



T. C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU İNFERTİL
HASTALAR İLE AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ
OLAN HASTALARDA SERUM E2F1 TRANSKRİPSİYON
FAKTÖR DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Funda Alp Uydu

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025



T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU İNFERTİL
HASTALAR İLE AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTESİ
OLAN HASTALARDA SERUM E2F1 TRANSKRİPSİYON
FAKTÖR DÜZEYİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Funda Alp Uydu

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Murat MUHCU

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca mesleki bilgisi ve tecrübesi ile beni yetiştiren, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen, hastalara yaklaşımı ile her zaman örnek aldığım sayın klinik şefimiz, kıymetli hocam Prof. Dr. Murat Muhcu'ya,

Cerrahi bilgi ve becerisi ile üzerimde emeği olan, cerrahi bilgi ve becerisine sonsuz güvendiğim, aynı zamanda hastalara yaklaşımı ve hastalarını sahiplenmesi ile örnek aldığım sayın Doç. Dr. Cem Yalçinkaya'ya,

Tezimin her aşamasında ve bu zorlu süreçte yanımda olan, her konuda beni aydınlatan, tüm bilgi ve birikimini bana aktarmaktan çekinmeyen, uzmanlık sürecinde akademik yönünü örnek aldığım sayın Op. Dr. Mehtap Güneş'e

Asistanlık eğitim süresi boyunca beni yetiştiren, bilgi ve tecrübelerini aktarmaktan çekinmeyen bütün uzmanlarımıza,

Hayatım boyunca güzel hedefler koymamı sağlayan, beni yetiştiren, ilham veren, kendim inanmadığımda bile bana inanan, yanımda olmaya çalışan, beni her konuda sonsuz destekleyen, yolumu aydınlatan, bedenen yanımda olamasa bile içime ektiği fikirleri ile her zaman benimle yaşayan rahmetli annem Fatma Alp'e , her zaman arkamda ve destekçim olduğunu bildiğim tüm zorluklara göğüs geren canım babam Alaaddin Alp'e, neşeleri ve varlıkları ile doğdukları günden beri bana hayat enerjisi ve motivasyonu veren biricik kardeşlerim Bilge Alp'e ve Muhammet Ali Alp'e

Hayatıma girdiği günden beri bana dünyanın daha güzel bir yer olabileceğini hissettiren, her zaman yanımda olan, zorlu çalışma günlerimdeki en büyük destekçim ve yol arkadaşım sevgili eşim Ahmet Orhun Uydu'ya

Zorlu geçen asistanlık sürecini birliktelik ile yürüttüğümüz tüm eşkıdem ile tüm asistan arkadaşlarıma,

Sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Funda ALP UYDU
İSTANBUL-2025

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)	3
2. 1. 1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	3
2. 1. 2. TANI KRİTERLERİ	3
2. 1. 3. PKOS KLİNİK ÖZELLİKLER	5
2. 1. 3. 1. MENSTRUEL DÜZENSİZLİK.....	6
2. 1. 3. 2. PKOS MORFOLOJİSİ	6
2. 1. 3. 3. HİPERANDROJENİZM.....	6
2. 1. 3. 3. 1. HİRSUTİZM.....	7
2. 1. 3. 3. 2. AKNE	8
2. 1. 3. 3. 3. ANDROJENİK ALOPESİ	8
2. 1. 3. 3. 4. AKANTOZİS NİGRİKANS	9
2. 1. 3. 3. 5. İNFERTİLİTE	10
2. 1. 3. 3. 6. ANDROJEN METABOLİZMASI	10
2. 1. 4. PKOS FENOTİPLERİ	14
2. 1. 5. RİSK FAKTÖRLERİ	16
2. 1. 6. PATOFİZYOLOJİ	17
2. 1. 6. 1. GONADOTROPİN DÜZEYLERİNDEKİ ANORMALLİKLER.....	19
2. 1. 6. 2. OVER FOLİKÜLOGENEZİNDE İŞLEV BOZUKLUĞU	19
2. 1. 6. 3. İNSÜLİN DİRENCİ VE HİPERİNSÜLİNEMİ	20
2. 1. 6. 4. STEROİDOGENEZ BOZUKLUKLARI	22
2. 1. 6. 5. OKSİDATİF STRES VE İNFLAMASYON.....	23
2. 1. 6. 6. GENETİK	25
2. 1. 6. 7. ÇEVRESEL ETKENLER.....	27

2. 1. 7. PKOS KOMPLİKASYONLARI	28
2. 1. 7. 1. İNFERTİLİTE	28
2. 1. 7. 2. DİSLİPİDEMİ.....	28
2. 1. 7. 3. KARDİYOASKÜLER HASTALIKLARI	29
2. 1. 7. 4. UYKU APNESİ	29
2. 1. 7. 5. PSİKOSOSYAL SORUNLAR.....	30
2. 1. 7. 6. ENDOMETRİYAL MALİGNİTE	30
2. 1. 7. 7. İNSÜLİN DİRENCİ VE OBEZİTE.....	30
2. 1. 7. 8. TİP 2 DİYABETES MELLİTUS	31
2. 1. 7. 9. GEBELİK KOMPLİKASYONLARI	31
2. 1. 8. PKOS AYIRICI TANI.....	32
2. 1. 9. PKOS TEDAVİ	35
2. 1. 9. 1. FERTİLİTE İSTEYEN KADINLAR İÇİN PKOS TEDAVİSİ	39
2. 2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE	41
2. 3. E2F1 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ	42
2. 3. 1 E2F1 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ VE APOPTOZİS.....	43
2. 3. 2 E2F1'İN İNSÜLİN METABOLİZMASI VE OBEZİTE İLE İLİŞKİSİ	48
2. 3. 3 E2F1 VE OVER TÜMÖRLERİ.....	50
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3. 1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, GERÇEKLEŞTİRİLDİĞİ LOKASYON VE ZAMAN DİLİMİ	51
3. 2. HASTALAR.....	51
3. 3. ÖRNEKLEM	52
3. 4. VERİLERİN TOPLANMASI	52
3. 5. E2F1 MOLEKÜLÜNÜN LABORATUVARDA ÇALIŞILMASI.....	53
3. 6. ETİK İZİN.....	53
3. 7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	53
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKLAR.....	67

KISALTMALAR

- ACTH:** Adrenokortikotropik Hormon
AE-PKOS: Androgen Excess And PKOS
AES: Androgen Excess Society
AGA: Androgenetik Alopesi
AKŞ: Açlık Kan Şekeri
ALT: Alanin Aminotransferaz
AMH: Anti Müllerian Hormon
ASRM: American Society For Reproductive Medicine
AST: Aspartat Aminotransferaz
ATP: Adenozin Trifosfat
BUN: Kan Üre Azotu
CC: Klomifen Sitrat
CDCA4: Hücre Bölünme Döngüsü İle İlişkili 4 Geni
CDK: Siklin Bağımlı Kinaz
CRP: C-Reaktif Protein
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DHEA-S: Dehidroepiandrostenedion Sülfat
DHT: Dihidrotestosteron
DM: Diyabetes Mellitus
DNA: Deoksiribo Nükleik Asit
E2: Estradiol
EDC: Endokrin Bozucu Kimyasallar
EE: Etinilestradiol
ELİSA: Enzyme-Linked Immunsorbent Assay
ESHRE: European Society For Human Reproduction And Embryology
FSH: Folikül Stimulan Hormon
GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus
GLUT-4: Tip 4 Glukoz Taşıyıcısı

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon
GWAS: Genom apında İlişkilendirme alışmaları
HAIR-AN: Hiperandrojenizm, İnsülin Direnci, Akantozis Nigrikans
HDL: High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
IL: İnterlökin
INSR: İnsülin Reseptör Geni
IR: İnsülin Direnci
IRS: İnsülin Reseptör Substratları
IUI: İntrauterin İnseminasyon
IVF: In Vitro Fertilizasyon
KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi
KKH: Koroner Kalp Hastalığı
KOK: Kombine Oral Kontraseptif
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)
LH: Luteinizan Hormon
LPS: Lipopolisakkarit
MAPK: Mitogenle Aktive Edilen Protein Kinaz Sinyal Yolu
MDA: Malondialdehiti
mFG: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması
miRNA: MikroRNA
NIH: National Institute Of Health
OD: Ovulatory Dysfunction
OS: Oksidatif Stres
OXPHOS: Oksidatif Fosforilasyon
PCOM: Polikistik Over Morfolojisi
PDK4: Pirüvat Dehidrogenaz Kinaz 4
PKOS: Polikistik Over Sendromu
Rb: Retinoblastoma Geni
RNA-Seq: RNA Dizilemesi
RNS: Reaktif Nitrojen Türleri
ROS: Reaktif Oksijen Ürünleri

RYGB: Roux-En-Y Gastrik Bypass
SHBG: Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TGF-beta: Transforming Growth Factor Beta
TNF- α : Tümör Nekroz Faktörü-Alfa
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
VAT: Viseral Yağ Dokusunda
VKİ: Vücut Kitle İndeksi
VPA: Valproat
VSG: Dikey Sleeve Gastrektomi
VTE: Venöz Tromboembolizm
WHO: World Health Organization
Wnt: Wingless İlişkili Entegrasyon Bölgesi Sinyal Yolu

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu için tanı kriterleri

Tablo 2. PKOS Etiyolojisi

Tablo 3. Dolaşımdaki hormonların kaynağı

Tablo 4. PKOS Fenotiplerinin Sınıflandırılması

Tablo 5. Polikistik Over Sendromunda Fenotipler

Tablo 6. PKOS ve kontrol grubunun demografik veriler ve E2F1 molekülü açısından karşılaştırılması

Tablo 7. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

Tablo 8. Gruplara Göre E2F1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

Tablo 9. Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 10. PKOS ile İlişkili Parametrelerin E2F1 ile Korelasyonu

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ferriman-Gallwey (mFG) skorlaması

Şekil 2. Ludwig Ölçeği

Şekil 3. Over ve adrenal bezlerle ilişkili androjenlerin biyosentezi

Şekil 4. Overde steroidogenez

Şekil 5. PKOS'un patofizyolojik mekanizması

Şekil 6. Basitleştirilmiş insülin sinyal iletim kaskadları

Şekil 7. Oksidatif stres

Şekil 8. Onkojen hücrelerde Rb-E2F1 molekülünün etkileşimleri

Şekil 9. Memelilerde E2F transkripsiyon faktör ailesi

Şekil 10. p53 gen etkileri

Şekil 11. Granüloza hücrelerinde miRNA'lar ve TGFB yolu arasındaki etkileşim

Şekil 12. TGFB sinyal yolağı ve miRNA'ların etkileşimi

Şekil 13. PCOS'ta miRNA fonksiyonları

Şekil 14. İnsan visceral yağ dokusunda E2F1'in rolü

Şekil 15. Gruplarda E2F1 ölçüm değerlerinin dağılımı

Şekil 16. Normal kilolu ve kilolu hasta gruplarında E2F1 ölçüm değerlerinin dağılımı

ÖZET

Amaç: Yapılan araştırmalar E2F1 transkripsiyon faktörünün hücrede proliferasyon, hücre döngüsünün kontrolü, apoptozis gibi bir çok hücre içi işlevde rol aldığını göstermektedir. Bu işlevlerine aracılık eden başta miRNA'lar olmak üzere çok sayıda molekül tanımlanmıştır. Bu moleküllerden biri olan miRNA-424-5p'nin sebep olduğu apoptozun bir nedeni olarak aktiflenen sinyal yolları nedeniyle infertil PKOS (Polikistik over sendromu)'lu hastaların granüloza hücreleri ve over foliküllerinde apoptozun azaldığını göstermesi beklenerek E2F1 seviyelerinin daha düşük sonuçlanması hipoteze edilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel, vaka-kontrol çalışması, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Kasım 2024 ile Mayıs 2025 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya PKOS 'lu infertil 45 kadın ve yaş ile vücut kitle indeksi (VKİ) açısından eşleştirilmiş 45 açıklanamayan infertilitesi olan kadın kontrol grubuna dahil edilmiştir. PKOS tanısı, revize edilmiş Rotterdam kriterlerine göre yapılmıştır. İki grupta da infertil hastalar bir yıldır düzenli cinsel ilişkiye rağmen hiç gebelik oluşmamış olan hastalar arasından seçilmiştir. PKOS'lu infertil hasta grubu ve açıklanamayan infertilitesi olan kontrol grupları, serum E2F1 transkripsiyon faktörü düzeyleri açısından karşılaştırıldı. Katılımcılardan alınan serum örneklerinde E2F1 transkripsiyon faktörü düzeyleri Human E2F Transcription Factor 1 ELISA Kiti ile incelendi. Ayrıca, serum E2F1 transkripsiyon faktörü düzeyleri ile PKOS ile bağlantılı parametreler arasındaki ilişkiler de değerlendirildi.

Bulgular: Medyan serum E2F1 düzeyleri PKOS'lu infertil grubunda 19,9 ng/mL, kontrol grubunda ise 16,8 ng/mL bulundu ($p=0,516$). Spearman korelasyon analizine göre, PKOS'lu infertiliter ile ilişkili parametreler arasında sadece CA 19-9 molekülü ile negatif ve anlamlı korelasyon bulundu. İki grup arasındaki E2F1 ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$). Katılımcılar her iki grupta da VKİ 'ye göre iki alt gruba ayrıldığında, kilolu ve normal kilolu kontrol ve hasta grupları arasında E2F1 serum değeri açısından anlamlı fark gözlenmedi.

Sonuç: Hipotezimizde belirttiğimiz PKOS’lu infertil grubundaki E2F1 serum değerinin düşüklüğü çalışma ile gösterilememiştir. İki grup arasındaki E2F1 ölçüm değerleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir. Kilolu hasta ve kontrol alt gruplarında ise E2F1’in görece yüksek olduğu görüşü kanıtlanamadı. Tüm bu veriler birlikte değerlendirildiğinde E2F1 transkripsiyon faktörünün PKOS’ta infertilite üzerine bir etkisi olup olmadığı veya infertilitenin bir sonucu olarak seviyelerinde değişiklik meydana gelip gelmediği belirlenememiştir.

Anahtar kelimeler: Apoptozis, CDCA4 geni, E2F1 transkripsiyon faktörü, Hücre senesansı, miR-424-5p, PKOS

ABSTRACT

Objective: Previous studies have shown that the E2F1 transcription factor plays a role in various intracellular processes such as cell proliferation, cell cycle regulation, and apoptosis. Numerous molecules, primarily miRNAs, that mediate these functions have been identified. Among these, miRNA-424-5p has been associated with apoptosis through the activation of specific signaling pathways. Based on this, it was hypothesized that decreased apoptosis in granulosa cells and ovarian follicles of infertile PCOS patients may lead to lower E2F1 levels due to the effect of these activated pathways.

Materials and Methods: This cross-sectional, case-control study was conducted at the Obstetrics and Gynecology Clinic of Istanbul Ümraniye Training and Research Hospital between November 2024 and May 2025. The study included 45 infertile women with PCOS and 45 women with unexplained infertility, matched by age and body mass index (BMI), as the control group. PCOS diagnosis was made based on the revised Rotterdam criteria. In both groups, infertile women had not conceived despite regular unprotected intercourse for at least one year. Serum E2F1 transcription factor levels were compared between the PCOS and control groups. Serum samples collected from the participants were analyzed using the Human E2F Transcription Factor 1 ELISA Kit. In addition, the relationship between serum E2F1 levels and PCOS-related parameters was evaluated.

Results: The median serum E2F1 level was 19.9 ng/mL in the infertile PCOS group and 16.8 ng/mL in the control group ($p=0.516$). According to Spearman correlation analysis, among the parameters associated with infertile PCOS patients, only CA 19-9 showed a significant negative correlation. There was no statistically significant difference in E2F1 levels between the two groups ($p>0.05$). When participants in both groups were divided into subgroups based on BMI, no significant difference in serum E2F1 levels was observed between overweight and normal-weight patients and controls.

Conclusion: The hypothesized decrease in E2F1 serum levels in the infertile PCOS group could not be demonstrated by this study. No statistically significant difference in E2F1 levels was found between the two groups. The assumption that E2F1 levels might be relatively higher in overweight subgroups of patients and controls was also not supported. When all findings are evaluated together, it remains unclear whether the E2F1 transcription factor has an impact on infertility in PCOS or whether changes in its levels are a consequence of infertility.

Keywords: Apoptosis, CDCA4 gene, Cell senescence, E2F1 transcription factor, miR-424-5p, PCOS



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu, üreme çağındaki kadınlarda yaygın olarak gözlenen, ovulatuvar disfonksiyon ve hiperandrojenemi ile tanımlanan karmaşık bir endokrin bozukluktur. Klinik tablosu infertilite, insülin direnci, abdominal obezite ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklarla ilişkilidir ve uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini artırabilir. Sendromun gelişiminde genetik yatkınlığın yanı sıra çevresel etmenler ve yaşam tarzı unsurlarının etkileşimi önemli rol oynar. PKOS, sistemik inflamasyon, steroidogeneizde düzensizlik ve olası otoimmün bileşenlerin eşlik ettiği, poligenik ve multifaktöriyel nitelikte kompleks bir patogenezle ilişkilidir. Epidemiyolojik veriler, PKOS'un üreme çağındaki kadınların yaklaşık %8 ila %13'ünü etkilediğini göstermektedir(1,2).

E2F1 proteini, hücre döngüsünün düzenlemesi, kontrolünde ve apoptoziste rol alan önemli bir transkripsiyon faktör ailesinin bir üyesidir. 1986 yılında Imre Kövesdi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma ile retinoblastoma ile ilişkili protein Rb'nin E2F1 transkripsiyon faktörüne de bağlandığı keşfedildi (93).

E2F1 transkripsiyon faktörü hücre proliferasyonu, apoptozis ve hücre bölünmesinin kontrolünde rol alan, çeşitli sinyal yollarını (Rb-E2F1) kullanarak etkinlik gösteren bir molekül olarak tanımlanmıştır (93).

E2F1 özellikle onkogen hücrelerde, PKOS'lu hastaların folikül sıvılarında, visseral adipoz doku gibi bölgelerde varlığı gösterilmiş olup bu durum E2F1 ile PKOS, infertilite, obezite, bozulmuş insülin dengesi ve çeşitli kanser türleri arasında ilişki kurulmasını sağlamıştır.

PKOS'lu kadınlarda insülin direnci, obezite eğilimi ve hormonal dengesizliklerin sık görülmesi, kronik düşük düzeyli bir inflamasyonun ve buna bağlı DNA hasarının ve bozulmuş granüloza hücre fonksiyon ve kalitesinin varlığının PKOS'lu infertil hastalarda E2F1'in etki mekanizması yoluyla gösterilebileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızdaki amaç PKOS olan hastalarda serum E2F1 transkripsiyon faktör düzeyinin araştırılması ve PKOS sebebiyle infertilite tanısı almış olan hastalarda serum E2F1 düzeylerinin açıklanamayan infertilitesi olan kontrol grubuna göre daha düşük olacağını hipoteze etmekteyiz.



2. GENEL BİLGİLER

2. 1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

2. 1. 1. Tanım ve Epidemiyoloji

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınlarda sık görülen, kompleks bir endokrinopati olup, anovulasyon, hiperandrojenizm ile karakterizedir. Sendrom; infertilite, insülin direnci, obezite ve dislipidemi gibi metabolik bozukluklara eşlik edebilir ve uzun vadede kardiyovasküler morbidite riskini artırır. Etiyolojisinde genetik yatkınlıkla birlikte çevresel ve yaşam tarzına bağlı faktörlerin etkileşimi söz konusudur. PKOS; poligenik, polifaktöriyel, sistemik inflamasyonun eşlik ettiği, steroidogeneze düzensizliğin ve otoimmünitenin eşlik ettiği kompleks bir patofizyolojiye sahiptir(1). PKOS üreme çağındaki kadınların %8 ila %13'ünü etkiler (2).

PKOS ilk olarak 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlandı ve bu nedenle Stein-Leventhal sendromu olarak da bilinmektedir (3).

2. 1. 2. Tanı Kriterleri

PKOS'un net şekilde tanı koyduracak bir testi bulunmamaktadır. Bunun yerine tanı, oligo-anovülasyon, klinik veya biyokimyasal androjen fazlalığı ve ovaryan morfolojinin ultrasonografik değerlendirmesi olmak üzere 3 unsurun değişen varlığına dayanır(2). PKOS tanı kriterlerinin oluşturulabilmesi için geçmişten günümüze 3 konsensustan yararlanılmıştır. Bunlar; 1990 yılında National Institutes of Health (NIH), 2004 yılında Rotterdam ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology)/ASRM (American Society for Reproductive Medicine)-Sponsorlu PKOS konsensus grubu ve 2006 yılında Androgen Excess and PCOS Society (AE-PKOS Derneği) (Tablo 1).

Tablo 1. Polikistik Over Sendromu için tanı kriterleri(4)

Tanı kriterleri	Kriterlerin teklif yılı	Tanısal özellikler
Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH)/Ulusal Sağlık Enstitüleri (NICD) (Ulusal Sağlık Enstitüsü/Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü)	Nisan 1990	1) Hiperandrojenizm/hiperandrojenemi 2) Oligo-ovulasyon/anovülasyon 3) Tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi ve konjenital adrenal hiperplazi gibi çeşitli ilişkili bozuklukların dışlanması
Rotterdam kriterleri ESHRE/ASRM (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)	Mayıs 2003	Aşağıdaki üç özellikten herhangi ikisine sahip kadınlar: 1) Hiperandrojenizm 2) Oligo-ovulasyon/ anovülasyon 3) Polikistik over morfolojisi İlişkili bozuklukların ortadan kaldırılması
AE-PKOS (Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği)	2006	1) Hiperandrojenizm, hirsutizmi (klinik analiz) ve hiperandrojenemi (biyokimyasal analiz) içerir. 2) Oligo-ovulasyon/anovülasyon veya polikistik overleri içeren over disfonksiyonu Androjen benzeri bozuklukların aşırı üretiminin ortadan kaldırılması En az 2 kriterin bulunması gereklidir.

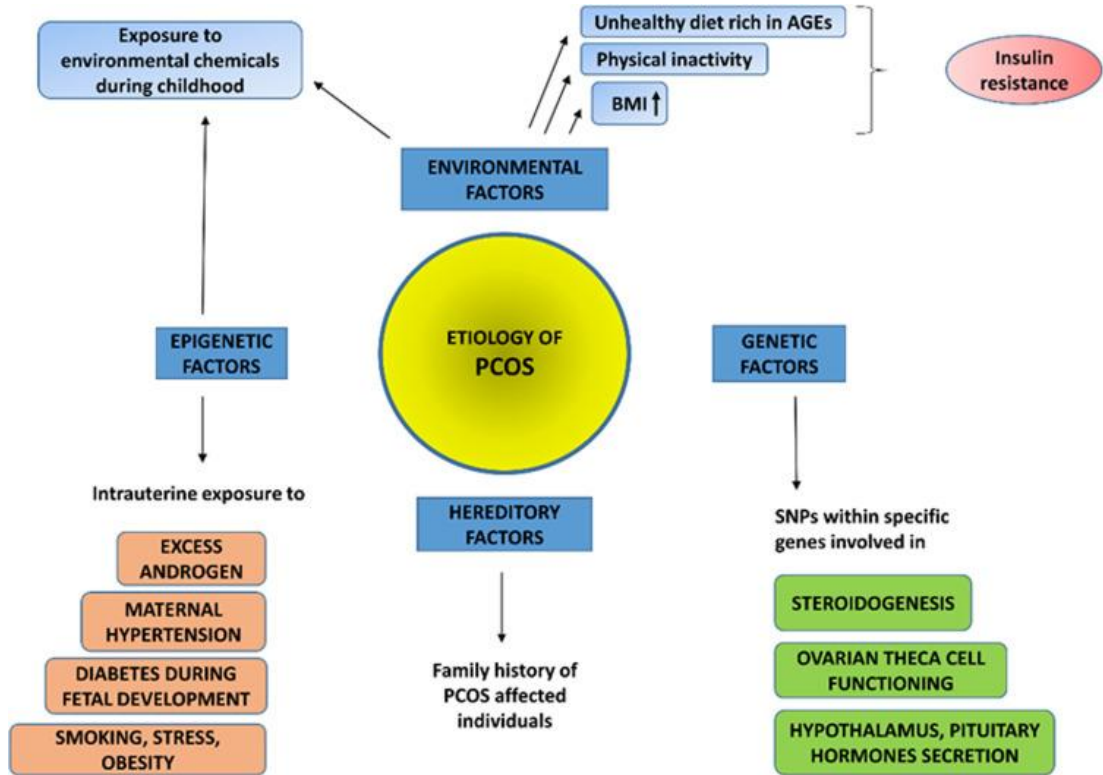
2023 tarihli Uluslararası Polikistik Over Sendromu (PKOS) Değerlendirme ve Yönetim Kılavuzu, tanı sürecinde Rotterdam kriterlerinin kullanılmasını önermekte ve bu yaklaşımı kanıta dayalı olarak desteklemektedir. Mevcut literatürde, PKOS'un tanımlanması ve hastaların fenotipik alt tiplerinin belirlenmesinde Rotterdam kriterleri en uygun ve geçerli klinik yöntem olarak değerlendirilmektedir(5).

2. 1. 3. PKOS Klinik Özellikler

PKOS'un çoğu semptomu ergenlik döneminde ortaya çıkar. PKOS, belirti ve semptomların bir kombinasyonunu içerdiğinden, heterojen bir bozukluk olarak kabul edilir.

Düzensiz menstrüasyon en sık kliniğe başvuru nedenlerinden birisidir. İnsülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, abdominal obezite, psikolojik bozukluklar, infertilite ve endometrial karsinom da PKOS ile ilişkilidir. PKOS ile ilişkili bu patofizyolojiler birbirleriyle iç içe ilişkili bulunur. Hiperandrojenizm, insülin direncine ve hiperglisemiye neden olarak ROS (reaktif oksijen ürünleri) oluşumuna, oksidatif strese ve abdominal yağ oranının artmasına neden olur (6).

Tablo 2. PKOS Etiyolojisi (4)



2. 1. 3. 1. Menstruel düzensizlik

PKOS'ta hormonal dengesizliklere ve ovulasyon bozukluklarına bağlı olarak menstrüel düzensizlik öne çıkar. Oligomenore , kronik anovulasyonlu kadınların en sık başvuru semptomudur. Bazı hastalarda adetler düzenli de olabilir ancak sıklıkla amenore veya disfonksiyonel uterin kanama mevcuttur.

PKOS hastalarında aşık ar adet sorunlarının sıklığı %60-85'tir. PKOS'ta menstrüel disfonksiyon adölesan dönemden itibaren kendini şu şekillerde gösterebilir;

- Menarş sonrası 1. yıl : normal pubertal geçiş süresi
- Menarş sonrası 1 ila 3 yıl: < 21 gün veya > 45 gün
- Menarş sonrası 3 yıl: < 21 veya > 35 gün veya yılda < 8 döngü
- Menarş sonrası > 1 yıl: herhangi bir döngü için > 90 gün
- Primer amenore: 15 yaşına kadar veya menarş sonrası > 3 yıl adet görmeme(7)

Aylık düzenli adet ovulasyonu garanti etmez ancak önemli ölçüde destekler. Başlangıçta düzenli menstrüel döngüye sahip kadınlarda kilo artışı olduğu takdirde düzensizlikler görülebilir.

2. 1. 3. 2. PKOS Morfolojisi

Polikistik over morfolojisi sadece artmış folikül sayısı anlamına gelmemektedir. PCOM(Polikistik over morfolojisi) yumurtalık boyutu ve hacmi, stromal hacim ve folikül boyutu ve sayısına göre tanımlanabilir. Rotterdam kriteri, ultrasonografik PCOM'u kalınlaşmış kapsül ve büyümüş over (hacim olarak > 10 cm³) ve çapı 2 ila 9 mm olan çok sayıda küçük kist veya ≥ 12 folikül olarak tanımlar(7). Çok sayıda folikül periferik olarak yerleşir ve merkezi yoğun olan stromayı çevreler.

2. 1. 3. 3. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm, aşırı androjen üretimi veya salgılanması sonucu ortaya çıkan oligo/amenore, infertilite, akne, sebore, hirsutizm, obezite ve alopesi ile karakterize bir klinik tablodur.

PKOS hastalarında yüksekebilecek androjenler total ve/veya serbest testosteron, androstenodion, DHEA, DHEA-S'tır. Testosteron tamamında olmasa da

pek çok PKOS hastasında yüksektir ancak serbest testosteron daha hassas bir parametredir.

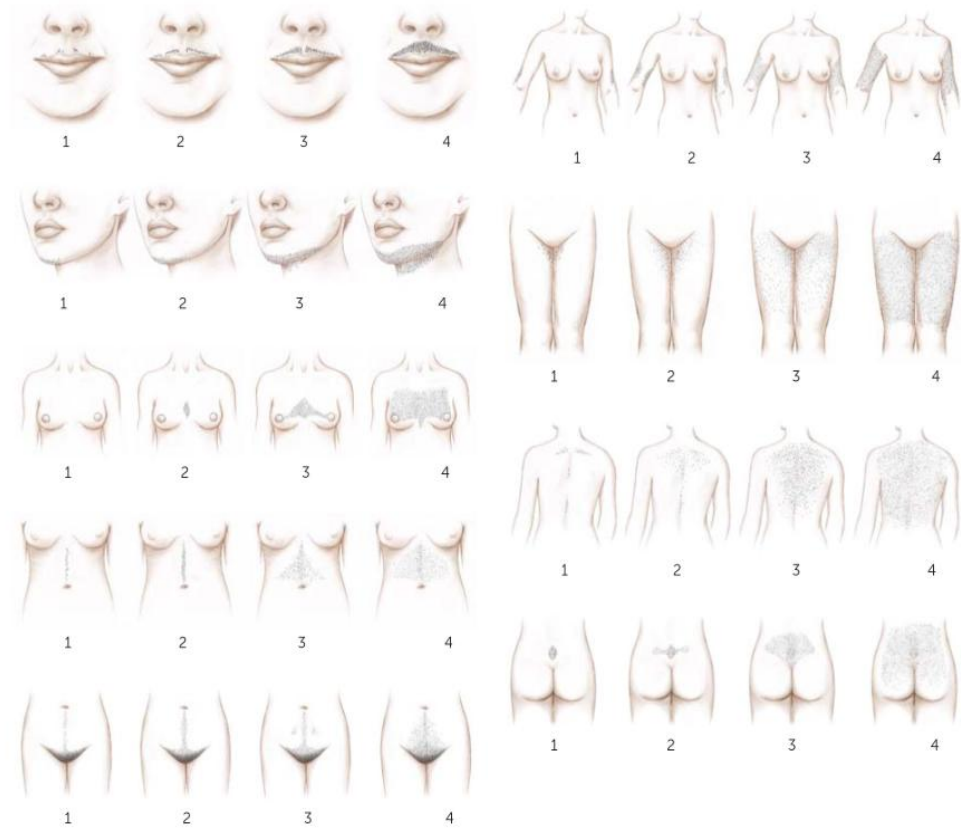
Hiperandrojenizm, PKOS'ta iki mekanizma ile oluşabilir. Bunlar; ovaryan hiperandrojenizm (LH'nın overin teka hücrelerinden androjen salgılanmasını indüklemesi ile), adrenal hiperandrojenizmdir(adrenal bezlerden androjen salgılanmasının uyarılmasıyla).

Klinik hiperandrojenizm; hirsutizm, akne ve alopesi şeklinde kendini gösterir.

2. 1. 3. 3. 1. Hirsutizm

Hirsutizm yüz veya vücuttaki terminal kılların erkek tipi büyümesi olarak tanımlanır. Üreme çağında görülme sıklığı %5-10'dur. Hirsutizmin klinik değerlendirmesi için en sık kullanılan yöntem modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlamasıdır(8).

Şekil 1. Ferriman-Gallwey (mFG) skorlaması (9)



Puanların Yorumlanması

Vücutun dokuz bölgesi (üst dudak, çene, göğüs kafesinin ortası, üst ve alt karın, üst kollar, üst ve alt sırt ve uyluk/kaçanın iç kısmı) için 1 ila 4 arasında bir skor verilir. 8'den düşük bir toplam skor normal kabul edilir; 8 ila 15 arasındaki bir skor hafif hirsutizmi gösterir; ve 15'ten büyük bir skor orta ila şiddetli hirsutizmi gösterir. 0 skor terminal kılların yokluğunu gösterir.

Hirsutizm, dolaşımda bulunan serum androjenleri ile kıl folikülünün androjenlere ve lokal büyüme faktörlerine duyarlılığı arasındaki etkileşim sonucunda ortaya çıkar. Bu androjenler; over kökenli olan testosteron, adrenal bezden üretilen dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), adrenal veya over kökenli olabilen androstendiondur. Bir diğer mekanizma ise perifer dokularda testosteronun 5α-redüktaz enzimi ile DHT (dihidrotestosteron) 'a dönüşmesidir. Androjenler (özellikle testosteron) saç hariç büyüme fazındaki kıllara etkili olup kılın çapını ve pigmentasyonunu artırır.

Kronik anovulasyon, insülin direnci, hiperinsülinemi durumunda IGF-1; 5α-redüktazı stimüle ederek hirsutizm oluşabilir.

2. 1. 3. 3. 2. Akne

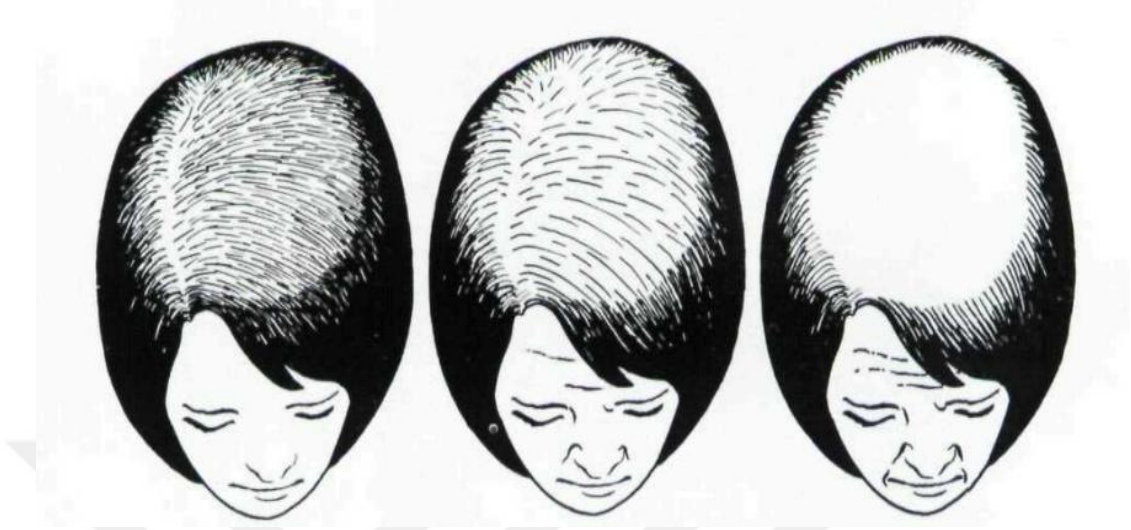
Akne en sık görülen dermatolojik hastalıklardan biridir. Vücutta aknenin en sık görüldüğü bölgeler yağ bezlerinin yüksek yoğunlukta olduğu boyun, yüz, üst göğüs, sırt ve omuzlardır. Akne; artmış sebum üretimi, anormal keratinizasyon (foliküler açıklığın hiperkeratozis ile tıkanması), *Propionibacterium acnes*'in ciltte kolonizasyonu ve enflamasyonla oluşan kompleks bir durumdur. PKOS'ta artan androjenler sebum üretimini artırarak enflamasyon ve komedon/akne oluşumuna sebep olurlar(10).

2. 1. 3. 3. 3. Androjenik alopesi

Androjenetik alopesi(AGA), erkek veya kadın tipi kellik olarak da bilinir, en yaygın saç dökülme tipidir ve 70 yaşına kadar erkeklerin en az %80'ini ve kadınların %50'sini etkiler(11).

Bu saç dökülme tipi kadınlarda frontal ve/veya oksipito-parietal bölgedeki saçlı deride terminal saçların ilerleyici şekilde azalması ile gider. Nadiren yaygın tutulum görülebilir ancak skar bırakmayan bir saç dökülmesidir (12).

Kadın tipi androjenik alopesi kliniğini sınıflandırmak için en yaygın kullanılan derecelendirme yöntemi Ludwig ölçeğidir(13).



Şekil 2. Ludwig Ölçeği(13)

Grade I algılanabilir seyrekleşme, Grade II tepenin tamamen kelleşmesi

2. 1. 3. 3. 4. Akantozis Nigrikans

Akantozis Nigrikans ilk olarak 1889'da Gerson Unna P. ve Pollitzer S. tarafından obezite ile ilişkili olarak tanımlanan bir dermatozdur. Akantozis, epidermin kalınlaşması anlamına gelir. PKOS'lu kadınların %5 ila %37'sinde akantozis nigrikans görülmektedir.

İnsülin rezistansının cilt üzerindeki imzası olarak da ifade edilen akantozis nigrikans; kadifemsi bir dokuda kahverengi, koyu mavi veya siyah renkte hiperpigmentasyon gösteren bir cilt lezyonudur. Tipik olarak boyun, aksilla ve eklemler (en sık görülen ilk üç bölge) ile kasık, göbek ve perianal bölgelerde görülür(14).

Akantozis nigrikans ile ilişkili bozukluklar arasında en sık olarak obezite ve DM bulunur. Nadiren, akantozis nigrikans, bir malignitenin (en sık gastrointestinal neoplazmlar ve nöroendokrin neoplazi) belirtisi olarak da görülebilir.

2. 1. 3. 3. 5. İnfertilite

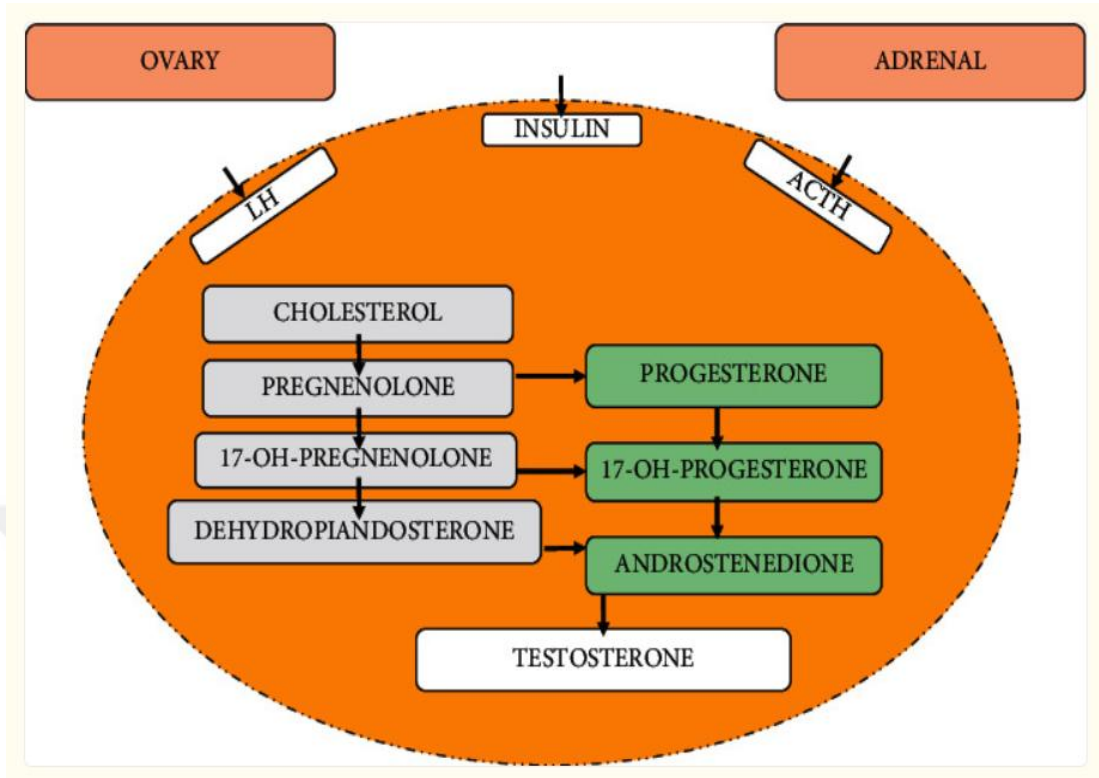
İnfertilite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından "bir yıl veya daha uzun süre korunmasız ve düzenli cinsel ilişki sonrası gebeliğin oluşmaması" olarak tanımlanır. PKOS'un infertiliteye yol açan patofizyolojik mekanizması birçok nedenin biraraya gelmesi ile oluşur. Bunlar; insülin direnci ve hiperinsülinemi, hiperandrojenizm, serum östrojen konsantrasyonundaki yükseklik, over ve endometriyum işlevlerindeki bozukluklardır.

Anti-müllerian hormon (AMH) geni 5 ekzondan meydana gelen ve 19. Kromozomun kısa kolunda(19q13. 3'te) yer alan bir gendir. Bu gen, kadın fertilitesinde büyük rol oynayan AMH proteinini kodlar.

Anti-Müllerian hormon (AMH), transforming growth factor beta(TGF-beta) ailesinin gonadal spesifik bir üyesidir ve overde bulunan preantral ve antral foliküllerden salgılanır(15). Kadınlarda, AMH seviyeleri yaş ilerledikçe primordial foliküllerin azalmasıyla giderek düşer. AMH, azalmış over rezervi için bir tarama aracı olarak yararlıdır ancak tanı için yeterli bir kriter değildir. PKOS'ta artan AMH değerlerinin patogenezinde overde fazla miktarda bulunan foliküller olduğu düşünülür. Ancak bazı çalışmalar PKOS'ta artmış serum AMH düzeyinin yalnızca artan folikül sayısı ile değil, aynı zamanda folikül başına gen düzeyinde artan AMH ifadesiyle de açıklandığını göstermiştir. AMH ve AMHR2 gen ifadesinin, normo-ovulatuvar kadınlarla karşılaştırıldığında PKOS'lu kadınların granüloza hücrelerinde artmış olduğu tespit edilmiştir(16).

2. 1. 3. 3. 6. Androjen Metabolizması

Hiperandrojenizm PKOS'un önemli bir parçasıdır; esas olarak overler olmak üzere adrenal bezler ve artmış yağ dokusunda da androjen sentezi yapılmaktadır. PKOS'ta androjen düzeylerinin belirgin şekilde artması, hem ciddi semptomlara hem de infertiliteye yol açmaktadır. Hiperandrojenizmi düşündürecek semptomları (hirsutizm, alopesi, oligomenore) olan hastalarda başvuruda serum androjenlerinin ölçülmesi önerilir. PKOS'ta salınımı gözlenen androjenler arasında esas olarak testosteron, androstendion, DHEA ve DHEAS bulunur. Androjenler steroid hormon ailesine aittir.



Şekil 3. Over ve adrenal bezlerle ilişkili androjenlerin biyosentezi(17)

PKOS, genellikle gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınım sıklığında artış, buna bağlı olarak luteinize edici hormonun (LH) artışı ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) baskılanması (düşük/normal seviyede) ile karakterizedir.

Total/serbest testosteron:

Androjen yüksekliğini araştırırken, ilk olarak sabah saatlerinde alınan bir kan örneğiyle güvenilir bir yöntem kullanarak toplam testosteron düzeyine bakılması önerilir. Sonuçlar normal olması ancak hastada belirgin hirsutizm ya da adet düzensizliği gibi başka belirtiler görülüyorsa, hem toplam hem de serbest testosteron seviyeleri tekrar ölçülmelidir(18).

Kadınlarda serum testosteronunun normal üst sınırı 45 ila 60 ng/dL aralığındadır (1,6 ila 2,1 nmol/L). Serum testosteron düzeyi >150 ng/dL olan hastalar, over ve adrenal androjen salgılayan tümörler açısından da dikkatle değerlendirilmelidir.

Seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG):

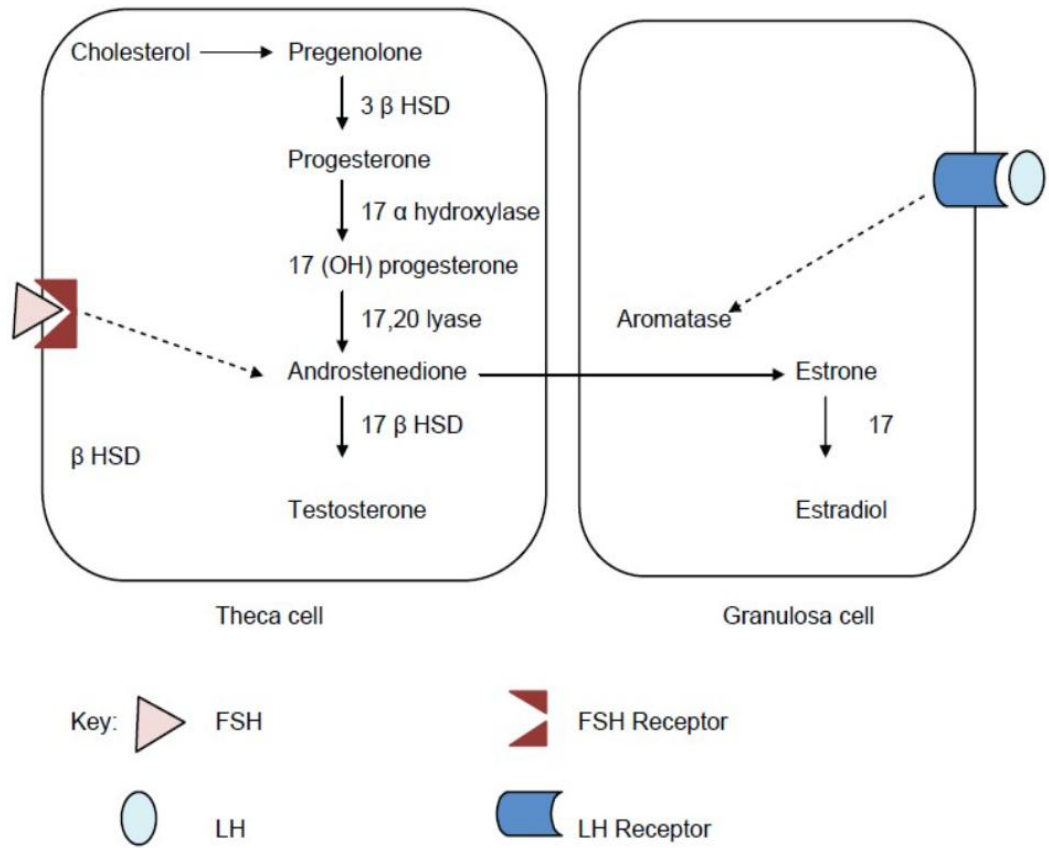
Human seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG), karaciğerden üretilen ve seks steroidlerine yüksek afinite ve özgüllikle bağlanan bir glikoproteindir.

Hiperandrojenemiye ilişkin klinik bulgular sıklıkla düşük serum SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin) düzeyleriyle ilişkilidir. Yapılan 16 bağımsız çalışmanın meta-analizi, özellikle obez ergenlerde olmak üzere, PCOS tanılı genç kadınlarda SHBG düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığını ortaya koymuştur(19).

SHBG (seks hormon bağlayıcı globulin), plazmada testosteron, estradiol ve diğer seks steroidlerine bağlanarak bu hormonların taşınmasını sağlar, metabolik klirens hızlarını düşürür ve dolayısıyla biyoyararlanımlarını düzenler. SHBG'nin testosterona bağlanma afinitesi yüksektir; estradiole olan afinitesi ise daha düşüktür. Seks steroidlerinin SHBG'ye bağlanma güçleri açısından sıralaması şu şekildedir: dihidrotestosteron (DHT) > testosteron > androstenediol > estradiol > estron(19).

Androstendion:

Böbrek üstü bezleri, ön hipofizden salınan adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısıyla, kolesterolü substrat olarak kullanarak çok basamaklı bir biyokimyasal süreç sonucunda androjen sentezler. Adrenal androjen üretiminin büyük kısmını dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve DHEA'nın yaklaşık %80'i oluşturur. Ayrıca adrenal bezler, dolaşımdaki androstendionun yaklaşık %50'sini ve testosteronun %25'ini üretir. DHEAS ve 11-androstendion, ovaryum kaynaklı olmayıp yalnızca adrenal kaynaklıdır; bu nedenle adrenal androjen üretiminin biyokimyasal belirteçleri olarak değerlidirler(20).



Şekil 4. Overde steroidogenez;Granüloza hücreleri overde folikülünün iç kısmını oluşturur. Teka hücreleri bunlara bitişiktir ve dış tabakayı oluşturur. Granüloza hücreleri, dolaşımla doğrudan bağlantılı olmadıkları için substrat için teka hücrelerinden yayılan androstendion'a bağımlıdır (İki hücre hipotezi) (20).

Tablo 3. Dolaşımdaki hormonların kaynağı (yaklaşık konsantrasyon)(20)

Site	Testosterone (%)	DHEA (%)	Androstenedione (%)	DHEAS (%)
Ovaries	20	20	50	-
Adrenals	25	80	50	100

DHEAS: Dehydroepiandrosterone sulfate, DHEA-Dehydroepiandrosterone sulfate

Serum 17-hidroksiprogesteron:

Overin steroidogenezinde görevli olan teka hücreleri, başlıca androjen üretiminden sorumludur ve özellikle androstendion ile 17-hidroksiprogesteron gibi steroid prekürsörlerini yüksek düzeyde sentezler. 17-hidroksiprogesteron, luteinize edici hormon (LH) aracılığıyla düzenlenen steroidogenezde, hem androjen hem de glukokortikoid biyosentezinde rol oynayan önemli bir ara maddedir(17).

Dehidroepiandrosteron sülfat:

DHEAS'ın büyük bir kısmı adrenal bezler tarafından sentezlenir ve periferik dokularda DHEA'nın DHEAS'a dönüştürülmesi için gerekli sülfotransferaz (sülfokinaz) enzimi aktivitesi çok düşük seviyededir. Bu nedenle, serum DHEAS konsantrasyonu adrenal kaynaklı androjen hipersekresyonunun güvenilir bir biyobelirteci olarak kabul edilir.

Dihidrottestosteron:

Dihidrottestosteron (DHT), testosteronun 5-alfa redüktaz enzimi tarafından indirgenmesiyle oluşan güçlü bir androjen hormonudur. DHT, belirli dokularda testosterona kıyasla daha yüksek afiniteli androjen reseptörlerine bağlanarak daha güçlü biyolojik etkiler gösterir. PKOS'lu kadınlarda 5-alfa redüktaz enzim aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir(21).

2. 1. 4 PKOS Fenotipleri

PKOS'un dört farklı fenotipi tanımlanmıştır.

- Fenotip A (Tam PKOS veya klasik PKOS) biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizmi, oligoovülasyonu ve polikistik over morfolojisini bulundurması
- Fenotip B (Klasik PKOS) hiperandrojenizmi ve oligoanovülasyonu olması
- Fenotip C (Ovulatuar PKOS) hiperandrojenizmi ve polikistik over morfolojisi olması
- Fenotip D (Non-hiperandrojenik PKOS) oligoanovülasyon ve polikistik over morfolojisi olması(22).

Tablo 4. PKOS Fenotiplerinin Sınıflandırılması(22)

Parameter	Phenotype A	Phenotype B	Phenotype C	Phenotype D
PCOS features	HA/OD/PCOM	HA/OD	HA/PCOM	OD/PCOM
HA	+	+	+	-
OD	+	+	-	+
PCOM	+	-	+	+
NIH 1990 criteria	X	X		
Rotterdam 2003 criteria	X	X	X	X
AE-PCOS 2006 criteria	X	X	X	

AE-PCOS = Androgen Excess & PCOS Society; HA = hyperandrogenism; NIH = National Institutes of Health; OD = ovulatory dysfunction; PCOM = polycystic ovarian morphology.

Tablo 5. Polikistik Over Sendromunda Fenotipler

Fenotip	Menstrüel Düzensizlik	Hiperandrojenizm	Polikistik Over Görünümü	İnsülin Direnci
Fenotip A	Var	Var	Var	Var
Fenotip B	Var	Var	Yok	Yok
Fenotip C	Var	Yok	Var	Yok
Fenotip D	Yok	Var	Var	Yok

2. 1. 5. Risk Faktörleri

Kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olan PKOS için bir çok risk faktörü bulunmaktadır.

1. Genetik Faktörler: Polikistik over sendromunun (PKOS) genetik altyapısı, hiperandrojenizm ve insülin direnci gibi klinik bileşenlerin aile içinde kümелendiğini gösteren bulgularla desteklenmektedir. Sorumlu genlerin henüz kesin olarak tanımlanmamış olmasına rağmen, PKOS'un çoklu genlerin etkileşimiyle ortaya çıkan multigenik bir bozukluk olduğu kabul edilmektedir. (23) Bir kısım hastanın kalıtsal (X'e bağlı) PKOS grubunda olabileceği düşünülmüş. Ayrıca erkek tipi kellik ile bağlantılı otozomal dominant geçiş bulunan PKOS ailelerinin de bulunduğu düşünüyor.

2. İnsülin Direnci ve Hiperinsülinemi: İnsülin direnci, endojen veya eksojen insülinin; yağ, kas ve karaciğer üzerine normalden daha az etkisi olması durumudur. İnsülin direnci obez PKOS'lu kadınlarda daha sık olmak üzere zayıf PKOS'lu hastalarda da görülebilir. İnsülinin overdeki teka hücrelerinden androjen üretimini artırdığı bilinmektedir ve buna bağlı olarak da PKOS'taki bir çok semptom ortaya çıkmaktadır. (24)

3. Obezite: Obezite, insülin direncini ve hiperinsülinemiyi şiddetlendirerek PKOS riskini artırır.

4. Hormonal Dengesizlikler: PKOS'ta yüksek seviyelerde androjenler (testosteron, androstendion, DHEA) ve Luteinizan Hormon (LH) ile düşük seviyelerde FSH görülmektedir. Bu anormal hormon dengesi anovulasyona neden olarak PKOS'un ana klinik belirtilerini ortaya çıkartır.

5. Diyet ve Yaşam Tarzı: Yüksek kalorili ve işlenmiş gıdaların tüketimi ile düşük düzeyde fiziksel aktivite ve sedanter yaşam tarzı, polikistik over sendromu (PKOS) gelişim riskini artıran faktörler arasında yer alır. Sağlıksız beslenme alışkanlıkları ve fiziksel aktivite yetersizliği, kilo artışı ve insülin direncinin gelişmesine zemin hazırlayarak PKOS patogenezinde katkıda bulunur.

6. Çevresel Faktörler: Coğrafi faktörler, beslenme alışkanlıkları, sosyoekonomik durum ve çevresel kirleticiler gibi çeşitli çevresel etkenlerin, polikistik over

sendromunun patogenezi, gelişimi ve tedavi süreçleri üzerinde önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Son dönem çalışmalarda, polikistik over sendromu (PCOS) ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki ilişki ortaya konmuş ve mikrobiyal dengenin bozulmasının sendromun patogeneze katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Çevresel faktörlerin neden olduğu bağırsak mikrobiyotasındaki disbiyozis, PCOS'un gelişimi ve ilerleyişinde kritik bir patojenik rol oynayabilir(25).

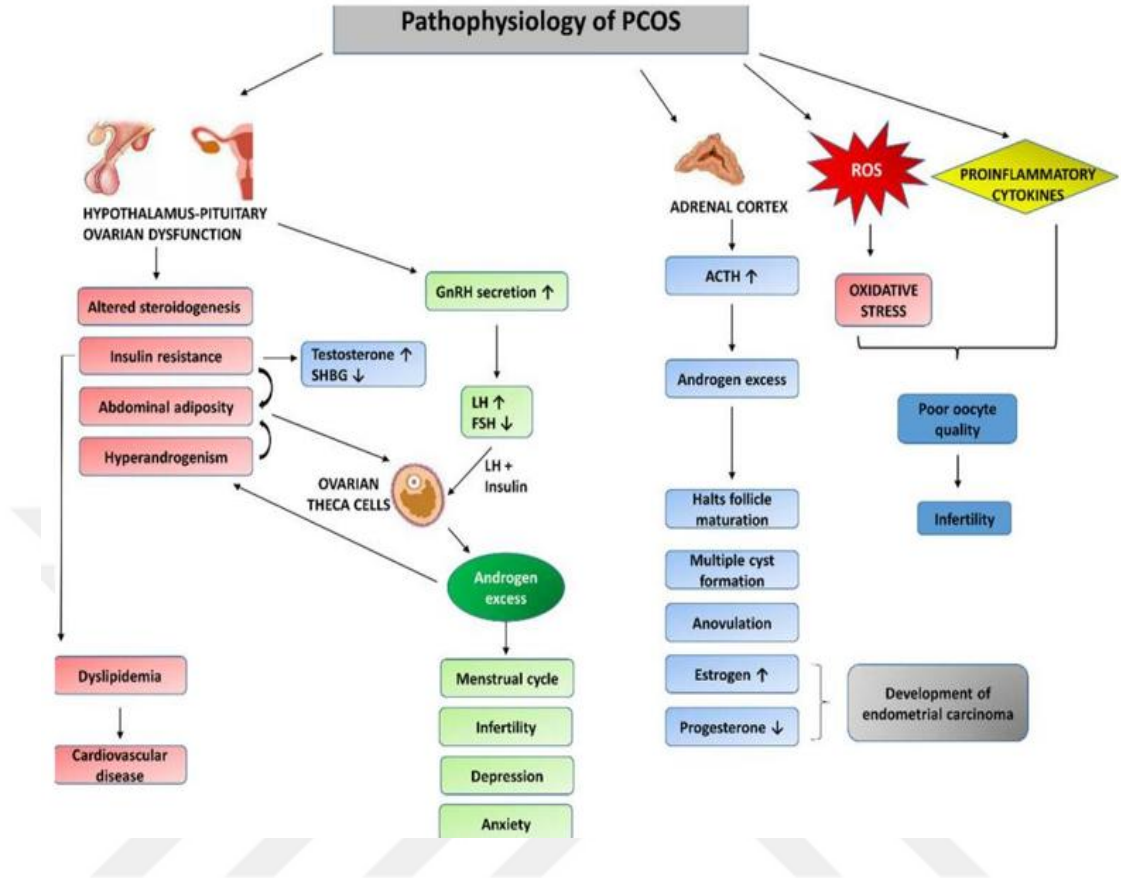
7. Erken Puberte ve Menstrüel Düzensizlikler: Erken yaşta menarşın başlaması ve adet düzensizliklerinin varlığı, polikistik over sendromu gelişimi ile anlamlı bir ilişki göstermektedir. Ergenlik çağında polikistik over sendromunun patogenezi genellikle "iki aşamalı" model çerçevesinde ele alınır. Bu modele göre, "birinci aşama" genetik veya edinilmiş (örneğin maternal androjen maruziyeti) faktörlere bağlı olarak doğuştan var olan bir yatkınlığı temsil eder. "İkinci aşama" ise, insülin direnci gibi çevresel veya metabolik tetikleyicilerin devreye girmesiyle hastalığın ortaya çıkışını ve ilerlemesini sağlar(26).

8. Antiepileptik ilaçların kullanımı: Puberteden yetişkinliğe kadar düzenli kullanılan antiepileptik ilaçların(özellikle VPA- valproat) ileride PKOS'a neden olabileceği tespit edilmiştir(27).

2. 1. 6. Patofizyoloji

PKOS'un patofizyolojisi multifaktöriyel olup genetik, endokrin, çevresel,metabolik süreçlerin sonucu olarak ortaya çıkar. Over ve adrenal düzeyde steroidogenezde bozulmaların olmasıyla hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve kilo artışı/obezitenin de eklenmesiyle birbiriyle ilişkili bir kaskad oluşumu ve neticesinde endokrin, kardiyovasküler ve psikososyal sonuçlar doğuran bir tablo meydana gelir.

PKOS'ta hiperandrojenizm, insülin direnci ve hiperglisemi gelişimini tetikleyerek reaktif oksijen türlerinin (ROS) artışına, oksidatif stresin yükselmesine ve abdominal yağlanmaya neden olur. Bu durum,vücutta inflamatuvar yanıtı artırır ve ROS üretimi, insülin direnci ile hiperandrojenizmin daha da belirgin hale gelmesine yol açar. Vücutta endojen olarak oluşan ya da beslenme yoluyla alınan ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE'ler) artışı, PKOS semptomlarını ağırlaştırmakta ve over fonksiyon bozukluklarıyla ilişkilendirilmektedir(28).



Şekil 5. PKOS'un patofizyolojik mekanizması, hipotalamus-hipofiz-over eksenindeki, adrenal korteksteki defektleri, artan oksidatif stresi ve proinflamatuvar sitokinleri tasvir ediyor(28).

Polikistik over sendromu olan kadınlarda reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi sonucu oksidatif stres düzeyleri artmaktadır. Bu artış, hem serumda hem de foliküler sıvıda oksidatif stres belirteçlerinin yükselmesiyle doğrulanmış olup, bu durum düşük kaliteli oosit gelişiminin olası nedenlerinden biri olarak değerlendirilmektedir. ROS, DNA'da oksidatif hasara ve lipid peroksidasyonuna yol açarak hücresel düzeyde ciddi bozulmalara neden olur. DNA'ya verilen bu oksidatif hasar, uzun vadede kanser gelişimine katkıda bulunabilir. Nitekim bazı çalışmalar, PCOS hastalarında oksidatif stres kaynaklı DNA hasarının over kanseriyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur(28).

2. 1. 6. 1. Gonadotropin düzeylerindeki anormallikler

Gonadotropinler, lüteinizan hormon (LH) ve folikül stimulan hormon (FSH) olmak üzere iki temel hipofizer hormonu ifade eder ve bu hormonlar, overlerin fizyolojik işlevlerinin sürdürülmesi ile üreme sistemi hormon dengesinin sağlanmasında merkezi bir rol oynar.

Polikistik over sendromu (PCOS) olan bireylerde gonadal steroid hormonlara karşı negatif geri bildirim yanıtının azalması, hipotalamik düzeyde gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) nöron ağında bir disregülasyon veya işlev bozukluğuna işaret etmektedir(29).

Artmış GnRH salınım frekansının yansıması olarak LH'nin ovulatuvar kadınlarla kıyaslandığında sıklık olmayan sabit bir yükseklik gösterdiğini bilmekteyiz. LH'nin artan konsantrasyonlarına ek olarak glikolizasyondaki farklılık nedeniyle daha bazik ve biyolojik olarak daha aktif bir LH izoformu söz konusudur. Bu nedenle LH; FSH üzerine baskın hale gelmektedir.

LH, teka hücrelerinde steroidogenez sürecini uyarırken; FSH, granüloza hücrelerinde androjenlerin östrojene dönüşümünü (aromatizasyon) düzenler. LH/FSH oranındaki göreceli artış, östradiol sentezinin sınırlandırılmasına ve bunun sonucunda overlerde androjen üretiminin artmasına neden olur(30).

FSH seviyelerindeki düşüşün nedenleri ise;GnRH salınım sıklığında artış, kronik negatif feedback etkisi, normal ya da hafif artmış inhibin B seviyeleri, aartmış androstenodionun periferal aromatizasyonundan elde edilen artmış östrojen konsantrasyonlarının bulunmasıdır.

2. 1. 6. 2. Over folikülogenezinde işlev bozukluğu

PKOS'ta yetersiz FSH düzeyi nedenli folikülogenezin devam edememesi ve dominant bir folikül oluşturulamaması, yüksek LH düzeylerinin ise overin teka hücrelerinde androjen üretimini artırması ile etkili bir folikülogenez olamaz; bu durum infertilite ile sonuçlanır.

Polikistik over sendromu (PKOS) olan kadınlarda anti-Müllerian hormon düzeyleri genellikle artmış olarak saptanır. AMH, primordial foliküllerin gelişim sürecini baskılayarak foliküler olgunlaşmayı sınırlar. Bu hormonun yüksek konsantrasyonları, folikül gelişimini sekteye uğratarak dominant folikül seçimini engelleyebilir(31).

PKOS'lu hastalarda artmış bir oksidan durum ve inflamasyon söz konusudur. Oksidatif stres, patogeneze etki ederek insülin direncinin gelişimini, hiperandrojenizmi ve kronik inflamatuvar yanıtı destekleyen önemli bir mekanizma olarak öne çıkmaktadır. Bu sebeple overde folikülogenez aşamasına da zarar vermektedir(32).

2. 1. 6. 3. İnsülin direnci ve Hiperinsülinemi

İnsülin direnci (IR) endojen veya eksojen insülinin;yağ, kas ve karaciğer üzerine normalden daha az etkisi olması durumudur.

İnsülin direnci ve buna eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi, çeşitli doku türlerinde farklı patofizyolojik mekanizmalarla ilişkilidir ve bu durum, PKOS'un farklı fenotipleri arasında değişkenlik gösterir. Genetik ve epigenetik faktörler ile birlikte hiperandrojenemi ve obezite, IR'nin şiddetini artıran başlıca etmenlerdir. İnsülin direnci (IR) ve buna eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi (HI), polikistik over sendromu (PCOS) olan bireylerin yaklaşık %65 ila %95'inde görülmekte olup, bu durum hem fazla kilolu ve obez kadınların büyük bir kısmında hem de normal vücut kitle indeksine sahip kadınların önemli bir bölümünde saptanmıştır(33).

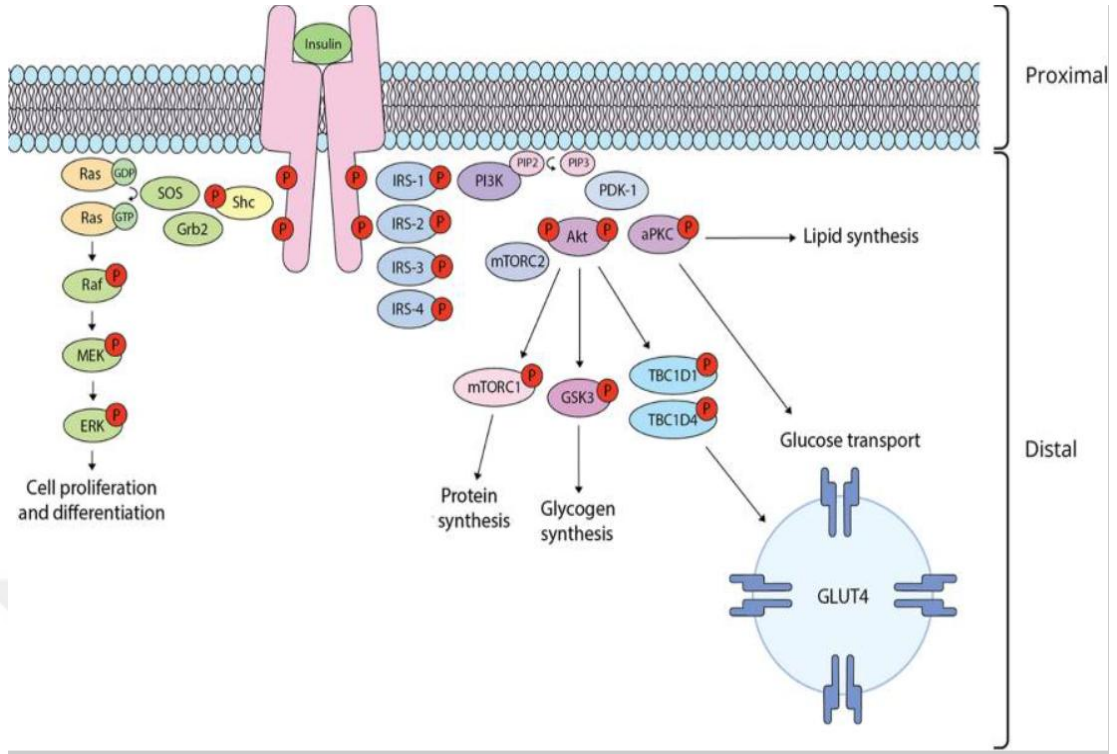
İnsülin reseptör geni (INSR), insülin metabolizmasının düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar ve insülin direncine aracılık ederek polikistik over sendromunun patogeneze katkıda bulunabilir. PCOS'ta insülin sinyal iletiminin önemi, ciddi insülin direnci ile seyreden bir alt fenotip olan HAIR-AN sendromunda (hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans) açıkça gözlemlenmektedir. Bu sendromda, özellikle insülin reseptörünün tirozin kinaz bölgesinde yer alan genetik mutasyonların etkili olduğu düşünülmektedir(34). Bu durum PKOS hastalarında Tip2 Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık riskini de artırmaktadır.

PKOS hastalarının overlerindeki teka hücrelerinin normal kadınlara kıyasla insülinine artmış bir duyarlılık göstermekte olduğu ve androjen üretimini artırdığı tespit edilmiştir. İnsülin, LH etkisini güçlendirerek sinerjistik bir hareket ile androjen üretimini stimüle etmektedir. Artan insülinin hiperandrojenizme katkısı;overden androjen sentezini stimüle etmek ve hepatik SHBG üretimini inhibe ederek olur.

Artan testosteron düzeylerinin, hücre içi sinyal iletim yollarını modüle ederek tip 4 glukoz taşıyıcısı (GLUT-4) gibi glukoz transport proteinlerinin ekspresyonunu ve fonksiyonunu azalttığı gösterilmiştir. Bu mekanizma, özellikle kas ve adipöz doku gibi metabolik olarak aktif organlarda insülin direncinin gelişimine katkı sağlamakta ve polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda glukoz metabolizmasının bozulmasında önemli bir rol oynamaktadır(35).

İnsülin, teka hücrelerindeki androjen sentezini uyarırken sekonder mesajcı olarak inositolfosfoglikan mediyatörlerini kullandığı iddiası vardır. İnositolün iki stereoizomeri;D-kiro-inositol ve miyoinositol insülin sinyallerinin potansiyel düzenleyicileridir.

İnsülinin etkileri temel olarak iki ana sinyal yoluna ayrılabilir: hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenleyen mitojenik yol ve glukoz taşınması ile makromolekül sentezinden sorumlu metabolik yol (Şekil 1; Cheatham & Kahn, 1995). İnsülin bu yolları, hücre yüzeyindeki tirozin kinaz reseptörlerinin dimerizasyonu ve otofosforilasyonu yoluyla aktive eder. Bu aktivasyonu takiben, Shc ve insülin reseptör substratları (IRS) gibi sinyal iletim proteinlerinin fosforilasyonu gerçekleşir(36).



Şekil 6. Basitleştirilmiş insülin sinyal iletim kaskadları ([Cheatham & Kahn 1995](#))
İnsülinin tirozin kinaz reseptörüne bağlanması (yani, proksimal insülin sinyalizasyonu), reseptör beta alt biriminin dimerizasyonunu ve otofosforilasyonunu indükleyerek, mitojenik MAPK/ERK kaskadını ve/veya metabolik PI3K/Akt kaskadını başlatan adaptör proteinler için yerleştirme yerleri oluşturur(36).

Polikistik over sendromu hastalarında, insülin sinyal iletim yoluna ait çeşitli moleküler bozukluklar tanımlanmıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) ve aday gen yaklaşımları, insülin reseptörü (INSR) genine ait bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP) PKOS ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Ancak bu bulgular tüm çalışmalarda tutarlılık göstermemiştir ve söz konusu genetik varyantların biyolojik işlevleri hâlâ net olarak belirlenememiştir(36).

2. 1. 6. 4. Steroidogenez Bozuklukları

PKOS'ta artmış androjen üretimi söz konusudur. LH'nın da uyarısı ile androjen sentezi artmaktadır (Testosteron, androstenedion vb androjenler). Steroidogenik enzimlerden 17-hidroksilaz ve 17,20-liyaz gibi enzimlerin aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir. Adrenal bezlerden salgılanan DHEA-S düzeyleri yüksek bulunabilir.

Hiperinsülinemi ve insülin direnci SHBG sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest testosteronun seviyesini artırabilir.

2. 1. 6. 5. Oksidatif stres ve İnflamasyon

PKOS, düşük derecede kronik inflamasyonla giden kompleks bir endokrin bozukluktur. Kronik inflamasyon durumu hastalarda anovulatuvar sikluslar, oosit kalitesinde azalma ve infertilite ile ilişkilidir.

İnflamatuvar yanıtın artışı, insülin direncinin bilinen bir aracı molekülü olan tümör nekroz faktör- α (TNF- α) düzeylerindeki yükselme ile kısmen ilişkilidir. Nitekim, oksidatif stres ve insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülineminin; PKOS'de gözlenen hiperandrojenizm ile birlikte mitokondriyal işlev bozukluğu ve ovulatuvar yetersizlik süreçlerini güçlendirdiği öne sürülmektedir. Polikistik over sendromunda gözlenen mitokondriyal mutasyonların, oksidatif fosforilasyon sürecinde bozulmaya neden olarak adenosin trifosfat (ATP) sentezinin azalmasına ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminde artışa yol açabileceği bildirilmiştir. Bu mitokondriyal disfonksiyon, insülin sinyal iletim yollarını olumsuz etkileyerek glukoz metabolizmasında aksamalara neden olur ve böylece PKOS'un karakteristik metabolik ve hormonal bozukluklarının gelişimine katkı sağlar(37).

Düşük dereceli kronik inflamatuvar bir hastalık olarak değerlendirilen PKOS'ta. güncel araştırmalar, hastalarda tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α), C-reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), interlökin-8 (IL-8) ve interlökin-18 (IL-18) gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin serum düzeylerinde anlamlı artışlar olduğunu ortaya koymuştur. PKOS'ta artmış vücut kitle indeksi (BMI), beyaz kan hücresi (WBC) sayısı ve serum androjen düzeyleri ile ilişkilidir. Bu bulgular, inflamatuvar yanıtın, yükselmiş androjen seviyeleri aracılığıyla modüle edilebileceğini düşündürmektedir(38).

Mitokondriler, OXPHOS (oksidatif fosforilasyon) yoluyla enerji üretiminden sorumlu organellerdir. Mitokondrinin temel hücrel görevlerinden herhangi birinde meydana gelen bozulma oksidatif fosforilasyon (OXPHOS) yoluyla ATP üretimi, reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimi ve dengelenmesi, kalsiyum (Ca^{2+}) homeostazı,

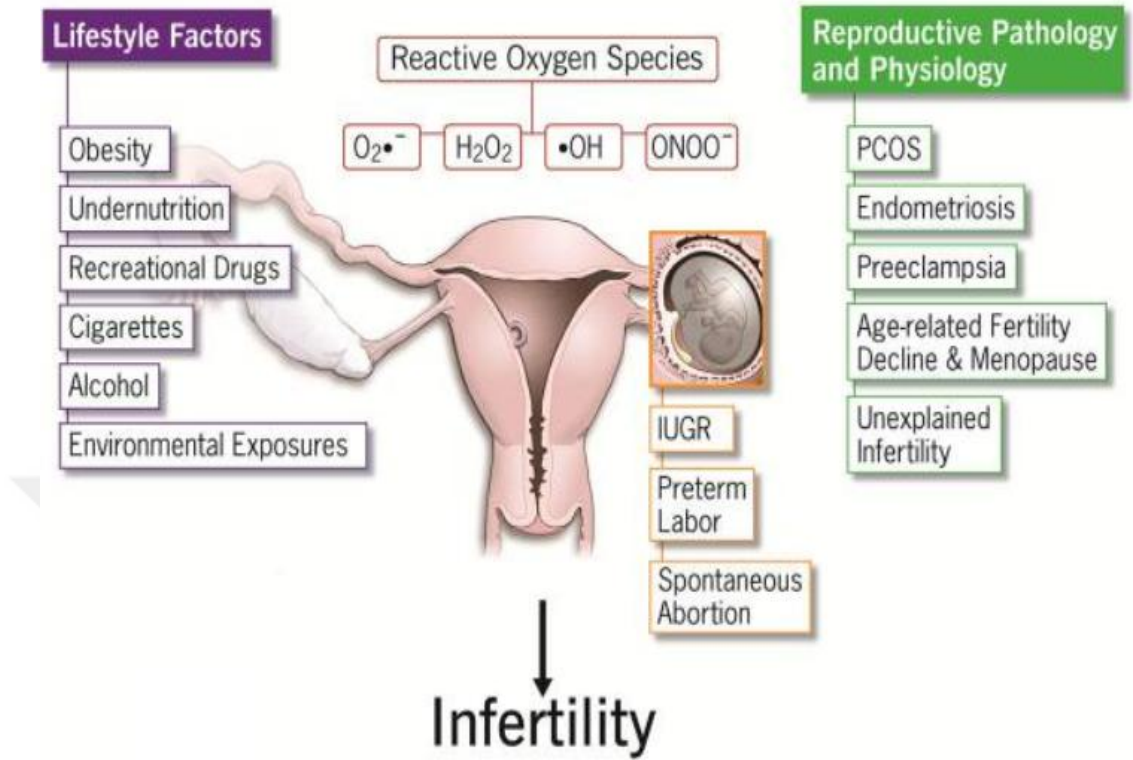
hücre döngüsü ve hücre sel sinyal iletimi çeşitli hastalıkların patogene zine katkıda bulunabilir.

Reaktif oksijen türleri (ROS), hem mitokondriyal hem de nükleer DNA'nın yanı sıra lipitler ve proteinler üzerinde oksidatif hasara yol açabilen zararlı metabolik yan ürünlerdir. Bu hasar, hücre sel işlev bozukluklarına neden olarak çeşitli gelişimsel anomaliler ve hastalık süreçlerinin ortaya çıkmasına katkıda bulunabilir. (38) Reaktif oksijen türlerinin (ROS) başlıca üç formu süperoksit ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikali ($\bullet OH$)'dir. Süperoksit radikali genellikle mitokondriyal elektron taşıma zincirinden elektron kaçı şı sonucu oluşur. Ardından süperoksidin parçalanması ile hidrojen peroksit meydana gelir. Hidroksil radikali ise yüksek reaktivitesiyle bilinir; DNA üzerindeki purin ve pirimidin bazlarını oksidatif olarak de ğiştirerek zincir kırıklarına ve ciddi genetik hasara neden olabilir(39).

Oksidatif stres (OS), artan reaktif oksijen türleri (ROS) ve/veya reaktif nitrojen türleri (RNS) seviyeleri hastalarda endometrio zis, polikistik over sendromunda infertilite ve açıklanamayan infertilite dahil olmak üzere bir dizi üreme hastalığına yol açabilir. Ayrıca, kendiliğinden düşük, tekrarlayan gebelik kaybı , preeklampsi ve intrauterin büyüme kısıtlaması (IUGR) gibi gebelik sırasında komplikasyonlara da neden olabilir(39).

Oksidatif dengenin bozulması, temel transkripsiyon faktörlerini etkileyerek gen ekspresyonunu modifiye edebilir ve böylece erken embriyonik gelişim üzerinde belirleyici rol oynayabilir. Reaktif oksijen türlerinin (ROS) düzeyleri, oositlerin fertilizasyonu ve implantasyonu süreçlerinde kritik öneme sahiptir.

Oxidative Stress



Şekil 7. Oksidatif stresin oluşumuna katkıda bulunan faktörler ve bunların kadın üreme sistemine etkileri(40)

Oksidatif stresin (OS), endometriozis, tubal faktörlere bağlı infertilite ve etiyolojisi açıklanamayan infertilite gibi üreme sistemi bozukluklarının patogeneğinde etkili bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.

Oksidatif stres ve inflamatuvar süreçlerin, insülin reseptör sonrası sinyal iletim yollarını olumsuz etkileyerek insülin direncinin gelişimine katkı sağladığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, bu patofizyolojik mekanizmalar, PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi gelişimini de tetikleyebilir(41).

2. 1. 6. 6. Genetik

Aile bireylerinde PKOS öyküsünün bulunması, sendromun gelişimi açısından önemli bir genetik yatkınlık göstergesi olarak kabul edilmektedir.

PKOS'lu bireylerin akrabaları üzerinde yürütülen sistematik incelemeler, sendromun özellikle üreme fonksiyonlarına ilişkin özelliklerinin aile içinde

kümelendiğini ve kalıtsal bir eğilimin olabileceğini ortaya koymuştur. Polikistik Over Sendromu'nda gözlenen fenotipik farklılıklar, popülasyon düzeyinde genetik yapı, çevresel etkileşimler ve rastlantısal biyolojik süreçlerin etkileşimiyle ortaya çıkan birleşik varyasyonun bir sonucudur(42).

Epigenetik mekanizmalar, DNA dizisini değiştirmeksizin gen ekspresyonunun düzenlenmesine aracılık eder. Bu mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon proteinlerinin asetilasyon, metilasyon ve fosforilasyon gibi post-translasyonel modifikasyonları ile kodlamayan RNA'ların (ncRNA) düzey ve işlevlerindeki değişiklikler yer alır. PKOS'lu kadınlarda tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi eşlik edebilecek hastalık durumlarında, DNA metilasyon paternlerinde anlamlı değişiklikler tespit edilmiştir(43).

PKOS'un etiyopatogenezinde hem genetik yatkınlık hem de çevresel etkenler rol oynamaktadır. Sağlıksız yaşam tarzı, dengesiz beslenme ve enfeksiyöz ajanlara maruz kalma, sendromun gelişme riskini artıran çevresel tetikleyiciler arasında yer alır.

PCOS etiyolojisinde yaklaşık 241 genetik varyantın yer aldığı gösterilmektedir. Tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler) gibi genetik değişiklikler, ilgili genlerin transkripsiyonel aktivitesinde bozulmalara yol açarak sendromun gelişimini tetikleyebilir. Özellikle androjen reseptörü, luteinize edici hormon (LH) reseptörü, folikül stimüle edici hormon (FSH) reseptörü ve leptin reseptörü gibi hormonal regülasyonda görevli genler bu süreçte öne çıkmaktadır. Bu genetik bozukluklar, biyokimyasal sinyal yollarında aksamalar yaratarak ovaryan disfonksiyona neden olabilir. Ayrıca StAR, FSHR, FTO, VDR, INSR, IRS ve GnRHR gibi genlerdeki polimorfizmler, PKOS'un patogenezinde etkili olan önemli moleküler değişiklikler arasında tanımlanmıştır(44).

İnsülin reseptör ve substratları, P450 yan zincir cleavage (CYP11), P450c17 enzimleri ve SHBG ve FSH reseptörleri, DENND1A ve THADA genlerinin etkili olduğu gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar, PKOS'lu kadınların annelerinde %3 ila %35 oranında, kız kardeşlerinde ise yaklaşık %25 oranında PKOS tanısının bulunduğunu ortaya koyarak, sendromun ailesel geçiş gösterdiğini desteklemektedir(45).

2. 1. 6. 7. Çevresel etkenler

İntrauterin ortam; Konjenital virilizasyon ve intrauterin dönemdeki yetersiz beslenme, ilerleyen yaşamda polikistik over sendromu gelişimi açısından potansiyel risk faktörleri olarak değerlendirilmektedir. Çeşitli araştırmalar, intrauterin dönemde yetersiz beslenmeye maruz kalmanın, ilerleyen yaşamda polikistik over sendromu gelişimiyle ilişkili olabileceğini göstermektedir ve bu durumun yetişkinlikte metabolik sendrom ve ilgili kardiyovasküler hastalık için bir risk oluşturduğunu kanıtlamaktadır(45).

Metabolik bozukluklar ile bağırsak mikrobiyomu arasındaki güçlü ilişkiye dair çok sayıda kanıt, mikrobiyal kompozisyondaki değişimlerin PCOS patogenezinde önemli bir rol oynayabileceği hipotezini desteklemiştir. 2012 yılında ortaya atılan bağırsak mikrobiyota disbiyozu (DOGMA) hipotezi, bağırsak florasındaki dengesizliğin bağırsak bariyerinin geçirgenliğini artırarak lipopolisakkaritlerin (LPS) sistemik dolaşıma sızmasına yol açabileceğini öne sürmüştür. Bu süreç, bağışıklık sisteminin uyarılması ve inflamatuvar yanıt aracılığıyla insülin direncinin gelişmesine katkıda bulunur(46).

PKOS insidansının, hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde, yaşam tarzına bağlı diyet kalitesindeki değişiklikler, azalan fiziksel aktivite düzeyleri, yaygın çevresel endokrin bozucu kimyasallara (EDC) maruziyet, ışık çevresindeki değişiklikler, uyku bozuklukları, artan psikososyal stres ve diğer çevresel etmenlerin etkisiyle artış gösterdiği düşünülmektedir(47).

Diyet ve çevresel etmenlerin, PKOS'lu kadınlarda duyarlı gen varyantlarının gelişimsel programlanması üzerinde etkili olduğu öne sürülmektedir. Ayrıca, yaşam tarzına bağlı olarak gastrointestinal mikrobiyomda meydana gelen değişikliklerin, PKOS patogenezinde önemli bir rol oynadığı kabul edilmektedir(47).

2. 1. 7. PKOS Komplikasyonları

2. 1. 7. 1. İnfertilite

PKOS'ta görülen ovulasyon disfonksiyonu ve anovulatuvar/oligoovulatuvar siklusların sonucunda infertilite beklenen bir durumdur. PKOS'lu hastaların overlerindeki morfoloji bozukluğu, düşük oosit kalitesi, oosit olgunlaşma sürecinin bozukluğu, anormal gonadotropin salgısı (yüksek LH seviyesi) ve obezitenin de etkisi ile infertilite ortaya çıkmaktadır.

PKOS'un oluşturduğu komplikasyonların da infertiliteye katkı sağladığı bilinmektedir. Özellikle obezitenin düşük doğurganlık oranları, erken gebelik kayıpları, doğum sırasında kötü prognozla ilişkisi vardır. Yüksek VKİ'nin oositin ve embriyonun parakrin, endokrin ve biyokimyasal ortamlarında değişikliklere neden olduğu; bunun da üremeyi olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir.

PKOS'lu kadınlarda mevcut olan yüksek AMH seviyeleri folikülogenezin duraksaması ve ovule olacak dominant bir folikülün oluşmaması ile sonuçlanır(48).

PKOS'da infertiliteye neden olduğu düşünülen bir diğer mekanizma; folikül sıvılarında bulunan eksozomlardaki miRNA'lardan bazılarının(miR-424-5p) CDCA4 aracılı Rb/E2F1 sinyal yolağını inhibe ederek overin granüloza hücrelerinde büyümeyi duraksattığıdır(49).

Hastalardaki kalıcı kronik inflamatuvar sürecin ve oksidatif stresin overdeki yansıması olarak görülen granüloza hücrelerindeki endoplazmik retikulum stresinin piroptozise neden olduğu ve bunun sonucunda disfolikülogenez ve mitokondriyal disfonksiyonun meydana geldiği görülmüştür. Neticesinde hastalarda folikülogenezde aksama, ovulasyonun bozulması, dölleme ve implantasyonda zorluk oluşmaktadır(50). Granüloza hücrelerindeki kusurlu otofaji ve artmış apoptoz anovülasyon ve folikül atrezisinden sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

2. 1. 7. 2. Dislipidemi

PKOS hastalarında lipid metabolizmasındaki kronik bozukluk artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.

İnsülin direnci ve hiperinsülineminin artmış trigliserid ve azalmış HDL ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bazı hastalarda LDL artışı da görülmektedir ancak bunlar hiperandrojenizm, insülin direnci, genetik ve çevresel faktörlere (sedanter yaşam, düzensiz beslenme alışkanlığı) da bağlıdır. Obezitenin mevcut dislipidemiye şiddetlendirdiği aşıkardır.

Yapılan araştırmalarda diyabeti ve hipertansiyonu olmayan PKOS'lu kadınlarda, erken yaşlarda da trigliserit düzeylerinin iki kat fazla, HDL kolesterol düzeylerinin yaklaşık %60 daha düşük seviyede ve HDL dışı kolesterol düzeylerinin PKOS'lu kadınlarda normal kadınlara kıyasla iki kat daha yüksek olduğunu bulunmuş(51). Tüm bu bozuk lipid profili hastalarda ileride oluşacak diğer komplikasyonları; aterosklerotik değişiklikler ve sonucu olarak vasküler hastalıkları beraberinde getirecektir.

2. 1. 7. 3. Kardiyovasküler Hastalıklar (Koroner kalp hastalığı)

Kan basıncı ile ilgili yapılan 200 reproduktif dönemdeki PKOS hastalarının alındığı bir çalışmada Meun ve arkadaşları PKOS'lu kadınların (yaş ve VKİ den bağımsız olarak) hipertansiyonunun daha yaygın olduğunu tespit etmiştir. Bunun sonucunda da aort seviyesinde olmasa bile brakial arterlerde ateroskleroz saptamıştır(52). Bu durum PKOS'un hastalardaki mevcut fenotipi, eşlik eden dislipidemi ve Tip2 DM, kötü diyet alışkanlıklarının derecesi, genel olarak sağlıksız yaşam tarzının da mevcudiyeti ile ateroskleroz seviyesinin çok daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik inflamasyon ve oksidatif stres nedenli bulunan inflamatuvar sitokinler ve reaktif oksijen ürünleri damar endotelinde bozukluğa neden olarak da ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlamaktadır.

2. 1. 7. 4. Uyku Apnesi

Obstrüktif uyku apnesi, aralıklı hipoksi, sıkça uykudan uyanma ve neticesinde uyku kalitesinde düşüklüğe yol açan tekrarlayan tam (apne) veya kısmi (hipopne) üst solunum yolu tıkanıklığıdır.

PKOS'lu hastalarda yaklaşık %40 olarak görülen uyku apnesi PKOS'u olmayan obez hastalarla kıyaslandığında daha sık olarak bulunmuştur(53).

PKOS kadınlarda diğerk uyku bozuklukları da görölmektedir; uykuyu başlatmada ve sürdürmekte zorluk, insomnia gibi.

2. 1. 7. 5. Psikososyal Sorunlar

PKOS'un temel klinik semptoplarından özellikle hirsutizm, akne ve obezitenin hastanın kendi bedenini olumsuz görmesine, beden algısında bozulmaya ,anksiyete ve özgüven eksikliğine yol açmaktadır(54).

Hastalarda sıkça karşılaşılan infertilite durumunun da toplumdan topluma değışmekle beraber beklenti, anksiyete, cinsel işlev bozukluğu, yeme bozukluğu, sosyal fobi ve depresyona yol açtığı düşünölmektedir.

Brucotao ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada , PKOS'lu kadınlarda obsesif-kompulsif bozukluk ve somatizasyon bozukluğunun arttığını göstermiş; bu bulgular, PKOS'un psikiyatrik komorbiditelere neden olduğuna değinmektedir(55).

2. 1. 7. 6. Endometriyal Malignite

PKOS'lu hastalarda endometriumun sürekli karşılanmamış östrojene maruz kalması sonucunda endometrial patolojilerin görölme sıklığı artmaktadır.

Hücrese düzeyde neoplastik hastalık görölmesi PKOS hastalarında kronik inflamasyon, oksidatif stres, sistemde bulunan ROS ürünleri, tekrar eden anovulatuvar sikluslar ve karşılanmamış östrojen nedeniyle çeşitli organ ve dokulardaki malignitelerle ilişkilendirilebilir(56). PKOS'lu hastalarda endometrial kanser görölme olasılığı üç kat daha fazladır. Ancak meme ve over malignitelerinin PKOS'ta sıklığı hakkında yapılan çalışmalar hala birbiriyle çelişmekte ve tutarsızlığını korumaktadır.

2. 1. 7. 7. İnsölin direnci ve Obezite

İnsölin vöcutta reseptörleri ve çeşitli sinyal yolakları ile etki etmektedir. İnsölinin etkisini gösterdiği sinyal yolakları; metabolik etkilerinden sorumlu olan fosfotidil-inositol 3 kinaz (PI-3K) ve proliferatif etkisini gösterdiği mitojen-aktivite protein kinaz (MAPK)dır.

İnsölin reseptörüne bağlandığında reseptörde yapısal değışiklik yaparak reseptör ve protein substratlarının tirozin fosforilasyonu ile PI-3K ve Akt aktive

edilmiş olur. Akt; glikoz metabolizmasında regülasyondan sorumlu yollarda rol alan önemli bir efektör moleküldür.

PKOS'lu obez kadınların ve daha az sıklıkla da PKOS zayıf kadınların ortak özelliği olarak insülin direnci ve hiperinsülinemi karşımıza çıkar. PKOS hastalarının pankreasında PI3K/AKT/mTOR ifadesinde azalmanın olması dokularda bozulmuş insülin duyarlılığına, pankreas β hücresi işlevinde azalmaya ve sonuç olarak insülin direncine yol açar(57).

mTOR, PI3K/AKT/mTOR sinyal yollarında hücrel proliferasyon, otofaji ve apoptoz olaylarını regüle eden bir serin/treonin tipi protein kinazdır. PKOS hastalarının granüloza hücrelerinde büyük oranda otofaji varlığı tespit edilmiştir. PI3K/AKT/MTOR sinyal yolağının inhibisyonu ile otofajinin aktive olduğu, sonrasında apoptoz ve granüloza hücrelerinde dejenerasyonun(foliküler atrezi)oluştugu izlenmiştir(57).

Obezite klinik, psikososyal ve ekonomik sonuçlar doğuran kompleks ve küresel bir metabolik durumdur. Obezite PKOS'ta bozulmuş hipotalamus-hipofiz-over aksı ve karaciğerden SHBG'lerin azalmış sentezi ile giden bir klinik tablo oluşturur. Serbest testosteron seviyelerinin artmasına neden olarak kliniği daha da kötüleştirir ve hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ile yönetilen bir sistem oluşturur.

2. 1. 7. 8. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Obezite; bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci, lipid profili bozuklukları ve hipertansiyon ile giden bir metabolik sendrom oluşturur. Bu durumun bir parçası olarak karşımıza Tip2 DM çıkar. PKOS'lu hastalarda Tip2 DM varlığı ailesel geçiş ve genetik predispozisyon ile oluşmakta ve obezitenin varlığı durumu kötüleştirmektedir.

2. 1. 7. 9. Gebelik Komplikasyonları

PKOS hastalarının hastane başvurularının çoğunu infertilite şikayeti oluştursa da spontan veya tıbbi destek ile gebelik meydana gelen hastalar çeşitli komplikasyonlar ile tekrar karşımıza çıkabilir. Hastaların gebelikte komplikasyon risklerini azaltmak için gebelik öncesi ideal metabolik duruma ulaşmaları veya yaklaşımları istenmektedir. Bunlar başlıca; ideal VKİ ne ulaşılması, kan şekeri regülasyonunun sağlanmasıdır.

PKOS'ta sıklıkla karşımıza çıkan gestasyonel komplikasyonlar; abortus, gestasyonel diyabet, preeklampsidir. Bu komplikasyonlar sonucunda makrozomi, sezaryan doğum oranında artış ve preterm eylem riski oluşmaktadır. Hastalara gebelikten önce yapılmadıysa erken gebelik döneminde ve 24-28. gebelik haftaları arasında oral glikoz tolerans testi yapılması, gebelikte minimum kilo alımı, kan basıncının aralıklı kontrolleri önerilir(58).

PKOS hastalarında mevcut infertilite nedenli tedavi alınması sırasında veya sonrasında OHSS, dış gebelik, molar gebelik ve tekrarlayan düşükler gibi komplikasyonlar da karşımıza çıkar.

2. 1. 8. PKOS'ta Ayırıcı Tanı

PKOS tanısı almadan önce hastalar benzer semptom ve şikayetleri içeren hastalıklar açısından da klinik olarak ayrıntılı değerlendirilmelidir.

Tiroit Bozuklukları:

Tiroit bozuklukları kadınlarda sık görülen bir endokrin bozukluktur. Altın standart TSH ölçümüdür. Tüm anovulatuvar kadınlar tiroit bozukluklarını dışlamak için değerlendirilmelidirler. PKOS'un bazı klinik özellikleri tiroit bozukluklarına benzerlik gösterir.

Tiroit bezi bozuklukları genel olarak iki ana başlıkta incelenir; hipotiroidizm ve hipertiroidizm. Primer hipotiroidizm tiroit bezinin yetmezliği olup serumda serbest tiroksin (sT4) hormonunun düşüklüğü ve TSH yüksekliği ile karakterizedir. Hipotiroidizimin bir çok farklı nedeni bulunmaktadır; radyoaktif iyot tedavisi alınması veya total/subtotal tiroidektomi yapılması, otoimmün lenfositik tiroidit (Hashimoto tiroiditi) ve diğer tiroiditler, kullanılan ilaçlar(lityum,amiadoron, karbimazol, propiltiourasil vb.),iyot eksikliğinin bulunması,bazı sistemik depo hastalıkları, konjenital olarak tiroit bezi agenezisi/ektopisi hali örnek verilebilir(59). Hipotiroidizmde hastalarda soğuğa intolerans, depresyon hali, uyku kalitesinde bozulma, kilo artışı, cilt kuruluğu, kabızlık, saç kırılması, sinüs bradikardisi gibi semptomlar karşımıza çıkar.

Hipertiroidizm ise tiroit bezinin gerekenden fazla fonksiyon göstermesi ve serumda ST4 yüksekliği bulunup TSH baskılı olma durumudur. Klinik olarak

hastalarda istemsiz kilo kaybı, atriyal fibrilasyon veya konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyak durumlar,tremor,uyku kalitesinde bozulma,sinirlilik,sıcaklığa intolerans,çarpıntı gibi durumlar görülür(60).

Tiroit hastalıklarının tanısında öncelikle serumda sT3, sT4, TSH hormon düzeylerine bakmak,tiroit bezini değerlendirmek üzere ultrason,sintigrafi kullanılmaktadır.

Hiperprolaktinemi:

Hiperprolaktinemi etiyolojisi çok çeşitli olabilen bir durum olup prolaktin hormon düzeyinin yüksek seyretmesi ilekarşıma çıkan endokrin bir bozukluktur. Hiperprolaktinemi (HPRL), menstruasyon düzensizliği, galaktore, hipogonadizm ve infertiliteye neden olan bir klinik durumdur. Bazı benzer semptomlar içermesi nedeniyle PKOS'tan ayrımı yapılması gerekmektedir.

Hiperprolaktineminin başlıca belirti ve semptomları; infertilite, oligo veya amenore, galaktore, sıcak basması, kemik kütleinde azalma, libido azalması, dispareni/vajinal kuruluktur.

Hiperprolaktineminin bir çok sebebi bulunmaktadır; gebelik, hipofiz-hipotalamus aksının bozukluğu, prolaktinoma en sık karşıma çıkan nedenlerdir. Prolaktinoma nedenli tümör bası belirtileri (baş ağrısı, görme alanının daralması, hipopituitarizm) görülebilir. Serum prolaktin düzeyinin yüksekliği ve etyolojiye göre gereklilik halinde hipofiz MR'ı ile görüntüleme tanı koymada kullanılan yöntemlerdir. Çoğu hastada tanıyı koymak için tek bir PRL ölçümü yeterlidir ve bu değer kadınlarda genellikle 25 ng/mL'den düşüktür(61).

Cushing Sendromu:

Ayırıcı tanıda yer alan önemli bir diğer hastalık ise Cushing sendromudur. Cushing Sendromu farklı etiyolojilerle karşıma çıkabilen genel olarak aşırı glukokortikoidlere maruz kalma nedenli oluşan endokrin bir bozukluktur.

Cushing Sendromu ACTH bağımlı(hipofizden ve ektopik ACTH salgılayan tümörler) veya ACTH bağımsız(eksojen glukokortikoid alımı veya adrenal tümörler) olmak üzere ikiye ayrılır. Sendrom PKOS ile birçok benzer özellik gösterir. Başlıca

belirti ve semptomlar; santral obezite, bozulmuş glikoz toleransı , ciltte ekimoz, hipertansiyon, hirsutizm, akne, amenore, cinsel işlev bozukluğu, aydede yüz, mor strialar, yorgunluk, proksimal kas güçsüzlüğü, ciltte atrofi ,enfeksiyonlara yatkınlık ve kemik kütlesinde azalmadır(62).

Cushing Sendromunda; öncelikle 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeylerinin yüksekliği, gece yarısı tükürükte kortizol düzeylerinde artış ve düşük doz deksametazon süpresyon testinde kortizol baskılanmasının yetersiz olması gibi tanı koydurucu biyokimyasal sonuçlar karşımıza çıkabilir. Etiyolojide şüphelenilen muhtemel adrenal bez veya hipofiz bezi tümörleri için görüntüleme yöntemlerine başvurulabilir(63).

Androjen Salgılayan Tümörler:

Adrenal bez veya over kaynaklı yüksek miktarda androjen salgılayan tümörler de ayırıcı tanıda yer almaktadır. Serum total testosteron seviyesinin >150 ng/dl olması androjen üreten tümörleri akla getirmektedir. Ancak değerin normal aralıkta olması durumunda dahi anamnez ve fizik muayene bulguları ile şüphe varsa ileri değerlendirme önerilir. Transvajinal usg ile solid over tümörü tespiti durumunda MR ve BT ile ileri görüntüleme planlanabilir.

Adrenal tümörlerin tespiti için bilgisayarlı tomografi veya manyetik rezonans görüntüleme sıkça kullanılan yöntemler arasındadır. Tümör tespiti durumunda cerrahi ve gerekli adjuvan tedavi ilgili branş tarafından planlanabilmektedir(64).

Konjenital Adrenal Hiperplazi:

PKOS ayırıcı tanısında bulunan bir diğer hastalık ise klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi(NCAH)dir. Bu durum aşırı androjen üretimi ile sonuçlanan adrenal steroidogenik bir enzim eksikliğidir. Otozomal resesif kalıtılmakta olup kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) yükselmeleri görülen bir durumdur. Yükselmiş CRH ve ACTH'nin etkisi ile adrenal steroidogenez fazlaca uyarılır ve sonucunda enzimatik eksikliği sebebiyle steroid birikimi meydana gelir. Bu durum kortizol ve aldosteron sentezinde azalma olurken, prekürsörlerin (özellikle 17-hidroksiprogesteron) birikmesine yol açar. En sık 21 hidroksilaz eksikliği olmak üzere; 11 beta hidroksilaz ve 3 beta hidroksisteroid dehidrogenaz enzim

defektleri görülmektedir. ACTH yükselmesi adrenal bez büyümesine(hiperplazi) neden olmaktadır.

Hastalık kız çocuklarında virilizasyon, puberte prekoks, hiperandrojenizm, hirsutizm, düzensiz menstrüasyon ile semptom verir. Tanıda 17-hidroksiprogesteron (17OHP) yükselmeleri yönlendiricidir; >200 ng/dL (6 nmol/L) değerler tanıyı düşündürür(65).

Klasik formda yenidoğanda ambiguous genitale, çocukluk döneminde virilizasyon, puberte prekoks görülebilir.

Tuz kaybettiren formda ise henüz yenidoğan döneminde kusma, dehidratasyon, hiponatremi ve hiperkalemi gibi ciddi semptomlar ortaya çıkabilir.

Non-klasik formda adölesan dönemde ya da erişkin yaşta hafif virilizasyon belirtileri ile ortaya çıkabilir.

2. 1. 9. PKOS Tedavi

PKOS'un tedavisi ve yönetimi mutlaka hastaya göre kişiselleştirilmiş olmalıdır. Asıl hedef hastalığın şiddetlenmesini ve komplikasyonların oluşmasını önleyici yaklaşımlar, doğru zamanda fertilité isteğine göre yapılan tedavi ve girişimler, hastalarda sendromun belirti ve semptomların yükünün azaltılması ve en önemlisi uzun vadeli olarak yaşam tarzı üzerinde kalıcı ve iyi yönde değişiklikler yaparak ömür boyu hastalığın sağlık risklerini minimuma indirebilmektir.

PKOS hastalığının tedavisinde hedefleri şu şekilde özetleyebiliriz;

1. Hiperandrojenizm ve buna bağlı oluşan klinik belirtilerin (hirsutizm, akne) şiddetini azaltmak
2. Hiperinsülinemi ve insülin direncine bağlı oluşabilecek komplikasyonları (Obezite, Tip2 DM) önlemek
3. Mevcut obezite ile mücadele, metabolik sendrom ve komplikasyonların (Hipertansiyon,KAH) önlenmesi
4. Hasta isteğine bağlı olarak fertilitenin sağlanması (Ovulasyon indüksiyonu, IUI, IVF tedavileri)

5. Doğum kontrolü

6. Endometrium malignitesi başta olmak üzere malignitelerin önlenmesi

7. Uzun vadede yaşam tarzı değişikliğinin sağlanması ve sürdürülmesi

2. 1. 9. 1. Fertilité İstemeyen Kadınlarda Tedavi Yöntemleri

1-Yaşam Tarzı Değişiklikleri:

Hastalarda temelde en önemli ve en zor tedaviyi yaşam tarzı değişiklikleri oluşturmaktadır. Hastaların alışkanlık haline gelmiş düzensiz ve dengesiz beslenmesi, sedanter yaşamı ile mücadele sanılandan çok daha zordur. Bunun sebebi sağlık ve dengeli beslenmeyi yaşama oturtma ve egzersizi hayatın bir parçası haline getirme uzun vadeli olması gerektiği için zorluk yaratır. Yaşam tarzı değişikliği yapılabildiği takdirde hiperinsülinemi, Tip2 DM ve diğer metabolik sendromlarla ve obeziteyle kendiliğinden bir mücadele olmuş olur.

En etkili müdahale yaklaşımları arasında sürdürülebilir diyet modifikasyonları, fiziksel aktivite düzeyinin artırılması ve davranışsal uyumu destekleyen stratejiler yer almaktadır. Bu yaşam tarzı düzenlemeleri ovulasyonun sağlanmasında, düzenli menstruel siklusların görülmesinde ve fertilitenin artırılmasında etkili olmaktadır(66).

Yaşam tarzı değişikliği yapmaya çalışan hastalarda tedavinin kalıcılığını sağlamak üzere mutlaka tedaviye davranışsal terapi ve psikososyal destek eklenmelidir(67).

Yapılan çalışmalar, B12 vitamini, inositoller, folat, D, E ve K vitaminleri gibi mikronutrientlerin; biyoflavonoidler ve α -lipoik asit gibi vitamin benzeri bileşiklerin; kalsiyum, çinko, selenyum ve krom pikolinat gibi minerallerin; melatonin, omega-3 yağ asitleri, probiyotikler ve tarçın gibi çeşitli biyoaktif maddelerin, PKOS tedavisinde potansiyel yararlar sağlayabileceğini ortaya koymaktadır. Buna ek olarak, akupunktur ve yoga gibi tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulamaları da semptomların hafifletilmesine katkıda bulunabilir. Ancak tüm bu alternatif tedavi yöntemleri hakkında literatürde tartışmalar devam etmektedir(68).

2- Farmakolojik Tedaviler:

Oral Kontraseptifler (OKS): En yaygın tedavilerden olan KOK veya oral dışı yol ile uygulanan östrojen progesteron kombinasyonu (implant, iğne, yama, vajinal halka vb.) yöntemler düzenli menstrüasyon sağlayarak endometriumun büyümesini azaltmak ve anormal kanamayı önlemeyi amaçlar.

Günümüzde kullanılan kombine oral kontraseptiflerin (KOK) çoğu, estradiolün kimyasal olarak modifiye edilmiş sentetik türevlerini içermektedir; bazı formülasyonlarda ise, estradiolün biyolojik olarak aktif doğal bir öncülü olan estradiol valerat (E2V) içeriği bulunmaktadır. PKOS tedavisine başlanmadan önce hastalar mutlaka kardiyometabolik riskler açısından değerlendirilmelidir. Kullanılan KOK'ların endometriyal kanser riskini azaltmak gibi önemli bir yönü olması yanında içerdiği östrojen dozu ve progestin türü sebebiyle venöz tromboembolizm (VTE) (daha az olarak arteriyel tromboembolizm) riskini artırdığı tespit edilmiştir(69).

Metabolik riskleri en aza indirmek için düşük doz etinil estradiol (EE; $\leq 35 \mu\text{g}$) ve estradiol valerat (E2V) gibi daha fizyolojik formlar içeren KOK'lar tercih edilebilir. Androjenik ve metabolik yan etkileri nedeniyle genellikle birinci ve ikinci nesil progestinler tercih edilmez. Üçüncü ve dördüncü nesil progestinler daha az metabolik yan etkiye neden olur ve dördüncü nesil progestinler aynı zamanda anti-androjeniktir. Siproteron asetat tüm progestinler arasında en fazla anti-androjen aktiviteye sahiptir.

Yapılan çalışmalarla androjenik yan etkileri azaltmak amacıyla yeni progestinler üretilmiştir. Bunlar progesterondan türetilen; trimegeston, nestoron, nomegestrol, siproteron asetat ve klormadinon asetatdır.

En sık kullanılan sentetik östrojenlerden biri olan etinilestradiol (EE), karaciğerde lipoproteinler, anjiyotensinojen ve östrojen duyarlı koagülasyon faktörleri gibi çeşitli proteinlerin sentezini artırarak, kombine oral kontraseptiflere bağlı yan etkileri ortaya çıkarırlar(70).

Oral form tercih etmeyen hastalarda hormonal implantlar ve iğneler de kullanılabilir. Bunlar; etonogestrel implantı, medroksiprogesteron asetat enjeksiyonu gibi seçeneklerdir.

Hasta KOK kullanmak istemiyor veya kontraendikasyon oluşturacak bir durum mevcutsa siklik/sürekli progestinler de kullanılabilir. Ancak tek başına progestin hiperandrojenizmi tedavi etmez ve kontrasepsiyon sağlamaz. Hasta kontrasepsiyondan yararlanmak ister ancak KOK kullanmak istemezse kullanabileceği ilaçlar;minill gibi sadece progesteron içeren haplar, depo medroksiprogesteron asetat(DMPA),Levonorgesterel içeren intrauterin araçlardır.

KOK ve hormonal implantlar ve iğneler yan etkileri arasında bulantı, kilo alımı, meme hassasiyeti ve tromboembolik olaylar yer alabilir. Bu sebeple hastalarda tedavi seçimi aşamasında risk değerlendirmesi dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Anti-Androjenler:

Spironolakton: Spironolakton mineralokortikoid reseptörlerine bağlanarak aldosteron antagonisti olarak etki eder. Bu durumda, böbreğin distal tübüllerinde potasyum tutucu bir diüretik etki oluşturur.

Spironolakton, öncelikli olarak androjen reseptörlerine, daha düşük afinitelerle de östrojen ve progesteron reseptörlerine bağlanarak etki gösterir. Bu anti-androjenik etkisiyle polikistik over sendromu ile ilişkili akne ve hirsutizmin tedavisinde kullanılmaktadır(71). Yan etkileri arasında hiperkalemi, hipotansiyon, meme hassasiyeti ve menstrüel düzensizlikler bulunabilir. Kullanımı sırasında kontrasepsiyon önerilir.

Finasterid: Finasterid, testosteronun biyolojik olarak daha aktif bir formu olan dihidrotestosterona (DHT) dönüşümünü sağlayan 5-alfa-redüktaz enziminin kompetitif inhibitörü olarak görev yapar(72). Bu mekanizma ile alopesi ve hirsutizm tedavisinde kullanılır.

Statinler: Statinler etkilerini kolesterol sentezinde mevalonat yolu içindeki hız kısıtlayıcı aşamada yer alan HMG-CoA redüktazı inhibe ederek gösterir. PKOS'lu hastalarda kilo vermede yardımcı olduğu tespit edilmiştir. Statinler olarak pravastatin, simvastatin, fluvastatin, rosuvastatin, atorvastatin ve rosuvastatin gibi ilaçlar örnek verilebilir. Yapılan araştırmalarda Atorvastatinin PKOS'lu obez hastalarda oksidatif stres belirteci malondialdehiti (MDA) azalttığı bulunmuştur(73).

Statinlerin tedavide kullanımı lipid profilini düzeltme ve kilo vermeye yardımcı etkisi ile PKOS'un komplikasyonlarından kardiyovasküler hastalık ve Tip2 DM'den korumada umut veren bir yaklaşımdır.

Metformin: Metformin biguanid grubuna ait oral insülin duyarlaştırıcı ajandır ve insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus için birinci basamak tedaviyi oluşturur.

Polikistik over sendromunda metformin; serum lipid profilini, hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi iyileştirerek metabolik bozukluğu düzeltebilir. Ayrıca ovulasyonu uyararak menstrüasyonun düzene girmesini sağlayabilir ve fertilite oranlarını artırabilir. Metformin, insülin duyarlılığını artırıcı etkisi sayesinde hiperinsülinemi kırar ve bunun sonucunda vücutta androjen seviyelerini azaltabilir. Bu da PKOS'ta mevcut belirti ve semptomların azalmasını sağlar(74).

Bariatrik cerrahi: Polikistik over sendromu tedavisinde bariatrik cerrahi; sürdürülebilir kilo kaybı sağlama, menstrüasyonun düzelmesi ve endokrin/metabolik parametrelerde anlamlı iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. (75) Bariatrik cerrahi prosedürlerinin en yaygın biçimleri arasında Roux-en-Y gastrik bypass (RYGB), dikey sleeve gastrektomi (VSG) ve gastrik bantlama (BAND) yer almaktadır. Opere olmuş PKOS hastalarında yapılan çalışmalar bariatrik cerrahinin PKOS'lu kadınlarda visceral yağlanmayı ve toplam vücut ağırlığını belirgin şekilde azalttığını göstermiştir. Bu etkisiyle PKOS fenotipinin gelişimini durdurmada ve semptomların şiddetini azaltmada kullanılabilecek bir yöntem olarak kabul edilmiştir(76).

2. 1. 9. 2. Fertilite İsteyen Kadınlar için PKOS Tedavisi

Ovulasyon İndüksiyonu:

PCOS ile ilişkili anovulatuvar infertilitenin esas tedavileri; LH-insülin yüksekliği nedeni oluşan aşırı androjen sentezinin foliküler atreziye yol açmasını engellemek ve over içi steroid sentezinin dengesini korumayı sağlamak ve FSH tarafından yönlendirilen dominant bir folikülün gelişimini amaçlamaktadır(77).

Klomifen sitrat: Klomifen Sitrat (CC), seçici bir östrojen reseptör modülatörü (SERM) olarak görev yapar. PKOS'lu infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonunda ilk basamak tedavidir. CC uygun hastalarda adetle genellikle 5. gününde başlanarak 50 mg/gün dozda ve 5 gün boyunca oral yolla alınır(78).

Letrozole: CC'a yanıt alınamayan hastalarda bir aromataz inhibitörü olan letrozole ovulasyon indüksiyonu tedavisinde karşımıza çıkar(79).

Gonadotropinler: FSH ve LH'ın seçilen hastalara eksojen verilmesi doğrudan overleri uyarak ovulasyonu sağlar. Gonadotropin tedavisinin güvenliği ve etkinliği, seri transvajinal ultrasonografi kontrolleri ve serunda estradiol seviyelerinin dikkatli takibine bağlıdır. Kullanımında çoğul gebelik ve OHSS oluşum riski bulunur(80).

İntrauterin inseminasyon(IUI):Yıkılmış ve konsantre edilmiş semen örneğinin uterin kaviteye doğrudan verilmesi işlemi olup, spermatozoanın kadın genital traktusundaki bariyerleri aşmasını sağlayan yardımcı üreme yöntemidir. Tubal faktörü olmayan ve infertilite nedeni olarak servikal faktörler, anovülasyon, hafif erkek faktörü, açıklanamayan infertilite, immünolojik nedenler veya ejakülasyon bozukluğu saptanan seçilmiş olgularda; düşük maliyetli, minimal invaziv ve ilk basamak tedavi seçeneği olarak tercih edilmektedir(81).

In Vitro Fertilizasyon (IVF): Seçilen hastalarda uygun ovulasyon indüksiyonu yöntemi seçilerek gelişmiş dominant bir folikül elde edilir, sonrasında endometrium implantasyon ve gebelik için hazırlanır. Hastadan toplanan ovumlar laboratuvar ortamında fertilize edilerek oluşan embriyolar uterus içine transfer edilir(82).

Adjuvan Tedaviler:

Myoinositol: Myoinositol doğal bir insülin duyarlaştırıcısı olarak görev yapar. Günde 2g folik asit ile beraber kullanıldığında ovulasyon indüksiyonu sırasında daha düşük doz gonadotropine ihtiyaç olduğunu ve daha az sayıda olgunlaşmamış oosite meydana geldiği gösterilmiştir(83).

Vitamin D:Yapılan çalışmalarda D vitamini tedavisinin PKOS hastalarında serum AMH seviyelerini düşürdüğü tespit edilmiştir. Metformin ve kalsiyum desteği ile birlikte D vitamini tedavisi, PKOS hastalarının adet düzeni ve ovulasyonu üzerinde tedavi edici etkilere sahip olabileceğini düşündürdü(84).

Laparoskopik cerrahi:Seçili hastalarda batın içi değerlendirme amaçlı minimal invaziv bir cerrahi yöntem olarak laparoskopi kullanılabilmektedir(85).

Ovaryan Yüzey Koterizasyonu/Ovarian drilling:Laparoskopik veya transvajinal hidrolaparoskopik cerrahi yaklaşımla bilateral overlerde monopolar veya bipolar elektriksel akım kullanılarak perforasyon yapılmasıdır(86,87).

Yaşam Tarzı Değişiklikleri:Her PKOS hastasına önerildiği gibi infertilite isteği olan hastalarda da sürekliliği sağlanması hedeflenerek çeşitli yaşam tarzı değişikliklerine gidilir. Bu değişiklikler başlıca; düzenli fiziksel aktivite/egzersiz, obezite ile mücadele, gerekirse diyetisyen desteği alarak sağlıklı beslenme düzenleri oluşturmak , alkol ve tütün kullanımından kaçınmak, psikoterapi gibi destek yöntemlerdir(88).

2. 2. AÇIKLANAMAYAN İNFERTİLİTE

İnfertilite, bir yıllık korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen gebeliğin oluşmaması durumu olarak tanımlanır. Bu durum erkek ve kadın ayrı ayrı incelendiğinde bir çok nedenden kaynaklanabilir. Kadında genel olarak araştırılan ve kaynak gösterilen nedenler arasında ;yaş, ek hastalıklar ,geçirilmiş enfeksiyonlar, tubal faktörler (tubal hasar, oklüzyon, enfeksiyonlar-PID, ektopik gebelik) kullanılan ilaçlar, ovulasyon bozuklukları (PKOS ve diğer hormonal düzensizliğe neden olan endokrin bozukluklar), uterin faktörler (intrauterin adezyonlar, endometrit, konjenital uterin anomaliler, myom, endometrial polip vb.), servikal faktörler (mukus sorunları, enfeksiyonlar, CIN sebepli tedavi almış olmak), kullanılan ilaçlar ,geçirilmiş cerrahiler, sigara vb tütün kullanımı, obezite, çevresel faktörler yer alır(89).

Erkeklerde ise araştırılan ve şüphelenilen nedenler arasında ileri yaş, sperm kalitesi (aspermi, azospermi), geçirilmiş cerrahiler ve enfeksiyonlar (çocukluk dönemi enfeksiyonları vb.), sigara vb tütün kullanımı, obezite, çevresel zarar vericilere maruziyet yer alır. Tüm bu etkileyici ve sebep olucu faktörler tedavi için başvuran hastalarda öncelikle araştırılması gereken nedenlerin bir kısmını oluşturur(90).

Açıklanamayan infertilite ise sistematik ve ayrıntılı değerlendirme sonucu herhangi bir nedeni ortaya koyamadığımız hastalarda konulan bir dışlama tanısıdır. Toplumda görülme sıklığı %10-30'dur. Tanı için gerekli şartlar ise; hastalarda normal semen analizi mevcudiyeti, normal ovulatuvar fonksiyon, uterin kavitenin doğal olması ve en az bir tubanın açıklığının olmasıdır(91).

Açıklanamayan infertilite durumunda da seçilen hastalar değerlendirilerek tedavide ovulasyon indüksiyonu, IUI, IVF gibi yardımcı üreme teknikleri kullanılmaktadır(92).

2. 3. E2F1 TRANSKRİPSİYON FAKTÖRÜ

E2F1, hücre döngüsünün düzenlemesi, kontrolünde ve apoptoziste rol alan önemli bir transkripsiyon faktörüdür. 1986 yılında yapılan bir çalışmada adenovirüsün etki etmesi için gerekli olan E1A genine ek olarak hücre içinde etkili olan E2F proteinini tanımlandı. İlerleyen yıllarda retinoblastoma ile ilişkili protein Rb'nin E2F1 transkripsiyon faktörüne de bağlandığı keşfedildi. Diğer E2F proteinleri de keşfedildikten sonra E2F1, majör Rb bağlayıcı hücresel protein olarak kabul edildi(93).

Retinoblastoma geni (Rb) ilk olarak bir pediatrik kanserde mutasyona uğramış tümör supressör gen olarak karşımıza çıkmıştır. Günümüzde Rb geninin ürünü olan Rb proteininin hücresel çoğalma, apoptozis, hücre siklusunun düzenlenmesi, tümör baskılama ve farklılaşmada birçok rolü olduğu tespit edilmiştir. Rb proteinin bu etkilerini birçok hücresel proteinle etkileşime girerek gerçekleştirmektedir. Bu proteinler arasında da başlıca E2F transkripsiyon faktörleri yer alır(94).

E2F ailesindeki moleküller transkripsiyonel regülasyondaki işlevlerine bağlı olarak; aktivatör, baskılayıcı ve inhibitör olarak üçe ayrılmaktadır.

Aktive edici E2F grubu; E2F1, E2F2, E2F3'dür. Rb inaktive olduğunda hücre döngüsü genlerinin transkripsiyonunu indükleyerek hücrenin S fazına ilerlemesini teşvik ederler.

Baskılayıcı E2F protein grubunda E2F4 ve E2F5 yer alır. E2F hedef genlerinin transkripsiyonunu baskılamak için etkide bulunurlar.

İnhibe edici E2F protein grubu; E2F6, E2F7(7a/7b) ve E2F8, E2F hedef gen ekspresyonunu baskılamak üzere işlev görebilir.

E2F1, 437 amino asitten oluşan ve gen düzeyinde en fazla ifadesinin hücre döngüsünün geç G1/S fazında (DNA sentezi) görüldüğü bir proteindir. Hücre içindeki işlevleri Rb proteini tarafından düzenlenen E2F1, Rb proteini CDKlar tarafından

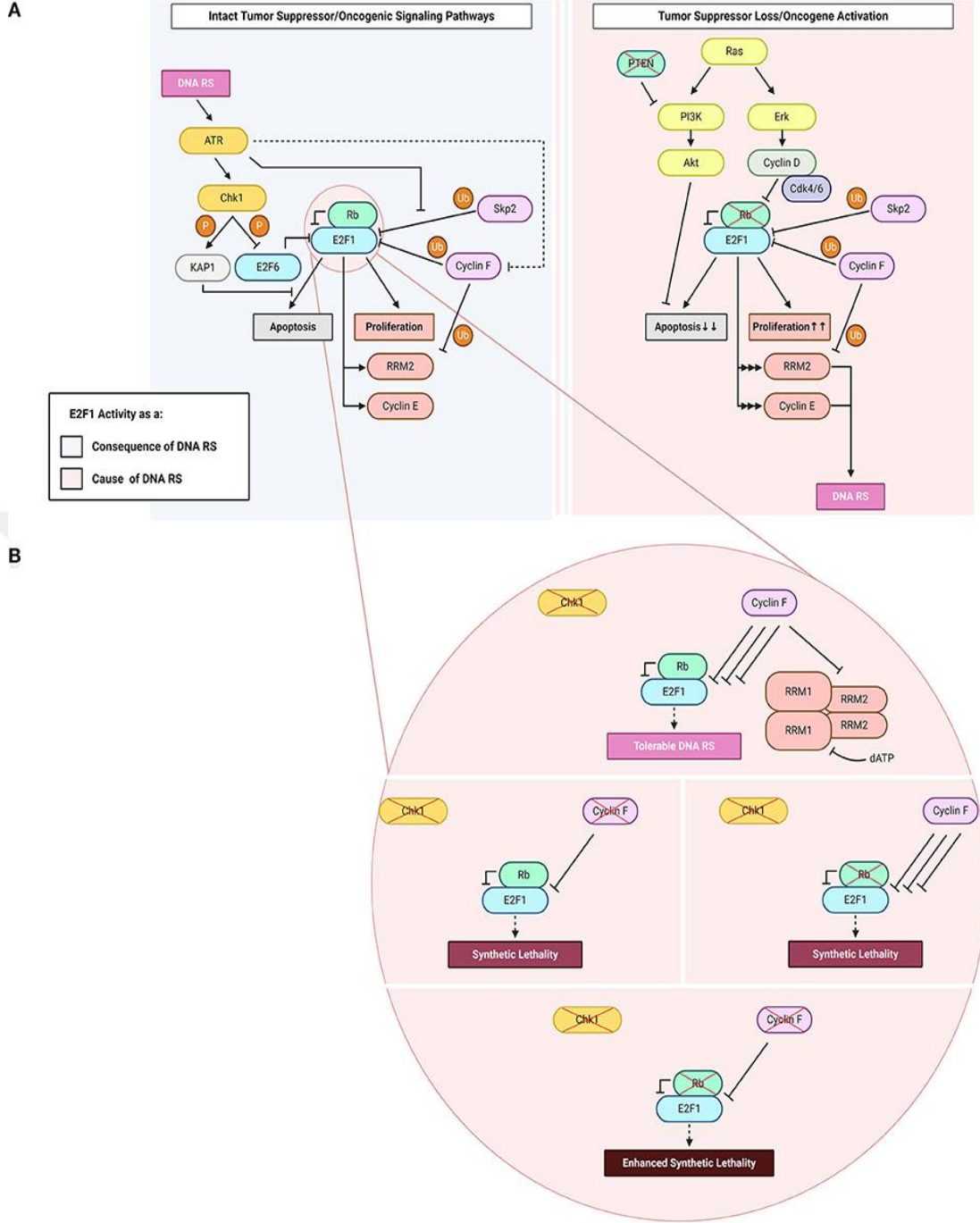
fosforile edildiğinde Rb-E2F1 kompleksinden koparak dimerizasyon ortaklarına (DP1/DP2) bağlanır. E2F1/DP1 heterodimeri ise hedef genlerdeki promoter bölgelerdeki bazı gen dizilerine (konsensüs dizisi TTTSSCGCS'ye) bağlanarak transkripsiyonu sağlar.

E2F1'in transkripsiyonel hedefleri CDC2, CDC25A, Siklin D1 ve Siklin E gibi hücre döngüsü proteinleri; DHFR, DNA Polimeraz α , RCF3 ve Rad52 gibi DNA replikasyonu ve/veya DNA onarımı için gerekli proteinlerdir(93).

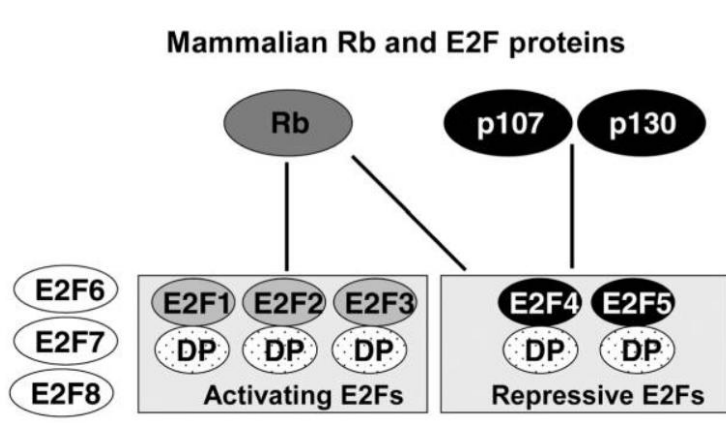
2. 3. 1 E2F1 proteini ve Apoptozis

2001'de Muller ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada E2F1'in apoptozu başlatmada da rolü olduğu ortaya çıkarılmıştır. E2F1 transkripsiyon faktörü apoptozisi p53'e bağımlı ve p53'den bağımsız olmak üzere iki şekilde yapabilir. Hücrel DNA'nın hasar verici ajanlarla karşılaşması sonrası E2F1 protein seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir. E2F-1, DNA hasarı olduğunda protein kinazlar tarafından fosforile edilir ve bu durumda E2F-1 birikerek ve apoptozis indüksiyonu yapar (95).

Rb/E2F1 ve ARF-MDM-p53 apoptoz yolunu bağlayan önemli bir molekül olarak tanımlanmıştır (96). E2F1'in aşırı ekspresyonu, Rb'nin inaktivasyonu gibi, hem düzensiz proliferasyona hem de p53-bağımlı apoptoza yol açar(97).



Şekil 8. Onkojen hücrelerde Rb-E2F1 molekülünün etkileşimleri(98)



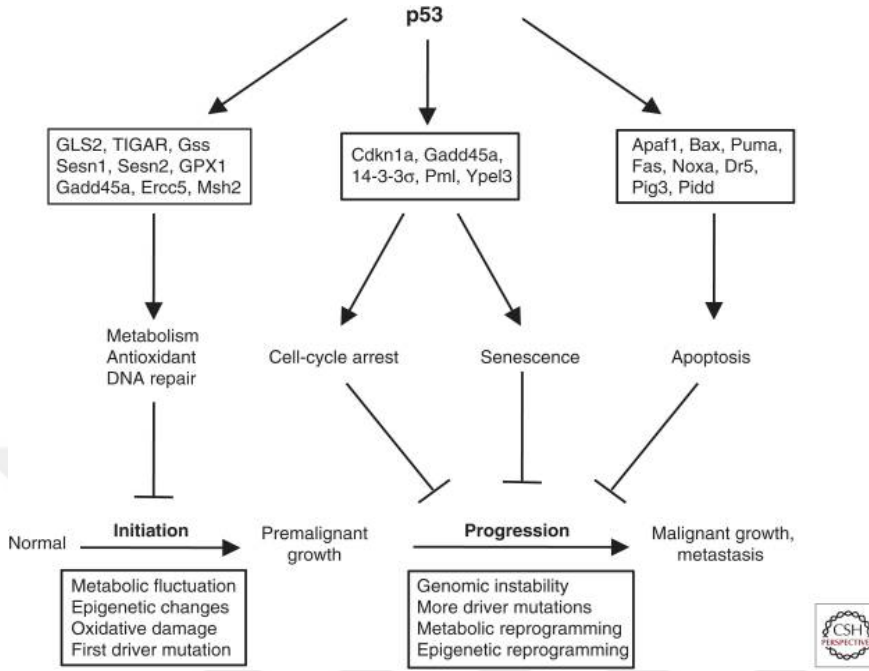
Şekil 9. Memelilerde E2F ailesi sekiz E2F proteininden oluşmaktadır. Bunlar; E2F1'den 8'e ve üç DP proteininden, DP1, DP2 ve DP4'tür(99).

Yapılan çalışmalarla PKOS'lu kadınların over dokularının RNA dizilemesi (RNA-Seq) ve mikrodizi tabanlı karşılaştırması, Wnt (Wingless ilişkili entegrasyon bölgesi) sinyal yolu, insülin reseptörü sinyal yolu, MAPK (Mitogenle Aktive Edilen Protein Kinaz) sinyal yolu, mitokondriyal enerji metabolizmasının anormal durumu, TNF (Tümör Nekroz Faktörü) sinyal yolu, hücre döngüsü ve apoptozun düzenlenmesinin PCOS gelişiminde muhtemelen rol oynadığını ortaya koymuştur. PKOS'lu hastaların granüloza hücrelerinde sağlıklı kişilere göre artmış apoptoz gösterilmiştir. PKOS'lu hastalarda p53 gen ürünlerinin granüloza hücrelerindeki mRNA'lar üzerinden E2F1 transkripsiyon faktörünün de dahil olduğu bir yolak ile apoptozisi başlattığı düşünülmektedir.

P53 gen hedefleri arasında apoptozda (BAX, FAS, PMAIP1 ve CASP8), hücre döngüsünde (Siklinler, Siklin bağımlı kinazlar), glikoz metabolizmasında ve insülin direncinde (THBS1) ve p53 düzenlemesinde (MDM2) rol alan moleküller yer almaktadır MDM2 proteini, p53'ün hücrese seviyelerini normal hücrelerde düşük bir seviyede tutan p53'ün temel negatif düzenleyicisidir.

Yapılan araştırmalar, granüloza hücrelerinde MDM2 eksikliği olan farelerin oosit matürasyonu, ovulasyon ve döllenme kaybı olduğunu ve kısırlık ortaya çıkması nedeniyle fare modellerinde oosit olgunlaşmasının bozulmasında MDM2 proteininin önemini göstermiştir. Çalışmaların devamı MDM2 protein seviyelerinin PKOS'lu hastaların granüloza hücrelerinde kontrollerle karşılaştırıldığında önemli ölçüde

düşüklüğü açıkça göstermektedir. Bu da yine p53 aracılı apoptozis yolunu etkilemektedir(100).

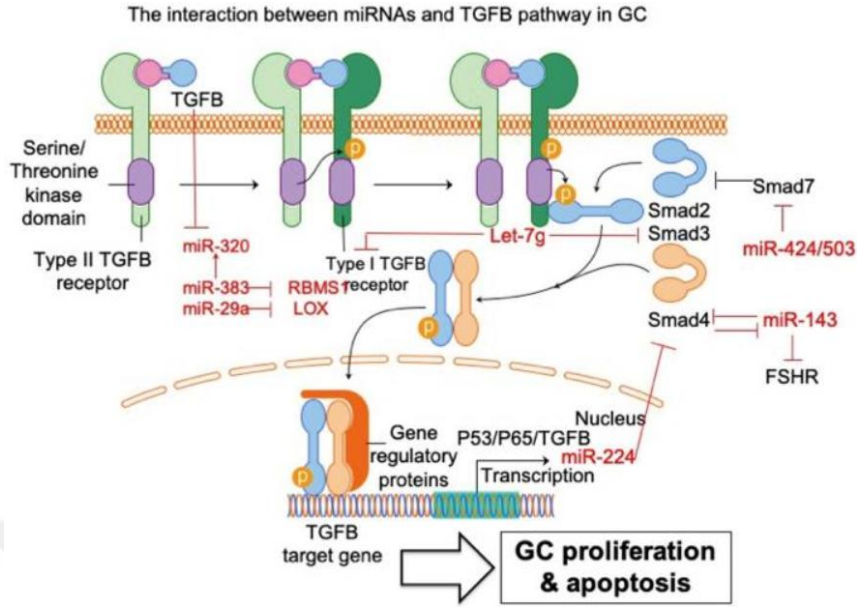


Şekil 10. p53 geni tümör gelişiminin farklı aşamalarını engellemek için farklı hedef genleri indükler. Metabolik/antioksidan/DNA onarım genleri, homeostazı koruyarak, mutasyon oranlarını azaltarak, epigenetik değişiklikleri engelleyerek ve DNA hasarı onarımını teşvik ederek tümör oluşumunu engellemeye çalışır(101).

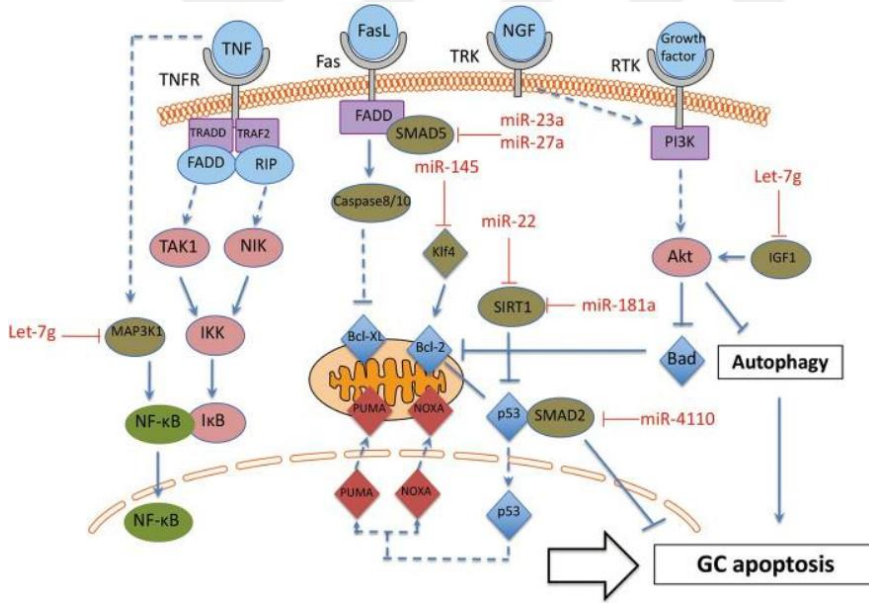
Son dönemde yapılan çalışmalar granüloza hücrelerinin mikroçevresinde ve patofizyolojisinde mikroRNA'ların anlamlı düzenleyici roller aldığı bulunmuştur. Granüloza hücrelerinin PCOS gibi patolojik folikülogenezin görüldüğü hastalıklarda temel rol oynaması beklenmektedir bu sebeple mikroRNA'lara olan ilgi son yıllarda artmıştır.

MikroRNA (miRNA), küçük kodlamayan tek sarmallı RNA'lardır. Otsuka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada folikülogenez, oosit matürasyonu ve ovulasyon gibi yumurtalık işlevlerinde öne çıkan belirli miRNA'ların olduğu tespit edilmiştir. miRNA ve hedef genlerin ekspresyonunun farklı düzenlenmesi yoluyla foliküler hücre gelişiminde etkili olayların yaşandığı keşfedilmiştir. Örneğin Dönüştürücü Büyüme Faktörü (TGF)-β (TGFB) yolu da miRNA'ları kullanarak granüloza hücrelerinde apoptozu baskılama veya indüklenme görevi görür. Ancak miRNA'ların

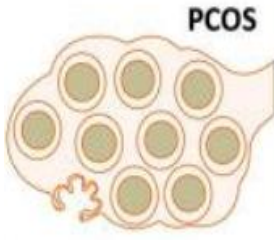
da TGF-beta sinyal yolağı gibi yolakları düzenleyebileceğı düşünölmektedir (102).



Şekil 11. Granüloza hücrelerinde miRNA'lar ve TGFβ yolu arasındaki etkileşim(102)



Şekil 12. TGFβ sinyal yolağı dışında, miRNA'lar başka genleri de hedef alarak granüloza hücre apoptozunu düzenlerler.



miRNA	Function in PCOS GC	target	Ref
miR-21 & miR-93	Increase in GC from hyperandrogenic PCOS patients	Not mentioned	80
miR-320a	miR-320a/RUNX2/CYP11A1 cascade plays an important role in the development of estrogen deficiency in CC	RUNX2	81
miR-145	MiR-145 Negatively Regulates Cell Proliferation in GC From PCOS Patients	IRS1	82
miR-509-3p	promotes oestradiol in GC from PCOS patients	MAP3K8	83
miR-483	miR-483 is Down-Regulated in PCOS and Inhibits GC Proliferation	IGF1	84
miR-483-5p and miR-486-5p	down-regulated in GC of metaphase II oocytes from women with PCOS	Not mentioned	85
miR-93	promotes ovarian GC proliferation in PCOS	CDKN1A	86

Şekil 13. PKOS'ta granüloza hücre fonksiyonlarını farklı şekillerde düzenleyen bir çok mi-RNA bulunmaktadır. Yapılan bir diğer çalışmada ise tabloda yer almayan miRNA 424-5 küme üyelerinin de granüloza hücrelerinde hücre döngüsü ilerlemesini modüle etmede rol oynadığı bulunmuştur(102).

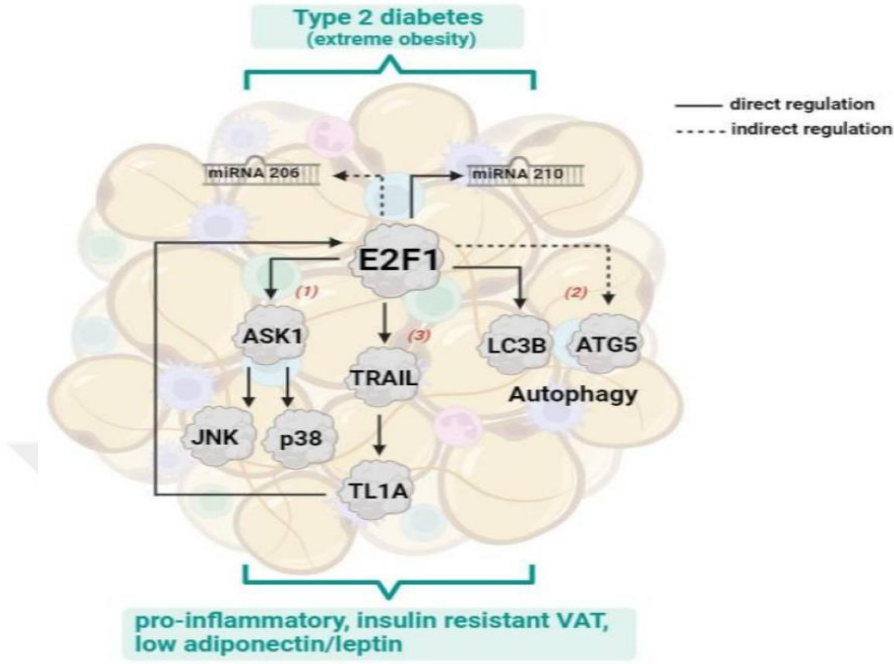
PKOS'lu hastaların folikül sıvılarında eksozomlarda yer alan yaklaşık 25 adet miRNA gösterilmiştir. Bu küçük RNA dizileri özellikle granüloza hücrelerinin senesansı(hücre döngüsünün durması/organizmal yaşlanma olarak ifade edilebilir) ile ilgili olduğu bulunmuştur. miRNA'lardan miR-424-5p'nin ekspresyonunun PKOS'lu hastaların eksozomlarında ve birincil granüloza hücrelerinde belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir. miR-424-5p'nin, granüloza hücrelerinde yaşlanmaya sebep olduğu ve hücre çoğalmasını baskıladığı da elde edilen bilgiler arasındadır.

CDCA4 (hücre bölünme döngüsü ile ilişkili 4 geni) miR-424-5p'ye ters etki göstererek Rb/E2F1 sinyal yolunun aktivasyonu ile ekzozomal miR-424-5p'nin granüloza hücreleri üzerindeki etkilerini ortadan kaldırdı. CDCA4 geni miR-424-5p'nin doğrudan hedefi olarak tanımlanmıştır(103).

2. 3. 2 E2F1'in İnsülin Metabolizması ve Obezite ile İlişkisi

Son yıllarda farelerin yağ dokularında yapılan çalışmalarda E2F1 transkripsiyon faktörü inflamatuvar ve oksidatif stres ile ilişkili yollarda önemli ve

temel bir rol oynayan molekül olarak tanımlanmıştır. E2F1'in upregüle edilmiş ekspresyonu dismetabolik obezite ile ilişkili bulunmuştur.



Şekil 14. İnsan viseral yağ dokusunda (VAT) transkripsiyon faktörü E2F1'in otofaji genlerini, MAP3K5/ASK1 MAP kinaz yolunu ve TNF süper ailesi üyelerini düzenlediği gösterilmiştir. Bu nedenle de obeziteyi proinflamatuvar, hiperinsülinemili ve insülin dirençli bir hale getirerek zararlı bir yağ dokusuna işaret etmektedir. Yapılan çalışmada, E2F1'in ayrıca obezite ve T2 DM arasında bağlantı kuran miRNA-206 ve 210-5p ekspresyonunu da upregüle ettiği öne sürülmektedir(104).

Myositlerde ise E2F1 pirüvat dehidrogenaz kinaz 4'ü (PDK4) aktifleyerek glikoz oksidasyonu ile glikolizi desteklediği keşfedilmiştir. Yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada E2F1 transkripsiyon faktörünün kodlayıcı geninin delesyonu halinde farelerde insülin duyarlılığının arttığı ve diyabetik olmadıkları gösterilmiştir. Bu da karaciğerde, E2F1'in artmış ekspresyonunun lipid birikimini ve steatoza neden olduğunu, obezite ve insülin direnciyle bağlantılı olabileceğini düşündürmüştür(105).

2. 3. 3 E2F1 ve over tümörleri

E2F1 transkripsiyon faktörü birçok kanserde rol oynayan bir molekül olarak tanımlanmıştır. Malignite süreçlerindeki etkisi ise kısaca "E2F1-mikroRNA-kanser ilerleme ağı" olarak isimlendirilmiştir. E2F1'in çeşitli tümör dokularında fazla oranda ifade edildiğini ve bu sebeple onkojenik bir rol oynadığı bulunmuştur; meme,over ve endometrium,kolon/rektum kanseri bunların başlıcalarıdır.

Gen polimorfizmi, bir popülasyonda belirli bir genin farklı biçimlerinin (alel) bir arada ve kalıcı şekilde bulunmasıdır. E2F1 geninin bazı poliformizimleri (rs3213172 polimorfizminin) over kanseri riskinin artmasıyla ilişkilidir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3. 1. ARAŞTIRMANIN TÜRÜ, GERÇEKLEŞTİRİLDİĞİ LOKASYON VE ZAMAN DİLİMİ

Araştırmamız, kesitsel bir vaka kontrol çalışması olarak tasarlandı. Çalışma, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde, 30 Kasım 2024 ile 30 Mayıs 2025 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

3. 2. HASTALAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü jinekoloji polikliniğine 30/11/2024 ile 30/05/2025 tarihleri arasında başvuran 18-42 yaş arası PKOS tanısı almış ve infertilitesi bulunan 45 hasta çalışma grubunu oluşturmuştur. PKOS tanısı 2003 yılında bildirilen Rotterdam Kriterlerine göre yapılmıştır. PKOS grubunda infertil hastalar bir yıldır düzenli cinsel ilişkiye rağmen hiç gebelik oluşmamış olan hastalardan seçilmiştir. Hastaların infertilitesi polikistik over sendromuna bağlı olup; dış etkenler ya da diğer infertilite sebeplerine bağlı olmayan (male faktörü olmayan), serum AMH değeri $>1,1$ olan, açlık ve tokluk kan glikozu normal seviyede olan, 3 cm ve üzeri ovaryan kisti bulunmayan ve onkolojik hastalık öyküsü mevcut olmayan, serumda bakılan tümör belirteçleri negatif olan 45 hasta grubu oluşturmaktadır.

PKOS'lu infertil hasta grubundaki 45 kadın daha sonra VKİ'ye göre iki alt gruba ayrıldı. VKİ 18,5 ve 24,9 kg/m^2 arasında olan normal VKİ olan PKOS'lu infertil grubunu ve 25,0 ve 29,9 kg/m^2 arasında olanlar ise kilolu PKOS'lu infertil grubunu oluşturdu. PKOS dışında herhangi bir hastalığı olanlar (Diyabetes mellitus, onkolojik hastalık), herhangi bir ilaç kullananlar, sigara kullananlar, 18 yaş altı veya 42 yaş üstü olan hastalar, 3 cm ve üzeri over kisti olan hastalar, serum AMH değeri $<1,1 \mu\text{g/L}$ olan hastalar, VKİ 18,5 in altında veya 30' un üzerinde olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmedi.

Yine aynı tarihler arasında çalışma grubu ile yaşa ve VKİ'ye göre eşleştirilmiş, açıklanmayan infertilitesi bulunan 45 kadın kontrol grubunu oluşturdu. Bu grubu 18-42 yaş arası hiç gebelik oluşmamış açıklanamayan infertilitesi olan (polikistik over sendromu olmayan, male faktörü olmayan), diyabetes mellitus veya başka bir

endokrinolojik hastalığı bulunmayan, serumda bakılmış açlık ve tokluk kan şekeri değerleri normal olan, onkolojik hastalık öyküsü olmayan, serumda bakılan tümör belirteçleri negatif olan, 3 cm'den büyük over kisti bulunmayan, serum AMH > 1,1 µg/L olan 45 hasta oluşturmuştur. Daha sonra kontrol grubu VKİ'ye göre iki alt gruba ayrıldı. VKİ 18,5 ve 24,9 kg/m² arasında olanlar normal kilolu kontrol grubunu ve 25,0 ve 29,9 kg/m² arasında olanlar ise kilolu kontrol grubunu oluşturdu.

3. 3. ÖRNEKLEM

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3. 1. 9. 7) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü 1-β (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir. Yuan Dong ve arkadaşlarının yaptığı "PCOS follicular fluid derived exosomal miR-424-5p induces granulosa cells senescence by targeting CDCA4 expression" isimli çalışma (49) baz alınarak E2F1 ölçümlerinin gruplardaki farklılığına göre yapılan hesaplama sonucu etki büyüklüğü d=0,80 olarak hesaplanmış olup α=0,05 düzeyinde %80 güç elde etmek için gruplarda en az 26'şar kişi, toplamda 52 kişi olması gerektiği hesaplanmıştır. Çalışma sürecinde kayıplar olabileceği göz önünde bulundurularak her iki gruba 45 katılımcı alındı. Çalışma sürecinde herhangi bir kayıp olmadığı için çalışma 45 katılımcı PKOS grubunda ve 45 katılımcı da kontrol grubunda (Açıklanamayan infertiliteye sahip grup) olmak üzere toplamda 90 katılımcı üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3. 4. VERİLERİN TOPLANMASI

Katılımcılar önce çalışma hakkında bilgilendirildiler. Daha sonra çalışmaya gönüllü olarak katılmayı kabul eden katılımcılardan gönüllü onam formuna imzalar alındı. Katılımcıların boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Serum E2F1 düzeyi ve diğer kan tahlilleri için, katılımcılardan adet 2. veya 3. gününe uyan günde 8 saatlik gece açlığının ardından sabah antekübital venden kan örnekleri alındı. Alınan bu örneklerden E2F1, açlık glikozu, serbest ve total testosteron, FSH, LH, E2, DHEA, DHEA-S, TSH, AMH, prolaktin, tümör markerları (Ca-125, Ca 15-3, Ca 19-9, CEA) ve sonrasında tokluk kan şekeri düzeyleri çalıştırıldı.

3. 5. E2F1 MOLEKÜLÜNÜN LABORATUVARDA ÇALIŞILMASI

Sabah 8 saatlik açlık sonrası antekübital venden alınan kan örnekleri 20 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj işleminden sonra biyokimya tüpünün üzerinde kalan serum kısmı, Eppendorf tüplerine aktarıldı ve analiz günü gelene kadar -80 °C’de saklandı.

Tüm katılımcılardan serum örnekleri toplandıktan sonra, toplanan serum örnekleri soğuk zincir ile serum örneklerinde E2F1’in çalışılacak olduğu Farmasina Tıbbi Ve Kimyevi Ürünler Sanayi ve Dış Ticaret Limited Şirketi’ne ait laboratuvara gönderildi. Serum örneklerinde E2F1 düzeyleri Human E2F Transcription Factor 1 ELISA Kitiyle (Katalog numarası: E7372Hu) çalışıldı. Çalışmada kullanılan E2F1 kiti için ölçüm aralığı 0,2 ng/ml – 70 ng/ml arasındaydı ve kitin hassasiyeti 0. 11 ng/ml idi.

3. 6. ETİK İZİN

Çalışmanın gerçekleştirilmesi için öncelikle T. C. Sağlık Bakanlığı Bilimsel Araştırma Platformu’na yaptığımız başvuru onaylandı. Ardından, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu’ndan B. 10. 1. TKH. 4. 34. H. GP. 0. 01/318 sayı numarası ile onay alındı. Araştırmamız, Helsinki Deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) prensiplerine uygun olarak yürütülmüş olup, denek araştırma etik kurallarıyla herhangi bir çelişki taşımamaktadır. Katılımcılardan, çalışmaya başlamadan önce bilgilendirilmiş onamları alındı.

3. 7. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS 27 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin analizi sırasında, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerlerle, nitel değişkenler ise frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerle sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ve Box Plot grafiklerle değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney-U testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's korelasyon analizi yapıldı.

Nicel değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek için korelasyon katsayısı kullanılırken, nitel verilerin grup karşılaştırmalarında Ki-Kare testi uygulandı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında olup tüm değişkenler için anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlendi.



4. BULGULAR

Araştırma 30/10/2024 ile 30/05/2025 tarihleri arasında, T. C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %50'si (n=45) infertil PKOS'lu hasta, %50'si (n=45) açıklanamayan infertilitesi olan kontrol olmak üzere toplam 90 katılımcı ile yapılmıştır. Katılımcıların genel yaş ortalaması $28,09 \pm 4,37$ 'dir. Yaşları 18 ila 42 aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 6. PKOS ve kontrol grubunun demografik veriler ve E2F1 molekülü açısından karşılaştırılması

n (%)		
Yaş	Ort±Ss	28,09±4,37
	Medyan (Min-Maks)	27,5 (20-39)
Boy (cm)	Ort±Ss	162,41±7,12
	Medyan (Min-Maks)	162,5 (143-176)
Kilo (kg)	Ort±Ss	68,88±16,88
	Medyan (Min-Maks)	65 (42-128)
VKI (kg/m ²)	Ort±Ss	26,14±6,23
	Medyan (Min-Maks)	24,6 (16,2-45,9)
Bel (cm)	Ort±Ss	84,94±14,08
	Medyan (Min-Maks)	83 (60-120)
Kalça (cm)	Ort±Ss	105,99±13,54
	Medyan (Min-Maks)	106 (80-150)
E2F1 (ng/ml)	Ort±Ss	21,33±12,32
	Medyan (Min-Maks)	17,1 (6,7-61,2)
Grup	Kontrol	45 (50,0)
	PCOS	45 (50,0)

Olguların yaşları 20 ile 39 arasında değişmekte olup; ortalaması $28,09 \pm 4,37$ yıldır, medyan değeri 27,5'tir

Olguların boyları 143 ile 176 cm arasında değişmekte olup; ortalaması $162,41 \pm 7,12$ cm'dir, medyan değeri 162,5 cm'dir.

Olguların kiloları 42 ile 128 kg arasında değişmekte olup; ortalaması 68,88±16,88 kg'dır, medyan değeri 65 kg'dır.

Olguların vücut kitle indeksleri (BMI) 16,2 ile 45,9 kg/m² arasında değişmekte olup; ortalaması 26,14±6,23 kg/m²'dir, medyan değeri 24,6'dır.

Olguların bel çevresi 60 ile 120 cm arasında değişmekte olup; ortalaması 84,94±14,08 cm'dir, medyan değeri 83 cm'dir.

Olguların kalça çevresi 80 ile 150 cm arasında değişmekte olup; ortalaması 105,99±13,54 cm'dir, medyan değeri 106 cm'dir.

Olguların E2F1 düzeyleri 6,7 ile 61,2 ng/ml arasında değişmekte olup; ortalaması 21,33±12,32 ng/ml'dir, medyan değeri 17,1'dir.

Tablo 7. Gruplara Göre Tanımlayıcı Özelliklerin Karşılaştırılması

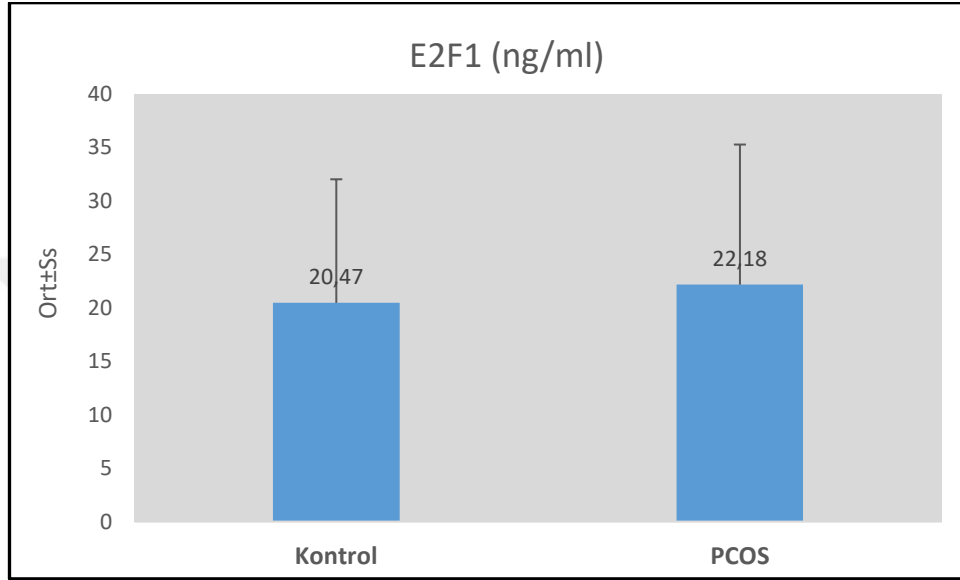
		Kontrol	PCOS	p
Yaş	Ort±Ss	28,69±4,67	27,49±4,01	^a 0,194
	Medyan (Min-Maks)	29 (20-39)	27 (20-38)	
VKI (kg/m²)	Ort±Ss	24,73±5,16	27,55±6,91	^a 0,031*
	Medyan (Min-Maks)	24 (16,2-44,9)	27,1 (17,6-45,9)	
Bel (cm)	Ort±Ss	80,04±9,57	89,84±16,14	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	80 (60-105)	88 (60-120)	
Kalça (cm)	Ort±Ss	102,04±10,31	109,93±15,25	^a 0,005**
	Medyan (Min-Maks)	103 (80-120)	111 (80-150)	
E2F1 (ng/ml)	Ort±Ss	20,47±11,57	22,18±13,11	^b 0,516
	Medyan (Min-Maks)	16,8 (8,2-51,3)	19,9 (6,7-61,2)	

^aStudent-t Test ^bMann Whitney-U Test **p<0,01 *p<0,05 VKI: vücut kitle indeksi

PKOS ve kontrol grupları arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

PCOS grubundaki olguların BMI, bel, kalça ölçümleri kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p=0,031$; $p=0,001$; $p=0,001$; $p<0,05$).

Gruplara göre olguların E2F1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



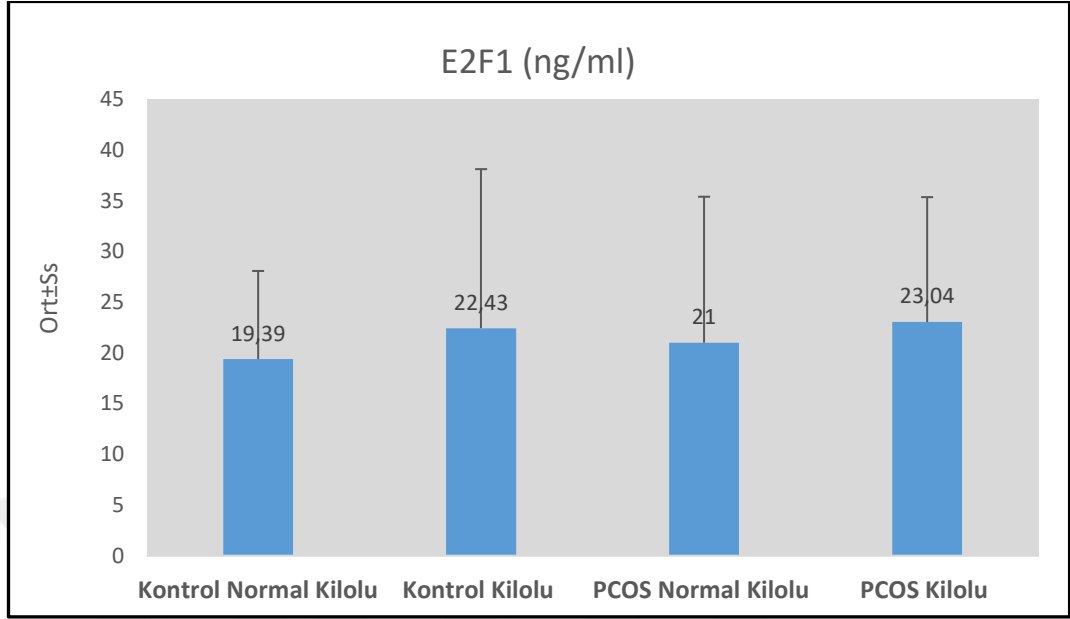
Şekil 15. Gruplarda E2F1 ölçüm değerlerinin dağılımı

Tablo 8: Gruplara Göre E2F1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		Kontrol Normal Kilolu (VKI ≤ 24 . 9) (n=29)	Kontrol Kilolu (VKI ≥ 25) (n=16)	PCOS Normal Kilolu (VKI ≤ 24 . 9) (n=19)	PCOS Kilolu (VKI ≥ 25) (n=26)	p
E2F1 (ng/ml)	Ort±Ss	19,39±8,68	22,43±15,68	21±14,39	23,04±12,31	^c 0,731
	Medyan (Min- Maks)	17,6 (8,2- 44,8)	13,4 (9- 51,3)	15,4 (6,7- 61,2)	21,1 (7,9- 46,4)	

^cKruskal Wallis Test

VKI sınıflamalarına göre oluşturulan gruplara göre olguların E2F1 ölçüm değerleri arasında istatistikse olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 16. Gruplarda E2F1 ölçüm değerlerinin dağılımı

Tablo 9: Gruplara Göre Laboratuvar Sonuçlarının Karşılaştırılması

			Kontrol	PCOS	Total	p
Açlık kan şekeri (mg/dl)	Ort±Ss		84,87±12,02	85,78±12,01	85,32±11,96	^a 0,720
	Medyan (Min-Maks)		86 (53-105)	86 (55-118)	86 (53-118)	
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	Ort±Ss		92,29±12,35	97,73±15,24	95,01±14,06	^a 0,066
	Medyan (Min-Maks)		93 (71-115)	95 (73-139)	94,5 (71-139)	
Serbest testesteron (pg/mL)	Ort±Ss		3,75±1,35	4,81±2,35	4,28±1,98	^a 0,010*
	Medyan (Min-Maks)		3,6 (1,5-6,8)	4 (1,5-12,5)	3,9 (1,5-12,5)	
Total testesteron (ng/dl)	Ort±Ss		39,28±11,5	50,12±14,53	44,7±14,12	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)		39 (15-71,8)	49 (28,9-86,6)	43 (15-86,6)	
CA-125 (U/ml)	Ort±Ss		15,74±7,92	13,55±7,96	14,65±7,97	^a 0,194
	Medyan (Min-Maks)		14,1 (1,6-35)	10,9 (2,6-35)	12,4 (1,6-35)	
CA-15-3 (U/ml)	Ort±Ss		15,52±6,69	14,42±5,76	14,97±6,23	^a 0,405
	Medyan (Min-Maks)		13,2 (6-34)	13,6 (3,7-26)	13,6 (3,7-34)	
CA-19-9 (U/ml)	Ort±Ss		12,69±9,03	9,14±7,86	10,91±8,61	^b 0,045*

	Medyan (Min-Maks)	9,4 (0,2-33,4)	6,3 (0,5-27,8)	8,3 (0,2-33,4)	
CEA (µg/L)	Ort±Ss	0,93±0,54	1,04±0,89	0,98±0,73	^b 0,484
	Medyan (Min-Maks)	0,8 (0,1-2,5)	0,9 (0,3-5,8)	0,8 (0,1-5,8)	
DHEA (µg/L)	Ort±Ss	12,49±2,35	13,06±3,3	12,78±2,87	^a 0,346
	Medyan (Min-Maks)	12 (8,7-18,5)	13,5 (2,9-19,5)	12,6 (2,9-19,5)	
DHEAS (µg/dL)	Ort±Ss	342,3±63,76	342,6±63,99	342,45±63,52	^b 0,982
	Medyan (Min-Maks)	345 (63,4-486)	343 (102-494)	344 (63,4-494)	
FSH (IU/L)	Ort±Ss	6,13±1,75	6,68±1,83	6,41±1,8	^a 0,149
	Medyan (Min-Maks)	5,9 (3,2-11,7)	6,2 (3,4-11,8)	6,1 (3,2-11,8)	
LH (IU/L)	Ort±Ss	7,55±2,7	11,12±5,94	9,33±4,92	^b 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	7,3 (2,8-16)	9,1 (2,5-28,5)	8,2 (2,5-28,5)	
Estradiol (ng/L)	Ort±Ss	43,97±20,66	41,22±13,62	42,6±17,45	^b 0,458
	Medyan (Min-Maks)	40,5 (19-141)	41,9 (12-64,2)	40,8 (12-141) ^a	
Prolaktin (µg/L)	Ort±Ss	18,73±8,3	19,46±10,68	19,09±9,52	^a 0,720
	Medyan (Min-Maks)	16,7 (9-42,5)	16,3 (1-49,3)	16,4 (1-49,3)	
TSH (mIU/L)	Ort±Ss	2,64±1,13	2,32±1,29	2,48±1,22	^b 0,123
	Medyan (Min-Maks)	2,6 (0,7-6,1)	2 (0,5-9,4)	2,3 (0,5-9,4)	
WBC (10³/UI)	Ort±Ss	7,26±1,52	7,44±1,69	7,35±1,6	^a 0,608
	Medyan (Min-Maks)	7,2 (4-11,5)	7,2 (4,3-10,8)	7,2 (4-11,5)	
PLT (10³/UI)	Ort±Ss	296,49±58,86	285,58±51,14	291,03±55,1	^a 0,350
	Medyan (Min-Maks)	298 (171-434)	287 (141-393)	288 (141-434)	
AMH (µg/L)	Ort±Ss	2,71±1,22	5,13±2,43	3,92±2,27	^a 0,001**
	Medyan (Min-Maks)	2,4 (1,2-6,2)	4,5 (1,4-10,3)	3,4 (1,2-10,3)	
ALT U/L	Ort±Ss	14,78±6,81	16,07±5,68	15,42±6,27	^a 0,332
	Medyan (Min-Maks)	14 (5-30)	16 (5-30)	15 (5-30)	
AST U/L	Ort±Ss	17,91±6,98	18,38±6	18,14±6,48	^b 0,735
	Medyan (Min-Maks)	16 (10-46)	18 (7-39)	17 (7-46)	

^aStudent-t Test ^bMann Whitney-U Test **p<0,01 *p<0,05

PKOS grubundaki olguların Serbest testosteron, Total testosteron, LH ve AMH ölçüm değerleri kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p=0,010; p=0,001; p=0,001; p=0,001; p<0,05).

PKOS grubundaki olguların CA-19-9 ölçüm değerleri kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır (p=0,045; p<0,05).

Gruplara göre olguların diğer laboratuvar değerleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 10: PKOS ile İlişkili Parametrelerin E2F1 ile Korelasyonu

	E2F1 (ng/ml)	
	r	p
Yaş	0,024	0,820
BMI (kg/m ²)	0,105	0,325
Bel (cm)	0,047	0,661
Kalça (cm)	0,110	0,302
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0,015	0,890
Tokluk kan şekeri (mg/dl)	-0,096	0,368
Serbest testosteron (pg/mL)	0,131	0,217
Total testosteron (ng/dl)	0,011	0,919
CA-125 (U/ml)	-0,067	0,532
CA-15-3 (U/ml)	-0,037	0,731
CA-19-9 (U/ml)	-0,048	0,651
CEA (µg/L)	-0,131	0,217
DHEA (µg/L)	0,140	0,187
DHEAS (µg/dL)	-0,021	0,842
FSH (IU/L)	0,024	0,823
LH (IU/L)	-0,082	0,444
Estradiol (ng/L)	-0,022	0,836
Prolaktin (µg/L)	-0,094	0,377
TSH (mIU/L)	-0,101	0,345
WBC (10 ³ /µl)	0,063	0,553
AMH(µg/L)	0,012	0,907

E2F1 ölçüm değerleri ile olguların yaşları, BMI ölçümleri, bel ve kalça ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).

E2F1 ölçüm değerleri ile olguların laboratuvar ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı ilişki göstermemektedir ($p>0,05$).



5. TARTIŞMA

Bu çalışma, başlangıç hipotezimizde bahsettiğimiz üzere infertil PKOS'lu hastalar ile açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda serum E2F1 transkripsiyon faktör seviyelerini karşılaştırarak infertil PKOS'lu hastalarda daha düşük seviyede olduğunu göstermeyi amaçlamıştır. Ancak yaptığımız çalışmada gruplara göre olgulardaki E2F1 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Hasta seçiminde PKOS tanısı 2003 yılında bildirilen Rotterdam Kriterlerine göre yapılmıştır. PKOS grubunda infertil hastalar bir yıldır düzenli cinsel ilişkiye rağmen hiç gebelik oluşmamış olan hastalardan seçilmiştir.

E2F1 proteini hücre döngüsünün regülasyonu, DNA onarımı, DNA replikasyonu, hücre farklılaşması, çoğalması ve apoptozisi dahil olmak üzere bir çok çeşitli hücresel işlevler için gerekli olan genlerin ifadesini düzenlediği bilinen bir transkripsiyon faktör ailesinin üyesidir. Günümüzde E2F1 transkripsiyon faktörünün ekspresyonuna neden olacak sebepler ve oluştuktan sonraki etki mekanizmaları hem onkogen hücrelerde hem de normal vücut doku ve hücrelerinde(adipoz doku ve over dokusu gibi) hala belirsizliğini korumaktadır. Yapılan araştırmalarda E2F1 transkripsiyon faktörünün ekspresyonunu artıran ve azaltan bir çok gen ve etki etmesi için gerekli miRNA'lar gibi bir çok ara molekülün de mevcudiyetinden bahsedilmektedir ancak sinyal yollarının ve genlerin işleyişinin netleştirilememesi sebebiyle bu konu hala araştırmaya açık bir durumdadır.

Literatürde yer alan çalışmalarda E2F1 transkripsiyon faktörünün bu çeşitli hücresel işlevlerini yerine getirebilmesi için Rb geninden transkripsiyon ile oluşan Rb proteinine bağlanarak Rb-E2F1 sinyal yolunu aktiflemesi gerekmektedir.

Herhangi bir sebeple hücrede oluşan DNA hasarında Rb-E2F1 kompleksindeki Rb proteini CDK'lar (siklin bağımlı kinazlar) tarafından fosforile edilerek kompleksten ayrılır ve hücrede serbest miktarı artan E2F1 transkripsiyon faktörü birikerek apoptozis indüksiyonu yapar(94). E2F1'in aşırı ekspresyonu ve Rb proteininin inaktivasyonu ile hücrede düzensiz proliferasyon ve apoptozis süreçleri başlar(93).

E2F1 transkripsiyon faktörü bu etkilerini hücredeki mi-RNA'lar aracılığı veya mi-RNA'ların başlatıcı etkisinin olduğu kaskadlar ile yapar. PKOS'lu hastalarda değişen foliküler mikroçevrede etkili olduğu düşünülen miRNA'lardan bazıları araştırılmıştır. PKOS'lu hastaların folikül sıvılarındaki eksozomlarda yapılan bir çalışmada bahsedilen miR-424-5p'nin ekspresyonlarının eksozomlarda ve birincil granüloza hücrelerinde azaldığı gösterilmiştir. miR-424-5p'nin hücrede yaşlanma ve apoptoza neden olduğu bilinmektedir(49). CDCA4 (hücre bölünme döngüsü ile ilişkili 4 geni)'ün ise miR-424-5p'ye ters etki göstererek Rb/E2F1 sinyal yolunun aktivasyonu ile eksozomal miR-424-5p'nin granüloza hücreleri üzerindeki etkilerini ortadan kaldırdığı tespit edilmiştir. Kendi yürüttüğümüz çalışmada ise bu bilgileri temel alarak infertil PKOS'lu hastalarda ise CDCA4 gen ürünlerinin miR-424-5p'ye ters etki gösterip Rb-E2F1 sinyal yolağını aktiflemesi için Rb-E2F1 kompleksinin daha fazla oluşması gerektiği ve sonucunda serbest E2F1 proteininin serumda düştüğünü göstermeyi hedefledik. PKOS'ta folikül hücrelerinde düşük seviyede bulunduğu gösterilmiş olan miRNA-424-5p'nin gerekli aşamada apoptoz yapamaması sebebiyle çok sayıda fonksiyonsuz foliküllerin oluştuğu düşünülmektedir. Bu sebeple mevcut durum ile infertilite arasında daha kuvvetli bir ilişki kurulabilmesi için İVF hastalarında hazırlık aşamasında yapılan OPU işleminde folikül sıvısında E2F1 transkripsiyon faktör seviyesi ölçümü akla gelen araştırmalar arasındadır.

2022 yılında hayvan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada fare yağ dokularında E2F1 transkripsiyon faktörü inflamatuvar ve oksidatif stres ile ilişkili yollarda önemli ve temel bir rol oynayan molekül olarak tanımlanmıştır ve E2F1'in artmış ekspresyonu metabolizma bozucu obezite ile ilişkili bulunmuştur(104). Ayrıca yine fareler üzerinde yapılan bir çalışmada E2F1 transkripsiyon faktörünün kodlayıcı geninin delesyonu halinde farelerde insülin duyarlılığının arttığı ve diyabetik olmadıkları gösterilmiştir(105). Bu sebeple çalışmamızda PKOS ve obezite gibi etkileyici parametrelerin olması sebebiyle hasta ve kontrol gruplarımızı ailesinde ve kendisinde diyabet öyküsü olmayan, açlık ve tokluk kan şekeri normal olan hastalar arasında oluşturduk.

Yapılan çalışmalar ışığında E2F1'in obezitesi olan hastalarda daha yüksek sonuçlar sunmasını beklemekteyiz. Bu sebeple yaptığımız çalışmada ek olarak infertil PKOS'lu hasta grubumuzu ve açıklanamayan infertilitesi olan kontrol grubumuzu

vücut kitle indeksine göre de VKI ≤ 24.9 ve VKI > 25 olarak iki grubu ayırarak inceledik. Hem infertil PKOS'lu hastalar arasında kilolu olanların hem de açıklanamayan infertilitesi olan kilolu hastaların arasında korelasyon yapılmaya çalışıldı ancak E2F1 ölçüm değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamızda özellikle PKOS'u, diyabeti ve over kisti gibi karıştırıcı faktörleri bulunmayan açıklanamayan infertiliteli grupta kendi içinde kilolu ve normal hastalar arasında yapılan karşılaştırmada kilolularda daha yüksek sonuç vermesi beklenen E2F1 proteininde istatistiksel olarak anlamlı bir fazlalık tespit edilememiştir.

Maixner ve arkadaşları tarafından hayvan modelleri üzerinde yürütülen çalışmada karaciğerde, E2F1'in artmış ekspresyonunun lipid birikimi ve steatoz oluşturabileceği, obezite ve insülin direnciyle bağlantılı olabileceğini düşündüren bulgular olması sebebiyle çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında karaciğer fonksiyon testlerinin seviyeleri de kıyaslanmıştır fakat anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır(104).

Yapılan çalışmalarda E2F1 transkripsiyon faktörü over, meme, kolorektal kanser gibi birçok kanser türü ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkiler ise hem gen polimorfizimlerine hem de çeşitli hücrel stres veya DNA hasarı oluşturabilecek durumlara bağlanmıştır. Kendi çalışmamızda over ve granüloza hücrelerini temel almamız esasına dayanarak E2F1 molekülü ile over kanseri ilişkisini ele alan çalışmaları incelemiş bulunmaktayız. E2F1 geninin bazı poliformizimleri (rs3213172 polimorfizminin) over kanseri riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. (106)Özellikle bazı over kanseri alt tiplerinde E2F1 mRNA düzeylerinin artmış olması, hastalığın kötü prognoz ile seyredebileceğine işaret eden bir biyobelirteç olarak tanımlanmıştır. (108)Bu araştırmalar sebebiyle E2F1 molekülünün over tümörleri ile ilişkisini düşünerek hasta ve kontrol grubu olarak ovaryan veya başka bir malignite öyküsü olmayan ve ayrıca 3 cm üzeri over kisti bulunmayan hastaları çalışmamıza dahil etmiş bulunmaktayız. Bunun yanında infertil PKOS'lu hastalarda bu belirteçler ile E2F1 transkripsiyon faktörü arasında bir korelasyon olabileceğini düşünerek çalışmamıza literatürde mevcut olan tümör belirteçlerinden bazılarını (ca 125, ca 19-9, ca 153,

CEA) da dahil etmiş bulunmaktayız. Bunun sonucunda yaptığımız çalışmamızda Ca 19-9 dışında olan belirteçlerle ilgili anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Lewis a antijeni olarak da biline CA 19-9 pankreas kanseri tanısı ve pankreas adenokarsinomu tanısı almış hastalarda tedavinin izlenmesi için kullanılan önemli bir tümör belirteçidir. Serumda az miktarda bulunan CA 19-9 normal bir insanda pankreas ve safra kanalı hücreleri ile gastrik, kolon, endometrial ve tükürük epitelleri tarafından sentezlenmektedir (109). Çalışmamızda infertil PKOS grubundaki olguların CA-19-9 ölçüm değerleri kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Literatür araştırmalarında rastladığımız çalışmalardan bir diğeri de over kistleri ve teratomu ile CA-19-9 arasında kurulan ilişkidir. Gösterilen çalışmada over teratomu olan hastalarda CA-19-9 serum seviyesinin yüksekliği tespit edilmişti. (110)Kendi çalışmamızda karıştırıcı faktör oluşturmaması, olası tümör/malignite ihtimalini daha aza indirmek ve E2F1 serum değerinin etkilememesi amacıyla hasta ve kontrol gruplarımızda tümör belirteçleri negatif olan ve polikistik over morfolojisi(hasta grubunda) dışında ovaryan patoloji içermeyen hastaları gruplarımıza dahil etmiştik. Çalışmamızda infertil PKOS grubundaki olguların CA-19-9 ölçüm değerlerinin kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanması PKOS'un oluşturduğu multi foliküler yapı ve diziliş formu başta olmak üzere tipik ovaryan morfoloji ile CA-19-9 tümör belirteci arasında ters bir ilişki olabileceğini düşündürmüştür.

Bu sonuca dayanarak ilerleyen dönemlerde E2F1 transkripsiyon faktörünün diğer tümör belirteçleri ile de bağlantı kurulabilmesi veya başka doku maligniteleri ile ilişkisinin araştırılabilmesi düşüncesi de hipotezimizde yer almamasına rağmen akla gelen sonuçlardan biridir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda PKOS'lu infertil hastaların serum E2F1 transkripsiyon faktör düzeyi ile açıklanamayan infertilitesi bulunan grup arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulunamamıştır.

E2F1 transkripsiyon faktörünün etki mekanizması ve gen ilişkileri onkojen hücrelerde kısmen tanımlanabilmiş olsa da normal vücut hücreleri üzerindeki etkisi ve miRNA'lar ile olan ilişkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu sebeple PKOS ve infertilitesi bulunan hastalarda değişen olumsuz foliküler mikroçevreyi göstermede, oosit kalitesini yansıtmada bir biyobelirteç olarak görev yapıp yapmadığı hücre (granüloza hücreleri ve foliküler sıvıda) ve doku (over dokusu, adipoz doku) düzeyinde yapılacak çalışmalarla daha net ortaya konabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda infertil PKOS grubundaki olguların CA-19-9 ölçüm değerlerinin kontrol grubundakilerden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanması sebebiyle infertil PKOS hastalarının over morfolojisi ile CA-19-9 arasında bir bağlantı kurulabileceği fikri ilerleyen çalışmalara kaynak olabilecek potansiyeli taşımaktadır.

Yapılan çalışmalar değerlendirilerek E2F1 transkripsiyon faktör seviyesi obezitesi olan infertil PKOS'lu hasta grubunda ve obezitesi olan açıklanamayan infertilitesi olan hastalarda karşılaştırılmıştır. Yapılan ölçümler obezitesi olan gruplarda daha yüksek seviyelerde sonuçlar vermiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır, bu durumun daha ayrıntılı incelenebilmesi ve obezite-infertilite-E2F1 molekülü arasında da bir korelasyon sağlanabilmesi için ilerleyen dönemlerde daha geniş hasta popülasyonları kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Patel S. Polycystic ovary syndrome (PCOS), an inflammatory, systemic, lifestyle endocrinopathy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Sep;182:27–36.
2. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Mar 1;106(3):e1071–83.
3. Selimli DYA. POLİKİSTİK OVER SENDROM’LU HASTALARDA SERUM OREXİN A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI.
4. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022 Nov;39(11):2439–73.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug;110(3):364–79.
6. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet*. 2022 Nov;39(11):2439–73.
7. Manique MES, Ferreira AMAP. Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence: Challenges in Diagnosis and Management. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022 May 27;44(4):425–33.
8. Ilagan MaKCC, Paz-Pacheco E, Totesora DZ, Clemente-Chua LR, Jalique JRK. The Modified Ferriman-Gallwey Score and Hirsutism among Filipino Women. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2019 Dec;34(4):374–81.
9. Matheson E, Bain J. Hirsutism in Women. *afp*. 2019 Aug 1;100(3):168–75.
10. Szeffler L, Szybiak-Skora W, Sadowska-Przytocka A, Zaba R, Wieckowska B, Lacka K. Metformin Therapy for Acne Vulgaris: A Meta-Analysis. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jun 5;17(6):728.
11. Nestor MS, Ablon G, Gade A, Han H, Fischer DL. Treatment options for androgenetic alopecia: Efficacy, side effects, compliance, financial considerations, and ethics. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Dec;20(12):3759–81.
12. Oiwoh SO, Enitan AO, Adegbosin OT, Akinboro AO, Onayemi EO. Androgenetic Alopecia: A Review. *Nigerian Postgraduate Medical Journal*. 2024 Jun;31(2):85.
13. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977 Sep;97(3):247–54.
14. Radu AM, Carsote M, Dumitrascu MC, Sandru F. Acanthosis Nigricans: Pointer of Endocrine Entities. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Oct 17;12(10):2519.

15. Moolhuijsen LME, Louwers YV, Laven JSE, Visser JA. Comparison of 3 Different AMH Assays With AMH Levels and Follicle Count in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 23;107(9):e3714–22.
16. Moolhuijsen LME, Louwers YV, McLuskey A, Broer L, Uitterlinden AG, Verdiesen RMG, et al. Association between an AMH promoter polymorphism and serum AMH levels in PCOS patients. *Hum Reprod*. 2022 Apr 22;37(7):1544–56.
17. Xu Y, Qiao J. Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *J Healthc Eng*. 2022 Mar 21;2022:9240569.
18. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018 Apr 1;103(4):1233–57.
19. Qu X, Donnelly R. Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Nov 1;21(21):8191.
20. Madnani N, Khan K, Chauhan P, Parmar G. Polycystic ovarian syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013 May 1;79:310.
21. Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, McCarthy MI, Wass JAH, Franks S, et al. Increased 5 alpha-reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Sep;94(9):3558–66.
22. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016 Jul 1;106(1):6–15.
23. Şahin L, Aygün BK. Adolesanda Polikistik Over Sendromu. *Firat Tıp Dergisi*. 2013 Apr 1;18(2):66–74.
24. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, et al. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4178–88.
25. Singh S, Pal N, Shubham S, Sarma DK, Verma V, Marotta F, et al. Polycystic Ovary Syndrome: Etiology, Current Management, and Future Therapeutics. *J Clin Med*. 2023 Feb 11;12(4):1454.
26. Meczekalski B, Niwczyk O, Kostrzak A, Maciejewska-Jeske M, Bala G, Szeliga A. PCOS in Adolescents—Ongoing Riddles in Diagnosis and Treatment. *J Clin Med*. 2023 Feb 3;12(3):1221.
27. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Knip M, Järvelä IY, Tapanainen JS, et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology*. 2004 Feb 10;62(3):445–50.

28. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* 2022 Nov;39(11):2439–73.
29. Coyle C, Campbell RE. Pathological pulses in PCOS. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2019 Dec 1;498:110561.
30. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. Hyperandrogenemia in adolescent girls: origins of abnormal GnRH secretion. *BJOG.* 2010 Jan;117(2):143–9.
31. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, Fallat ME. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility.* 2002 Jan 1;77(1):141–6.
32. Dubey P, Reddy S, Boyd S, Bracamontes C, Sanchez S, Chattopadhyay M, et al. Effect of Nutritional Supplementation on Oxidative Stress and Hormonal and Lipid Profiles in PCOS-Affected Females. *Nutrients.* 2021 Aug 25;13(9):2938.
33. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023 Jan 11;16:9.
34. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF. Functional Genomics of PCOS: From GWAS to Molecular Mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Mar;26(3):118–24.
35. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reproductive BioMedicine Online.* 2016 Dec 1;33(6):770–80.
36. Houston EJ, Templeman NM. Reappraising the relationship between hyperinsulinemia and insulin resistance in PCOS. *J Endocrinol.* 2025 May 1;265(2):e240269.
37. Awonuga AO, Camp OG, Abu-Soud HM. A review of nitric oxide and oxidative stress in typical ovulatory women and in the pathogenesis of ovulatory dysfunction in PCOS. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023 Nov 23;21:111.
38. Dabravolski SA, Nikiforov NG, Eid AH, Nedosugova LV, Starodubova AV, Popkova TV, et al. Mitochondrial Dysfunction and Chronic Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 10;22(8):3923.
39. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2005 Jul 14;3:28.
40. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012 Jun 29;10:49.
41. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G, Karakoç A, Törüner F, Cakir N, et al. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005 Dec;20(12):3333–40.

42. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocr Rev.* 2022 Jan 13;43(6):927–65.
43. Vatieer C, Christin-Maitre S. Epigenetic/circadian clocks and PCOS. *Human Reproduction.* 2024 Jun 1;39(6):1167–75.
44. Ajmal N, Khan SZ, Shaikh R. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2019 Jun 8;3:100060.
45. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016 Oct;37(5):467–520.
46. Giampaolino P, Foreste V, Di Filippo C, Gallo A, Mercorio A, Serafino P, et al. Microbiome and PCOS: State-of-Art and Future Aspects. *Int J Mol Sci.* 2021 Feb 19;22(4):2048.
47. Parker J, O'Brien C, Hawrelak J, Gersh FL. Polycystic Ovary Syndrome: An Evolutionary Adaptation to Lifestyle and the Environment. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Jan 25;19(3):1336.
48. Komorowski AS, Hughes L, Sarkar P, Aaby DA, Kumar A, Kalra B, et al. Anti-Müllerian Hormone Level Predicts Ovulation in Women with Polycystic Ovary Syndrome Treated with Clomiphene and Metformin. *Fertil Steril.* 2024 Apr;121(4):660–8.
49. Yuan D, Luo J, Sun Y, Hao L, Zheng J, Yang Z. PCOS follicular fluid derived exosomal miR-424-5p induces granulosa cells senescence by targeting CDCA4 expression. *Cellular Signalling.* 2021 Sep 1;85:110030.
50. Xiang Y, Wang H, Ding H, Xu T, Liu X, Huang Z, et al. Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: A possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia. *International Immunopharmacology.* 2023 Dec 1;125:111141.
51. Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids.* 2012 Mar 10;77(4):295–9.
52. Profili NI, Castelli R, Gidaro A, Manetti R, Maioli M, Petrillo M, et al. Possible Effect of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) on Cardiovascular Disease (CVD): An Update. *J Clin Med.* 2024 Jan 25;13(3):698.
53. Sam S, Tasali E. Role of obstructive sleep apnea in metabolic risk in PCOS. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2021 Apr;17:46–51.
54. Cowan S, Lim S, Alycia C, Pirotta S, Thomson R, Gibson-Helm M, et al. Lifestyle management in polycystic ovary syndrome – beyond diet and physical activity. *BMC Endocr Disord.* 2023 Jan 16;23:14.
55. Pinto J, Cera N, Pignatelli D. Psychological symptoms and brain activity alterations in women with PCOS and their relation to the reduced quality of life: a narrative review. *J Endocrinol Invest.* 2024;47(7):1–22.

56. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014 Sep;20(5):748–58.
57. Tong C, Wu Y, Zhang L, Yu Y. Insulin resistance, autophagy and apoptosis in patients with polycystic ovary syndrome: Association with PI3K signaling pathway. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Dec 16;13:1091147.
58. Bahri Khomami M, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022 Aug;97(2):227–36.
59. Australian Journal of General Practice [Internet]. [cited 2025 May 30]. Thyroid disease Long term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. Available from: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2021/january-february/thyroid-disease-long-term-management-of-hyperthyro>
60. Woeber KA. Update on the Management of Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Archives of Internal Medicine*. 2000 Apr 24;160(8):1067–71.
61. Glezer A, Garmes HM, Kasuki L, Martins M, Elias PCL, Nogueira V dos SN, et al. Hyperprolactinemia in women: diagnostic approach. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 46:e-FPS04.
62. Cai Y, Ren L, Tan S, Liu X, Li C, Gang X, et al. Mechanism, diagnosis, and treatment of cyclic Cushing's syndrome: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022 Sep 1;153:113301.
63. Dzialach L, Sobolewska J, Respondek W, Wojciechowska-Luzniak A, Witek P. Cushing's syndrome: a combined treatment with etomidate and osilodrostat in severe life-threatening hypercortisolemia. *Hormones (Athens)*. 2022;21(4):735–42.
64. Shanbhogue AKP, Shanbhogue DKP, Prasad SR, Surabhi VR, Fasih N, Menias CO. Clinical Syndromes Associated with Ovarian Neoplasms: A Comprehensive Review. *RadioGraphics*. 2010 Jul;30(4):903–19.
65. Jha S, Turcu AF. Non-Classic Congenital Adrenal Hyperplasia: What Do Endocrinologists Need to Know? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2021 Mar;50(1):151–65.
66. Gu Y, Zhou G, Zhou F, Wu Q, Ma C, Zhang Y, et al. Life Modifications and PCOS: Old Story But New Tales. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Apr 13;13:808898.
67. Dietz de Loos A, Jiskoot G, Beerthuis A, Busschbach J, Laven J. Metabolic health during a randomized controlled lifestyle intervention in women with PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2021 Oct 28;186(1):53–64.
68. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr*. 2022 Aug 1;13(4):1243–66.
69. Oguz SH, Yildiz BO. An Update on Contraception in Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021 Apr;36(2):296–311.

70. Santander N, Figueroa EG, González-Candia A, Maliqueo M, Echiburú B, Crisosto N, et al. Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome: Impact of Combined Oral Contraceptives. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Sep 26;13(10):1168.
71. Carone L, Oxberry SG, Twycross R, Charlesworth S, Mihalyo M, Wilcock A. Spironolactone. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2017 Feb 1;53(2):288–92.
72. Diri H, Bayram F, Simsek Y, Caliskan Z, Kocer D. COMPARISON OF FINASTERIDE, METFORMIN, AND FINASTERIDE PLUS METFORMIN IN PCOS. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2017;13(1):84–9.
73. Choudhari R, Tayade S, Tiwari A, Satone P. Diagnosis, Management, and Associated Comorbidities of Polycystic Ovary Syndrome: A Narrative Review. *Cureus*. 16(4):e58733.
74. Dumitrescu R, Mehedintu C, Briceag I, Purcărea V, Hudita D. Metformin-Clinical Pharmacology in PCOs. *J Med Life*. 2015;8(2):187–92.
75. Hu L, Ma L, Xia X, Ying T, Zhou M, Zou S, et al. Efficacy of Bariatric Surgery in the Treatment of Women With Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3217–29.
76. Samarasinghe SNS, Woods C, Miras AD. Bariatric Surgery in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Metabolism - Clinical and Experimental* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 May 31];151. Available from: [https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495\(23\)00349-9/fulltext](https://www.metabolismjournal.com/article/S0026-0495(23)00349-9/fulltext)
77. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2018;97(10):1162–7.
78. Mbi Feh MK, Patel P, Wadhwa R. Clomiphene. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 May 31]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559292/>
79. Franik S, Eltrop SM, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 24;2018(5):CD010287.
80. Use of exogenous gonadotropins for ovulation induction in anovulatory women: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2020 Jan 1;113(1):66–70.
81. Allahbadia GN. Intrauterine Insemination: Fundamentals Revisited. *J Obstet Gynaecol India*. 2017 Dec;67(6):385–92.
82. Sun B, Ma Y, Li L, Hu L, Wang F, Zhang Y, et al. Factors Associated with Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) Severity in Women With Polycystic Ovary Syndrome Undergoing IVF/ICSI. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 19;11:615957.

83. Kotlyar AM, Seifer DB. Women with PCOS who undergo IVF: a comprehensive review of therapeutic strategies for successful outcomes. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 Aug 1;21:70.
84. Mohan A, Haider R, Fakhor H, Hina F, Kumar V, Jawed A, et al. Vitamin D and polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023 Jun 5;85(7):3506–11.
85. Della Corte L, Boccia D, Palumbo M, Mercurio A, Ronsini C, Bifulco G, et al. Is There Still a Place for Surgery in Patients with PCOS? A Review. *Life (Basel)*. 2023 May 28;13(6):1270.
86. Connolly F, Rae MT, Butler M, Klibanov AL, Sboros V, McNeilly AS, et al. The Local Effects of Ovarian Diathermy in an Ovine Model of Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS One*. 2014 Oct 24;9(10):e111280.
87. Debras E, Fernandez H, Neveu ME, Deffieux X, Capmas P. Ovarian drilling in polycystic ovary syndrome: Long term pregnancy rate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X*. 2019 Oct;4:100093.
88. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Ziętek M, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome—Narrative Review. *Nutrients*. 2021 Jul 18;13(7):2452.
89. Kyel-Mensah AA, Jacobs HS. The investigation of female infertility. *Clinical Endocrinology*. 1995;43(3):251–5.
90. Fainberg J, Kashanian JA. Recent advances in understanding and managing male infertility. *F1000Res*. 2019 May 16;8:F1000 Faculty Rev-670.
91. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility. *JAMA*. 2021 Jul 6;326(1):65–76.
92. Au LS, Feng Q, Shingshetty L, Maheshwari A, Mol BW. Evaluating prognosis in unexplained infertility. *Fertility and Sterility*. 2024 May 1;121(5):717–29.
93. Ertosun MG, Hapil FZ, Osman Nidai O. E2F1 transcription factor and its impact on growth factor and cytokine signaling. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2016 Oct 1;31:17–25.
94. Du W, Searle JS. The Rb Pathway and Cancer Therapeutics. *Curr Drug Targets*. 2009 Jul;10(7):581–9.
95. Stevens C, La Thangue NB. The emerging role of E2F-1 in the DNA damage response and checkpoint control. *DNA Repair*. 2004 Aug 1;3(8):1071–9.
96. Wu Z, Zheng S, Yu Q. The E2F family and the role of E2F1 in apoptosis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009 Dec 1;41(12):2389–97.
97. Russell JL, Powers JT, Rounbehler RJ, Rogers PM, Conti CJ, Johnson DG. ARF differentially modulates apoptosis induced by E2F1 and Myc. *Mol Cell Biol*. 2002 Mar;22(5):1360–8.

98. Fouad S, Hauton D, D'Angiolella V. E2F1: Cause and Consequence of DNA Replication Stress. *Front Mol Biosci.* 2020;7:599332.
99. Du W, Searle JS. The Rb Pathway and Cancer Therapeutics. *Curr Drug Targets.* 2009 Jul;10(7):581–9.
100. Zanjirband M, Hodayi R, Safaeinejad Z, Nasr-Esfahani MH, Ghaedi-Heydari R. Evaluation of the p53 pathway in polycystic ovarian syndrome pathogenesis and apoptosis enhancement in human granulosa cells through transcriptome data analysis. *Sci Rep.* 2023 Jul 19;13:11648.
101. Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2016 Mar;6(3):a026104.
102. Tu J, Cheung AHH, Chan CLK, Chan WY. The Role of microRNAs in Ovarian Granulosa Cells in Health and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 21;10:174.
103. Yuan D, Luo J, Sun Y, Hao L, Zheng J, Yang Z. PCOS follicular fluid derived exosomal miR-424-5p induces granulosa cells senescence by targeting CDCA4 expression. *Cellular Signalling.* 2021 Sep 1;85:110030.
104. Maixner N, Haim Y, Blüher M, Chalifa-Caspi V, Veksler-Lublinsky I, Makarenkov N, et al. Visceral Adipose Tissue E2F1-miRNA206/210 Pathway Associates with Type 2 Diabetes in Humans with Extreme Obesity. *Cells.* 2022 Sep 29;11(19):3046.
105. Maixner N, Pecht T, Haim Y, Chalifa-Caspi V, Goldstein N, Tarnovscki T, et al. A TRAIL-TL1A Paracrine Network Involving Adipocytes, Macrophages, and Lymphocytes Induces Adipose Tissue Dysfunction Downstream of E2F1 in Human Obesity. *Diabetes.* 2020 Nov;69(11):2310–23.
106. Wu Y, You Z, Xu M. Genetic Polymorphism of E2F1 Influences Susceptibility to Ovarian Cancer in a Chinese Population. *Contrast Media Mol Imaging.* 2022 Jun 25;2022:7808726.
107. Yilmaz E, Celik O, Celik N, Simsek Y, Celik E, Yildirim E. Serum orexin-A (OXA) level decreases in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 2013 Apr;29(4):388–90.
108. Morrell BC, Perego MC, Maylem ERS, Zhang L, Schütz LF, Spicer LJ. Regulation of the transcription factor E2F1 mRNA in ovarian granulosa cells of cattle. *J Anim Sci.* 2019 Dec 13;98(1):skz376.
109. Scarà S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: Biochemical and Clinical Aspects. *Adv Exp Med Biol.* 2015;867:247–60.
110. Ugur MG, Ozturk E, Balat O, Dikensoy E, Teke S, Aydin A. Do high levels of CA 19-9 in women with mature cystic teratomas of the ovary warrant further evaluation? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2012;33(2):207–10.

