) sekresyonunun baskılanmasında azalmaya neden olan 11-beta–hidroksisteroidogenaz 1 ile yada 5 α -redüktazla olur. İnsülin direnci kortizol üretimini etkilemeksizin kortizolün 5 α -redüksiyonunun artışının nedeni olabilir. PKOS’da bu ayarı, adrenal androjen üretimi artışına öncülük eden hipotalamus-hipofiz-adrenal sistemin düzenlediği tahmin ediliyor. Bununla birlikte, PKOS’da adrenal fonksiyonlarla ilişkili bozulmaların, hiperandrojenizme katkıda bulunabileceği görülür (77).

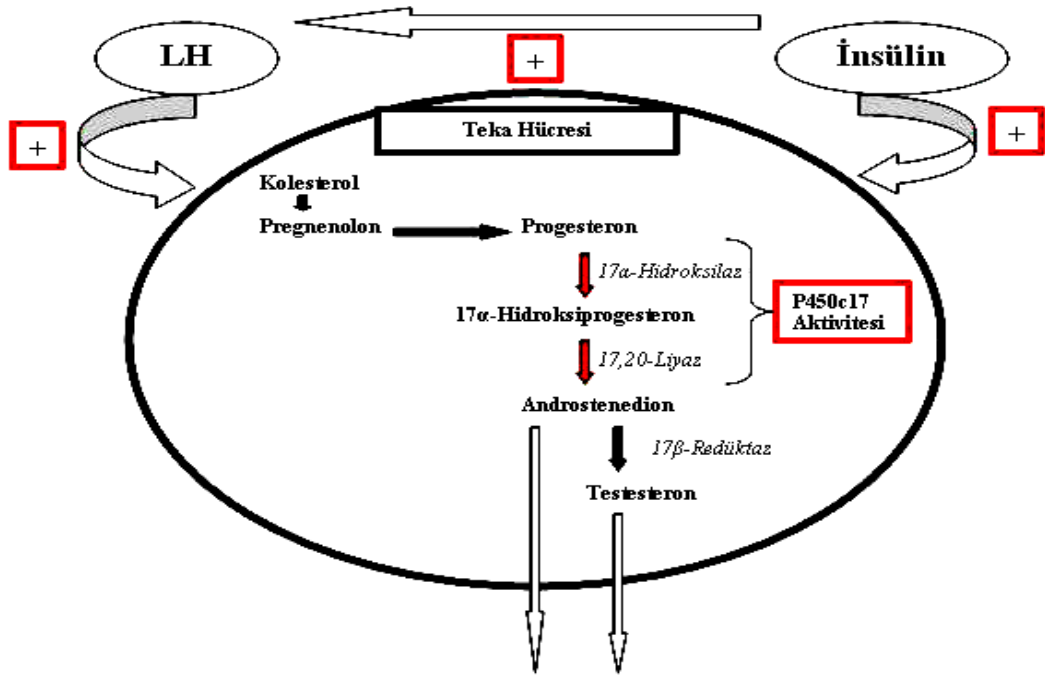
Her ne kadar hiperfonksiyone eden androjen yapıcı enzim p450c17 hem overlerde hem de adrenal bezlerde bulunursa da, dehidroandrostenedion (DHEAS) PKOS’lu hastaların yalnızca %50’inde yükselir. DHEAS’nin ACTH ile uyarımına artmış cevabı, semptomların puberte civarında başlaması ve 17,20 liyaz aktivasyonunun (iki P450c17 enziminden biri) adrenarşta anahtar rol oynaması PKOS’da abartılı adrenarş olduğu fikrini uyandırmıştır (80).

Adrenarş, adrenal androjenlerin etkisiyle ortaya çıkan, pubik ve aksiler kıllanma ile karakterize bir dönemdir.

2.1.4.3. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi

Artmış insülin seviyelerinin granüloza hücrelerindeki LH reseptörlerin yanıtını arttırıp erken lüteinizasyonla bağlantılı olabileceği düşünülür (Bkz. Şekil 2.2).

PKOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde, insülin bağımlı glukoz alımı ve glikoliz bozulmuş olabilir. Ayrıca insülinin aromataz aktivitesi üzerinde düzenleyici etkisi olduğu desteklenmiştir. Genel olarak, PKOS'da granüloza hücrelerinde artan intrafolliküler insülin seviyeleri ile bozulan insülin hareketi, steroidojenik ve metabolik yolları yavaşlatırlar (81).



Şekil 2-2. Teka hücresinde androjen sentezi üzerinde insülin ve LH'nin etkileri (82)

İnsülinin, teka hücrelerinde reseptörleri aracılığıyla overyen P450c17 (CYP17A1) mRNA enzim aktivitesini ve ekspresyonunu uyardığı görülür. İnsülinin bu eylemi, PKOS'un teka hücrelerinde aktive edilen fosfoinositid 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B (PKB) yolu aracılığıyla olur. Bu yolla ilişkili insülin düzeyleri artışı, androjen sentezi artışından daha fazla olabilir (77).

Memelilerde glukoz, glikoregulator nöron aktivitesinde, hormon sekresyonunda, enzim aktivitesinde ve gen transkripsiyonunda düzenleyici önemli

bir metabolik substrat ve anahtar yakıttır. Memeli hücreleri plazma membranlarına karşı glukozun kolaylaştırılmış transportu glukoz transporter protein (GLUTs) ailesiyle katalizlenir. PKOS hastalarının çeşitli dokularında GLUTs ekspresyonu değişkendir. Örneğin, adipozitlerde ve endometriumda GLUT4 ekspresyonu azalmıştır ama iskelet kaslarında değişmemiştir, GLUT1 ekspresyonu artmıştır. Dahası, insülin reseptör sinyal iletisi PKOS hastalarında ayrıca azalmıştır (41).

2.1.4.4. Steroidojenik değişiklikler

PKOS'lu hastaların büyük çoğunluğunda (%60-80), overyen ve/ya da adrenal kökenli, biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm belirgindir. PKOS'da overyen hiperandrojenizm, başlıca teka hücrelerinin doğal steroidogenik defektine bağlıdır (77, 78). İn vitro çalışmalar, PKOS'da artmış steroidojenik potansiyelin teka hücrelerindeki 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz (CYP17 α 1), 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) and yan zincir klevaj enzim (CYP11A1) aktivitesinde artışla olduğunu destekliyor (Bkz. Şekil 2.3) (77, 84). Bu üç enzim androjen sentezindeki birçok basamakta rol almaktadır. Steroid biyosentezindeki ilk basamak olan kolesterolün pregnelona dönüşümünde CYP11A1 (klevaj enzim) rol alır (77). Ki bu olay 15q24' de lokalize olan CYP11A geniyle kodlanan sitokrom yan zincir klevaj enziminin p450'yle katalizlenmesiyle olur (83).

p450c17 α enzimi; CYP17, 10q24.3 de lokalizedir (83). CYP17 α 1 (sitokrom P450c17; 17 α -hidroksilaz/17,20-liyaz)'ın iki fonksiyonu vardır: Hidroksilaz aktivitesini, pregnelon ve progesteronun 17 α -hidroksilasyonunu katalizler. 17,20-liyaz aktivitesi ise 17 α -hidroksipregnelon ve 17 α -hidroksiprogesteronun C17–C20 bağını bölerek dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenediona dönüştürür. 3-beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2), Δ 5-steroidlerini (pregnelon, 17 α -hidroksipregnelon ve DHEA) onların Δ 4 formlarına çevirir (Bkz. Şekil 2.3) (77).

9-cis retinoik asit ve retinol, CYP17A1 promotor fonksiyonunu arttırır. Ek olarak PKOS'luların overlerinde retinoik asit reseptör geninin artışı lokal retinoik aktivitesi artışından daha fazla olabildiği bulunmuştur (77).

Post-transkripsiyonel seviyede moleküler çalışmalar CYP17A1 mRNA'sında değişiklikler ortaya koymuştur: PKOS'daki teka hücreleri normal hücreler ile karşılaştırıldığında CYP17A1 mRNA yarı ömrü iki kat artmıştır. Bu da CYP17A1 mRNA birikimi ve CYP17A1 enzim artışına neden olur (77).

Steroidojenezdeki diğer bir bölüm ise 17-hidroksiprogesteronun 11-deoksikortizole dönüşmesidir ki bunu CYP21 tarafından kodlanan 21-hidroksilaz enzimi katalizler. Bu enzimin eksikliği çoğu vakalar için (%95 civarında) konjenital adrenal hiperplazinin sebebidir ve artmış serum 17-hidroksilaz seviyeleri enzimin eksikliğiyle koreledir (83, 86). PKOS'lu yada fonksiyonel hiperandrojenizimli kadınlar arasında Adreno Kortikotropik Hormon (ACTH) uyarımına yanıt olarak artan serum 17-hidroksiprogesteron artışı yaygın bulgulardandır. Ayrıca, hastalar CYP21 heterozigot mutasyonuna sahiptir ve klinik semptomları PKOS benzeri fenotip gösterir (83).

Enzim kompleksi aromataz, androjenleri östrojenlere dönüştürür. Bu enzim kompleksi: Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat (NADPH), sitokrom p450 redüktaz ve sitokrom p450 aromatazdan oluşur ve p450arom 15p21.1'de lokalize olan CYP19 geni tarafından kodlanır. Aromataz eksikliği hiperandrojenemik hastaların çoğunda raporlanmıştır. PKOS'lu kadınların follükül medyumlarından elde edilen granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesi azalması gösterilmiştir (Bkz. Şekil 2.3) (83).

2.1.4.5. Obezite

PKOS'lu kadınların %50'den fazlasında aşırı kilo veya obezite olduğu için obezite PKOS'taki en önemsenecek metabolik anormalliktendir (56).

Dikkat çekici şekilde, genel popülasyonla karşılaştırıldığında PKOS, aşırı kilolu veya obez menopoz öncesi kadınlarda 4 kat daha sık görülmektedir ki bu da obezitenin PKOS'un belirlenmesinde rol oynayabileceğini gösterir (56).

2.1.4.6. İntrooveryan faktörler

İnhibinler ve antimülleryen hormon (AMH) gibi overyen faktörler, teka hücrelerinin sterogenik aktivitesine katkıda bulunabilirler. AMH, bastırılan aromataz aktivitesiyle ya da FSH aktivitesinin inhibisyonuyla dolaylı olarak, PKOS’da overyen androjen artışına katkıda bulunabilir. AMH ve testosteron düzeyleri arasındaki pozitif ilişkinin anlamlılığı, devam eden overyen androjen fazlalığında AMH’ın olası rolünü düşündürmektedir. Benzer olarak, teka steroidojenezinde inhibinin parakrin etkisini destekleyen, teka hücreleri zarlarında inhibin reseptörlerinde ekspresyon da gösterilebilir. Bu konularda deliller yetersizdir ve net sonuçlar elde edilmesine olanak bulunamamıştır (77).

2.1.4.7. PKOS genetiği

PKOS ile ilgili yapılan oligogenik ve poligenik araştırmalara göre PKOS, otozomal dominant kalıtılıyormuş gibi düşünülür fakat multifaktöriyel bir hastalıktır (83, 84). İnkomplet penetrans, epigenetik modifikasyon ve çevresel faktörler kalıtım modelinin anlaşılmasındaki girişimleri engellemektedir (84). PKOS’un gelişiminde ailesel araştırmalar genetik faktörlerin rolünü desteklerken, farklı ailelerde fenotipik özelliklerin heterojenitesi, ve hatta aynı aile içinde çevresel faktörlerin önemi vurgulanır (83). PKOS’un etiyolojisiyle alakalı çok sayıda pozitif sonuçlanan genetik araştırma mevcut olup (87-100), genel olarak sorumlu bir gen bulunamamıştır (83).

2.1.4.7.1. PKOS genetiğinde kromozomal anormallikler

PKOS ile X kromozom anöploidisi, poliploidisi ve ek olarak diğer sitogenetik anormallikler arasındaki ilişki doğrulanmıştır. Bir görüşe göre bazı PKOS vakaları, Turner Sendromunun gonadal disgenезisine bağlı ara bir durumdur (101). Bir görüşe göre, PKOS’un en azından bazı vakalarının anormal folliküler olaylara sebep olan X kromozomal faktörlere bağlı olabileceği düşünülmektedir (101). Ek olarak PKOS vakalarının bazılarında 11. kromozomun uzun kolunda geniş bir delesyon görülmüştür (102).

2.1.4.7.2. PKOS genetiğinde moleküler anormallikler

PKOS’a neden olduğu düşünülen farklı genler vardır. Bunlar steroid hormon sentezi ve eylemine katılan genler, karbonhidrat ve yakıt homeostazisiyle ilgili genler, gonadotropin eylemi ve düzenlenmesinde yer alan genler, bazı PKOS

özellikleri ile uyumlu olarak dikkat çeken genler (interlökinler vb)'dir. Ailesel çalışmalarda genetik kümelenmelerin hiperandrojenizmle ilişkili alanlarda baskın olduğu gösterilmiş ve hiperandrojenemi genetik olarak saptanmıştır (102). Sitokrom yan zincir klivaj enzimi (CYP11A1), Assignment 1 of microsomal epoxide hydrolase (EPHX1), 17-Beta-Hidroksisteroid Dehidrogenaz Tip 6 (HSD17B6), CYP17 (Sitokrom P450, Family 17, Subfamily A), CYP19 α 1 (Sitokrom P450, Family 19, Subfamily A, Polypeptide 1), CYP21A (Sitokrom P450, Family 21, Subfamily A) (102) ve Steroid 5-alpha-reductase (SRD5A1) steroid sentezinde ve PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynayan metabolik yollardır (76).

2.1.4.7.3. PKOS'un epigenetiğindeki anormallikler

PKOS'da epigenetiğin rolü yeni aydınlatılmaya başlanmıştır. PKOS'un fare araştırmalarında Lutein Hormon Reseptör (LHR) gen demetilasyonu saptanmış (103) ve X kromozom inaktivasyonu gösterilmiştir (104, 105). CpG adacıklarını araştırmak için (<http://www.uscnorris.com/cpgislands2/cpg.aspx>)'i kullanan bir araştırmada, PKOS hastalarının SRD5A1, EPHX1 ve CYP11A1 promotor bölgelerinde CpG adacıklarının bekledikleri gibi kümelenmiş olduğunu bulmuşlardır (76).

Bir Genome-Wide metilasyon DNA immunopresipitasyon çalışmasında, insülin dirençli ve insülin direnci olmayan PKOS hastalarında metillenme farklılıklarını saptamışlardır (106). Ayrıca endokrin hastalık ve kanserlerle ilişkili, IL-6'ya yanıt olarak IL-1'e bağlanarak immun ve enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde önemli rolü olan CCAAT/Enhancer binding protein beta (CEBPB)'nin PKOS'da metilasyon farklılıkları bulunmuştur (106).

2.1.5. Tanı

PKOS tanısı birincil olarak kliniklidir. Eğer National Institutes of Health (NIH) klinik kriterleri mevcut ise hastanın hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi ve over veya adrenal bezin androjen salgılayıcı tümörlerini ekarte etmek için laboratuvar incelemesine girmesi gerekir (107).

2.1.6. Klinik özellikler ve öykü

PKOS'un klinik değerlendirmesi önemlidir çünkü tanıda kullanılabilecek tek bir spesifik test yoktur (81). PKOS en basit şekliyle spesifik adrenal ve/veya pituiter hastalık yokken hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal olarak) ve/veya

kronik anovülasyon varlığı olarak ifade edilir (Bkz Tablo 2.2). Hiperandrojenizm klinik olarak hirsütizm, akne ve/veya androjenik alopesi görülebilir. Hirsütizm kadınlarda erkek gibi kaba kılların (üst dudakta, çenede, göğüste, üst abdomende, sırtta vb.) büyümesi olarak ifade edilebilir (81).

Tablo 2-2. Polikistik Over Sendromunun Klinik Özellikleri (81, 107)

Major Kriterler	Minör Kriterler
Kronik anovülasyon:	İnsulin direnci/obezite
Oligomenore/ Amenore	Ergenlik başlangıcı
Androjen fazlalığının klinik belirtileri:	Yükselmiş LH:FSH oranı (> 2.5–3)
Hirsütizm	Polikistik overlerin ultrasonografik kanıtı
Akne	Akanthozis nigrikans
Erkek tipi kellik	
Menstrual düzensizlik	
İnfertilite/Birinci trimester düşükleri	
Virilizasyon	
Androjen fazlalığının alternatif sebeplerinin dışlanması	

Bu durum, bütün vücutta ince kılların tekdüze şekilde yayılmasını ifade eden hipertrikozdan ayrılır. Hiperandrojenizmle alakalı PKOS'lu bir ergendeki aknenin normal ergenlik aknesinden ayrılması oldukça zordur. Bu nedenle orta ila ağır akneli bir genç bayanda PKOS düşünülmelidir. Dahası, aknenin yetişkinlikte gelişimi veya kalıcılığı alışılmadık bir durumdur ve dikkat edilmelidir. Bu belirtilerden herhangi birinin varlığı yüksek oranda değişkendir ve androjenlere hassasiyet konusundaki genetik ve etnik farklılıklara bağlı olabilir (81). Bir çalışmada, PKOS'lu adolesanların %50'sinde orta derecede akne olduğu gösterilmişse de, PKOS'lu kadınlarda aknenin prevalansı bilinmemektedir. Ayrıca şiddetli aknesi olan hastaların %80'inde, orta derecede aknesi olanların %50'sinde, hafif aknesi olanların da %33'ünde androjen düzeylerinde yükselme bildirilmiştir (108). Bununla beraber virilizasyon varlığı (kıllanma artışı, klitoromegali, derinleşen ses, artan kaslılık veya hızla gelişen aşırı kıllanma veya alopesi) PKOS'un değil ama daha ağır bir

hiperandrojenizmin özelliğidir. Kronik anovülasyon sıklıkla oligomenore (yılda 8 kereden az menstrüel periyod), amenore, disfonksiyonel uterin kanaması ve/veya infertiliteyi temsil eder (81, 108). Bununla beraber ilginç şekilde PKOS hastalarının %20'si normal menstrüel döngü gösterir. Menstrüel anormallikler her zaman olmamakla birlikte sıklıkla uzun dönemlidir, hatta menarşdan (ilk adet görme) sonra bile başlamış olabilir. Diğer kadınlarda hayatlarının sonraki aşamalarında, bazen belirgin bir kilo almından sonra, menstrüel sorunlar gelişebilir. Dahası, birincil amenore yaygın olmamakla beraber mümkündür (81). Kadınlarda erkek tipi saç dökülmesi, PKOS'lu kadınlarda nadir olan bir bulgudur. Saç kaybı yavaş olarak ilerler veya frontal saç çizgisi korunarak tepede yaygın incelme ya da bitemporal çekilme ile karakterizedir. Ancak alopesi diğer ciddi hastalıkları da yansıtabilir. Bu nedenle etkilenmiş kadınlar troid disfonksiyonu, anemi ve diğer kronik hastalıkların dışlanması amacıyla da değerlendirilmelidir (108).

Hastaları PKOS olasılığı için klinik açıdan muayene ederken insülin direnci (IR) işaretleri de aramak ayrıca önemlidir.

Hastaların sadece %35 ila 50'si obez olduğundan PKOS tanısı için obezite gerekli değildir. Fiziksel muayenedeki akantozis nigrikans tespiti bir IR işaretidir. Ailede veya bireyde tip 2 diyabet veya gestasyonel diyabet öyküsü veya hipertansiyon varlığı da ayrıca muayenede araştırılmalıdır.

Genel olarak kadınlarda insülin direnci (IR) sendromunun tanısının kriterleri tüm hastalarda incelenmelidir (Bkz. Tablo 2.3) (81).

Tablo 2-3. Polikistik Over Sendromlu Kadınlarda İnsülin Direncinin Tanı Kriterleri (81)

Aşağıdakilerden üç yada daha fazlası:

Bel çevresi >88 cm

Trigliseritler > 150 mg/dL¹

HDL-kolesterol <50 mg/dL²

Kan basıncı >130/85

Açlık şekeri >110 mg/dL³

2.1.7. Laboratuvar muayenesi

Testosteron

- Testosteron değerleri PKOS'ta normal olabilir. PKOS'ta testosteron değerleri çoğunlukla ≤ 150 ng/dL (≤ 5.2 nmol/L) olacaktır.
- ≥ 200 ng/dL (≥ 6.9 nmol/L) testosteron değerleri over veya adrenal tümör endişesini haklı kılar (81).

Dehidroepiandrosteron-sülfat (DHEA-S)

- DHEA-S değerleri PKOS'ta normal veya çok hafif şekilde artabilir.
- ≥ 800 μ g/dL (21.7 μ mol/L) DHEA-S değerleri bir adrenal tümör endişesi getirir (81).

Prolaktin

- Orta düzeyde hiperprolaktinemi, PKOS'lu hastaların %5 ila 30'unda raporlanmıştır. Prolaktin genellikle normal üst sınırın %50 üstündedir.

17-hi droksiprogesteron

- Folliküler fazda sabah aç ve uyarılmamış <200 ng/dL (<6 nmol/L) seviyesi geç başlangıçlı 21-hidroksilaz yetersizliğini devre dışı bırakır (81).

24-saatlik idrarda serbest kortizol

- Normalde Cushing sendromundaki normal üst limitten 2 kat veya daha fazla yükselmeler PKOS'da görülebilir (81).

Luteinizan hormon/folikül stimulan hormon (LS/FSH) oranı

- >2.0 şeklindeki oran PKOS'u akla getirir ama yüksek oranda hassas veya spesifik değildir (81).

Pelvik ultrasonografi de değerlendirmelerde yardımcı olabilir ancak polikistik over görünümü, normal kadınların %20'den fazlasında bulunduğundan PKOS'a spesifik değildir.

2.1.8. Uzun dönem sonuçları

2.1.8.1. PKOS'un endometrium, over ve başka kanserlerle ilişkisi

Polikistik Over Sendromlu kadınlarda endometriyal hiperplazi ve kanserin prevalansı normal kadınlara oranla daha yüksektir. Bu artış büyük oranda, ovulasyondan sonra progesteron kaynaklı endometrium salgılarının çoğalma ve farklılaşması engellenmeksizin, endometriyal dokunun östrojen (temel olarak östron) tarafından kalıcı uyarılmasına bağlanmaktadır (109). Overlerde FSH ile ilişkili aromatazın düşen aktivitesi nedeni ile östradiol üretmemek ovulator folliküllerin gelişimini azaltır. Bu nedenle olgunluğun ve yaşlanmanın değişik aşamalarında çok sayıda follikülün gelişimine neden olur, daha yüksek oranda inhibin üretimine neden olur ve sonrasında da FSH baskılanmasını azaltır.

Buna ek olarak, yüksek östron ile birlikte düşük veya normal östradiol seviyeleri endometriyumda karşılıksız bir büyümeye neden olmaktadır, folliküler olgunluğun olmaması ise anovülasyona neden olmaktadır. Anovülasyon nedeniyle döngüsel progesteron eksikliği, daha sonra endometriyal kanser oluşumuna zemin hazırlayan disfonksiyonel uterus kanamanın çeşitli aşamalarında kısmen kanamalı olan endometriyal büyümeye neden olur (107).

2.1.8.2. Diyabet

PKOS'lu obez kadınların %20 ila 40'ında genellikle hayatlarının üçüncü veya dördüncü on yılında gelişen bozuk glukoz toleransı veya tip 2 diyabetes mellitus mevcuttur (107). PKOS'lu kadınlarda fazla kilo artışı uygunsuz insülin cevabının ve insülin direncinin artışına neden olup diyabet gelişmesini hızlandırabilir (71). Birçok araştırmaya göre PKOS, tip 2 diyabet ile ilişkili henüz sınıflandırılmamış önemli bir risk faktörüdür (43, 69, 110).

2.1.8.3. Obezite

Polikistik Over Sendromunda obezitenin nedeni halen bilinmemektedir. Ancak mevcut vakaların en az %30'unda obezite mevcuttur ve bu oran %75'e kadar çıkabilmektedir (109, 111).

Geçmiş çalışmalarda PKOS'lu obez olan ve olmayan hastaların %26-60'sında insülin direnci ve insülin yanıtına karşı yükselmiş serum glukoz seviyeleri bulunmuştur. Her nasılsa insülin direnci obez olan PKOS'lu hastalarda, obez olmayan PKOS'lu hastalara göre daha yüksek olarak tespit edilmiştir (112). 30 yaşından sonra PKOS'lu obez kadınların %20'sinden fazlası bozulmuş glukoz toleransına sahiptir (111).

2.1.8.4. Obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apnesinin PKOS'lulardaki prevalansı beklenenden yüksektir ve sadece obezite ile açıklanamaz. Yapılan iki çalışmada uyku apnesinin ağırlığı vücut kitle indeksi ile korele bulunmamıştır. Başka bir çalışmada vücut-kitle indeksinin yüksek olmadığı durumda bile uykuda nefes alma rahatsızlığı riski 30 kat yüksek bulunmuştur (109).

2.1.8.5. Hipertansiyon ve vasküler disfonksiyon

Doğurganlık çağlarında Polikistik Over Sendromu olan bazı kadınlarda hipertansiyon gelişir ve ilerleyen yaşlarında da devam edebilir. Düşen vasküler uyum ve vasküler endotelial disfonksiyon PKOS'lu kadınların çoğunda görülür (109).

Kontrollerle karşılaştırıldığında 40-59 yaş arası PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon prevalansı 3 kat daha fazladır (111).

2.1.8.6. Koroner arter hastalığı

PKOS'un artmış kardiyovasküler risk ve erken atheroskleroz ile ilişkisi vardır (113). Koroner arter hastalığının insidansı PKOS'lu hastaların çoğunda 2 ila 5 kat fazla bulunmuştur (107).

Yükselmiş plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI-1) seviyeleri artmış tromboz eğilimi ve artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir (83, 111). PKOS'dan kaynaklı bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olarak bilinir (111).

2.1.9. Tedavi

Geleneksel PKOS tedavisi klinik özellikleri hedef alır. Eğer PKOS'lu hastalarda obezite varsa veya insülin duyarlılığı belirli bir seviyeye geri çekmek isteniyorsa diyet, egzersiz ve kilo vermeyi içerir (107). Tedavi hastanın ihtiyaçlarına göre düzenlenir (80).

2.1.9.1. Oral kontraseptifler

Oral kontraseptifler gebelik istemeyen PKOS'lu hastalarda kullanılabilirler. Bu ilaçlar düzenli menstrüal döngüler oluşturmanın yanı sıra overin gonadotropin uyarımını azaltır ve haliyle androjen üretimini de düşürür (107).

Medroksiprogesteron hirsütizmin tedavisinde kullanılır, testosteron ve östrojen seviyelerini düşürür (80).

2.1.9.2. Anti-androjenler

Pek çok hasta, oral kontraseptiflere anti-androjen eklenmesi ile daha fazla yarar görür.

Spironolakton androjen üretiminin inhibisyonunu sağlar (1).

2.1.9.3. Diğer androjenler

Flutamid testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü azaltan nonsteroid selektif androjen reseptör inhibitörüdür (1).

Simetidin ve ketokonazol temel olarak yan etkilerinin klinik faydalarının üstünde olması nedeni ile PKOS tedavisinde oldukça sınırlı role sahiptirler (80).

Finasteride testosteronun dihidrotestosterona dönüşümünü engellediği ve androjen reseptör bağlanmasını azalttığı için kullanılır (107).

Siproteron Asetat kuvvetli antiandrojenik aktivitesi olan 17-HP'den üretilen sentetik bir progestindir (80).

2.1.9.4. Gonadotropin salınım hormonu agonistleri

Gonadotropin salınım hormonu agonistleri özellikle ağır over hiperandrojenizmlerinde kullanılmaktadırlar (107).

2.1.9.5. İstendiği zaman fertilizasyon

Fertilite istendiğinde oral kontraseptifler ve anti-androjenler kullanılamazlar. Hastalar klomifen sitrat veya ekzojen gonadotropinler gibi fertilite ilaçlarına ihtiyaç

duyabilirler. Son zamanlarda insülin duyarlaştırıcıları, özellikle de metformin, fertilité oluşturulmasında artan bir rol oynamaktadır (107).

2.1.9.6. Steroidler

Glukokortikoidlerin, eğer kontraseptifler ve spironolaktonlar, Dehidroepiandrosteron Sülfat (DHEA-S) veya testosteronu yeterince baskılamıyorsa, kullanışlı oldukları uzun zamandır bilinmektedir. Gebelikte de erken düşüğü önlemek ve androjenlerin luteotropik etkilerini dengelemek için düşük dozda steroid kullanımına devam edilmesi koruyucu amaçla önerilmektedir (107).

2.1.9.7. İnsülin duyarlaştırıcıları

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki güçlü birliktelik ve olası patofizyolojik ilişki dikkate alındığında insülin duyarlaştırıcıları tedavide daha önemli rol oynamaya başlamıştırlar (107).

Metformin PKOS'da kullanılabilen insülin duyarlaştırıcısıdır (107).

2.1.9.8. Sistemik olmayan kıl dökülmesi

Hirşutizm ağartma, yolma, balmumu, tıraş etme, depilatör kremler, elektroliz veya lazer terapi ile mekanik olarak yönetilebilir (107).

Eflornithin (Vaniqa), hirşutizmi azaltmak için yeni bir topikal ajan, kıl follikülündeki enzimle etkileşir ve kıl uzamasını yavaşlatır (107).

Over wedge rezeksiyonu bilateral over wedge rezeksiyonunda androstenedion düzeylerinde geçici azalma ve plazma testosteron seviyelerinde uzun süreli minimal düşüş görölür.

Laparoskopik elektrokoter ovülasyon indüksiyonuna dirençli ağır PKOS'lu hastalarda wedge rezeksiyona alternatif olarak laparoskopik over elektrokoterizasyonu kullanılır (80).

2.2. PKOS ve Enflamasyon

Kronik düşük düzeyli enflamasyon, endotelial enflamasyon ve ardından gelen endotelial bozukluk ile yakından bağlantılıdır. En önemlisi, endotelial bozukluk kardiyovasküler hastalıkta ve özellikle de atherosklerotik plakların ve hipertansiyonun gelişiminde kilit rol oynamaktadır. PKOS anormal endotelial işlev ve endotelial enflamasyonun değişik markırlarındaki artışa neden olmaktadır (12).

PKOS'da risk faktörü olarak yer alan insülin direnci ve metabolik sendromun patogenezinde kronik düşük düzeyli enflamasyonun rol oynadığı görülmüştür. Enflamasyonun serum markerlerinin artan konsantrasyonları yine PKOS'da risk faktörü olan, dislipidemi, glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipofibrinoliz ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili bulunmuştur. Proenflamatuvar genotiplerin hiperandrojenizm ve PKOS'u etkileyebileceği bildirilmiştir. Örnek olarak; Transcription Factor (TCF), tip 2 Tümör Nekrozis Faktör (TNF) reseptörü, interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-12 (IL-12) genlerinin yaygın polimorfizmlerinin hiperandrojenizm ve PKOS'a eşlik ettiği veya hiperandrojenik fenotipik özellikleri etkilediği bulunmuştur. PKOS'lu hastalarda sürekli artan CRP düzeylerinin varlığı ile PKOS'un kardiyovasküler ve diyabet riskini kronik enflamasyon üzerinden arttırdığı hipotezini desteklemektedir (114).

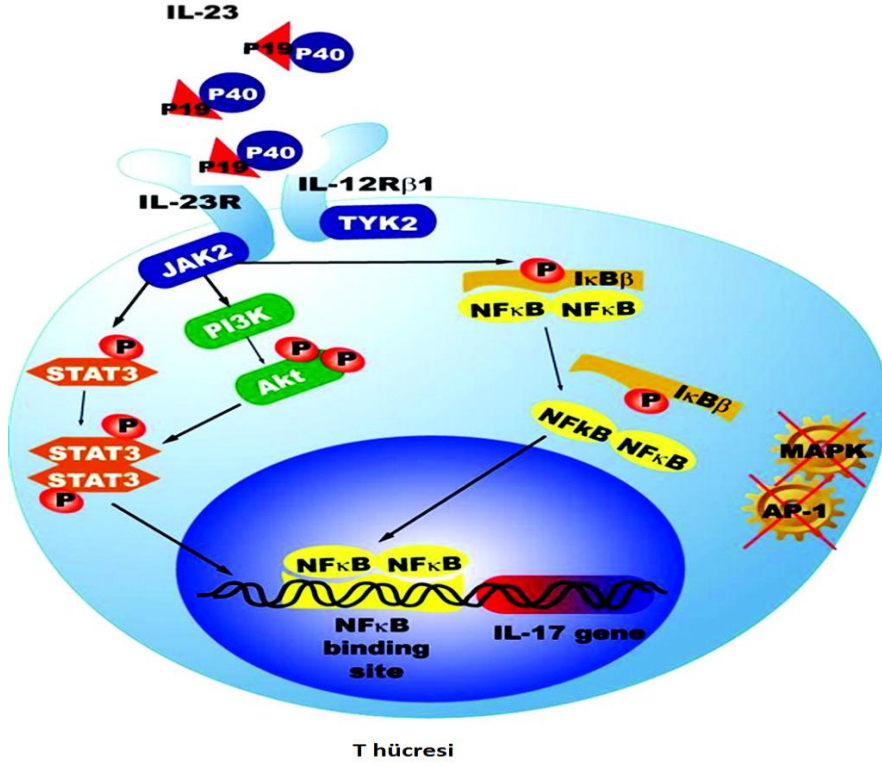
IL-23R knock-out farelerin enflamasyona aracılık etme yetenekleri ciddi şekilde azaltılmıştır (115). Bir araştırma, bağışıklık sisteminin kritik düzenleyici markeri olarak IL23R'nin, atheroskleroz gelişimine eşlik eden potansiyel rolünü desteklemektedir (17).

PKOS ve enflamasyon ilişkisine dair araştırmalar sürmektedir. Fakat bir enflamasyon faktörü olan IL-23R ile PKOS arasında ilişkinin varlığı ya da yokluğuna dair bir araştırma bulunmamaktadır.

2.3. PKOS ve Kanser, Diyabet, IL-23R İlişkisi

Her ne kadar bazı çalışmalar PKOS ve endometriyal karsinogenez arasındaki ilişkiyi desteklemiş olsa da, bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar açık değildir (107, 109). Östrojen PI3K ile kompleks oluşturup kinaz aktivitesi ve dolayısıyla fosforillenmiş AKT'nin artmasına öncülük edebilir. Bu nedenle östrojen, östrojen reseptörlerinin ve koaktivatörlerinin aşırı ekspresyonu nedeni ile gelişmiş olabilecek PKOS endometrisinde, PI3K/AKT yolunun payı olabileceği düşünülmektedir. Bu biyolojik olaylar PKOS'lu hastaların endometriyel hücrelerinin kontrollü hücre döngüsünden çıkma ve ileri aşamalarda hiperplastik hale gelme olasılığını artırır (Bkz. Şekil 2.4 ve Şekil 2.5) (16).

Aynı yolakla ilgili olarak, PKOS hastalarındaki kas biyopsileri çalışmalarında, azalan insülin reseptörü (IRS-1) ilişkili Phosphoinositide-3 Kinaz (PI3K) aktivitesiyle belirgin şekilde azalan insülin aracılı glukoz alımı ortaya konulmuştur (116, 117). Bu durumun PKOS'un çizgili kaslarında insülin direncinin bir mekanizması olduğu düşünülmektedir (77).

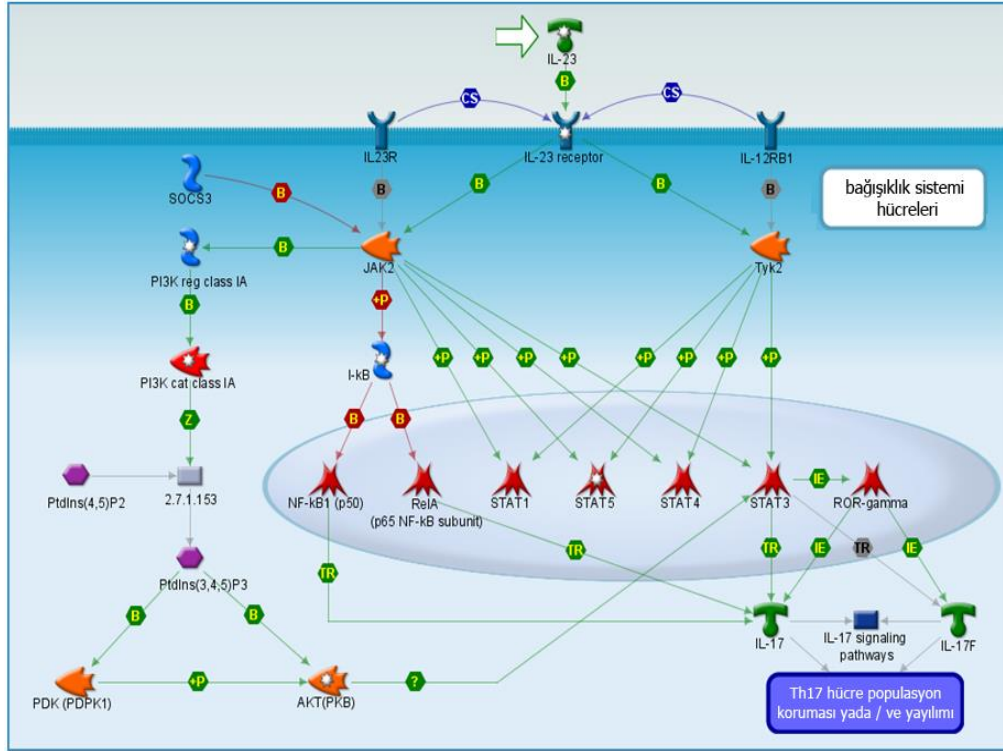


Şekil 2-4. T hücrelerinde IL-23 sinyalinizasyonu ile IL-17'nin ekspresyonunun şematik gösterimi (118).

Klasik bilgilere göre PKOS'lu hastalarda diyabet ve kanserle ilişkili PI3K yolağının IL-23R ile ilgili kanserlerle de alakalı bir yolaktır.

IL-23R otoimmünite dışında karsinogenezle de ilişkili bir sitokindir ve IL-23R geninin polimorfizmi bir dizi farklı kanserin gelişme riskinin artışına neden olan sebeplerdendir. Bir araştırmada, over kanserinde IL-23R'nin yükselmiş seviyeleri gösterilmiştir. Yanı sıra, IL23-R polimorfizmi gastrik, kolorektal, oral, özafagal kanserler, lösemi, hepatit B virüsü ilişkili hepatosellüler karsinom, meme, akciğer ve nazofarengeal kanseri içeren kanserlerin birçoğu ile ilişkili bulunmuştur (18).

Interleukin-23 sinyal eksenini (IL-23)/IL-23R önemli bir enflamatuvar yoldur (18). IL-23, IL-23R bağlanma proteinini aktifler. Jak2 ve dahası CD4⁺ (Cluster of Differentiation) T hücrelerinde fosfo-IκB-α, PI3K, STAT3'ün aktivasyonunu stimüle eder. Bu da IL-17'nin indüksiyonuyla sonuçlanır (118). İndüklenen lokal enflamatuvar yanıt yoluyla IL-23/IL-17 tümörigenez yolağı aktivasyonu tümör büyümesi ve indüksiyonuna öncülük edebilir (Bkz. Şekil 2.5) (119).



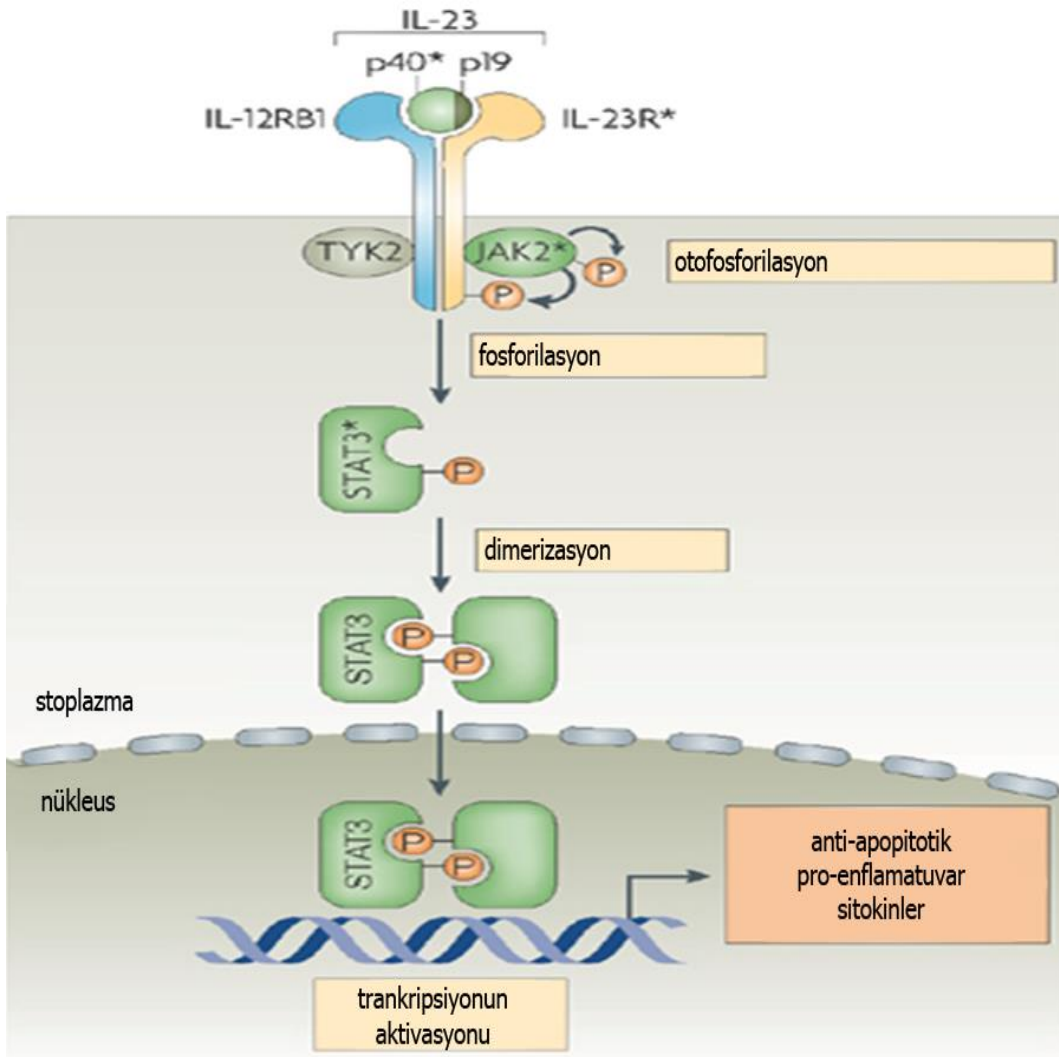
Şekil 2-5. IL-23 sinyal yolağına immün yanıt (114)

Yaptığımız literatür taramasına göre IL-23R ve diyabet ilişkisi ile ilgili bir araştırma yapılmamıştır. IL-23R'nin subuniti olan IL-23 ile ilgili iki araştırma vardır. Birinde insanlarda IL-23'ün alt birimini kodlayan IL-12B geninin polimorfizmi geç başlangıçlı tip 1 diyabet ile ilişkili bulunmuştur (Bkz Şekil 2.6) (62). Diğerinde, in vivo IL-23 uygulamasının, diyabete neden olabilecek dozun altına multiple low dose-streptozotocin uygulanan farelerde geç başlangıçlı diyabeti tetiklediğine dair ilk kanıtlar sunulmuştur (120). IL-23'ün bu etkisi İnterlökin-17 (IL-17)'nin ekspresyonu ve diyabet tetiklenmesinden hemen sonra Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF-α) ve İnterlökin-18 (IL-18) ekspresyonunun artması ile ilişkili bulunmuştur (120).

Buna göre, PKOS'lu hastalarda görülen endometrium kanseri ve diyabetle ilişkili olan PI3K yolağı, IL-23R ve kanser patogenezinde de rol oynamaktadır, fakat diyabetle ilgisi bilinmemektedir (Bkz Şekil 2.4 ve Şekil 2.5). Ayrıca PKOS ve IL-23R ayrı, ayrı kanserle ilişkili olduğundan, PKOS ve IL-23R birbirleriyle ilişkili olabilir diye düşündük.

2.4. IL-23R

2.4.1. IL-23 Reseptör sinyalizasyonu



Şekil 2-6. IL-23R sinyalinizasyonu (121)

Interleukin-23 sinyal ekseni (IL-23)/IL-23R önemli bir enflamatuvar yoldur (18). IL-23 heterodimerik proteinden oluşmaktadır, p19 ve p40 alt birimlerinden

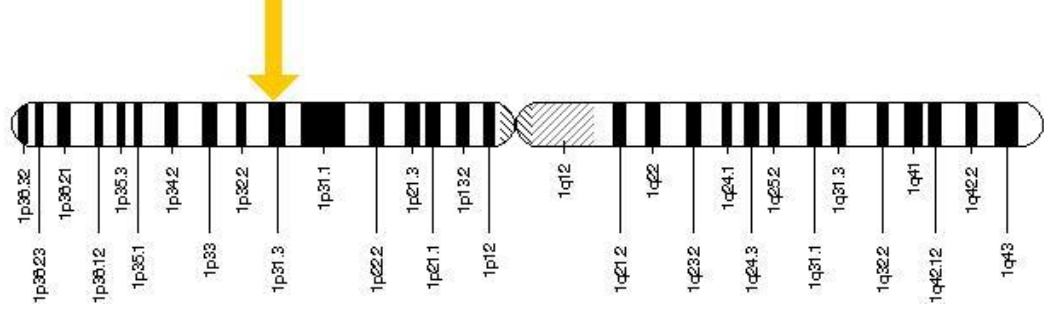
meydana gelmiştir; p40 alt birimi IL-12 ile paylaşılmaktadır, p19 alt birimi de IL-23R ile paylaşılmaktadır (122) (Bkz Şekil 2.5, Şekil 2.6).

IL-23 reseptör kompleksi IL-23R ve IL-12R β 1'den oluşmaktadır; ikinci alt birim genellikle IL-12 reseptör komplekslerinde yaygındır. IL23R hücre dışı alan (sinyal sekansı, N-terminal immünoglobulin benzeri alan ve 2 sitokin reseptör alanından oluşur), bir tekil transmembran alan ve bir sitoplazmik alandan oluşmaktadır. IL-23R kerationositler gibi hematopoetik olmayan hücrelerin yanı sıra aktive T hücreler, eosinofiller, denritik hücreler, makrofajlar ve mikroglialar gibi hematopoetik hücrelerde eksprese edilmektedir. IL-23R'nin regüle edilmiş ekspresyonu lökosit alt küme farklılaşması ve işleminde kilit rol oynamaktadır. IL-23R mRNA ekspresyonunu arttıran faktörler; IL-6, IL-21, T hücre aktivasyonu, (Transforming Growth Factor Beta) TGF β ve IL-23'ün kendisidir (122) (Bkz Şekil 2.5 ve Şekil 2.6).

2.4. IL-23R genetiği

Sitogenetik Lokasyonu: 1p31.3

Kromozom 1 üzerinde moleküler lokasyonu: Baz dizisi 67,138,906'dan 67,259,978 baz dizisine kadardır (123).



Şekil 2-7. IL23R geninin kromozom 1 in p kolu üzerinde 31.3 pozisyonunda lokalizedir (123).

İnterlökün-23R'nin hem fare hem de insan üzerindeki deneylerde kronik enflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriazis, Chron Hastalığı ve artrit gibi bir dizi kronik enflamatuvar hastalıkta kritik bir role sahip olduğu ortaya koyulmuştur (124-135).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kontrol ve Çalışma Grubu Seçimi

Kontrol grubu 15-49 yaş aralığında, PKOS tanı kriterlerine uymayan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 111 sağlıklı bireyden, çalışma grubuysa Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurup, klinik olarak PKOS tanısı konmuş, çalışmaya katılmak için rıza formlarını imzalamış olan 96 olgudan oluşturuldu.

PKOS tanı kriterleri olarak '2003 Rotterdam kriterleri' kullanıldı. Bu tanı kriterleri:

1. Oligo-amenore
2. Hiperandrojenizm klinik ve/veya biyokimyasal belirteçleri
3. USG'de polikistik over görünümü ile diğer sebeplerin dışlanması (en az tek taraflı 2-9 mm'lik 12 adet follikül varlığı veya en az 10 cm³'lük over hacmi esas alınmıştır)

(PKOS tanısı için tanımlanan 3 kriterden ikisinin varlığı gerekmektedir.)

Hasta ve kontrol grubuna Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı hekimleri tarafından aşağıdaki işlemler uygulanmıştır;

Tüm olguların ayrıntılı anamnezlerinin alınmasını takiben kilo ve boyları ölçülerek VKİ [Vücut ağırlığı (kg)/boy (m²)] formülüne göre hesaplanmıştır. Bel ve kalça çevresi ölçülerek WHR (Bel Kalça Oranı 'Waist-Hip Ratio') hesaplanmıştır. Klinik hirsutizmin tanı ve derecelendirilmesi için Ferriman Gallwey (F/G) metodu kullanılmıştır. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge (bıyık ve sakal bölgesi, göğüs, meme areolası, linea alba, sırtın üst kısımları, sırtın aşağı kısımları, kalçalar, uyluk iç kısımları ve dış genital) değerlendirilmiş olup, her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verilmiştir. Sekizin altındaki skor normal kabul edilirken, 8-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edilmiştir. Polikistik Over Sendromlu

hastalarla kontrol grubununun demografik, antropometrik ölçümleri ve laboratuvar değerleri karşılaştırılmıştır.

Overler Pelvik USG ile değerlendirilmiş olup görünümüne göre normal veya polikistik over olarak gruplandırılmışlardır.

Tüm hastalardan bir gecelik açlığı takiben sabah saat 08-09 arasında istirahat halinde biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelere bakılmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm olgularda açlık kan glukozu, açlık insülini, total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin, hematokrit değerleri ve spontan veya progesteronla indüklenmiş menstürasyonun ilk 5 günü içerisinde FSH, LH, E2, progesteron, total testosteron, prolaktin, DHEAS ve FT3, FT4, FTSH düzeylerine bakılmıştır. Yukarıdaki kriterlere göre tanılar konulmuş olup ve PKOS'lu hasta ve kontrollerin ayırımı yapılmıştır. Çalışmaya katılmaya gönüllü olan her olgudan EDTA'lı tüplere 3'er ml olmak üzere toplam 2 tüp kan örneği alınmıştır. Ayrıca çalışmaya katılan her birey 'Gönüllü Olur Formu'nu imzalayıp, çalışmaya katılmayı kabul etmiştir.

Çalışma protokolümüz Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Kurulu tarafından 21.01.2014 tarihli ve 2013/30-20 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3.2. IL-23R Geninin Polimorfizm Analizi Esnasında Kullanılan Kimyasallar:

DNA izolasyonu için kullanılan kimyasallar:

1. Bağlanma Çözeltisi (Binding Buffer)
2. Proteinaz K
3. İnhibitör Uzaklaştırıcı Çözelti (Inhibitor Removal Buffer)
4. Yıkama Çözeltisi (Wash Buffer)
5. Elüsyon Çözeltisi (Elution Buffer)
6. Filtre tüpleri
7. Toplama (Collection) tüpleri

RT-PCR uygulamak için kullanılan kimyasallar:

1. Hibridizasyon Problemleri (ilgili IL-23R gen Arg381Gln polimorfizmini saptamak için)
2. Primerler (ilgili IL-23R gen Arg381Gln polimorfizmini saptamak için uygun olan)
2. MgCl₂ (25mM)
3. H₂O: saf su
4. dNTP karışımı
5. Polimeraz enzimi

3.3. IL-23R gen Arg381Gln Polimorfizminin Tespitinde Kullanılan Yöntem

Araştırma kapsamında hasta ve kontrollerin her biri için periferik kan alınmıştır. Daha sonra EDTA'lı hemogram tüpüne alınan bu kanlardan izolasyon protokolüne uygun olarak DNA izole edilmiştir. Sonrasında, bu DNA'lardan 5µl alınıp, IL-23R geninin Arg381Gln polimorfizmi deteksiyonu protokolüne uygun olarak hazırlanan karışım solüsyonuna eklenmiştir. Karışım solüsyonu; 7.4µl PCR-suyu, 1.6µl Mg²⁺ solüsyonu, 4µl reagent mix (IL23R gen Arg381Gln polimorfizm reaksiyonları için primer ve problemleri inhiva eden karışım), 2µl Roche Master (dNTP, polimeraz enzimi)'dir. Oluşan genel karışıma (master miks) IL-23R Arg381Gln için Roche LightCycler® 1.X/2.0 cihazına uygun protokol uygulanarak gerçek zamanlı Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Real-time PCR) gerçekleştirilmiştir. Daha sonra çalışma sonucu oluşan erime noktası ve T_m değerlerine göre analiz edilip mutasyonlar saptanmıştır. Bu sonuçlara göre genotiplenmeler yapılmıştır.

3.3.1. Kandan DNA izolasyonu aşaması:

Protokol, aşağıdaki basamaklardan oluşmaktadır:

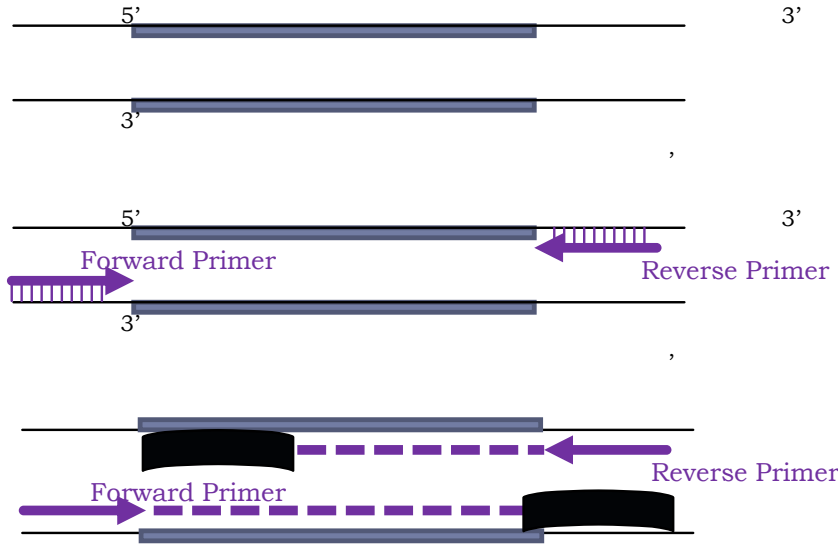
1. EDTA'lı tüplere alınan kandan 200 µl alınıp, üzerine 200 µl bağlanma çözültisi ve 40 µl Proteinaz K ilave edildi, pipetaj ile homojenizasyon sağlandı.
2. Tüpler, önceden 72°C'ye ayarlanan kuru ısı bloğunda 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. İnkübasyon sonunda, karışım üzerine 100µl izopropanol eklendi ve pipetaj ile iyice karıştırıldı.
4. 1.5 ml'lik plastik tüp içinde bulunan örneklerin tamamı, toplama tüpü içine yerleştirilmiş filtreli tüpün içine pipetlendi.
5. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.

6. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.
7. Filtrelili tüpün üzerine 500 µl inhibitör uzaklaştırıcı çözelti eklendi.
8. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
9. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım yeni bir toplama tüpüne aktarıldı.
10. 500 µl yıkama çözeltisi (wash buffer) eklenerek, 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
11. Filtrelili tüpler yeni toplama tüplerine aktarıldı ve üzerlerine ikinci kez 500µl yıkama çözeltisi (wash buffer) eklendi.
12. 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi.
13. Santrifüj bittikten sonra, toplama tüplerinin altındaki sıvılar atıldı ve aynı tüpler tekrar 17.000 rpm'de 15 saniye santrifüj edildi.
14. Toplama tüpleri atıldı. Filtrelili tüpler temiz birer 1.5ml'lik santrifüj tüplerin içine yerleştirildi ve 72°C'ye ayarlanmış kuru ısı bloğunda ısıtılmış olan elüsyon çözeltisinden 200 µl ilave edilerek 2-3 dakika oda ısısında bekletildi ve sonrasında 8.000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi
15. Santrifüj sonrasında filtrelili kısım atıldı. 1.5ml'lik tüpte kalan çözelti genomik DNA'yı içermekteydi.
16. DNA konsantrasyonu spektrofotometre ve/veya konsantrasyon jeli ile tespit edildi ve gerekirse çalışmaya uygun olan 50 pm/µl konsantrasyona ayarlandı.

3.3.2. Real time PCR (Polymerase chain reaction) = Gerçek zamanlı PZR (Polimeraz zincir reaksiyonu)

PCR, DNA içerisinde yer alan, dizisi bilinen iki segment arasındaki özgün bir bölgeyi çoğaltmak için kullanılan reaksiyonlara verilen ortak bir isimdir. Çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerin bağlanması ve uzaması esasına dayanır. Amplifier olarak da adlandırılan oligonükleotid primerler, kalıp DNA molekülü yüksek sıcaklık derecelerinde denatüre edildikten sonra, tek iplikli DNA molekülleri üzerinde kendilerince tamamlayıcı olan bölgelerle melezlenir. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3' hidroksil ucundan uzamasını sağlar. Böylece kalıp DNA tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü sentezlenmiş olur. Yani PCR döngüsünde denatürasyon, primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama adımlarının

tekrarlarına dayanan 20-40 döngü sonrasında tamamlanır ve sonunda hedef DNA'nın milyon kopyası oluşturulur (136).



Şekil 3-1. Basit PCR basamakları; denatürasyon (ayrılma), primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (elongasyon)

Çalışmada Real Time PCR yöntemini kullandık. Real Time PCR (RT-PCR), tel nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) tespiti için en sık kullanılan tekniktir.

RT-PCR'da nokta mutasyonlarının tespitinde, hibridizasyon teknolojisi kullanılır. Problar 18-25 baz çifti uzunluğunda ve mutasyon bölgesine spesifiktir. Hibridizasyon problemleri iki kısımdan oluşur: LC Red 640 işaretli prob ve floresan işaretli mutasyon probu. Bu problemler PCR'in annealing aşamasında primerlerle beraber tek zincirli DNA'ya bağlanırlar. Her PCR döngüsünde ışık kaynağının önünden geçerken floresan ışımaya gösterirler. Bu ışımaya işaretleyici probu uyarır ve sensör Red 640'ın yaydığı ışıma algılar. Bu teknik Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET) olarak adlandırılır. PCR döngüleri bittikten sonra ısı 0,2°C aralılarla yükseltilir. Böylelikle problemlerin erimesi ve birbirine çok yakın duran iki floresan boyanın birbirinden ayrılması sağlanır. Buna bağlı olarak floresan ışımaya miktarı düşer. Eğer bir mutasyon varsa, mutasyon probu ile hedef DNA arasındaki uyumsuzluk hibridin stabilizasyonunu bozar. Yabancı tip genotipte ise uyumsuzluk oluşmaz ve hedef DNA ile bir bir örtüşen hibrit yüksek erime sıcaklığına sahip olur. Mutant genotipte ise, hedef DNA ile hibrit birebir örtüşmediğinden bazılar arasında

oluşan bağlar daha gevşek olur ve erime sıcaklığı daha düşük olur. Erime eğrisi analizi sonucu elde edilen piklerle, homozigot (yabanıl tip veya mutant) genotip ile heterozigot genotip arasındaki fark ayırt edilir (136).

Bu cihazlar nitel ve nicel ölçüm yapmaktadır. Nitel ölçümde kullanılan teknoloji hibridizasyon problemleridir. Bu problemler daha önceden bildiğimiz nokta mutasyonlarını tanırlar. Erime sıcaklığı (T_m) probun dizisinde bulunan G-C oranına göre değişir. T_m derecesi, örneklerde pozitif kontrolün erime sıcaklığından $+2^\circ$ yada -2° sapma gösterebilir. Bu orandan daha fazla sapma göstermesi örneğin farklı bir sıcaklıkta eridiğini ve farklı bir nokta mutasyonu olabileceğini düşündürür (137).

Bu çalışmada PKOS ve kontrol grubu hastalarının, Real Time PCR ile IL-23R gen Arg381Gln polimorfizmi açısından genotiplenmelerini bu yöntemle yaptık.

Hibridizasyon problemleri;

LC-Red 640 işaretli hibridizasyon problemleri, mutasyon olmayan hedef diziyi hibridize ederek işaretleyici prob olarak fonksiyon kazanmasını sağlar. Diğer hibridizasyon probu, floresans ile işaretli olup, mutasyon probuna sıkı olarak bağlanır. İlk aşamada sadece floresans boya ışıldarken, kalıp DNA'ya hibridize olduktan sonra, bu iki prob yakın olacak şekilde yan yana gelirler ve floresans boyanın enerjisi Red 640 boyanın ışınmasına neden olur. Bu enerji transferi sonucunda oluşan floresans miktarı PCR süresince oluşan ürün miktarı ile doğru orantılı olarak artar (137).

3.3.3. IL23-R Mutasyonunun RT-PCR için Termal Profili

IL23-R gen Arg381 Gln polimorfizm mutasyonlarını belirlemek için kullanılan uygun termal profil; denatürasyon, cycling (hedef DNA'nın PCR ile çoğaltılması), melting (hedef DNA'dan elde edilen PCR üretimlerinin tanımlanması için erime eğrisi analizi) ve soğutma (cooling) sıcaklıkları Roche LightCycler® 1.X/2.0 cihazına uygun real time PCR kitleriyle uygun parametreler (Bkz Tablo 3.1) kullanılıp, ayarları kaydedildi.

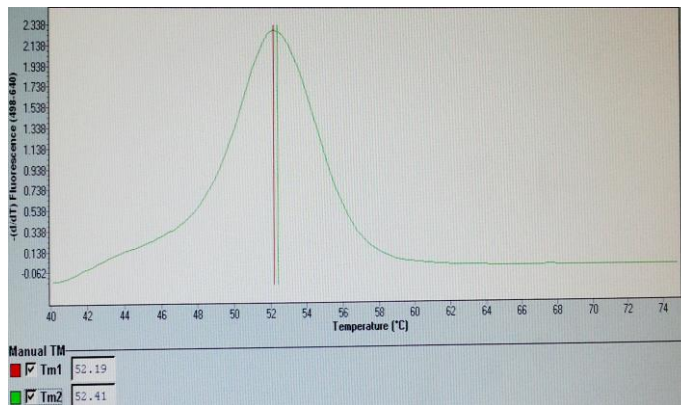
Tablo 3-1. Real time PCR' da IL-23R R381Q gen polimorfizmi için çalışma protokolü

Program Basamağı	Denaturation	Döngü			Erime			Soğuma
Analiz Modu	Yok	Kuantifikasyon			Erime Eğrisi Modu			Yok
Siklus	1	55			1			1
Target (°C)	95	95	60	72	95	40	85	40
Hold (ss:dk:sn)	00:10:00	00:00:10	00:00:10	00:00:15	00:00:20	00:00:20	00:00:00	00:00:30

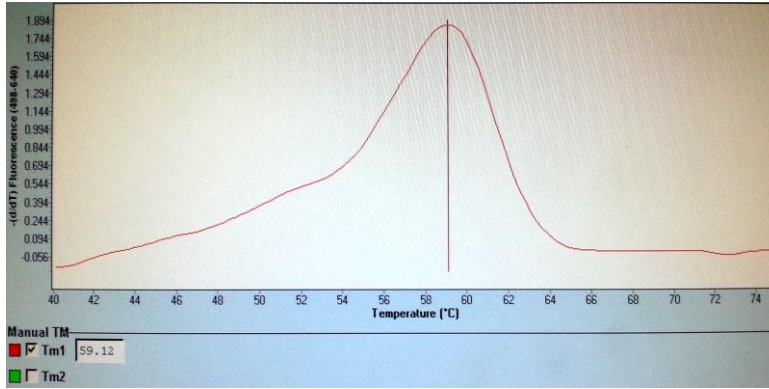
3.3.4. IL23-R Mutasyon Sonuçlarının Değerlendirilmesi

RT-PCR çalışması sonunda, erime eğrisi analizinde oluşan piklerin erime derecelerine (Tm) göre homozigot yabanıl (wt=wild type), homozigot mutant ve heterozigot genotipler ayırt edildi. Heterozigot genotipler iki farklı erime derecesinde iki pike sahipken, homozigot mutant ve homozigot yabanıl genotipler ayrı ayrı birer erime derecesinde tek pike sahiptir.

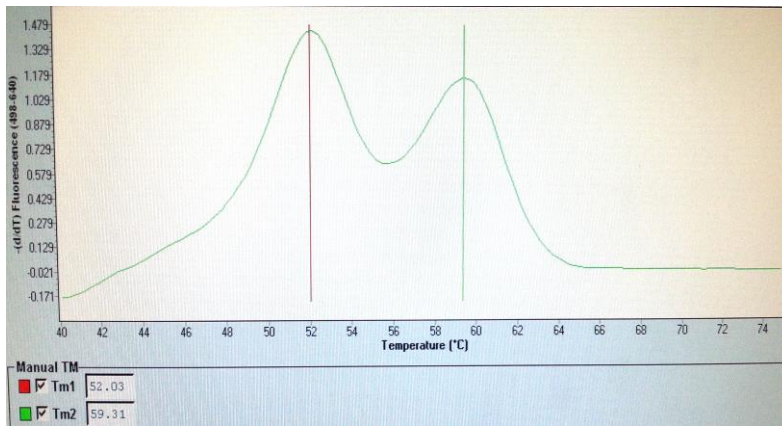
IL23-R (rs11209026, R381Q, c.1227 G>A, p.Arg381.Gln) polimorfizmi için erime eğrisinde G (Arg) alleli Tm değeri 52.16°C, A (Gln) alleli Tm değeri 58.97°C. GG genotipi homozigot yabanıl (wild type), AA genotipi homozigot mutant, GA genotipi de heterozigot mutant genotiplerdir.



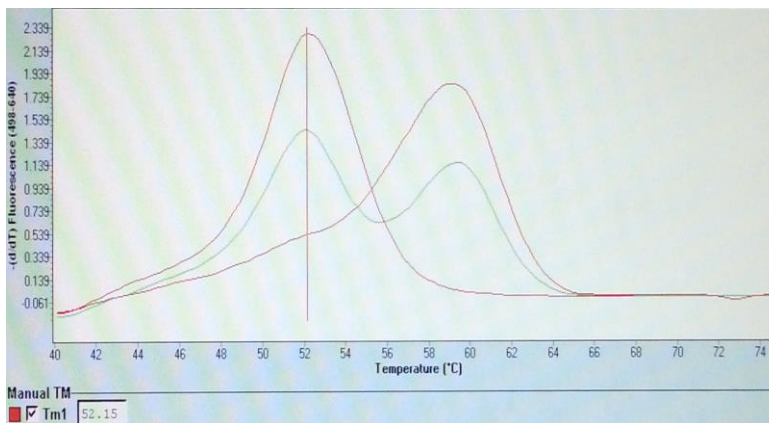
Grafik 3-1. IL23-R Arg381.Gln (homozigot yabanıl)



Grafik 3-2. IL23-R Arg381.Gln (homozigot mutant)



Grafik 3-3. IL23-R Arg381.Gln (heterozigot mutant)



Grafik 3-4. IL23-R Arg381.Gln-GG, AA, GA (tüm genotipler)

3.4. İstatistiksel Analiz Yöntemi

Çalışmanın genotip analizi sonucunda elde edilen veriler Epi Info®3.5.3 istatistik programı yardımıyla hesaplandı. $p \leq 0,05$ olan sonuçlar anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

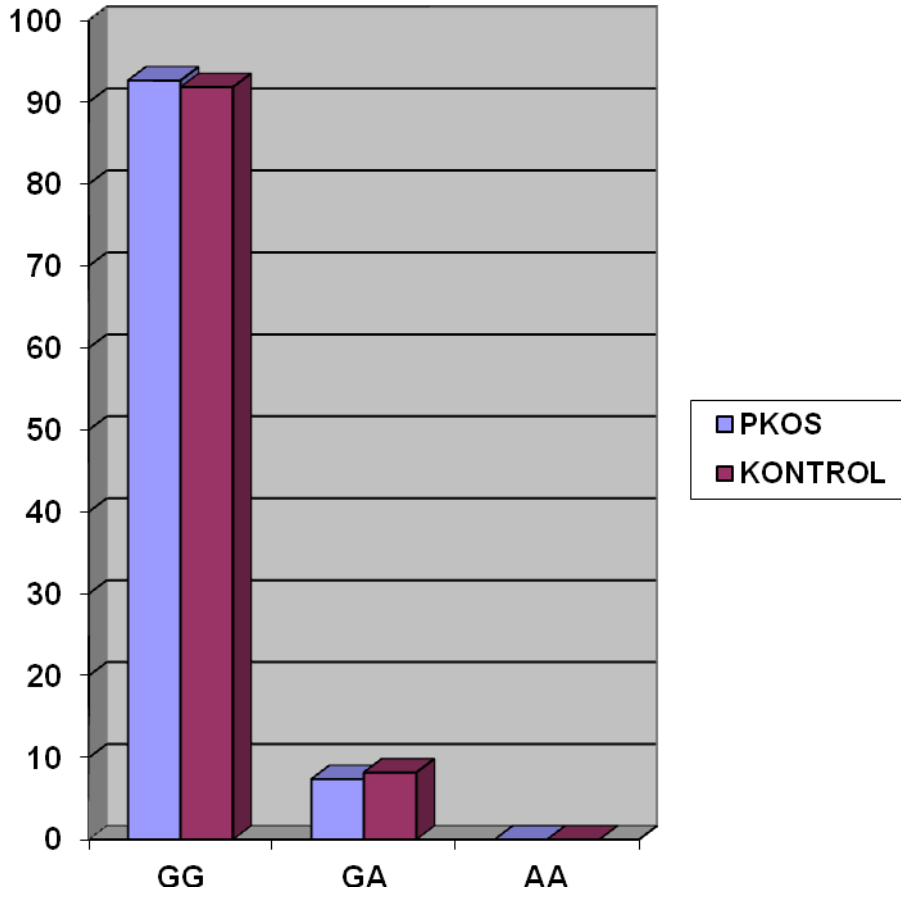
4.1. IL-23R (rs11209026), R381Q, c.1227 G>A, p.Arg381.Gln

IL23-R geninin Arg381.Gln polimorfizm bölgesinin PKOS ve kontrol grubu için genotip ve allel dağılımı Tablo 4.1’de verilmiştir. Buna göre bir hastanın DNA’sı yetersiz geldiği için çalışmadan çıkarılmıştır. Tabloda görüldüğü gibi PKOS hastalarının 88’inin yabancı tip homozigot, 7’sinin heterozigot genotipte IL-23R geni 381. kodonuna sahip olduğu görülmüştür. PKOS hastalarının hiç birinde mutant tip homozigot genotip saptanmamıştır. Kontrol grubunun ise 101’inin yabancı tip homozigot, 9’unun heterozigot genotipte olduğu görülmüştür. Kontrollerin hiç birinde mutant tip homozigot genotip saptanmamıştır. Buna göre, GG (Arg/Arg) genotipi PKOS grubunda %92.63, kontrol grubunda %91.82; GA (Arg/Gln) genotipi PKOS grubunda %7.37, kontrol grubunda %8.18; AA (Gln/Gln) genotipi PKOS grubunda %0, kontrol grubunda %0 oranında görüldü. G (Arg) allel frekansı PKOS grubunda % 96.3, kontrol grubunda %95.9; A (Gln) allel frekansı PKOS grubunda %3.7, kontrol grubunda %4.1 olarak belirlenmiştir.

PKOS ve kontrol grubu arasında allel sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0.832). PKOS ve kontrol grubu arasında homozigot yabancı (GG) ve homozigot mutant (AA) genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0.828).

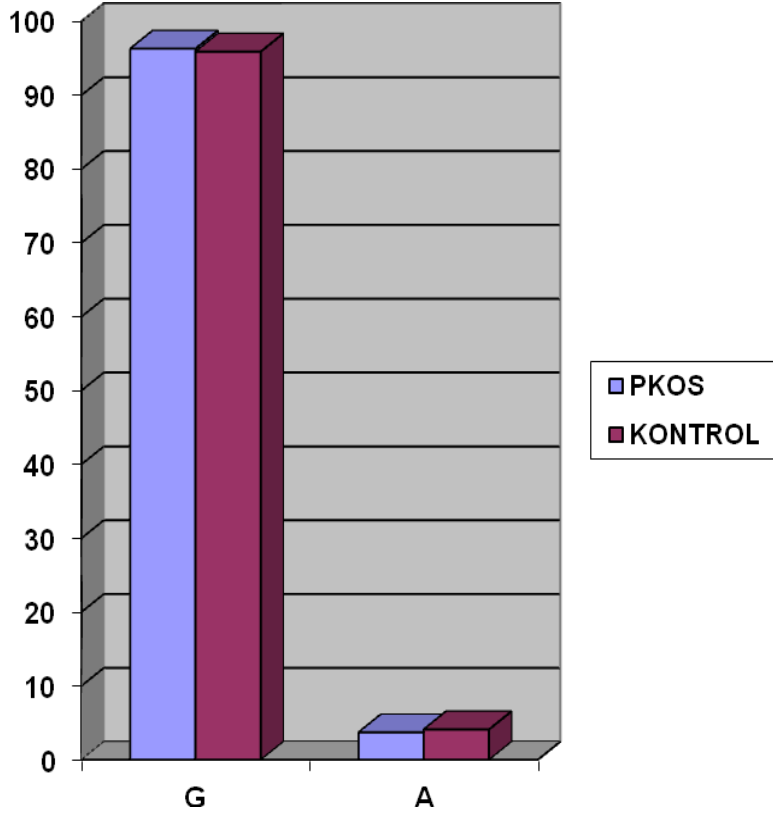
Tablo 4-1. Çalışma Gruplarına Ait IL-23R Arg381.Gln Genotip ve Allel Dağılımı

	PKOS (n=95)	KONTROL (n=110)	p
IL-23R genotipi			P=0.828
GG	88 (92.63)	101 (%91.82)	
GA	7 (%7.37)	9 (%8.18)	
AA	0 (%0)	0 (%0)	
Allel frekansı	PKOS	KONTROL	
G	183 (%96.3)	211 (%95.9)	P=0.832
A	7 (%3.7)	9 (%4.1)	



GENOTİP DAĞILIMI	PKOS	KONTROL
GG	%92.63	%91.82
GA	%7.37	%8.18
AA	%0	%0

Grafik 4-1. IL-23R Arg381.Gln için PKOS ve kontrol gruplarında genotip dağılım yüzdeleri



ALLEL FREKANSI	PKOS	KONTROL
G	%96.3	%95.9
A	%3.7	%4.1

Grafik 4-2. IL-23R Arg381.Gln için PKOS ve kontrol gruplarında G (Arg) ve A (Gln) allel frekansları

5. TARTIŞMA

Bu çalışmadaki amacımız polikistik over sendromunun muhtemel sebeplerinin bir parçası olarak IL23R Arg381Gln polimorfizminin etkisini ortaya koymaktır.

Polikistik Over Sendromu (PKOS) tanısı için kullanılan farklı tanımlamalara bağlı %2.2-26.0 arasında prevelans oranlarıyla, en sık karşılaşılan kronik anovülasyon ve hiperandrojenemiyle karakterize, jinekolojik endokrinopatolojidir (138, 139, 140). PKOS'un heterojenik klinik özellikleri, hastalığın sebebinin genetik ve çevresel faktörler arasında çok kompleks bir etkileşim olduğunu gösterir (141).

PKOS proenflamatuvar bir durumdur. İnsülin direnci, obezite ve/veya diyabetle ilgili olan sitokin ve onların reseptörlerini kodlayan genlerdeki varyantlar aynı zamanda PKOS ile de ilişkilendirilmiştir (142). Sitokinler hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan protein ve peptid grubudurlar. Bağışıklık sistemindeki temel rolleriyle sitokinler, çeşitli immünolojik, enfeksiyonöz ve enflamasyon hastalıklarında salınırlar. Bununla beraber, tüm fonksiyonları bağışıklık sistemiyle sınırlı değildir, embriyogenezde bazı gelişimsel süreçlerin bazı basamaklarında da rol alırlar. Sitokinler kemokinler, interlökinler, interferonlar, lenfokinler, tümör nekrozis faktör olarak 5'e ayrılır fakat hormon ya da büyüme faktörü değildirler (143). İnterlökin sitokinlerin bir grubu olup, otuz altı tipte interlökin vardır (143, 144).

Araştırmalara göre, çok sayıda yatkınlık genine sahip kompleks genetik bir hastalık olan PKOS'un interlökin gen polimorfizmleri ile ilişkisi (20-35), PKOS'lu hastalarda interlökin genlerinde hastalığa yatkınlığa sebep olabilecek mutasyon varlığını düşündürmektedir.

Yaptığımız literatür taramasına göre (20-35), PKOS'la 5 farklı interlökinin polimorfizmi (IL-6, IL-18, IL-1ra, IL-1 β , IL-1a) ilişkilendirilmiş olup, bunlardan en çok çalışılmış ve PKOS'la en çok ilişkisi olan interlökin, IL-6'dır. Bu araştırmalarda 31 farklı polimorfizm, PKOS ve PKOS'un metabolik özellikleri yönünden enflamasyon faktörleriyle birlikte incelenmiş olup, PKOS'la polimorfizmlerin çoğu ilişkili bulunmuştur (20-35).

Örneğin, Türkiyede yapılmış olan bir çalışmada polikistik over sendromlu hastaların oksidatif stres markırlarıyla IL-6 -174G>C polimorfizmi ilişkilendirilmiştir

(22). 104 PKOS ve 156 kontrol grubunun dahil edildiği başka bir çalışmada IL-6 -174 G/C polimorfizm ile PKOS arasında önemli bir istatistiksel ilişki bulunmuştur, G alleli (yabancıl tip) PKOS'lu hastalarda kontrollere göre belirgin şekilde fazla çıkmıştır (35). Başka bir çalışmada, IL-6'nın en yaygın polimorfizmi olan promotör polimorfizmi PKOS'la ilişkili bulunmuştur (25). Yine diğer bir çalışmada, IL-18 -607 C/A, -137 G/C polimorfizmlerinin PKOS'la ilişkili olmadığı sonucuna varılmış ve -137 konumundaki polimorfizmin koruyucu olabileceği düşünülmüştür (31). Yine başka bir çalışmada, beyaz ırktan 105 PKOS'lu kadın ve 102 kontrolde IL-1alfa gen (IL-1A C[-889]T) polimorfizmi çalışılmış olup; IL-1A'da polimorfizm varlığı PKOS' un ortaya çıkmasıyla korele bulunmuştur (24). Başka bir araştırmada, 200 Çin'li PKOS'lu hasta ve 177 sağlıklı kadında IL-1β genin iki polimorfizmi (promotör C [-511] T ve ekzon 5 pozisyonunda [+3953]) değerlendirilmiş olup hastalarda IL-1β C/C [-511] mutant genotipinin sıklığı kontrollerdekilerden oldukça yüksek bulundu (22). Metabolik özellikler yönünden PKOS'un ilişkili bulunduğu çalışmalara IL-18, IL-1ra, IL-1β ve IL-1a örnek olarak verilebilir (31, 32).

Sonuç olarak bu yatkınlık polimorfizmlerinin PKOS'un klinik karakteristik özelliklerini etkilediğini söyleyebiliriz. Dolayısıyla ülkemizde şimdiye kadar bu konu ile ilgili olarak herhangi bir araştırma olmaması sebebiyle IL-23R gen polimorfizmi araştırmayı amaçladık.

IL-23, heterodimerik bir sitokindir ve IL-23 Reseptör ise onun altbirimidir (Bkz Şekil 2.6). IL-23R, interlökin reseptör olarak adlandırılan proteini kodlayan gendir (144). IL-23R işlev olarak 1. Birçok kansere neden olan proenflamatuvar sinyalleme başlatan IL-17 üretimini sürdürür (144, 145-147) 2. Tümör büyümesini arttıran angiogeneze neden olabilir (144, 148), 3. Bağışıklık yanıtında sitotoksik etkisi olan CD8 T-hücresi infiltrasyonunu azaltır (135, 144). Buna göre, yaptığımız literatür araştırmasında kendisi bir enflamasyon faktörü olan IL-23R de PKOS gibi kanser ve obezite ile ilişkili bulunmuştur (149, 150, 151). Çoğu kanserde PKOS'da da kullanılan PI3K/Akt yolağının da (48, 152) aktive edildiği gösterilmiştir (151). Kanser, obezite ve PI3K/Akt yolağı ortak patogenezi PKOS ve IL-23R'nin ilişkili olabileceği olasılığının yüksek olduğunu düşündürdü ve tüm bunlara dayanarak araştırmamızı yönlendirdik. Ve biz çalışmamızda IL-23R Arg381Gln gen

polimorfizmi ile PKOS arasındaki ilişkiyi araştırdık. Ayrıca, Chron, Behçet, Ülseratif Kolit, Ankilozan Spondilit, Psöriazis gibi otoimmün hastalıklar IL-23R Arg381Gln polimorfizmi ilişkili bulunduğundan yatkınlık sağlayıcı veya koruyucu ilişkili bulunduğundan (124-135), PKOS’da IL-23R mutasyonlarının önemli olabileceği tarafımızdan düşünölmüştür.

Çalışmamız, PKOS ile IL-23R geni arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışma özelliğinde olup, PKOS ve kontrol grubu arasında IL-23R Arg381Gln polimorfizm bölgesindeki allel frekansları açısından ($p=0.832$), homozigot yabanıl (GG) ve homozigot mutant (AA) genotip dağılımı açısından ($p=0.828$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Örnekleme büyüklüğümüz maddi imkanlarımız doğrultusunda oluşturulmuş olup örnek sayısının daha geniş olması durumunda farklı sonuç elde edileceği düşünölmüştür.

Bu konu ile ilgili ilk çalışma olduğu için sonuçlarımız ancak PKOS ve otoimmün hastalıklarla karşılaştırılabilmektedir. Otoimmün hastalıklarda bile IL-23R Arg381Gln polimorfizmi kısıtlı sayıda araştırılmıştır (124-135).

5438 PKOS hastası ve 7380 kontrolün dahil edildiği 16 çalışmanın özetlendiği bir derlemede Beyaz ırkta IL-23R Arg381Gln polimorfizminin ülseratif kolit riskini arttırdığı bulunmuştur. Beyaz ırkta IL-23R Arg381Gln polimorfizminin ülseratif kolite karşı koruyucu olduğu gözlenmiştir (135). Bir kohort çalışmasında IL-23R Arg381Gln polimorfizmi psöriazise karşı koruyucu bulunmuştur (132).

Başka bir araştırmada, IL-23R’nin rs11209026 (Arg381Gln) polimorfizmi Crohn Hastalığı riski ile ilişkili bulunmuştur; Beyaz ırkta Arg381Gln varyantının Crohn Hastalığında azaldığı saptanmıştır (129).

Kanada’da Ankilozan Spondilitin çalışıldığı 3 kohort çalışmasında Albertadan 424 hasta, 401 kontrol, Torontodan 251 hasta, 122 kontrol, Newfoundlandtan 121 hasta, 219 kontrol araştırılmış olup IL-23R Arg381Gln polimorfizmi Newfoundland popölyasyonunda ($P=0.04$) ve Toronto popölyasyonunda ($P=0.04$) koruyucu olarak bulunmuştur (125).

Başka bir araştırmada, IL-23R Arg381Gln polimorfizmi Crohn Hastalığı için koruyucu bulunmuştur [$P = 8.04 \times 10^{-8}$; OR 0.43; CI (0.31-0.59)] (153).

Yüz hasta ve 59 kontrol grubunun olduğu başka bir çalışmada, IL-23R Arg381Gln polimorfizm homozigot yabanıl GG (Arg/Arg) genotipi Enflamatuvar

Bağırsak Hastalığı grubunda %95, kontrol grubunda %94.8; heterozigot GA (Arg/Gln) genotipi Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı grubunda %5 kontrol grubunda %5.2; homozigot mutant AA (Gln/Gln) genotipi Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı grubunda %0, kontrol grubunda %0 oranında görüldü. A (Gln) allel frekansı Enflamatuvar Bağırsak Hastalığı grubunda %2.5, kontrol grubunda %2.6 olarak belirlenmiştir. Bu araştırmaya göre Şili’li hastalarda enflamatuvar bağırsak hastalığı ile IL-23R Arg381Gln polimorfizmi arasında pozitif ilişki bulunamamıştır (127).

Bizim çalışmamıza göre; IL-23R Arg381Gln polimorfizm homozigot yabancı GG (Arg/Arg) genotipi PKOS grubunda %92.63, kontrol grubunda %91.82; heterozigot GA (Arg/Gln) genotipi PKOS grubunda %7.37, kontrol grubunda %8.18; homozigot mutant AA (Gln/Gln) genotipi PKOS grubunda %0, kontrol grubunda %0 oranında görüldü. Yabancı tip G (Arg) allel frekansı PKOS grubunda % 96.3, kontrol grubunda %95.9; mutant A (Gln) allel frekansı PKOS grubunda %3.7, kontrol grubunda %4.1 olarak belirlendi.

Sonuç olarak, IL-23R Arg381Gln polimorfizmi bölgesindeki genotip dağılımları ve allel frekansları açısından PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Elde ettiğimiz sonuçlara göre, çalışmalarda kullanılan örnek sayıları ve seçilen örneklerdeki popülasyon farklılıkları da göz önüne alındığında, söz konusu genin kardiyovasküler hastalık, kanser ve Chron, Behçet, Ülseratif Kolit, Ankilozan Spondilit, Psöriazis gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğu aşıkardır. IL23R geninin PKOS ile de bir etkileşiminin olmasını bekledik. Ancak bizim yaptığımız çalışmada, muhtemelen yukarıda bahsedilen örnek sayıları ve seçilen örneklerin az olmasından dolayı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. IL23-R Arg381Gln polimorfizm bölgesi allel sıklığı bakımından PKOS (96 kişi) ve kontrol grupları (111 kişi) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.832$). PKOS ve kontrol grubu arasında homozigot yabancı (GG) ve homozigot mutant (AA) genotip dağılımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.828$). Bu sonuç polimorfizmin PKOS'a etkisizliği sebebi ile ve/veya örnek sayımızın az olması sebebi ile elde edilmiş olabilir.
2. Çalışmaya dahil edilen vaka grubu homojen olmayıp, daha homojen (fenotipik olarak benzer) bir grupla çalışılsaydı sonuçların farklı olması beklenirdi. Polimorfizm sıklığı toplumdaki topluma değişiklik gösterdiği için daha homojen gruplarda çalışmanın yapılmasına ihtiyaç vardır.
3. Çalışmamız Türk toplumunda ve diğer toplumlarda Polikistik Over Sendromu'yla IL-23R geni Arg381Gln polimorfizmi açısından yapılmış ilk çalışmadır ve bu açıdan diğer çalışmalara bir temel oluşturacaktır.
4. Aynı araştırma hasta sayısı artırılıp yapıldığında istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verdiği ön görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Bargiota A, Diamanti-Kandarakis E.** The effects of old, new and emerging medicines on metabolic aberrations in PCOS. *Ther Adv Endocrinol Metab*, **2012**; 3(1): 27–47.
2. **Amini L, Tehranian N, Movahedin M, Ramezani Tehrani F, Ziaee S.** Antioxidants and management of polycystic ovary syndrome in Iran: A systematic review of clinical trials. *Iran J Reprod Med*, **2015**; 13(1): 1-8.
3. **Yanamandra NK, Gundabattula SR.** Outcome of ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Diagn Res*, **2015**; 9(2): 1-3.
4. **Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Katragadda A, Addepally U, Hasan Q.** Anthropometric and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovarian Syndrome in South Indian Women Using AES-2006 Criteria. *Int J Endocrinol Metab*, **2014**; 12(1): 1-7.
5. **Yılmaz M, İsaoglu Ü, Kadanalı S.** Current Approach to Polycystic Ovary Syndrome, *Haseki Tıp Bülteni*, **2009**. 47(1): 1-5.
6. **Ferk P, Gersak K.** Association of -108 C>T PON1 polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Biomedical Reports*, **2013**; 2(2): 255-259.
7. **Ovalle F, Azziz R.** Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*, **2002**; 77(6): 1095-1105.
8. **Arslanian SA, Lewy VD, DanadianK.** Glucose intolerance in obese adolescent with polycystic ovary syndrome and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**; 86(1): 66-71.
9. **Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw M, Crook M, Lumb P, Turner C, Cummings MH.** Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Pathol*, **2005**; 58(2): 151-154.
10. **Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H.** Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*, **2000**; 52(5): 595-600.
11. **Adam Balen.** Polycystic ovary syndrome and cancer. *Department of Reproductive Medicine*, **2012**; 41(10): 752-6.
12. **Duleba AJ, Dokras A.** Is PCOS an inflammatory process?. *Fertil Steril*, **2012**; 97(1): 7–12.
13. **Spritzer PM, Morsch DM, Wiltgen D.** Polycystic ovary syndrome associated neoplasms. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* **2005**; 49(5): 805-810.

14. **Zhang M, Cai ZR, Zhang B, Cai X, Li W, Guo Z, Ma L.** Functional polymorphisms in interleukin-23 receptor and susceptibility to coronary artery disease. *DNA Cell Biol*, **2014**; 33(12): 891-7.
15. **Wolf AM, Rumpold H, Reimer D, Marth C, Zeimet AG, Wolf D.** High IL-12 p35 and IL-23 p19 mRNA expression is associated with superior outcome in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. **2010**; 118(3): 244-250.
16. **Villavicencio A, Goyaneche A, Telleria C, Bacallo K, Gabler F, Fuentes A, Vega M.** Involvement of Akt, Ras and cell cycle regulators in the potential development of endometrial hyperplasia in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Oncol*. **2009**; 115(1): 102-107.
17. **Khojasteh-Fard M, Abolhalaj M, Amiri P, Zaki M, Taheri Z, Qorbani M, Bazzaz JT, Amoli MM.** IL-23 gene expression in PBMCs of patients with coronary artery disease. *Gynecol Oncol* **2012**; 33(6): 289-293.
18. **Baird AM, Dockry E, Daly A, Stack E, Doherty DG, O'Byrne KJ, Gray SG.** IL-23 is epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Gynecol Onco*, **2013**; 19(3): 1-4.
19. **Zhang Z, Zhou B, Zhang J, Chen Y, Lai T, Yan L, Liang A, Li Y, Wang Y, Chen Y, Zhang L, Xi MR.** Association of interleukin-23 receptor gene polymorphisms with risk of ovarian cancer. *Cancer Genet Cytogenet*. **2010**; 196(2): 146-152.
20. **Erdogan M, Karadeniz M, Berdeli A, Tamsel S, Yilmaz C.** The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with cardiovascular risk factors in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *Int J Immunogenet*, **2009**; 36(5): 283-8.
21. **Wang B¹, Zhou S, Wang J, Liu J, Ni F, Liu C, Yan J, Mu Y, Cao Y, Ma X.** Lack of association between interleukin-1a gene (IL-1a) C (-889) T variant and polycystic ovary syndrome in Chinese women. *Endocrine*, **2009**; 35(2):198-203.
22. **Erdogan M¹, Karadeniz M, Berdeli A, Alper G, Caglayan O, Yilmaz C.** The relationship of the interleukin-6 -174 G>C gene polymorphism with oxidative stress markers in Turkish polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest*, **2008**; 31(7):624-9.
23. **Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, Tamsel S, Berdeli A, Saygili F, Yilmaz C.** Polymorphism of the interleukin-10 gene in polycystic ovary syndrome. *Int J Immunogenet*, **2008**; 35(2):119-23.
24. **Kolbus A, Walch K, Nagele F, Wenzl R, Unfried G, Huber JC.** Interleukin-1 alpha but not interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*, **2007**; 73(2):188-93.

25. **Walch K, Grimm C, Zeillinger R, Huber JC, Nagele F, Hefler LA.** A common interleukin-6 gene promoter polymorphism influences the clinical characteristics of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **2004**; 81(6): 1638-41.
26. **Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C.** The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*, **2004**; 150(4):525-32.
27. **Kolbus A, Walch K, Szabo L, Huber JC, Nagele F, Unfried G.** A polymorphism of the interleukin 1 receptor antagonist is not associated with polycystic ovary syndrome in Caucasian women. *Fertil Steril*, **2006**; 85(2):523-5.
28. **Vural P, Değirmencioğlu S, Saral NY, Akgül C.** Tumor necrosis factor alpha (-308), interleukin-6 (-174) and interleukin-10 (-1082) gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2010**; 150(1): 61-5.
29. **Mu Y, Liu J, Wang B, Wen Q, Wang J, Yan J, Zhou S, Ma X, Cao Y.** Interleukin 1 beta (IL-1 β) promoter C [-511] T polymorphism but not C [+3953] T polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *Endocrine*, **2010**; 37(1):71-5.
30. **Lin YS, Tsai SJ, Lin MW, Yang CT, Huang MF, Wu MH.** Interleukin-6 as an early chronic inflammatory marker in polycystic ovary syndrome with insulin receptor substrate-2 polymorphism. *Am J Reprod Immunol*, **2011**; 66(6):527-33.
31. **Kim JW, Lee MH, Park JE, Yoon TK, Lee WS, Shim SH.** Association of IL-18 genotype with impaired glucose regulation in Korean women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, **2012**;161(1):51-5.
32. **Yang Y, Qiao J, Li MZ.** Correlation between interleukin-1 and the obesity of polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, **2012**; 47(1):9-13.
33. **Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatsas G.** Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*, **2012**; 28(12):974-8.
34. **Xia YH, Yao L, Zhang ZX.** Correlation between IL-1 β , IL-1Ra gene polymorphism and occurrence of polycystic ovary syndrome infertility. *Asian Pac J Trop Med*, **2013**; 6(3):232-6.
35. **Tumu VR, Govatati S, Guruvaiah P, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M.** An interleukin-6 gene promoter polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome in South Indian women. *J Assist Reprod Genet*, **2013**; 30(12):1541-6.
36. **Li L, Baek KH.** Molecular genetics of polycystic ovary syndrome: an update. *Curr Mol Med*, **2015**.
37. **Choi MH, Lee SH, Kim HO, Cha SH, Kim JY, Yang KM, Song IO, Koong MK, Kang IS, Park CW.** Comparison of assisted reproductive technology outcomes in infertile women with polycystic ovary syndrome: In vitro maturation, GnRH agonist, and GnRH antagonist cycles. *Clin Exp Reprod Med*. **2012**; 39(4): 166-171.

- 38. Zheng Y, Stener-Victorin E, Ng EH, Li J, Wu X, Ma H.** How does acupuncture affect insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome and insulin resistance? Study protocol of a prospective pilot study. *BMJ Open*, **2015**; 5(4): 1-7.
- 39. Franks S.** Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*, **1995**; 333: 853–861.
- 40. Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A.** Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. **2007**; 92(11): 4191-4198.
- 41. Kim E, Seok HH, Lee SY, Lee DR, Moon J, Yoon TK, Lee WS, Lee KA.** Correlation between Expression of Glucose Transporters in Granulosa Cells and Oocyte Quality in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab*. **2014**; 29(1): 40-47.
- 42. Galazis N, Docheva N, Nicolaides KH, Atiomo W.** Proteomic biomarkers of preterm birth risk in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and biomarker database integration. *PLoS One*. **2013**; 8(1): 1-18.
- 43. Gao H, Meng J, Xu M, Zhang S, Ghose B, Liu J, Yao P, Yan H, Wang D, Liu L.** Serum Heat Shock Protein 70 Concentration in Relation to Polycystic Ovary Syndrome in a Non-Obese Chinese Population. *Plos One*, **2013**; 8(6): 1-9.
- 44. Costello MF.** Polycystic ovary syndrome—a management update. *Aust Fam Physician*, **2005**; 34: 127–33.
- 45. Groot PC, Dekkers OM, Romijn JA, et al.** PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, **2011**; 17: 495–500.
- 46. Setji TL, Brown AJ.** Comprehensive clinical management of polycystic ovary syndrome. *Minerva Med*, **2007**; 98: 175–189.
- 47. Rachmiel M, Kives S, Atenafu E, et al.** Primary amenorrhea as a manifestation of polycystic ovarian syndrome in adolescents: a unique subgroup? *Arch Pediatr Adolesc Med*, **2008**; 162: 521–5.
- 48. Tan BK, Adya R, Chen J, Lehnert H, Sant Cassia LJ, Randeve HS.** Metformin Treatment Exerts Antiinvasive and Antimetastatic Effects in Human Endometrial Carcinoma Cells. *J Clin Endocrinol Metab*, **1996**; 96(3): 808-816.
- 49. Norman RJ, Masters S, Hague W.** Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*, **1996**; 66: 942–947
- 50. Sir-Petermann T, Angel B, Maliqueo M, Carvajal F, Santos JL, Paerez-Bravo F.** Prevalence of type II diabetes mellitus and insulin resistance in parents of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*, **2002**; 45: 959 –964

- 51. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M.** Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **2003**; 88: 2031–2036.
- 52. Prodoehl MJ, Hatzirodos N, Irving-Rodgers HF, Zhao ZZ, Painter JN, Hickey TE, Gibson MA, Rainey WE, Carr BR, Mason HD, Norman RJ, Montgomery GW, Rodgers RJ.** Genetic and gene expression analyses of the polycystic ovary syndrome candidate gene fibrillin-3 and other fibrillin family members in human ovaries. *Mol Hum Reprod*. **2009**; 15(12): 829-841.
- 53. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C, Spina J, Argyrakopoulou G, Papanastasiou L, Bergiele A, Panidis D.** Polycystic ovary syndrome: the influence of environmental and genetic factors. *Hormones (Athens)*. **2006**; 5(1): 17-34.
- 54. Strauss JF.** Some new thoughts on the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. **2003**; 997: 42-48.
- 55. Kim CH, Ahn JW, You RM, Kim SH, Chae HD, Kang BM.** Piaglitazone treatment decreases follicular fluid levels of tumor necrosis factor- α and interleukin-6 in patients with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med*, **2011**; 38(2): 98-102.
- 56. Chen ZJ¹, 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, Geng L, Li Y, Zhu D, Sun X, Xu JE, Hao C, Ren CE, Zhang Y, Chen S, Zhang W, Yang A, Yan J, Li Y, Ma J, Zhao Y.** Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. **2011**; 43(1): 55-59.
- 57. Qian X, Cao S, Yang G, Pan Y, Yin C, Chen X, Zhu Y, Zhuang Y, Shen Y, Hu Z.** Potentially Functional Polymorphism in IL-23 Receptor and Risk of Acute Myeloid Leukemia in a Chinese Population. *PLoS One*. **2013**; 8(2): 1-5.
- 58. Miyahara Y, Odunsi K, Chen W, Peng G, Matsuzaki J, Wang RF.** Generation and regulation of human CD4+ IL-17-producing T cells in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **2008**; 105(40): 1-6.
- 59. Li X, Guo YR, Lin JF, Feng Y, Bilig H, Shao R.** Combination of Diane-35 and Metmorfin to Treat Early Endometrial Carcinoma in PCOS Women with Insulin Resistance. *J Cancer*, **2014**; 5(3): 173-181.
- 60. Wang L, Liu W, Jiang W, Lin J, Jiang Y, Li B, Pang D.** A miRNA binding site single-nucleotide polymorphism in the 3'-UTR region of the IL23R gene is associated with breast cancer. *PLoS One*. **2012**; 7(12): 1-6.
- 61. Sumarac-Dumanovic M, Stevanovic D, Ljubic A, Jorga J, Simic M, Stamenkovic-Pejkovic D, Starcevic V, Trajkovic V, Micic D.** Increased activity of interleukin-23/interleukin-17 proinflammatory axis in obese women. *Int J Obes (Lond)*. **2009**; 33(1): 151-156.

62. Costa V, Santos A, Fukui R, Mattana T, Matioli S, Silva M. Protective effect of interleukin-23A (IL-23A) haplotype variants on type 1A diabetes mellitus in Brazilian population. *Cytokine*. **2013**; 62(2): 327-333.

63. Galazis, N, Docheva N, Nicolaides KH, Atiomo W. Proteomic Biomarkers of Preterm Birth Risk in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review and Biomarker Database Integration. *PLoS One*. **2013**; 8(1): 1-5.

64. Chen B, Liu J, Zhang C, Li M. A retrospective survey of quality of reporting on randomized controlled trials of metformin for polycystic ovary syndrome. *Trials* **2014**; 15: 1-8.

65. Olgierd G, Urszula S, Gluszak A, Piotr G, Renata K, Hanna S, 2 Wojciech Z, Romuald D. Phenotype and Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *Published online*. **2012**; 9(2): 1-8.

66. Qu Z, Zhu Y, Jiang J, Shi Y, Chen Z. The clinical characteristics and etiological study of nonalcoholic fatty liver disease in Chinese women with PCOS. *Iran J Reprod Med*, **2013**; 11(9): 725-732.

67. Azziz R. Contraversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *The Journal of Clinical Endocrinology*, **2006**; 91(3): 781-785.

68. Gluszak O, Stopińska-Gluszak U, Glinicki P, Kapuścińska R, Snochowska H, Zgliczyński W, Dębski R. Phenotype and Metabolic Disorders in Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol*, **2012**; 1-7.

69. Manco M, Castagneto-Gissey L, Arrighi E, Carnicelli A, Brufani C, Luciano R, Mingrone G. Insulin Dynamics in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome and Normal Glucose Tolerance across Categories of Body Mass Index. *PLoS One*, **2014**; 9(4): 1-7.

70. Niki H, Matsuzaki T, Kinouchi R, Iwasa T, Kawami T, Kato T, Kuwahara A, Irahara M. Improvement in diagnostic performance of the revised total testosterone measuring system in Japanese woman with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Medical Investigation*, **2014**; 61(1-2): 65-71.

71. Mehrabian F, Khani1 B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Journal of Endocrinology*, **2011**; 62(3): 238-42.

72. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol*. **2011**; 62(3): 238-42.

- 73. Gill H, Tiwari P, Dabadghao P.** Prevalence of polycystic ovary syndrome in young women from North India: A Community-based study. *Indian J Endocrinol Metab*, **2012**; 16(2): 389–392.
- 74. Kına U.** Polikistik Over Sendromlu Hastalarda APE1, XRCC1 ve XPD DNA Onarım Genlerindeki Polimorfizmlerin Araştırılması, Uzmanlık Tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bolu **2013**: s88.
- 75. Speroff L, Class RH, Kase NG.** Endokrin Bozukluklar. Williams and Wilkins. Philadelphia Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7, Philadelphia, **2005**; 465-91.
- 76. Sang Q, Li X, Wang H, Wang H, Zhang S, Feng R, Xu Y, Li Q, Zhao X, Xing Q, Jin L, He L, Wang L.** Quantitive Methylation Level of the EPHX1 Promoter in Peripheral Blood DNA is Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One*, **2014**; 9(2): 1-7.
- 77. Diamanti-Kandarakis E.** Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med*. **2008**; 10(3): 1-21.
- 78. Nadjarzadeh A, Dehghani Firouzabadi R, Vaziri N, Daneshbodi H, Lotfi MH, Mozaffari-Khosravi H.** The effect of omega-3 supplementation on androgen profile and menstrual status in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Reprod Med* **2013**; 11(8): 665-672.
- 79. Keefe CC, Goldman MM, Zhang K, Clarke N, Reitz RE, Welt CK.** Simultaneous Measurement of Thirteen Steroid Hormones in Women with Polycystic Ovary Syndrome and Control Women Using Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *PLoS One*, **2014**; 9(4): 1-7.
- 80. Berek J, Adashi Y, Hillard P.** Endokrin Bozukluklar. In: Berek j. Novak Jinekoloji. 12., USA: Tayf Ofset, 96, 837-845.
- 81. Sheehan MT.** Polycystic ovarian syndrome: Diagnosis and Management. *Clin Med Res*. **2004**; 2(1): 13-27.
- 82. Güler İ.** Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisinde Çinko Eksikliğinin Değerlendirilmesi (Klinik, Biyokimyasal ve Radyoimmünolojik Araştırma), Uzmanlık Tezi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, **2007**: 52s.
- 83. Prapas N, Karkanaki A, Prapas I, Kalogiannidis I, Katsikis I, Panidis D.** Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Hippokratia*, **2009**; 13(4): 216-223.
- 84. McAllister JM, Modi B, Miller BA, Biegler J, Bruggeman R, Legro RS, Strauss JF.** Overexpression of a DENND1A isoform produces a polycystic ovary syndrome theca phenotype. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **2014**; 111(15): 1519-1527.
- 85. WEB_3.** (2012).Wikimedia Foundation, Inc web site. <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Steroidogenesis.svg> (23.03.2014).

- 86. Merke DP, Bornstein SR.** Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* **2005**; 365(9477): 2125-36.
- 87. Cui Y, Ma Z, Zhao H, Chen X, Zhang Y, Guo H, Zhao Y, Chen ZJ.** Activation of eIF2 α Signaling Cascade is Associated with Testosterone-Induced Cell Apoptosis in INSR-1 Cells. *Horm Metab Res*, **2014**.
- 88. Reddy KR, Deepika ML, Supriya K, Latha KP, Rao SS, Rani VU, Jahan P.** CYP11A1 microsatellite (tttta)n polymorphism in PCOS women from South India. *J Assist Reprod Genet*, **2014**.
- 89. Bagheri M, Abdi Rad I, Hosseini Jazani N, Nanbakhsh F.** Vitamin D Receptor TaqI Gene Variant in Exon 9 and Polycystic Ovary Syndrome Risk. *Int J Fertil Steril*, **2013**; 7(2): 116-21.
- 90. Kohan L, Zarei A, Fallahi S, Tabiee O.** Association between vaspin rs2236242 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome risk. *Elsevier*, **2014**; 539(2): 209-12.
- 91. Kashima K, Yahata T, Fujita K, Tanaka K.** Polycystic ovary syndrome: association of a C/T single nucleotide polymorphism at tyrosine kinase domain of insulin receptor gene with pathogenesis among lean Japanese women. *J Reprod Med*. **2013**;58(11-12):491-6.
- 92. Sun J, Zhao JM, Ji R, Liu HR, Shi Y, Jin CL.** Effect of electroacupuncture of 'Guanyan' (CV 4)-'Zhongji' (CV 3) on ovarian P450 arom and P450c 17 alpha expression and relevant sex hormone levels in rats with polycystic ovary syndrome. *Zhen Ci Yan Jiu*, **2013**; 38(6): 465-72.
- 93. Yu M, Feng R, Sun X, Wang H, Wang H, Sang Q, Jin L, He L, Wang L.** Polymorphisms of pentanucleotide repeats (tttta)n in the promoter of CYP11A1 and their relationships to polycystic ovary syndrome (PCOS) risk: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. **2014**; 1-3.
- 94. Krueel-Poel YH, Snackey C, Louwers Y, Lips L, Lambalk CB, Laven JS, Simsek S.** The role of vitamin D in metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Eur J Endocrinol*, **2013**; 169(6) 853-865.
- 95. Tan BK, Chen J, Hu J, Amar O, Mattu HS, Adya R, Patel V, Ramanjaneya M, Lehnert H, Randeve HS.** Metformin increases the novel adipokine cartonectin/CTRP3 in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, **2013**; 98(12): 1891-900.
- 96. Shen W, Li T, Hu Y, Liu H, Song M.** CYP11A1 gene polymorphisms and polycystic ovary syndrome risk: a meta-analysis and meta-regression. *Genet Test Mol Biomarkers*, **2013**; 17(10): 727-735.
- 97. Louwers YV, de Jong FH, van Herwaarden NA, Stolk L, Fauser BC, Uitterlinden AG, Laven JS.** Variants in SULT2A1 affect the DHEA sulphate to DHEA ratio in patients

with polycystic ovary syndrome but not the hyperandrogenic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* **2013**; 98(9): 3848-55.

98. Udhane S, Kempna P, Hofer G, Mullis PE, Flück CE. Differential regulation of human 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 for steroid hormone biosynthesis by starvation and cyclic AMP stimulation: studies in the human adrenal NCI-H295R cell model. *PLoS One.* **2013** ; 8(7): 1-15.

99. Georgopoulos NA, Karagiannidou E, Koika V, Roupas ND, Armeni A, Marioli D, Papadakis E, Welt CK, Panidis D. Increased frequency of the anti-mullerian-inhibiting hormone receptor 2 (AMHR2) 482 A>G polymorphism in women with polycystic ovary syndrome: relationship to luteinizing hormone levels. *J Clin Endocrinol Metab.* **2013**; 98(11): 1866-70.

100. Shaikh N, Mukherjee A, Shah N, Meherji P, Mukherjee S. Peroxisome proliferator activated receptor gamma gene variants influence susceptibility and insulin related traits in Indian women with polycystic ovary syndrome. *J Asist Reprod Genet,* **2013**; 30(7): 913-21.

101. Hickey T, Chandy A, Norman RJ. The androgen receptor CAG repeat polymorphism and X-chromosome inactivation in Australian Caucasian women with infertility related to polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* **2002**; 87: 161-165.

102. Sheikha MH, Kalantar SM, Ghasemi N. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Iranian Journal of Reproductive Medicine,* **2007**; 5(1): 1-5.

103. Zhu JQ, Zhu L, Liang XW, Xing FQ, Schatten H, Sun QY. Demethylation of LHR in dehydroepiandrosterone-induced Mouse model of polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reproduc,* **2010**; 16(4): 260-266.

104. Hickey TE, Legro RS, Norman RJ. Epigenetic Modification of the X Chromosome Influences Susceptibility to Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab,* **2006**; 91(7): 2789-2791.

105. Calvo RM, Asuncion M, Sancho J, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. The Role of the CAG Repeat Polymorphism in the Androgen Receptor Gene and Skewed X-Chromosome Inactivation, in the Pathogenesis of Hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab,* **2000**; 85(4): 1735-1740.

106. Shen HR, Qiu LH, Zhang ZQ, Qin YY, Cao C, Di W. Genome-Wide Methylated DNA Immunoprecipitation Analysis of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Plos One,* **2013**; 8(5): 1-10.

107. Marks T, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: Pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med.* **2003**; 70(1): 31-45.

108. Fritz M, Sperof L. Polikistik Over Sendromu . Günalp S. 8. baskı Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. **2013**.

109. Ehrmann D. Medical Progress Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med,* **2005**; 352(12): 1223-36.

- 110. Arslanian S, Vered L, Danadian K.** Glucose Intolerance in Obese Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome: Roles of Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction and Risk of Cardiovascular Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism* **2001**; 86(1): 66-71.
- 111. Daniilidis A, Dinas K.** Long term health cosequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia*, **2009**; 13(2): 90-92.
- 112. Yıldız Y, Ozaksit G, Serdar Unlu B, Ozgu E, Energin H, Kaba M, Uğur M.** Serum Adiponectin Level and Clinical, Metabolic, and Hormonal Markers in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Fertil Steril*, **2014**; 7(4): 331-336.
- 113. Sahin SB, Cure MC, Ugurlu Y, Ergul E, Gur EU, Alyildiz N, Bostan M.** Epicardial adipose tissue thickness and NGAL levels in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*, **2014**; 7(1): 1-6.
- 114. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M.** Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Cleve Clin J MeD*, **2009**; 26(4): 163-70.
- 115. Stritesky G, Yeh N, Kaplan MH.** IL-23 Promotes Maintenance but Not Commitment to the Th17 Lineage. . *J Immuno*, **2008**; 181(9): 5948-5955.
- 116. Diamanti-Kandarakis, E. and Papavasiliou, A.** Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*, **2006**; 324-332
- 117. Dunaif, A. et al.** Defects in insulin receptor signalling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **2001**; 392-399.
- 118. Cho ML, Kang JW, Moon YM, Nam HJ, Jhun JY, Heo SB, Jin HT, Min SY, Ju JH, Park KS, Cho YG, Yoon CH, Park SH, Sung YC, Kim HY.** STAT3 and NF- κ B Signal Pathway Is Required for IL-23-Mediated IL-17 Production in Spontaneous Arthritis Animal Model IL-1 Receptor Antagonist-Deficient Mice. *J Immunol* **2006**; 176(9): 5652-5661.
- 119. Chen X, Oppenheim J.** Regulatory T Cells, TH17 Cells and TLRs: Crucial Roles in Inflammation, Autoimmunity, Cancer. *SABioscience*, **2009**; 10: 1-4.
- 120. Mensah-Brown EP, Shahin A, Al-Shamisi M, Wei X, Lukic ML.** IL-23 leads to diabetes induction after subdiabetogenic treatment with multiole low doses of streptozocin. *J Immuno*, **2006**; 36(1): 216-223.
- 121. WEB_2.** (2014).Macmillan Publishers Limited web site.http://www.nature.com/nri/journal/v8/n6/fig_tab/nri2340_F2.html (18.02.2014).
- 122. Abraham C, Cho J.** İnterleukin-23/Th17 Patways and İnflammatory Bowel Disease. *Published Online*, **2009**; 15(7): 1090-1100.

123. WEB_4. (2014). genetics home reference web site. <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/IL23R> (02.04.2014).
124. **Elmaagacli AH, Koldehoff M, Landt O, Beelen DW.** Relation of an interleukin-23 receptor gene polymorphism to graft-versus-host disease after hematopoietic-cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, **2008**; 41(9): 821-6.
125. **Rahman P, Inman RD, Gladman DD, Reeve JP, Peddle L, Maksymowych WP.** Association of interleukin-23 receptor variants with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, **2008**; 58(4): 1020-5.
126. **Rahman P, Inman RD, Maksymowych WP, Reeve JP, Peddle L, Gladman DD.** Association of interleukin 23 receptor variants with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*, **2009**; 36(1): 137-40.
127. **Venegas M, Beltrán CJ, Alvarez L, Castro A, Torres T, Leal AD, Lahsen FM, Hermoso MA, Quera R.** IL-23R Arg381Gln polymorphism in Chilean patients with inflammatory bowel disease. *Eur Cytokine Netw*, **2008**; 19(4): 190-5.
128. **Takaku T, Calado RT, Kajigaya S, Young NS.** Interleukin-23 receptor (IL-23R) gene polymorphisms in acquired aplastic anemia. *Ann Hematol*, **2009**; 88(7): 653-7.
129. **Li Y, Mao Q, Shen L, Tian Y, Yu C, Zhu WM, Li JS.** Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and Crohn's disease susceptibility: a meta-analysis. *Inflamm Res*, **2010**; 59(8): 607-14.
130. **Oosting M, ter Hofstede H, van de Veerdonk FL, Sturm P, Kullberg BJ, van der Meer JW, Netea MG, Joosten LA.** Role of interleukin-23 (IL-23) receptor signaling for IL-17 responses in human Lyme disease. *Infect Immun*, **2011**; 79(11): 4681-7.
131. **Hazlett J, Stamp LK, Merriman T, Highton J, Hessian PA.** IL-23R rs11209026 polymorphism modulates IL-17A expression in patients with rheumatoid arthritis. *Genes Immun*, **2012**; 13(3): 282-7.
132. **Di Meglio P, Villanova F, Napolitano L, Tosi I, Terranova Barberio M, Mak RK, Nutland S, Smith CH, Barker JN, Todd JA, Nestle FO.** The IL23R A/Gln381 allele promotes IL-23 unresponsiveness in human memory T-helper 17 cells and impairs Th17 responses in psoriasis patients. *J Invest Dermatol*, **2013**; 133(10): 2381-9.
133. **Stevic MS, Stefanic M, Tokic S, Glavas-Obrovac L, Mihaljevic S, Karner I.** Pilot study of variants of the IL-23R and STAT3 genes reveals no association with Hashimoto's thyroiditis in the Croatian population. *Endocr Res*, **2014**; 39(4): 164-7.
134. **Wróbel T, Gębura K, Wysoczańska B, Jaźwiec B, Dobrzyńska O, Mazur G, Kuliczkowski K, Bogunia-Kubik K.** IL-17F gene polymorphism is associated with susceptibility to acute myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol*, **2014**; 140(9): 1551-5.
135. **Liu M, Zhu W, Wang J, Zhang J, Guo X, Wang J, Song J, Dong W.** Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, **2014**; 2210-7401.

- 136. Temizkan G, Yilmazer S, Öztürk M, Arı Ş, Ertan H, Sarıkaya A, Arda N.** Polimeraz Zincir Raksyonu Oluşum Mekanizması. Temizkan G, Arda N. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 2.baskı, İstanbul: Nobel matbaacılık, **2004**: 102.
- 137. Şanlıdilek D,** Light Cyclers Real Time PCR Teknolojisi ile Faktör V Geninde Yeni Mutasyon Aranması, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Biyoteknoloji Enstitüsü, Ankara, **2009**: 46s.
- 138. Nasiri Amiri F, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Mohammadpour Thamtan RA, Shiva N.** Female gender Sheme is Disturbed by Polycystic Ovary Syndrome: A Qualitative Study From İran. *Iran Red Crescent Med J*, **2014**; 16(2): 1-7.
- 139. Pourteymour Fard Tabrizi F, Alipoor B, Mehrzad Sadaghiani M, Ostadrahimi A, Malek Mahdavi A.** Metabolic Syndrome and Its Characteristics among Reproductive-Aged Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-sectional Study in Nortwest Iran. *Int J Fertil Steril*, **2013**; 6(4): 244-249.
- 140. Ramezani Tehrani F, Daneshpour M, Hashemi S, Zarkesh M, Azizi F.** Relationship between polymorphism of insulin receptor gene, and adinopectin gene with PCOS. *Iran J Reprod Med*, **2013**; 11(3): 185-194.
- 141. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R.** Obesity and the Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord*, **2002**; 26(7): 883-896.
- 142. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F.** Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, **2011**; 95(3): 1048-58.
- 143. WEB_8.**(2014). wikipedia web site. <http://tr.wikipedia.org/wiki/Sitokin> (02.11.2014).
- 144. WEB_2.**(2014). wikipedia web site. <http://tr.wikipedia.org/wiki/%C4%B0nterl%C3%B6kin> (02.11.2014).
- 145. Han Y, Ye A, Bi L, Wu J, Yu K, Zhang S.** Th17 cells and interleukin-17 increase with poor prognosis in patients with acute myeloid leukemia. *Cancer Sci*, **2014**; 105(8): 933-42.
- 146. Wang K, Kim MK, Di Caro G, Wong J, Shalapur S, Wan J, Zhang W, Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Wu LW, Taniguchi K, Feng Y, Fearon E, Grivennikov SI, Karin M.** Interleukin-17 receptor a signaling in transformed enterocytes promotes early colorectal tumorigenesis. *Immunity*, **2014**; 41(6):1052-63.
- 147. De Angulo A, Faris R, Daniel B, Jolly C, deGraffenried L.** Age-related increase in IL-17 activates pro-inflammatory signaling in prostate cells. *Prostate*, **2015**.
- 148. John L. Langowski, Robert A. Kastelein, Martin Oft.** Swords into plowshares: IL-23 repurposes tumor immune surveillance. *Trends in Immunology*, **2007**; 28(5): 207-212.

- 149. Cooper JD, Smyth DJ, Bailey R, Payne F, Downes K, Godfrey LM, Masters J, Zeitels LR, Vella A, Walker NM, Todd JA.** The candidate genes TAF5L, TCF7, PDCD1, IL6 and ICAM1 cannot be excluded from having effects in type 1 diabetes. *BMC Med Genet*, **2007**; 8: 1-14.
- 150. Yao J, Liu L, Yang M.** Interleukin-23 receptor genetic variants contribute to susceptibility of multiple cancers. *Gene*, **2014**; 533(1): 21-5.
- 151. Chen J.** The IL-23/IL-17 axis may be important in obesity-associated cancer by way of the activation of multiple signal pathways. *Int J Obes (Lond)*, **2010**; 34(7): 1227-8.
- 152. Ormazabal P, Romero C, Quest AF, Vega M.** Testosterone modulates the expression of molecules linked to insulin action and glucose uptake in endometrial cells. *Horm Metab Res*. **2013**; 45(9): 640-5.
- 153. Glas J¹, Seiderer J, Wetzke M, Konrad A, Török HP, Schmechel S, Tonenchi L, Grassl C, Dambacher J, Pfennig S, Maier K, Griga T, Klein W, Epplen JT, Schiemann U, Folwaczny C, Lohse P, Göke B, Ochsenkühn T, Müller-Myhsok B, Folwaczny M, Mussack T, Brand S.** rs1004819 is the main disease-associated IL-23R variant in German Crohn's disease patients: combined analysis of IL23R, CARD15, AND OCTN1/2 variants. *PLoS One*, **2007**; 2(9):819.

8. ÖZGEÇMİŞ

Neşe Demir 12.12.1985 yılında İstanbul/Beykoz'da doğdu. İlk ve orta öğrenimini İstanbul'da tamamladı. 2003 yılında girdiği Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Sağlık Yüksekokulu Hemşirelik Bölümünden 2007'de mezun oldu. 2007-2011 yılları arasında Çağlayan Florance Nightingale Hastanesi, Çapa Tıp Fakültesi Hastanesi, Üsküdar Anadolu Hastanesinde hemşire olarak çalıştı. 2011 yılından bu yana Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde çalışmaktadır. 06.07.2010 tarihinde Abant İzzet Baysal Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsünde yüksek öğrenimine başladı.