



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİNDE
KRONİK ENFLAMASYON**

**MEDİYATÖRLERİNİN OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygöl ALİYEVA

Tez Danışmanı

Prof Dr. Semra ORUÇ

Manisa, 2023



MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİNDE
KRONİK ENFLAMASYON**

**MEDİYATÖRLERİNİN OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE
İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Aygöl ALİYEVA

Tez Danışmanı

Prof Dr. Semra ORUÇ

Manisa, 2023

ÖNSÖZ

Çalışmamda bana yön veren, emeklerini esirgemeyen, mesleki gelişimimde her türlü desteğini hissettiğim tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Semra Oruç hocama;

Doktorluk sanatını öğrenmeme yardımcı olan, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. T.Güvenal, Prof. Dr. N.K. Kuşçu, Prof. Dr. A.Göker, Prof. Dr. B. Artunç Ülkümen, Prof. Dr. T. Özçakır, Doç. Dr. Y. Uyar, Doç. Dr. P. S. Hasdemir, asistanlık süresi boyunca birlikte çalıştığım uzmanlarım Op.Dr.B.Coşkun, Op. Dr. E. Zencir ve Op. Dr. B. Babaoğlu'na, tezimde emeği geçen Prof. Dr. Fatma Taneli hocama;

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım kıdemlilerim Op.Dr.D.Uçar Kartal ve Op.Dr.M.A.İbiş ve eş kıdemim Dr.N.Çetinkaya'ya ve zorlu asistanlık sürecini kolaylaştırarak güzel anılar biriktirmemi sağlayan, hastanedeki ailem olan asistan arkadaşlarıma;

Asistanlığım boyunca desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hemşire arkadaşlarıma, poliklinik ve servisimizdeki tüm tıbbi sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize;

Hayatımın her anında yanımda olan, her koşulda desteğini hissettiğim, fedakarlıkları ve emekleri sayesinde bugünü yaşayabildiğim, hayattaki en büyük şansım anneme, uzaklardan beni izleyerek gurur duyduğunu bildiğim ve en büyük hayalini gerçekleştirdiğim babama ve bütün aileme sonsuz sevgilerle.

Dr. Aygöl ALİYEVA

TABLO DİZİNİ

TABLO 1: PKOS TANISINDA KULLANILAN KRİTERLER.....	5
TABLO 2: ROTTERDAM TANI KRİTERLERİNİN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL KORELASYONU.....	6
TABLO 3: PKOS TEZAHÜRÜNDE YER ALAN GENLER, BUNLARIN KODLANMIŞ PROTEİNLERİ, PROTEİN FONKSİYONLARI VE GEN POLİMORFİZMLERİ..	8-9
TABLO 4: BETİMLEYİCİ İSTATİSTİKLER	29
TABLO 5: IL17 DÜZEYİNİN HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	29
TABLO 6: NFKB DÜZEYİNİN HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	30
TABLO 7: SEMA3A DÜZEYİNİN HASTA VE KONTROL GRUBU ARASINDA KARŞILAŞTIRILMASI	30
TABLO 8: IL-17 VE 1,4 ALFA ANDROSTENODİON DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRILMASI	31
TABLO 9: SEMA3A VE 1,4 ALFA ANDROSTENODİON DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRMASI	31
TABLO 10: NFKB VE 1,4 ALFA ANDROSTENODİON DÜZEYLERİ KARŞILAŞTIRMASI	32
TABLO 11: IL-17 VE VKİ, HBA1C, GLÜKOZ, İNSÜLİN VE HOMA DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON	32
TABLO 12: NFKB VE VKİ, HBA1C, GLÜKOZ, İNSÜLİN VE HOMA DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON	33
TABLO 13: SEMA3A VE VKİ, HBA1C, GLÜKOZ, İNSÜLİN VE HOMA DEĞERLERİ ARASINDAKİ KORELASYON	33
TABLO 14: IL-17 ROC EĞRİSİ TANISAL PERFORMANSI	34
TABLO 15: SEMA3A ROC EĞRİSİ TANISAL PERFORMANSI.....	35
TABLO 16: NFKB ROC EĞRİSİ TANISAL PERFORMANSI	36
TABLO 17: HİPERANDROJENİZM VE İNFLAMASYON ARASINDAKİ KISIR DÖNGÜ.....	41

ŞEKİL DİZİNİ

ŞEKİL 1: PKOS TANISINDA KULLANILAN KRİTERLER	11
ŞEKİL 2: MODİFİYE FERRİMAN-GALLWEY SKORLAMASI	14
ŞEKİL 3: BAĞIRSAK MİKROBİYONU, BAĞIŞIKLIK SİSTEMİ VE BAĞIRSAK EPİTELİ ARASINDA SİMBİYOTİK İLİŞKİLERİ GÖSTEREN ŞEMA	17
ŞEKİL 4: KANONİK VE KANONİK OLMAYAN NFκB SİNYAL YOLU	21
ŞEKİL 5: PKOM GÖRÜNÜMÜ	24



KISALTMALAR

PKOS: polikistik over sendromu

FSH: folikül stimulan hormon

LH: lüteinizan hormon

VKI: vücut kitle indeksi

SEMA3A: semaforin 3A

IL-17: interlökin 17

NFkB: nükleer faktör kappa B

AES: androgen excess society

NIH: national institutes of health

TT: total testosteron

ST: serbest testosteron

mFG: modifiye Ferriman-Gallway

DHT: dihidrotestosteron

WHO: world health organisation

CRP: C reaktif protein

ADMA: asimetrik dimetilarjinin

RA: romatoid artrit

SLE: sistemik lupus eritematozus

MS: multiple skleroz

DM: diabetes mellitus

iNOS: indüklenabilir nitrik oksit

ELISA: enzyme linked immunoassay

PAI-I: plazminojen aktivatör inhibitörü- I

VEGF: vasküler endotelyal büyüme faktörü

TNF- α : tümör nekroz faktörü alfa

NIK: NFkB indükleyen kinaz



İÇİNDEKİLER:

ÖNSÖZ	I
TABLO DİZİNİ	ii
ŞEKİL DİZİNİ	iii
KISALTMALAR	IV
İÇİNDEKİLER:	VI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)	4
2.1.1 Tarihçe ve Prevelans	4
2.1.2 Tanı Kriterleri	5
2.2 PATOFİZYOLOJİ	7
2.2.1 Genetik Faktörler	7
2.2.2 Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon	9
2.2.3	Steroidogenez
bozluklular	11
2.2.4	Hiperinsülinemi
ve	İnsülin
Direnci	14
2.2.5 Obezite	16
2.2.6	
İnflamasyon	18
2.2.6.1	NFkB
ve	
PKOS	20
2.2.6.2	IL-17
ve	PKOS
.....	21
2.2.6.3	SEMA3A
ve	
PKOS	22

2.3 PKOS BULGU VE SEMPTOMLAR.....	23
2.3.1 Menstrüel düzensizlik.....	23
2.3.2 Polikistik overyan görünüm (PKOM)	24
2.3.3 Hiperandrojenizm.....	24
2.3.4 Alopesi	25
2.3.5 İnsülin direnci ve obezite.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	28
5. BULGULAR.....	29
6. TARTIŞMA	37
7. SONUÇ	46
8. ÖZET	47
8. ABSTRACT	47
9. KAYNAKLAR	49

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen oldukça karmaşık endokrinolojik bozukluktur. Küresel insidansı %2 ila %26 arasında değişen PKOS, overyan disfonksiyon, hirsutizm, hiperandrojenemi, infertilite, kronik anovülasyon ve hormonal disbalans ile seyreden metabolik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, bu sendroma sahip olan kadınlarda, kardiyovasküler hastalıklar ve insülin direncine de eğilim olduğu bilinmektedir. PKOS tanımı ilk olarak 1935 yılında Leventhal ve Stein tarafından akne, obezite ve hirsutizmin eşlik ettiği oligomenore ve polikistik overlerin varlığı olarak tanımlanmıştır. Günümüzde PKOS tanısı için çeşitli kriterler kullanılmakta olup bunlardan en yaygın olarak Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler, Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından diagnostik kriterler olarak kabul edilmektedir. Rotterdam kriterlerine göre, PKOS klinik (anovülasyon ve hiperandrojenizm), biyokimyasal (yükselmiş luteinize edici hormon ve androjen konsantrasyonları) ve over morfolojik (polikistik overler (her overde 12 veya daha fazla folikül, her folikül çapı 2-9 mm ve/veya over hacmi>10ml)) özelliklerinin kombinasyonu ile tanımlanmaktadır. PKOS tanısı konması için aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin varlığı konusunda fikir birliği bulunmaktadır: Biyolojik hiperandrojenizm (aşırı androjen üretimi) veya klinik hiperandrojenizm (hirsutizm, androjenik alopesi, akne, virilizasyon), polikistik overler ve anovülasyon varlığı.

PKOS'un spesifik nedeni halen bilinmese de genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalarda inflamasyonun da PKOS'un potansiyel risk faktörlerinden biri olabileceği öngörülmektedir. İnsülin direncine bağlı olarak, PKOS'un uzun vadede metabolik ve kardiyovasküler morbiditelerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca bu kardiyovasküler morbiditelerin, kronik düşük dereceli inflamasyonla ilişkili olabileceği de öne sürülmektedir.

İnsülin direnci ve hiperandrojenizm PKOS'un patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. İnsülin direnci, PKOS'lu hastaların %85ini etkilemekte olup, zayıf hastaların %75, obez hastaların %95inde bulunmaktadır. PKOS'lu kadınların çoğunda insülin direnci izlense de, kanıta dayalı PKOS kılavuzlarında rutin insülin direnci taraması önerilmemektedir. Androjen üretimini arttırarak ve seks hormon bağlayıcı globülini (SHBG) azaltarak hiperandrojenizme yol açan hiperinsülinemi, aynı zamanda yaygın bir bulgu olan obezite ve aşırı kilo ile daha da şiddetlenmektedir. Obezite ile PKOS arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır; obezite PKOS prevalansını arttırırken, PKOS ise kilo alımı ve obeziteyi şiddetlendirmektedir. Yaşam tarzı değişiklikleri (fiziksel aktivite / beslenme düzeni), ilaçlar (metformin, orlistat, inkretin mimikleri) veya cerrahi yöntemle kilo kaybı insülin direncini azaltarak, hiperandrojenizmi ve PKOS klinik şiddetini azaltmaktadır. Bu yüzden yaşam tarzı değişiklikleri, kilo alımı kısıtlanması ve kilo kaybı PKOS tedavisinde birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Visseral obezite ve hiperinsülinemi genellikle ilişkili ve birbirinden ayırması zor iki fenomen olmasına karşın, tek başına hiperinsülinemi, PKOS'lu normal kilolu kadınların adipozit disfonksiyonunu açıklamak için yeterli olmamaktadır. PKOS'lu normal kilolu veya obez kadınlarda visseral obezite vücut ağırlığında artışa neden olamayacak kadar düşükken bile bazı adipokinlerin artan üretimi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

İnflamatuar belirteçler overyan regülasyonda önemli role sahiptir. Bu regülasyondaki herhangi bir bozukluk overyan disfonksiyona yol açmaktadır. Çalışmamızda Rotterdam kriterlerini karşılayan PKOS'lu hastalarla sağlıklı gönüllü grup arasında folikül stimülan hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH), antimüllerian hormon (AMH) düzeyleri, vücut kitle indeksi (VKI), insülin, glukoz, HOMA düzeyleri ve Semaphorin 3A (SEMA3A), İnterlökin-17 (IL-17) ve NFkappaB (NF-κB) düzeyleri karşılaştırılarak inflamasyon markerlarının PKOS üzerindeki etkileri, tanıda yardımcı parametre olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır. Hedefimiz inflamatuvar bir hastalık olan PKOS ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiye odaklanmak ve aralarındaki etkileşimi keşfetmeye yardımcı olmaktır. Bu çalışmamızla, PKOS'un en

önemli fakat göz ardı edilen risk faktörlerinden biri olan inflamasyonun önemini vurgulamayı hedeflemekteyiz. Güncel çalışmalarla inflamasyonun PKOS üzerindeki etkisinin daha detaylı araştırılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi ileriye yönelik hedeflerden olmalıdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

2.1.1 Tarihçe ve Prevalans

İlk olarak 18. yüzyılın ortalarında fark edilen bu hastalık multikistik ve sklerotik overlerin olduğu pelvik ağrı ve menoraji ile ilişkilendirilmiştir. 1721'de İtalyan bir tıp bilimci olan Vallisneri tarafından 'beyaz yüzeye sahip parlak overleri olan evli, infertil kadın' olarak PKOS hastalarının ilk tanımı yapılmıştır (1). Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (2). Bu hastalara overyan wedge (kama) rezeksiyon yapılarak düzenli menstrüel siklusün sağlandığı gözlemlenmiştir (3). Daha sonrasında yapılan patolojik incelemede over korteksinde kalınlaşma olduğu ve over boyutlarının normalden 2 ile 4 kat kadar büyük olduğu rapor edilmiştir. 20.yüzyılın başlarında ise polikistik overlerin enfeksiyona sekonder ortaya çıkan inflamasyona bağlı olduğu düşünülmüştür.

Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi tanıyı desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan ve normal menstrüel siklusu olan kadınlarda da polikistik overlerin olabileceği ve aynı zamanda düzenli sikluslarla ovulasyon olan kadınların %25'inde ultrasonografik görüntülemelerinde polikistik over görünümü saptanabildiği gösterilmiştir. Bireysel farklılıklara dayalı bu kriterlerden dolayı PKOS prevalansı %2,2 ile %26 arasında değişiklik göstermektedir (4). Reprodüktif çağıdaki kadınların yaklaşık %6,5-8 oranı ile en sık görülen endokrin bozukluklarından birisi olarak yer almaktadır.

Bazı klinik durumlar PKOS prevalansının artışıyla ilişkilendirilmiştir. Yüksek riskli olarak adlandırılacak bu gruplar; oligomenoreik infertilite öyküsü (5) obezite ve/veya insülin direnci öyküsü (6), tip 1 (7), tip 2 (8) veya

gestasyonel diabetes mellitus öyküsü (9) prematüre adrenarş öyküsü (10), PKOS tanılı birinci derece akrabalar şeklinde kategorize edilebilir.

2.1.2 Tanı Kriterleri

Tanıda AES (Androgen Excess Society) tanımlaması, National Institutes of Health (NIH) kriterleri ve Rotterdam kriterleri gibi çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Kullanılan tanı kriterine göre prevalansı da farklılık göstermektedir. NIH kriterlerine göre kadınların %4-7'sinde (11,12), Rotterdam kriterlerine göre ise %15-18'inde görüldüğü düşünülmektedir (12).

Tablo 1: PKOS tanısında kullanılan kriterler

National Institutes of Health (NIH) kriterleri 1990	Rotterdam kriterleri 2003	AES (Androgen Excess Society) 2006
İrregüler menstrüasyon (oligomenore/amenore)	İrregüler mensturasyon (oligo/amenore)	Ovaryan disfonksiyon: oligoamenore ve/veya USG polikistik over görünümü
Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizmin klinik/biyokimyasal belirtileri
Diğer tanıların dışlanması: KAH, androjen salgılayan tümör gibi	Ultrasonda polikistik over görünümü	Diğer tanıların dışlanması: KAH, androjen salgılayan tümör gibi

Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı koymak için belirtilen üç kriterden ikisinin, NIH ve AES kriterlerine göre ise tüm kriterlerin sağlanması gerekmektedir (13), (14), (15). Günümüzde en çok kabul gören ve kullanılan tanı kriterleri Rotterdam kriterleri olarak belirlenmiştir. Bütün bu tanı kriterlerinin yanı sıra PKOS bir ekartasyon tanısıdır. PKOS tanısı koymak için tanı kriterleri arasında yer alan oligo/anovulasyon, hiperandrojenemi gibi bulgulara neden olabilecek diğer hastalıkları dışlamak gerekmektedir.

Tablo 2: Rotterdam tanı kriterlerinin klinik ve biyokimyasal korelasyonu

Hiperandrojenizm		Oligoanovulasyon	Ultrasonografide polikistik görünüm
Klinik bulgu	Biyokimyasal parametreler		
Hirsutizm (mFG skor ≥ 8) Akne	Artmış TT veya ST	Menstrual siklus aralığı < 21 gün	Her iki overde çapı 2-9 mm arasında değişen ≥ 12 antral folikül ve/veya
Erkek tipi alopesi	Artmış A4	Menstrual siklus aralığı > 35 gün yıllık < 8 siklustan az	Her iki overde artmış over volümü (kist ya da dominant folikül olmaksızın)
mFG	Artmış DHEA	infertilite	
	Artmış DHEAS	Son 1 yılda ardışık ≥ 3 ayda menstrual siklus olmaması	

Tablo 2 : mFG, modified Ferriman-Gallwey; TT, total testosteron; ST, serbest testosteron; A4, androstenedion; DHEA, dehidroepiandrosteron; DHEAS, dehidroepiandrosteron sülfat.

2.2 PATOFİZYOLOJİ

PKOS, çevresel, genetik, metabolik gibi çok faktörlü ve komplike patogenezele karakterize bir hastalık olmakla beraber patofizyolojisi netlik kazanamamıştır (16). Poligenik bir hastalık olan PKOS'un etiopatogenezinde genetik faktörler, hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, steroidogenez bozuklukları, hiperinsülinemi ve insülin direnci, obezite, inflamasyon, enzimatik defektler yer almaktadır.

2.2.1 Genetik Faktörler

Genetik faktörlerin PKOS patofizyolojisinin %70'inden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. PKOS tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalığın görülme prevalansının genel topluma oranla daha yüksek olması bu hipotezi destekler nitelikte olup, bu hastaların annesinde ve kız kardeşinde hastalığın görülme olasılığı %20 ile %40 arasında değişmektedir (17) (18). Hastaların bir kısmında hastalığın X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren genetik özellik taşıdığı gösterilmiştir (19) (20). Bunlar dışında, monozigotik ikiz hastalarda dizigotik olanlara kıyasla daha büyük konkordans olduğunu belirten raporlar olsa da, bu genetik aktarım tam anlamıyla açıklanamamıştır (21). Poligenik bir patoloji olan PKOS'tan sorumlu genler arasında en çok bilineni insülin reseptörleriyle de ilişkili olan P450 (CYP17) ve P450 (CYP11) enzimlerini kodlayan genlerdir (22) (23). PKOS'u olan ailelerde erkekler de dahil olmak üzere insülin direnci daha sık izlenmektedir. PKOS gelişimi ile ilişkili olduğu düşünülen diğer genler ise sitokrom P450c-17 α enzimini kodlayan CYP17A geni ve P450 yan zincir 20 kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, alt aile A) geni ve insülin genleridir.

Tablo 3: PKOS tezahüründe yer alan genler, bunların kodlanmış proteinleri, protein fonksiyonları ve gen polimorfizmleri

Genler	Protein için kodlar	Fonksiyonlar	Varyasyonlar
AMH	Anti-Müllerian hormonu	Primordiyal folikül alımı üzerinde inhibitör etkiye sahiptir	
CAPN 10	kalpain-10	Kalsiyuma bağımlı, sistein proteazlar	SNP-63 ve indel-19
CD163	CD163	Hemoglobin-haptoglobin kompleksi için yüksek afiniteli bir çöpçü reseptörü	
GCKR	Glukokinaz düzenleyici protein	Hepatik glukokinaz'ı (GCK) inhibe eden ve glikoz homeostazına aracılık eden bir nükleer protein	
MTHFR	Metilentetrahidrofolat redüktaz	Folat metabolizması, DNA metilasyonu ve RNA sentezindeki rolü	C677T ve A1298C
NEGR1	Nöronal büyüme düzenleyici 1	Nöronal büyüme ve gelişmede rol oynayan bir hücre adezyon molekülü	

NR4A1	Sinir büyüme faktörü	Steroid-tiroid hormonu-retinoid reseptör süper ailesinin bir üyesi	
SIRT1	NAD bağımlı deasetilaz sirtuin-1	DNA hasarını düzenler	
RARRES2	Retinoik asit reseptör yanıt proteini 2	Salgılanan bir kemotaktik proteini kodlar	
TGF-β1	Dönüşen büyüme faktörü beta 1	Hücre büyümesini, hücre proliferasyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozu kontrol eder.	
TLR2	Toll benzeri reseptör 2 veya CD282	Bağışıklık sisteminde rol oynayan bir toll benzeri reseptör	S450S
ICAM1	Hücreler Arası Yapışma Molekülü 1 veya Farklılaşma Kümesi 54	İntegrinlere bağlanan bir hücre yüzeyi glikoproteini	K469E

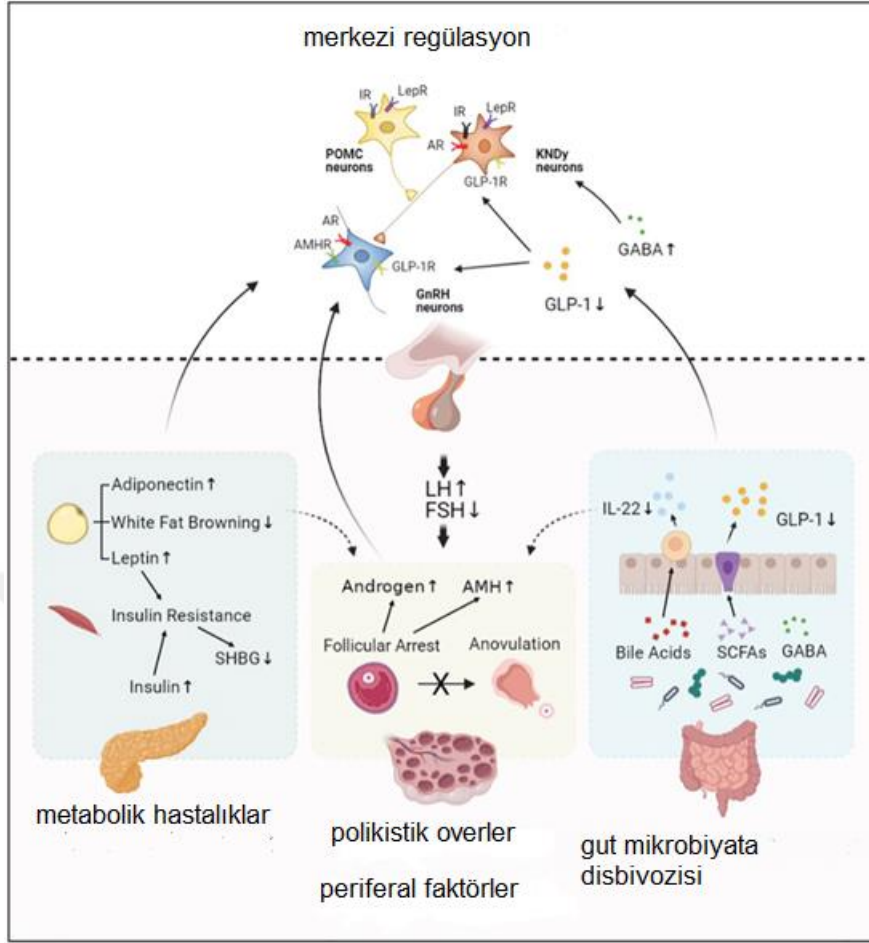
2.2.2 Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

İlk tanımlandığı yıllarda PKOS'un temel etkeninin hipotalamus ve hipofizdeki hormon salınımındaki bozulma olduğu düşünülse de, son yıllarda asıl nedenin bozulmuş steroid feed-back mekanizmasına bağlı olarak hipofizden salınımı artan LH olduğu bilinmektedir. LH yüksekliği PKOS'lu

hastaların yaklaşık yarısında izlenmektedir. Bu yüksek LH salınımı ovulatuvar kadınlardakinden farklı olarak siklik değil, sabit bir salınım frekansına sahip olarak saatlik salınmaktadır. FSH düzeylerinde ise hem düşme, hem normal salınım izlenmektedir (24). Bu salgıdaki azalmanın, östrojen ve inhibin-B'nin negatif feed-back etkisine bağlı olduğu tahmin edilmektedir (25) (26). Yüksek LH ve düşük FSH düzeylerinin, GnRH salgı frekansının artışı sonucu hipofizde oluşan kısmi duyarlılık kaybı ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (27) (28). Bu durumda dolaşımdaki östrojen miktarı ile korele olarak LH salınımının frekans ve amplitüdü de artmaktadır. Ayrıca, bu artışın hem hipotalamus hem hipofiz düzeyinde gerçekleştiği düşünülmektedir (29).

LH salgısındaki artış LH/FSH oranının artmasına, bu da serbest östradiol düzeylerindeki artışa neden olmaktadır. Düşük FSH düzeyleri, androstenodion ve serbest östradiolün periferde dönüştüğü östron düzeylerindeki artışın FSH üzerinde oluşturduğu negatif feed-back nedeni ile olmaktadır (29). Bu hastalarda, sürekli östrojen uyarısına bağlı olarak endometrial ve meme kanseri gibi klinik belirtiler de ortaya çıkabilmektedir. PKOS'lu hastalarda artan östrojen düzeyleri negatif feed-back mekanizması ile LH seviyelerini arttırırsa da, ekzojen olarak verilen östrojenin bu hastalarda benzer etkisi gözlenmemektedir (30).

PKOS hastalarında östradiol seviyeleri yüksek iken, progesteron düzeyleri düşük saptanmaktadır. Dönüştürücü büyüme faktörü beta ($TGF-\beta$) ailesinden olan Antimüllerian hormon (AMH), AMH geni tarafından kodlanarak, over foliküllerinin granüloza hücreleri tarafından ekprese edilmektedir. Reprodüktif endokrinolojinin sıkça kullanılan markerı olan AMH'nin artmış ekspresyonu (10 ng/mL) folikülogenezi inhibe ederek anovulasyona yol açmaktadır. Bu nedenle yükselmiş AMH düzeylerinin PKOS varlığının göstergesi olduğu öne sürülmektedir. Bu hastalarda AMH düzeyleri normalin birkaç katına ulaşabilmektedir. Buna da PKOS'ta artmış olan, özellikle 4mm'den küçük olan pre-antral ve antral folliküllerin yüksek miktarda AMH üretme kapasitesinin yol açtığı düşünülmektedir (31).



Şekil 1: PKOS tanısında kullanılan kriterler (32)

2.2.3 Steroidogenez bozuklukları

PKOS patofizyolojisindeki bir diğer önemli etken ise over ve adrenal kaynaklı steroid sentezindeki anormalliklerdir (33) (34). Yapılan in vivo çalışmalarda, hem adrenal hem overyan kaynaklı steroid sentezinin ve gonadotropinlere karşı artmış olan sensitivitenin, uzamış gonadotropin inhibisyonundan sonra bile devam ettiği gösterilmiştir (34). In vitro çalışmalarda ise izole edilmiş teka hücrelerinde GnRH agonistleri ile LH supresyonu sağlandıktan sonra bile androjen üretiminin devam ettiği

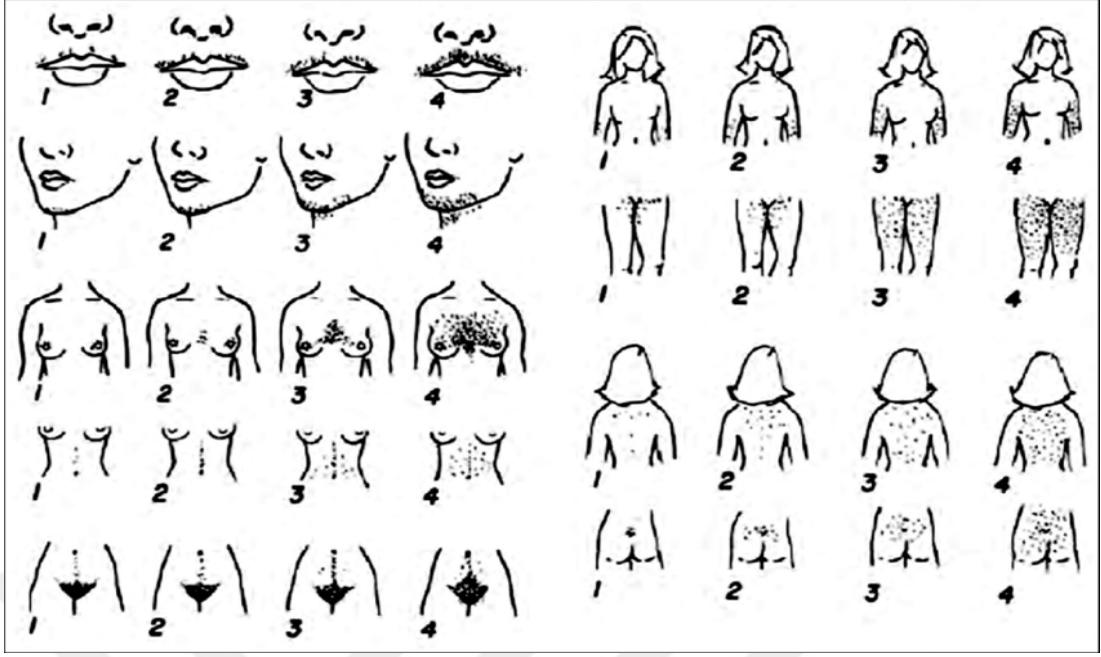
bildirilmiştir (34). PKOS'lu kadınlarda adrenal korteksi baskılamak için yapılan deksametazon supresyon testinde, hastaların %92'sinde plazma testosteron seviyelerinin yükseldiği görülmüştür (35). Yükselmiş androjen seviyeleri, overdeki normal folikül gelişiminin engellenmesine neden olmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Overlere cerrahi olarak wedge rezeksiyon yapıldıktan sonra ovulatuvar siklusların geri dönmesi, overdeki androjen etkisinin siklusu engelleyen en önemli etkenlerden olduğunun bir göstergesi olarak düşünülmektedir (36) (37) (38) (39). PKOS'ta yüksek olarak saptanan testosteron, hipotalamo-hipofizer aks üzerinde direkt inhibe edici etki yapabilmektedir. Yüksek androjen seviyelerine bağlı indüklenmiş prematür folikül atrezisi sonucunda overyan stromal doku miktarı artmakta, bu da LH stimülasyonunun artması ile testosteron ve androstenodion sentezini arttırmaktadır (40).

Klinik olarak hiperandrojenizmi olan kadınların %80-85'inde PKOS bulunmaktadır. Bu artan değerlerin de, %50-75'inin serum total ve serbest testosteron, %25'inin ise Dehidroepiandrosteron (DHEA-S) olduğu bilinmektedir (41) (42). Hiperandrojenizm; klinik olarak hirsutizm, akne ve/veya alopesi ile kendini göstermektedir. Reprodüktif dönemdeki kadınları etkileyen hirsutizm; erkek tipli terminal kaba koyu kılların fazla gelişmesi şeklinde ortaya çıkmakta ve kadınlarda hem endokrinolojik hem de kozmetik sorunlara yol açmaktadır (43). Fizyolojik olarak, kadın ve erkeklerde bölge başına düşen kıl folikül sayısı aynı olmakla birlikte, renk ve dağılım değişkenlik göstermektedir. Bu gelişimde sadece hormonal aktivite değil, etnik köken, genetik yapı, çevresel faktörler de rol almaktadır. Artmış androjen seviyeleri kıl folliküllerinin tipi ve dağılımı üzerine de etki etmektedir. Kıl folikülü içinde testosteron, 5-alfa-redüktaz enzim aktivitesi ile dihidrotestosterona (DHT) geri dönüşümsüz olarak dönüştürmektedir. testosterona göre daha etkili hormon olan DHT, kıl folikülünün kaba kıl yapısına dönüşmesine katkı sağlamaktadır. Androjenler aynı zamanda kılın pigmentasyonunu, çap artışını ve büyümesini stimüle etmektedir. Östrojen, kıl folikülü üzerinde androjenin tersi etkiler yaparken, progesteron kıl

folikülleri üzerinde belli bir etkisi olmamakla beraber sentetik progestinlerden 19-nortestosteron deriveleri androjen benzeri etkiler gösterebilmektedir.

PKOS ile benzer klinik özelliklerle seyreden bir diğer hastalık ise “hiperandrojenik insülin rezistans akantozis nigrikans” yani HAIR-AN sendromudur. Şiddetli insülin direnci ve obezitenin de eşlik ettiği bu sendromda hiperandrojenik bulgular ve hirsutizm gözlemlenmektedir.

Kıllanma artışı tarifleyen hastalarda modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması yapılarak kıl dağılımı değerlendirilmektedir. Vücudun 9 ayrı bölgesindeki kıl dağılımı 0 puan (kıl yokluğu) ve 4 puan (yoğun kıl varlığı) şeklinde numaralandırılarak puanlama yapılmaktadır. Bunun sonucunda, ≥ 8 puan olması hirsutizmi düşündürmektedir (44). Modifiye Ferriman-Gallwey skorlamasında 8-15 puan, hafif-orta şiddetli hirsutizm olarak; >15 puan ise şiddetli hirsutizm olarak nitelendirilmektedir.



Şekil 2: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması

Şekil 2: Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması; skor sonucunun ≥ 8 puan olması hirsutizm olarak değerlendirilmektedir. Vücudun 9 ayrı bölgesinde 0 (terminal kıl yokluğu) ve 4 (aşırı terminal kıl gelişimi) şeklinde skorlama yapılarak toplam skor hesaplanmaktadır.

2.2.4 Hiperinsülinemi ve İnsülin Direnci

İnsülin hormonu, metabolizmanın temel düzenleyicilerinden birisi olarak kabul edilmektedir. PKOS'ta önemli yeri olan insülin direnci ise karmaşık bir etiyopatogeneze sahip ve sebebi tam olarak aydınlatılamamış ve halen araştırılmaktadır. İnsülin direnci, dolaşımdaki normal düzeylerdeki insüline azalmış cevap olarak tanımlanmaktadır. İnsülin direncinin gelişmesine katkıda bulunan birkaç mekanizma bulunmaktadır. Bunlar; periferik hedef doku direnci, karaciğer klirensinin azalması ve pankreasta duyarlılığın artmasıdır (45). İnsülin direncinin en sık nedeni ise obezitedir. Bunun sonucunda da vücut ağırlığı arttıkça diyabet görülme olasılığı artmaktadır. PKOS'ta gözlemlenen insülin direnci ve hiperinsülinemisinin overyan steroidogenetik disfonksiyon nedenli olduğu düşünülmektedir (46). PKOS

tanılı obez kadınlarda glukoz intoleransı (%30-45 oranında) ve tip 2 diyabet görölme olasılığı artmıştır (47).

İnsülin direncinin klinik olarak ölçümü, öglisemik insülin klemp yöntemi ile yapılabilmekte ve bu şekilde insülin fonksiyonu indirekt olarak değerlendirilmiş olmaktadır. Bunun dışında yapılabilecek testler ise şunlardır:

- (QUICKI) Kantitatif insülin duyarlılığı kontrolü
- Serum insülin seviyesi
- Serum glikozunun insüline oranları
- 2 saatlik glikoz tolerans testi
- (HOMA-IR) Homeostaz modeli değerlendirmesi insülin rezistansı

İnsülin direnci için altın standart tanı yöntemi insülin tolerans testi uygulaması olsa da, maliyet verimi olmaması nedeni günümüzde daha çok HOMA-IR skorlaması kullanılmaktadır ($HOMA-IR = \frac{\text{açlık glukoz}}{\text{açlık insülin}} / 405$).

İnsülin direnci tanısı için kullanılan ve genelde obez PKOS tanılı hastalar için önerilen bir diğer uygulama ise 2 saatlik glukoz tolerans testidir. Bozulmuş glukoz toleransı olan PKOS'lu kadınların her yıl tip 2 diyabete yakalanma oranları %2 kadardır. Androjen Excess-PCOS Society (AE-PCOS) bozulmuş glukoz tolerans testi olan PKOS tanılı kadınların her 2 yılda en az bir kez glukoz tolerans testi ile taranmasını önermektedir (48).

75 gram oral glukoz yüklemesinden sonra 2 saatlik glukoz tolerans testinde "World Health Organization-WHO" kriterlerine göre normal değer aralıklar şu şekildedir (49):

- Açlık.....64-128 mg/dl
- 1 saat.....120-170 mg/dl
- 2 saat.....70-140 mg/dl

Bozulmuş glukoz toleransı ve Tip 2 diyabet tanısı için 2. saat glukoz değerleri ise şu şekildedir:

- Normal.....200 mg/dl
- Bozulmuş tolerans.....140-199 mg/dl
- Tip 2 diyabetes mellitus.....>200 mg/dl

2.2.5 Obezite

Obezite ve obezite ile ilişkili düşük dereceli inflamasyon, polikistik over sendromlu hastalardaki en yaygın bulgudur. Vücut kitle indeksinin (VKİ) 30 kg/m²'den büyük olması obezite olarak tanımlanmaktadır.

Obezite PKOS hastalarında yaygın olarak görülür ve kilo vermeye yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, PKOS'lu kadınlarda metabolik disfonksiyon ve infertiliteyi iyileştirmek için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Obezite ve obezite ile ilişkili sempatik aktivasyonun PKOS gelişimindeki mekanizması halen araştırılmaktadır. Birçok araştırma, aktive edilmiş sempatik sinir sisteminin PKOS ve obezite patogenezinde rol aldığını göstermektedir (50) (51).

Obezite prevalansı, 1975'ten bu yana dünya çapında neredeyse 3 kat artış göstermiş ve 2016 yılında 1,9 milyardan fazla yetişkin insan aşırı kilolu ve bunların da 650 milyondan fazlası obez olarak tanımlanmıştır (52).

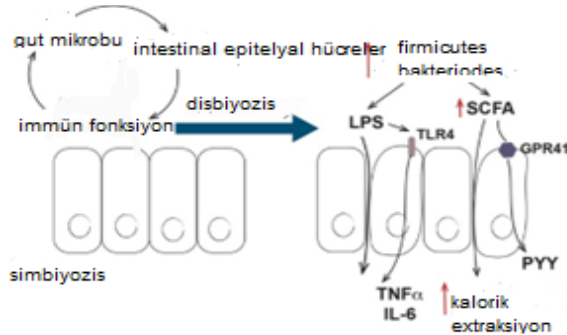
Obezite ve insülin direnci, metabolik bozukluklar, aynı zamanda hipofiz-hipotalamik fonksiyonlar ve overyan fonksiyonlar üzerine etki ederek direkt ve indirekt yollarla kadın doğurganlığını negatif yönde etkilemektedir.

Sistemik ve dokuya özgün kronik inflamasyon ve oksidatif stres, obezitenin ortak özelliklerindendir. Yapılan çalışmalar, proinflamatuvar sitokinlerin steroidogenezi ve ovulasyonu etkilediğini göstermektedir. Ayrıca, inflamasyon ve oksidatif stres oositin mayoz ve sitoplazmik olgunlaşmasını

bozarak, fertilizasyon ve implantasyon öncesi embriyo gelişimini de engellemektedir.

Obezite kronik inflamasyona, oksidatif strese ve bağırsak mikrobiyomunda değişikliklere neden olur. Travma ve patojen nedenli doku hasarına bağlı oluşan akut inflamasyon kemokin salınımı aktive etmektedir. Bu kemokinler, sistemik dolaşımdaki immün hücreleri aktive ederek pro-inflamatuar sitokinlerin salınımı uyarmaktadır. Sonuç olarak, hasarlı dokunun fagositozu ve sonrasında yara onarımı ve inflamatuvar yanıtın çözülmesini düzenleyen anti-inflamatuar sitokinler salınmaktadır. Düzensiz ve kalıcı kemokin ve sitokin salınımı da kronik inflamasyon olarak tanımlanmaktadır.

Son on yılda yapılan araştırmalarda, insan sağlığı için gerekli farklı anatomik bölgeler (örn.: deri, kolon, vajina) ile kolonize mikroplar arasında (mikrobiyom) ilişkiler araştırılmıştır (53). Obezite bağlamında, bağırsakta baskın iki bakteri çeşidinde (Firmicutes ve Bactreoides) artış izlenmektedir. Bu durum artan epitelyal geçirgenliğe bağlı bağırsak disbiyozu olarak tanımlanmaktadır.



Şekil 3: Bağırsak mikrobiyomu, bağışıklık sistemi ve bağırsak epiteli arasında simbiyotik ilişkileri gösteren şema

Vücutta merkezi obezite varlığında, hipertansiyon ve olumsuz kolesterol lipoprotein profilleri gibi kardiovasküler risk faktörleri şiddetlenmektedir. Kalp-damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olan HDL 2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) gösterilmiştir (54). Bel/kalça oranı 0.85 ten fazla olduğunda, merkezi tipli yağ dağılımı söz konusu olmaktadır. Alt vücutta obezitesi olan kadınlarda kilo kaybı daha çok kozmetik açıdan gerekli iken, merkezi obezitesi olanlarda kilo kaybı kardiyovasküler hastalık riskinin azalması bakımından önem arz etmektedir. Obezite, insülin direnci ile ilişkili olduğundan androjen salgısı ve insülin direncinde artış hem şişman, hem şişman olmayan hastalarda görülmektedir (55) (56) (57) (58). Fakat, şişman PKOS hastalarında, şişman olmayan PKOS hastalara göre insülin düzeylerinin daha yüksek; LH, SHBG, IGFB-1 düzeylerinin ise daha düşük bulunmuştur (59) (60).

2.2.6 İnflamasyon

PKOS proinflatuar bir hastalıktır ve inflamasyon açısından daha çok 2 teori üzerinde durulmaktadır. PKOS'lu hastalarda oluşan metabolik ve overyan disfonksiyonun nedeni olarak uzun süreli minimal düzeyli inflamasyon olduğu düşünülmektedir (61). PKOS'taki hiperandrojeneminin nedeni olarak insülin rezistansı gösterilse de, insülin direnci olmayan hastalardaki androjen yüksekliğinin sebebi olarak inflamasyonun direkt etkisi olabileceği ihtimal edilmektedir (61).

PKOS'ta düşük dereceli kronik inflamasyon ile artmış C-reaktif protein (CRP), İnterlökin 18 (IL-18), İnterlökin-6 (IL-6), beyaz küre sayısı (WBC), monosit düzeyleri arasında ilişki bildirilmiştir (62). İnflatuar sitokinler aynı zamanda endotel hücre disfonksiyonunu da tetiklemektedir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), CRP, homosistein, plazminojen aktivatör inhibitörü-I (PAI-I), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi kardiyovasküler risk

belirteçleri PKOS'ta inflamasyon ve oksidatif strese bağlı oluşan endotel hücre hasarının göstergelerindendir (62).

PKOS'ta hiperinflamasyonun uterus üzerindeki etkilerinin, düşükten plasental yetmezliğe kadar farklı gebelik komplikasyonlarına da sebep olabileceği söylenmektedir.

PKOS'ta inflamasyon ve hiperandrojenemi arasında güçlü ilişki vardır ve diyetin tetiklediği inflamasyonun overyan androjen yüksekliğini direkt etki ile stimüle ettiği düşünülmektedir. Artmış abdominal yağlanma da PKOS'taki inflamatuvar sürece katkıda bulunarak hiperandrojenizmin şiddetlenmesine katkı sağlar (61).

Bir diğer teori ise ekstrasellüler matriks proteinlerinin PKOS hastalarında normal ovulasyonu olan kadınlara oranla azalmış ekspresyonudur (63). Menstrüel siklusun ovulasyon günlerinde, kumulus ooforus kompleksinin over yüzeyinden salınımını gerçekleştiren temel ekstrasellüler matriks bileşenlerinin yeniden yapılandırılması gerekmektedir. PKOS hastalarının granüloza hücrelerinde ekstrasellüler matriks proteinlerinin hem immünohistokimya, hem ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmesinde normal ovulasyonlu kadınlardakine kıyasla azalmış ekspresyon gözlemlenmiştir (64) (65).

PKOS'ta gözlemlenen kronik düşük dereceli inflamasyon genetik temele dayanmaktadır. TNF- α ve tip 2 TNF reseptörü ile İnterlökin-6 (IL-6) ve bunun sinyal dönüştürücüsünü kodlayanlar dahil olmak üzere birçok proinflamatuvar genotip PKOS ile ilişkilidir (66).

Dokuda dolaşan mononükleer hücreler (MNC) ve bunlarda üretilen makrofajlar, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. TNF- α PKOS'taki insülin direncinin bilinen aracı iken, IL-6'nın insülin direnci üzerindeki etkisi net anlaşılamamıştır.

Akut veya kronik inflamasyonda makrofaj ve monositlerden üretilen sitokinlerin etkisiyle akut faz reaktan seviyelerinde artış veya düşüş izlenir. Artan akut faz reaktanları: WBC, CRP, NLO, MPV, ESR, trombosit,

seruloplazmin, hepsidin, ferritin ve prokalsitonindir. Negatif akut faz reaktanlarına örnek olarak ise, albümin, transferrin ve transtiretin gösterilebilir.

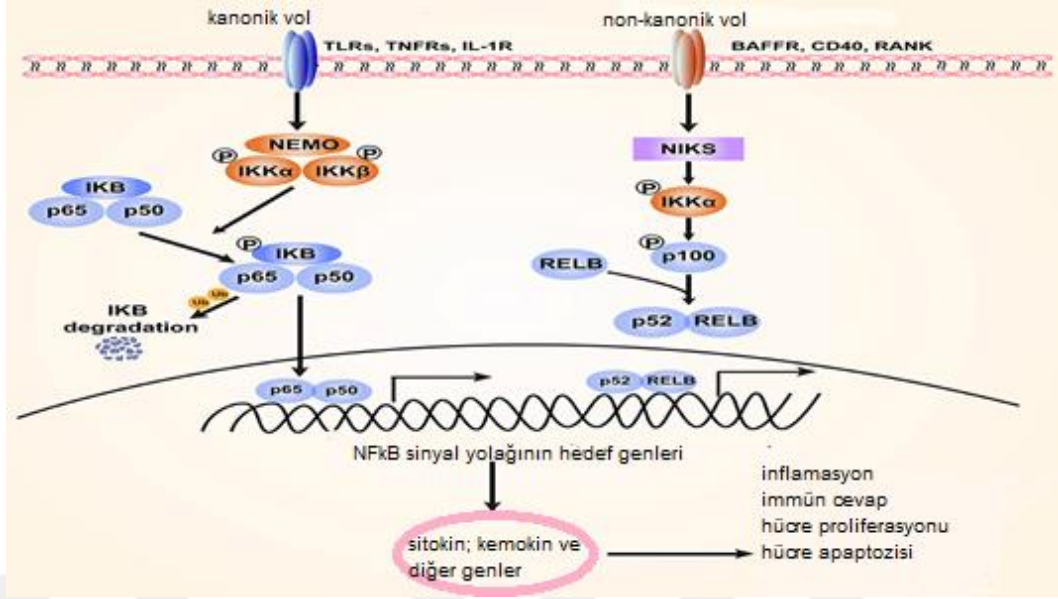
2.2.6.1 NFkB ve PKOS

Yapılan klinik çalışmalar, TNF- α , IL-1 α , IL-1 β ve toll benzeri reseptör (TLR) 2 gen polimorfizmleri ile PKOS'a yatkınlık arasında bir korelasyon olduğunu göstermekte (67).

Nükleer faktör-kB (NFkB), sitokin reseptörlerinin ve yapışma moleküllerinin gen ekspresyonunu sağlamakla beraber, apoptoz, adaptif bağışıklık, yaşlanma gibi durumlar üzerinde de kontrol sağlayan transkripsiyon faktörüdür (68) (69).

NFkB çekirdekteki bir promotör bölgeye bağlanarak ve çeşitli protein genlerini kopyalayarak hücre sel biyolojik aktiviteyi modüle eder. Son çalışmalar, otoimmün hastalık, kardiyovasküler ve nörodejeneratif hastalıklar ile NFkB arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (70). Normalde her hücrenin sitoplazmasında bulunan NFkB, yalnızca aktive edildiğinde çekirdeğe yerleşir ve bu aktivasyonun, hücre proliferasyonu, apoptoz, anjiyogenez, tümör metastazı, proinflamatuvar yanıt, metabolik yeniden programlama mekanizmaları gibi yöntemlerle tümör ilerlemesini desteklediği bilinmektedir (71).

NFkB sinyalinin bazı temel bileşenleri, endometriyal stromal ve epitelyal hücrelerde mevcut ve proliferasyon fazında sağlıklı kadınlarda düşük seviyelerde kalırlar (72). PKOS'taki yüksek endometrial sitokin düzeylerinin, NFkB sinyal yolunun aktivasyonuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (73). Fakat endometrial inflamasyona yol açan kesin moleküler mekanizma halen bilinmemektedir.



Şekil 4: Kanonik ve kanonik olmayan NFκB sinyal yolu

Kanonik yol, TLR'ler, TNFR'ler ve IL-1R tarafından indüklenir. Bu kaskadın aktivasyonu, inhibe edici protein-inhibitör kappa B'nin (IκB) fosforilasyonuna ve bozulmasına yol açar. NF-κB, IκB içeren kompleksten salınarak aktive edilir, ardından çekirdeğe yer değiştirir. Kanonik olmayan yol, BAFFR, CD40 ve RANK tarafından NF-κB2 (p100)/RelB kompleksinin aktivasyonuna bağlıdır. Bu kaskat, daha sonra inhibitör kappa A'yı (IKKα) fosforile eden NFκB indükleyen kinazın (NIK) fosforilasyonunu indükler. Daha sonra p52-RelB heterodimeri aktive edilir ve çekirdeğe yer değiştirir. NFκB sinyalinin aktivasyonu, sitokinlerin, kemokinlerin ve diğer genlerin ekspresyonunu hedefleyerek çeşitli hücresel süreçleri düzenler.

2.2.6.2 İnterlökın-17 ve PKOS

T lenfositler, ürettikleri sitokinlere göre, Th1, Th2, Th9, Th17 ve Th22 hücrelerine dönüşür. Bunlardan Th17, IL-17 salgılayan ve inflamatuvar otoimmün hastalıklarda rol alan hücre grubudur. IL-17 bazı inflamatuvar hastalıklar sırasında bağışıklık sisteminin önemli bileşeni olarak görev alan proinflamatuvar sitokinlerin bir üyesidir. IL-17, alerjik ve otoimmünolojik hastalıkların gelişiminde rol alır, akciğer, dalak, böbrek ve karaciğerde de üretilir.

Son çalışmalarda, açıklanamayan infertilite patogenezinin %30-40'ına sitokin dengesindeki değişikliklerin neden olduğu söylenmekte ve bunların bazı immünolojik koşulların oluşmasını sağlamada temel faktör olduğu öne sürülmektedir (74). Yapılan bazı yayınlarda, çeşitli sebeplerden infertilite tanısı almış (PKOS, varikosel, endometriozis, tubal faktörler, vb) kadın ve erkek hastaların IL-17 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (75). Aynı zamanda, hiperandrojenizm tanısında kullanılan Ferriman Gallwey skorlaması ile IL-17 düzeyleri arasında da pozitif korelasyon saptanmıştır (76). Ayrıca, IL-17'nin obezitede yağlı dokuda inflamasyon indüksiyonunda ve obezite, glikoz dengesi ve adipogenez sırasında adipoz dokuda inflamasyon indüksiyonunda rol aldığı ileri sürülmüştür.

2.2.6.3 Semaforin 3A ve PKOS

Kollapsinler olarak da bilinen semaforinler 1933 yılında tanımlanmıştır. Semaforinler, orijinal olarak bir N- terminal Sema alanı ve ardından kısa pleksin-semaforin-integrin alanı ile karakterize edilen salgılanmış veya zara bağlı glikoproteinler olarak tanımlanır (77) (78).

Semaforinler, sinir sistemi gelişiminde aksonal rehberlik proteinleri olarak önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda, çeşitli dokularda kemik oluşumu gibi temel fizyolojik süreçlerin düzenlenmesinde yer almaktalar (79). Sema3A,

sinir, kardiyovasküler, immün, endokrin, hepatik, renal, üreme, solunum, kas-iskelet sistemlerinin yanı sıra kanser hücrelerinde ve metabolizmayı oluşturan hücreler de dahil olmak üzere birçok farklı hücre tipinde morfolojinin ve motilitenin kilit düzenleyicileridir (80).

Yapılan bir çalışmada bazı Semaforinlerin, fare overlerinde folikül gelişimi sırasında eksprese edildiği ve steroid hormonların folikül üretimini arttırdığı gösterilmiştir (81). Aynı zamanda, Sema3A'nın diyabetik retinopati, nefropatide biyo-belirteç olabileceği (82), diyete bağlı obezitede visceral yağ dokusunda inflamasyonu arttırdığı, insülin direncine ve diyabete katkıda bulunduğu bildirilmiştir (83) (84).

Sema3A, aktif T hücreleri tarafından eksprese edilir ve T hücre proliferasyonu ve sitokin sekresyonunu inhibe eder (85). Aynı zamanda, insan monositlerinin ve T hücrelerinin kemokinlere duyarlılığını da inhibe ederler (86). Yapılan çalışmalarda, ekzojen olarak verildiğinde, Sema3A'nın kollajen ile indüklenen artrit modelinde IFN- γ ve IL-17 seviyelerinde azalma ve IL-10 konsantrasyonlarında artış sağlayarak etki ettiği gösterilmiştir (87).

2.3 PKOS bulgu ve semptomlar

2.3.1 Menstrüel düzensizlik

PKOS'lu hastaların doktora en sık başvurma nedeni adet düzensizliğidir. Bu düzensizlik karışımına en çok oligo-anovulasyon şeklinde çıkmaktadır. Adet düzensizliği kilo alımı ve obezite ile daha da şiddetlenmektedir ve PKOS'lu hastaların %30'unda normal siklus izlenirken, %50 kadar hastada oligomenore, %20 kadar hastada ise amenore olduğu belirtilmektedir (88). PKOS'lu hastalarda vücut ağırlığının %5-10 kadarının verilmesi ovulasyonun gerçekleşmesi, menstrüel siklusun normale dönmesi ve gebelik oranlarının artması ile sonuçlanmaktadır. Nadir vakalar olmakla beraber PKOS'ta polimenore de gözlemlenebilir.

2.3.2 Polikistik overyan görünüm (PKOM)

Artan androjen miktarı ile beraber dominant folikülde optimal boyuta ulaşmaya ve non-dominant foliküllerde ise büyümeye neden olur. Rotterdam kriterlerine göre, ultrasonda çapları 2-9 mm olan 12 ve daha fazla folikül olması veya over hacminin >10 ml olması veya her ikisinin beraber bulunması hali polikistik over görünümü olarak tanımlanmıştır.



Şekil 5: PKOM görünümü

PKOM, normal popülasyonda %6-14 arası görülürken, PKOM olan kadınlardaki PKOS oranları net bilinmemektedir. Bununla beraber, PKOM'lu hastaların %20'sinde PKOS izlendiği iddia edilmektedir. Diğer semptomlar olmaksızın hastada tek başına PKOM olması düşük fertilité ile ilişkilendirilmez ve kardiyovasküler hastalıklarla bir ilişkisi saptanmamıştır (14).

2.3.3 Hiperandrojenizm

PKOS hirsutizm olgularının ikinci en sık nedeni olan idiopatik hirsutizm ile birlikte %70-80'ini oluşturur (89). PKOS'lu kadınların hirsutizmden en sık

etkilenen bölgeler, Ferrimann-Gallwey skorumasına göre üst dudak, çene, kulakların ön kısmı, göğüs, alt batındaki linea albadır. PKOS'ta hirsutizm için primer tedavi bulunmamakla beraber, kombine oral kontraseptifler (KOK), antiandrojenler, spironolakton, flutamid, insülin sensitize edivci ajanlar, mekanik yöntemler (lazer tedavisi) kullanılmaktadır.

2.3.4 Alopesi

Hiperandrojenizmin bir diğer fakat nadir olan bulgusu alopesi prevalansı tam olarak bilinmemekle beraber, PKOS'lu kadınların yaklaşık %5'inin alopesiden şikayetçi olduğu bilinmektedir. Frontal çizginin korunduğu, tepe ve temporal bölgelerde çekilmenin olduğu izlenir. Biyokimyasal olarak hiperandrojenemiyi göstermek için, serum total ve serbest testosteron düzeyleri ve SHBG düzeylerine bakılır. Serum serbest testosteron düzeyleri PKOS kliniği ile daha koreledir. Total serum testosteron düzeyleri PKOS'lu kadınların çoğunda yükselmiştir.

2.3.5 İnsülin direnci ve obezite

İnsülin direnci PKOS'lu hastaların %50-75'inde bulunur ve VKİ ile doğru orantılı bir şekilde artar (90). PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve santral vücut yağlanması, obeziteden bağımsız olarak gözlemlenmektedir (91). Artan insülin düzeyleri, over stromasında androjen üretimini stimüle eder ve yükselmiş lokal androjen seviyeleri foliküler gelişimi bozar. Sonuç olarak obezite PKOS üzerinde sinerjistik etkiye sahiptir ve ovulatuvar disfonksiyonu, hiperandrojenizmi ve metabolik tabloyu kötüleştirir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, PKOS ve sağlıklı gönüllü bireylerde serum IL-17, Sema3A ve NFkB düzeyleri ile hastaların vücut kitle indeksleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmak için tasarlanmıştır. Çalışmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır. Çalışmaya katılan tüm gönüllülere aydınlatılmış onam formu okutularak, imza ve onamları alınmıştır.

Hastalardan venöz kan örnekleri, antikoagülan içermeyen pıhtılaşma aktivatörlü tüplere alınmıştır. Kan örnekleri 3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve -80 0 C'de analiz edilinceye kadar saklanmıştır. Serum örneklerinde IL-17A, NFkB-p65 ve SEMA3A konsantrasyonları Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edilmiştir. ELİSA yıkama işlemleri otomatik yıkama cihazıyla (BioTek ELx50 BioTek Instruments Inc. Highland Park, Winooski, VT, ABD) yapılmış, absorbans okumaları ELISA okuyucusunda (BioTekEpoch,BioTek Instruments Inc.Highland Park, Winooski, VT, ABD) gerçekleştirilmiştir. Serum IL-17A düzeyleri Human IL-17A (Interleukin 17a) ELİSA Kit (Elabscience, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin intra-assay precision CV değerleri 95.2 pg/mL konsantrasyonda %6.62, 215.1 pg/mL konsantrasyonda %4.7, 996.1 pg/mL konsantrasyonda %3.8 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 94.9 pg/mL konsantrasyonda %6.32, 200.4 pg/mL konsantrasyonda %4.59, 990,4 pg/mL konsantrasyonda %5.1 hesaplanmıştır. Serum NFkB-p65 düzeyleri Human NFkB-p65 (Nuclear Factor NF-kappa-B p65 subunit) ELİSA Kit (Elabscience, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre analiz edilmiştir. Kitin

intra-assay precision CV değerleri 0.54 ng/mL konsantrasyonda %5.56, 1.49 ng/mL konsantrasyonda %4.03, 3.97 ng/mL konsantrasyonda %5.29 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 0.52 ng/mL konsantrasyonda %5.77, 1.39 ng/mL konsantrasyonda %5.04, 3.93 ng/mL konsantrasyonda %3.31 hesaplanmıştır. Serum SEMA3A düzeyleri Human SEMA3A (Semaphorin 3A) ELİSA Kit (Elabscience, Houston, Texas, ABD) ile kit prospektüsünde belirtilen prosedürlere göre 5 kat dilüsyon yapılarak analiz

edilmiştir. Sonuçlar dilüsyon katsayısı ile çarpılmıştır. Kitin intra-assay precision CV değerleri 0.55 ng/mL konsantrasyonda %5.45, 0.89 ng/mL konsantrasyonda %5.62, 4.77 ng/mL konsantrasyonda %3.77 hesaplanmıştır. Kitin inter-assay precision CV değerleri 0.6 ng/mL konsantrasyonda %5, 0.88 ng/mL konsantrasyonda %4.55, 5.24 ng/mL konsantrasyonda %4.2 hesaplanmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler, IBM SPSS Statistics 22.0 versiyonu kullanılarak analiz edilmiştir. Verilerin normal dağılıp dağılmadığına yönelik olarak, çarpıklık-basıklık değerleri, histogram ve normal dağılım grafikleri incelenmiş ve bu analizler, verilerin normal dağılıma sahip olduğunu göstermiştir. İkili grup karşılaştırmalarında, Bağımsız Örneklem T testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı kabul edilen $p<0,05$ değeri kullanılmıştır.



5. BULGULAR

Çalışmamıza PKOS tanılı 36 hasta ve PKOS olmayan 36 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. PKOS'lu hasta grubunda vücut kitle indeksi (VKI), glukoz, insülin, Homa, DHEA-S gibi parametrelere bakılarak IL-17, SEMA3A ve NFkB düzeyleri arasındaki korelasyon araştırıldı.

Tablo 4: Betimleyici istatistikler

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
IL-17	63	2,60	15,40	6,1968	2,38334
NFkB	63	,06	2,52	,7576	,53746
SEMA3A	63	1,60	7,46	3,3000	1,28930

Tablo 5: IL17 düzeyinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Kontrol	33	5,25	1,06	-3,47	35,84	0,00
	Hasta	30	7,23	2,95			

Hasta ve kontrol grupları arasında, IL-17 puan ortalamaları açısından yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur, $t(35,84) = -3,47$; $p < 0,05$.

Tablo 6: NFkB düzeyinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Kontrol	33	0,84	0,55	1,28	61	0,20
	Hasta	30	0,66	0,51			

Hasta ve kontrol grupları arasında, NFkB puan ortalamaları açısından yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, $t(61) = 1,28$; $p > 0,05$.

Tablo 7: SEMA3A düzeyinin hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Kontrol	33	3,63	1,51	2,28	51,82	0,02
	Hasta	30	2,93	0,86			

Hasta ve kontrol grupları arasında, SEMA3A puan ortalamaları açısından yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur, $t(51,82) = 2,28$; $p < 0,05$.

Tablo 8: IL-17 ve 1,4 alfa androstenodion düzeyleri karşılaştırılması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Hiperandrojenemi	14	5,79	0,81	-2,95	16,78	0,00
	Normal androjen sev.	16	8,50	3,56			

Hasta grubunda yüksek 1,4 alfa androstenodion ve normal 1,4 alfa androstenodion seviyesinde olan kişiler arasında yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre IL17A seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur, $t(16,78) = -2,95$; $p < 0,05$.

Tablo 9: SEMA3A ve 1,4 alfa androstenodion düzeyleri karşılaştırması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Hiperandrohenemi	14	2,56	0,54	-2,31	28	0,02
	Normal androjen sev.	16	3,25	0,98			

Hasta grubunda yüksek 1,4 alfa androstenodion ve normal 1,4 alfa androstenodion seviyesinde olan kişiler arasında yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre SEMA3A seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur, $t(28) = -2,31$; $p < 0,05$.

Tablo 10: NFkB ve 1,4 alfa androstenodion düzeyleri karşılaştırması

Toplam Puan	Gruplar	n	ort.	s	t	s.d.	P
Grup	Hiperandrojenemi	14	0,52	0,31	-1,40	28	0,17
	Normal androjen sev.	16	0,78	0,63			

Hasta grubunda yüksek 1,4 alfa androstenodion ve normal 1,4 alfa androstenodion seviyesinde olan kişiler arasında yapılan Bağımsız Örneklem t Testi analizi sonucuna göre NFkB seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır, $t(28) = -1,40$; $p > 0,05$.

Tablo 11: IL-17 ve VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasındaki korelasyon

Korelasyonlar						
		vkı	hba1c	glukoz	insülin	homa
IL-17	Pearson Correlation	-,311	,007	-,360	,188	,071
	Sig. (2-tailed)	,095	,969	,051	,319	,710

Tablo 12: NFkB ve VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasındaki korelasyon

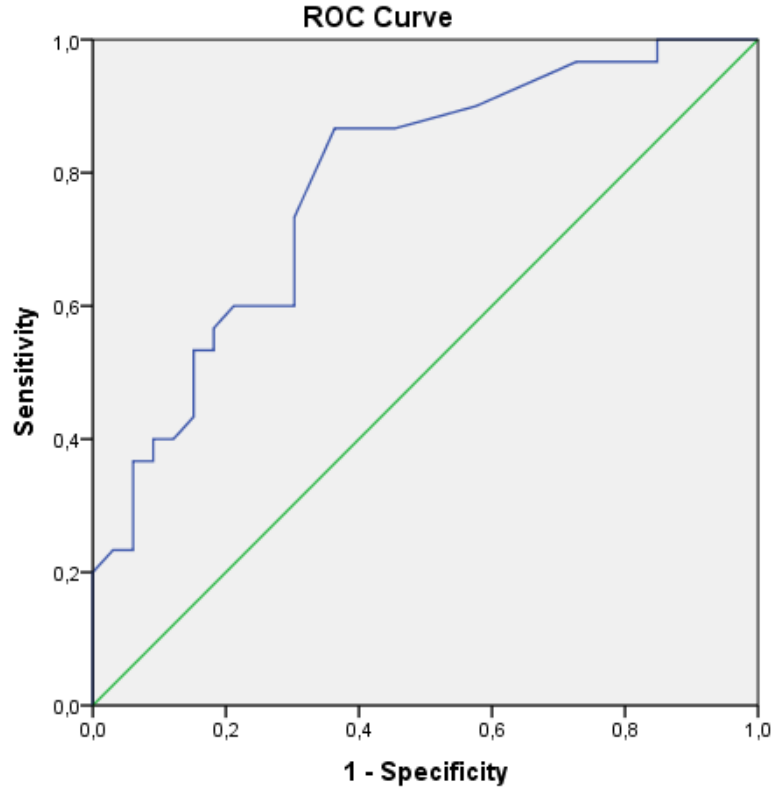
Korelasyonlar						
		vki	hba1c	glukoz	insülin	homa
NFkB	Pearson Correlation	,075	-,021	-,088	,125	,086
	Sig. (2-tailed)	,694	,912	,643	,511	,650

Tablo 13: Sema3A ve VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasındaki korelasyon

Korelasyonlar						
		vki	hba1c	glukoz	insülin	homa
SEMA3A	Pearson Correlation	,333	-,040	-,268	,047	-,022
	Sig. (2-tailed)	,072	,833	,153	,807	,909

IL-17 düzeyi ile VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda herhangi bir ilişki tespit edilemedi ($p>0,05$). Aynı şekilde, NFkB düzeyi ile VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda herhangi bir ilişki bulunamadı ($p>0,05$). Benzer şekilde, SEMA3A düzeyi ile VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında yapılan korelasyon analizi sonucunda da herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

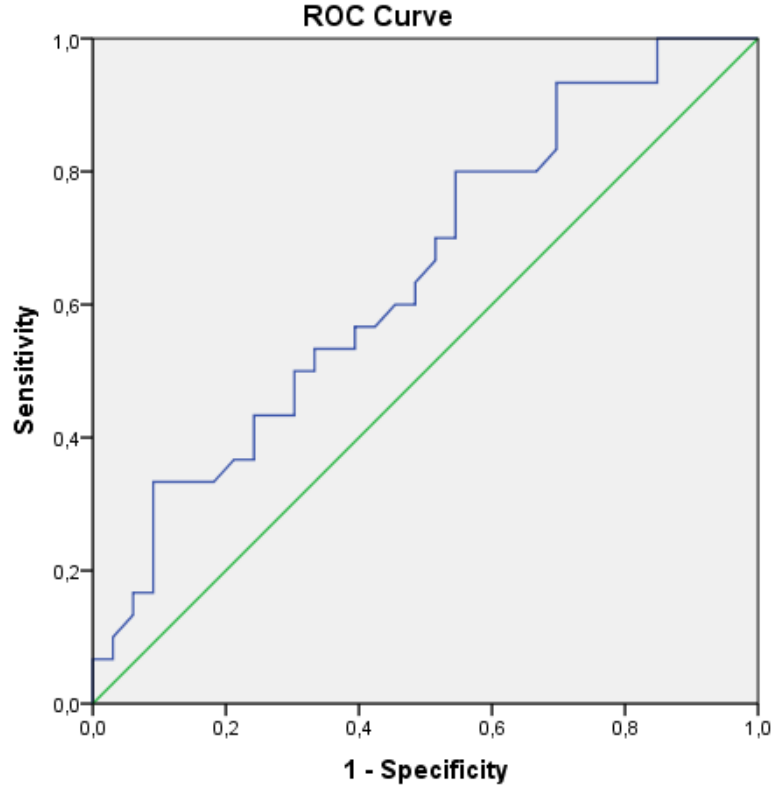
Tablo 14: IL-17 ROC eğrisi tanısal performansı



Diagonal segments are produced by ties.

Yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda, polikistik over sendromu için IL-17 düzeyinin tanısal performansı değerlendirildi. IL-17 düzeyinin cut-off değeri 5.45 ng/mL olarak belirlendi ve %73,3 sensitivite, %69,7 spesifite ile karakterize edildi. AUC değeri 0,782 olarak hesaplandı ve p değeri <0,05 olarak bulundu. Bu sonuçlar, IL-17 düzeyinin polikistik over sendromunun tanısında bir yardımcı olarak kullanılabileceğini ve iyi bir tanısal performans sergilediğini göstermektedir.

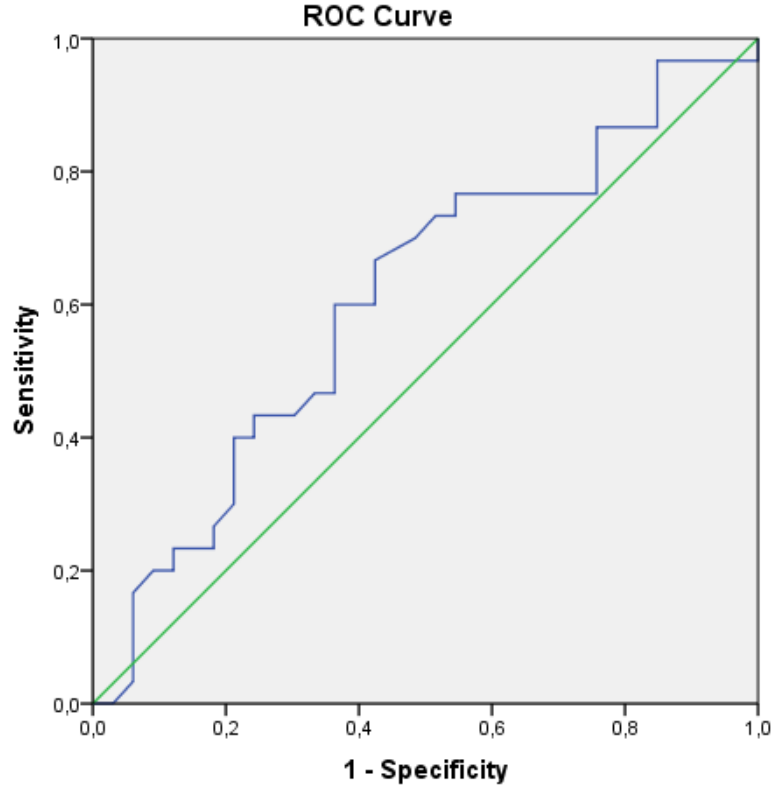
Tablo 15: SEMA3A ROC eğrisi tanısal performansı



Diagonal segments are produced by ties.

Polikistik over sendromu için SEMA3A düzeyinin tanısal performansını değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Bu analiz sonucunda, SEMA3A düzeyinin cut-off değeri 2.97 ng/mL olarak belirlendi ve %56,7 sensitivite, %57,6 spesifite ile karakterize edildi. AUC değeri 0.645 olarak hesaplandı ve p değeri <0,05 olarak bulundu. Bu sonuçlar, SEMA3A düzeyinin polikistik over sendromunun tanısında bir yardımcı olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Tablo 16: NFkB ROC eğrisi tanısal performansı



Diagonal segments are produced by ties.

Polikistik over sendromu için NFkB düzeyinin tanısal performansını değerlendirmek için ROC eğrisi analizi yapıldı. Yapılan ROC analizi sonucu istatistiksel olarak anlamlı sonuç vermedi; $p > 0,05$. NFkB düzeyi polikistik over sendromunun tanısal performansını değerlendirmek için bir yardımcı değildir.

6. TARTIŞMA

Çağımızın en büyük sağlık sorunlarından biri olan PKOS, etyolojisi tam aydınlatılmamış, genetik, çevresel faktörler gibi multifaktöriyel sebeplerden kaynaklanan, üreme çağındaki kadınların yaklaşık %5 ile %16'sında görülen patolojidir (92) (93). Obezite, insülin direnci, dislipidemi, koroner arter hastalığı ile ilişkilidir. PKOS'lu hastaların yaklaşık %40 ile 85'inin aynı yaş grubundaki kontrol grubu ile kıyaslandığında aşırı kilolu veya obez olduğu saptanmıştır (94).

Çalışmamıza, ocak 2023 ve mart 2023 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi jinekoloji ve infertilite polikliniklerine başvuran ve Rotterdam 2003 kriterlerine göre PKOS tanısı alan 36 hasta ve 36 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Kronik sistemik hastalığı ve akut inflamasyon süreci olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma protokolü hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve bütün katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Tüm katılımcılara fizik muayene, antropometrik ölçüm ve biyokimyasal tarama uygulandı. Her katılımcının adet döngüsünün foliküler fazında sabah 08:00 -11:00 saatleri arasında açlık kan örnekleri alındı. Folikül uyarıcı hormon (FSH), Lüteinize edici hormon (LH), dihiroepiandrosteron (DHEA-S), toplam testosteron, 1,4 alfa androstenodion, açlık kan şekeri, açlık serum insülini, HbA1C, HOMA, tam kan sayımı ölçüldü. İnsülin direnci HOMA-IR indeksi kullanılarak ölçüldü. HOMA-IR için cut-off değeri 2,5 olarak alındı. Hastaların ağırlık ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri (VKİ), ağırlığın boyun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında IL-17, SEMA3A ve NFkB düzeylerinin karşılaştırılması yanı sıra, bu parametreler ve VKİ, insülin, glukoz, HbA1C ve 1,4 alfa androstenodion seviyeleri arasındaki korelasyon da araştırılmıştır.

Birçok çalışma, PKOS ile düşük dereceli kronik inflamasyon arasında güçlü ilişki olduğunu göstermekte. Özellikle CRP biyo-belirteci ile yapılan çalışmalar ile, serum CRP seviyelerinin anlamlı ölçüde artması PKOS'lu

kadınlarda kronik inflamasyon için güçlü kanıtlar sunmaktadır. Ayrıca, CRP ve obezite arasındaki ilişkiyi ortaya koymak adına yapılan çalışmalarda, PKOSlu hastalardaki CRP düzeylerinin normal kilolu kadınların CRP seviyelerinden daha belirgin yüksekken, obez PKOS hastalarında kontrol obez hastalara göre daha az belirgin olduğu saptanmıştır (95) (96).

Çalışmamızın ana parametrelerinden biri olan IL-17 seviyesi, PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Literatüre baktığımızda, bazı çalışmalarda çeşitli nedenlerle infertil olan hastalarda ve PKOS patogenezinde IL-17'nin yeri olduğu gösterilmiştir.

Karaköse ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (74), bizim sonuçlarımıza benzer şekilde IL-17 düzeyleri PKOS'lu hastalarda önemli ölçüde yüksek bulunmuştur.

Aynı şekilde, Özcaka ve arkadaşlarının (76) yaptığı çalışmada, PKOS ile gingival inflamasyon arasındaki ilişkide IL-17A'nın etkisi araştırılmıştır. Çalışmada yaşları 15- 42 yıl arasında değişen PKOS tanısı ve gingiviti olan 30 kadın hasta, 16-36 yaşları arasında PKOS tanısı ve sağlıklı bir periodontiyumu olan 31 kadın hasta ile sistemik ve periodontolojik bir hastalığı olmayan 12 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. PKOS tanısında Rotterdam kriterleri baz alınmıştır. Obez, herhangi bir nedenle ilaç kullanan, sistemik bir inflamatuvar veya enfektif hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Sonuçlarda proinflamatuvar IL-17A, IL-17F ve IL-17A/F ile antiinflamatuvar IL-17E arasındaki dengenin PKOS'ta bozulduğu görülmüştür. IL-17A, IL17F ve IL-17A/F konsantrasyonları, sağlıklı grupla karşılaştırıldığında PKOS tanılı kadınlarda (gingivitis olan ve olmayan) daha yüksek saptanmıştır

Knebel ve arkadaşlarının (99) PKOS hastalarında proinflamatuvar faktör düzeylerinin PPAR γ geninin dizi varyasyonları ile ilişkisini araştırdığı 21 PKOS ve 120 obez kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada ise obez kontrollere kıyasla PKOS hastalarında IL-17 düzeylerinin değişmediği gösterildi.

Literatürde PKOS'ta dolaşımdaki inflamatuvar moleküllerin artışlarını bildiren çok sayıda çalışma vardır ve bunların yükselmelerinin PKOS'un kendisiyle mi ilişkili olduğu yoksa obezite ve/veya abdominal adipozitenin bir işlevi mi olduğu belirsizliğini koruyor.

PKOS ile kronik inflamasyon arasındaki ilişkiyi incelerken, artmış inflamasyon belirteçleri olan hastalarda artan vücut kitle indeksinin (VKİ) etkisini de göz ardı etmemek gerekir. PKOS'a benzer şekilde metabolik sendromda da düşük dereceli kronik inflamasyon mevcuttur. Bu proinflamatuvar süreç, her iki sendromun patogenezinin önemli ve ortak parçalarından biridir. Proinflamatuvar durumun PKOS'a özgü olup olmadığı veya daha ziyade bu hastalarda daha yüksek düzeylerdeki disfonksiyonel yağ dokusunun bir sonucu olup olmadığı kanısına varmak için halen yeterli kanıt yoktur. PKOS'lu kadınlarda VKİ ne kadar yüksekse, inflamatuvar durumun o kadar şiddetli olduğunu gösteren birçok çalışma ikinci teori lehinedir. Bununla birlikte, daha düşük VKİ'li PKOS'lu kadınların daha yüksek VKİ'li sağlıklı kontrollere göre daha fazla inflamasyona sahip olması gerçeği, kronik düşük dereceli inflamasyonun sadece artan VKİ'ne bağlı olmayabileceğini göstermektedir. Örnek olarak, Escobar ve arkadaşlarının (100) yaptığı sistematik inceleme ve meta-analizde PKOS'taki dolaşımdaki yüksek CRP seviyelerinin obeziteden bağımsız olduğu bildirilmiştir.

Birkaç çalışma, PKOS'lu kadınlarda serum CRP ve diğer inflamasyon markerlarının yükselmelerinin, VKİ gibi obezite indeksleri kontrol edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtti. Diamanti ve arkadaşlarının (101) ve Güzelmeriç ve arkadaşlarının (102) yapmış oldukları benzer çalışmalarda PKOS'lu hasta grubunda yükselmiş CRP değerleri ve VKİ arasında ilişki saptanmamıştır. Möhlig ve arkadaşlarının (103) yaptığı çalışmada ise, obezitenin PKOS'tan bağımsız tek başına yüksek CRP değerlerinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Bildirilen iki farklı çalışmada ise (Moran ve arkadaşları; Abiad ve arkadaşları), kilo kaybının hem PKOS'lu, hem de PKOS'lu olmayan obez kadınlarda serum inflamatuvar belirteçlerinin seviyelerini düşürdüğünü göstermiş. Bu çalışmalarda, PKOS grubundaki

düşüş daha az belirginken , PKOS olmayan obez hastalardaki düşüş daha belirgin gözlemlenmiştir (97) (98).

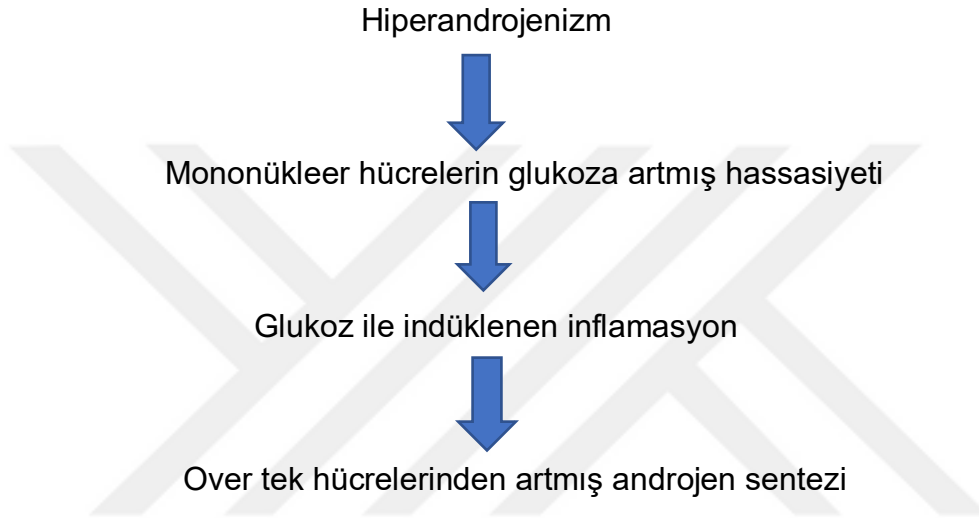
Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, PKOS'lu hasta grubunda IL-17, SEMA3A ve NFkB değerleri ile VKİ arasındaki ilişkiyi araştırdık, fakat bu parametreler ve VKİ arasında bir ilişki saptayamadık.

PKOS'ta kronik inflamasyon ve aşırı androjen salgılanması arasındaki ilişkide de aynı derecede belirsizlikler mevcut. PKOS'taki androjen fazlalığının proinflamatuvar durumu teşvik edip etmediği veya tersine inflamatuvar moleküllerin overyan androjen üretimini ve hiperandrojenemiye uyarıp uyarmadığı net değildir. Androjenler, adipozitlerdeki farklı proteinlerin ve enzimlerin ekspresyonunu etkiler ve bunların hipertrofisine neden olur. Ayrıca PKOS'taki hiperandrojenizm, alınan glikoza karşı mononükleer hücre duyarlılığını artırır ve mononükleer hücrelerin aktivasyonunu destekler. Bu, PKOS'taki hiperandrojeneminin inflamatuvar süreci başlattığını düşündürür (61) (104). Ayrıca, mononükleer hücrenin glukoza duyarlılığındaki artış, PKOS'ta diyetle indüklenen inflamasyona yol açar.

Hiperandrojenizmin en iyi göstergesi persistan serum testosteron yüksekliğidir. PKOS açısından klinik risk faktörleri varlığında rutin değerlendirmeye serum testosteron düzeyleri ölçülerek başlanmalıdır. Serum serbest testosteron konsantrasyonları, hiperandrojenizmi saptamada total testostere göre %50 daha duyarlıdır. Bizim çalışmamızda da serum total ve serbest testosteron seviyeleri literatür bilgileriyle uyumlu olarak kontrol grubuna göre anlamlı yüksekti. Çalışmamızda PKOS'lu olgularda DHEA-S düzeylerinde kontrol olgularına göre anlamlı olarak bir fark saptamadık. Literatürde PKOS'lu hasta grubunda artan DHEA-S düzeyleri ile ilişkili birçok çalışma olsa da, Quinckler ve arkadaşlarının (111) yaptığı çalışmada, 30 yaşın üzerindeki kadınlarda hem PKOS'u olan grupta hem de sağlıklı kontrol gruplarında DHEA-S seviyelerinde 30 yaş altı popülasyona göre düşüş olduğu gösterilmiş. Çalışmaya katılan kadınlar arasındaki yaş farklılıkları da DHEA-S düzeylerinin farklı bulunmasına neden olmaktadır.

Ebejer ve arkadaşlarının (105) yaptığı çalışmada, in-vivo glikoz alımının veya in-vitro glukoz maruziyetin mononükleer hücrelerin TNF- α ve IL-6 salınımını teşvik ederek inflamatuvar yanıtı uyardığı gösterilmiştir. Bu glukoz kaynaklı inflamasyon, overyan teka hücreleri tarafından androjen üretimini teşvik eder ve hiperandrojenizm ve inflamasyon arasındaki kısır döngüye (tablo 17) sebebiyet verir.

Tablo 17: **Hiperandrojenizm ve inflamasyon arasındaki kısır döngü (61)**



Yaptığımız çalışmada, 1,4 alfa androstenodion düzeyleri ve IL-17 ve SEMA3A düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmış, yükselen IL-17 ve SEMA3A değerlerinin artmış 1,4 alfa androstenodion düzeyleri ile korele olduğu saptanmıştır.

İnsülin direnci, PKOS'lu kadınların %50-70'ini etkileyen bir durumdur. Hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve kronik oligo veya anovulasyonun promotörü olarak kabul edilir (106) (107). İnsülin düzeyinin artışıyla birlikte yumurtalık teka hücrelerinde steroidogenez ve aşırı androjen üretiminin arttığı, bunun da foliküler atreziyi ve dominant folikül seçimini uyardığı düşünülmektedir.

Deniz ve arkadaşlarının (108) yaptığı bir çalışmada, PKOS hastalarında HOMA-IR indeksinin sağlıklı kadınlardan daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise HOMA-IR ve insülin seviyeleri PKOS tanılı hasta

grubunda daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Aynı zamanda, HOMA-IR ve insülin seviyeleri ile çalışmamızdaki inflamasyon parametreleri arasında istatistiksel bağlantı saptanamadı. Bunun sebebi çalışmamızdaki PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunun boy, kilo, VKİ, VYO ve bel çevresinin benzer olması olabilir.

Literatürde, PKOS ve kan şekeri yükseklikleri arasındaki ilişkiyi araştıran ve diabetes mellitus (DM) riskinin arttığını kanıtlayan birçok çalışma vardır. Legro ve arkadaşlarının (109), PKOS tanılı 254 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, PKOS ile glukoz intoleransı ilişkisini araştırmış, glukoz intoleransını %31, tanı konmamış diyabet sıklığını %7 bulmuşlardır. Yine Ehrmann ve arkadaşlarının (110) yaptığı çalışmada, 122 PKOS'lu hastada %45 glukoz intoleransı ve %10 tanı konmamış diyabet saptamışlardır. Bizim çalışmamızda açlık kan şekeri düzeyi açısından, PKOS tanılı hastalarla kontrol grubu kıyaslandığında herhangi bir fark saptanamadı.

NFκB/Rel transkripsiyon ailesinin, sitoplazmik komplekslerin nükleer translokasyonu ile aktivasyonu, proinflamatuvar genlerin transkripsiyonunu indüklemeye yeteneği sayesinde inflamasyonda merkezi bir rol oynar.

NFκB, çeşitli hastalıklarda inflamasyon bölgelerinde oldukça aktiftir ve proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, adezyon moleküllerinin, MMP'lerin, Cox-2'nin ve indüklenebilir nitrik oksit (iNOS) transkripsiyonunu indükleyebilir. Örneğin Han ZN ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada, romatoid artritte NF-κB'nin, iltihaplı sinovyumda aşırı eksprese edildiği ve burada aktivitesi ile inflamatuvar hücrelerin toplanmasını ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuvar aracılardan üretimini arttırdığı gösterilmiştir.

Bir diğer inflamatuvar süreç olan *Helicobacter pylori* ile ilişkili gastritte de, gastrik epitel hücrelerinde artmış NF-κB aktivitesi Van Den Brink ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada gösterilmiştir (113).

Gonzalez ve arkadaşları (114), hipergliseminin, obeziteden bağımsız olarak PKOS'lu kadınların mononükleer hücrelerinde inflamasyonun kardinal sinyali olan NFκB'yi aktive ettiğini gösteren bir çalışma yaptı. Aynı çalışmada,

PKOS'lu zayıf kadınlar, zayıf kontrollere kıyasla artan p65 protein ekspresyonu ve artan intranükleer NFkB ekspresyonu gösterdi. Bu bulgular, PKOS'ta insülin direnci ve hiperandrojenizmin hiperglisemi tarafından tetiklenen inflamasyonun bir sonucu olabileceği kavramını desteklemektedir. Bu çalışmaya göre, hiperglisemiye yanıt olarak mononükleer hücrelerden türetilen intranükleer NFkB'deki değişiklik, abdominal adipozite ile de doğrudan ilişkiliydi.

Güngör ve arkadaşları (115), Klomifen Sitrate dirençli PKOS'lu kadınlarda laporoskopik drilling (LOD) ile endometrial NFkB p65 (Rel A) ekspresyonu üzerindeki etkiyi araştırdı. Çalışmaya, LOD uygulanan PKOS'lu 25 normal kilolu hasta ve PKOS'suz 14 kontrolden oluşan grup dahil edildi. NFkB p65 ekspresyon seviyeleri, kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda daha yüksek bulundu. Sonuç olarak, LOD işlemi, endometrial NFkB p65 ekspresyonunu fertil kontrol deneklerinin seviyelerine düşürdü. Bu da bazı inflamatuvar süreçlerde NFkB'nin dokuya özgü yükselebileceğini göstermekte ve çalışmamızdaki hasta grubunda serum NFkB düzeylerinin yükselmemesinin sebeplerinden biri olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki PKOS'lu hasta grubu ile kontrol grup arasında NFkB değerleri açısından herhangi bir fark bulunamadı. Aynı zamanda, NFkB ve VKİ, insülin, glukoz, HbA1C ve HOMA değerleri arasında bir ilişki saptanamadı.

İmmün aracılı inflamasyonun düzenleyicilerinden olan SEMA3A, başlangıçta akson rehberlik faktörleri olarak tanımlansa da, daha sonra anjiyogenez modülatörleri ve bağışıklık tepkilerinin modülatörleri olarak karakterize edilmiştir. Semaforinler ve reseptörleri, akut inflamasyonun patofizyolojisinde önemli bir role sahiptir ve birçok klinik hastalıkla potansiyel terapötik hedefler olarak hizmet ederler. Bugüne kadar prelinik hayvan modelleri, semaforinlerin ve pleksinlerin kanser, kemik hastalıkları, otoimmün hastalıklar, mikrovasküler hastalıklar, alerjik havayolu hastalığı ve merkezi sinir sistemi rejenerasyonunda hedeflendiğini göstermiştir. Hem artmış hem de azalmış SEMA sinyali, multipl skleroz (MS), romatoid artrit (RA), sistemik

lupus eritematozus (SLE), alerjik hastalıklar gibi bağışıklık sistemi hastalıklarıyla ilişkilidir. Farklı inflamatuvar süreçlerde SEMA3A düzeylerinin dokuda ve serumda arttığını veya azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Regulator T (Treg) hücreleri, baskın bir biçimde self-agresif T efektör hücrelerinin immün aktivasyonunu baskılayarak self-toleransın sürdürülmesi açısından önemli bir rol üstlenmektedirler. Treg hücre fonksiyonunun upregüle edilmesinin ya da hücre sayılarının arttırılmasının otoimmün hastalıkların ve alerjilerin tedavi edilmeleri ve de allograft rejeksiyonundan korunulması açısından yararları olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Catalano ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada, SEMA3A'nın romatoid artrit (RA) hastalardan alınan Treg'ler üzerindeki geçici ligasyonu, artan hastalık aktivitesi ile bağlantılı olarak azaldığını göstermiştir (116). Bu bulgular, SEMA3A'yı Treg hücrelerinin aktivasyonu için bir gösterge ve inflamatuvar hastalıkları hedefleyen terapötiklerin geliştirilmesi için bir hedef olduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışmada, kollajen kaynaklı artrit (CIA) farelere rekombinant SEMA3A enjekte edildiğinde, Treg hücre fonksiyonunun eski haline döndüğü ve bu farelerde RA hastalığı aktivitesinin inhibe edildiği de bildirilmiştir.

Yine Vadasz ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının serumunda SEMA3A konsantrasyonunun azaldığı ve bu durumun SLE hastalığı aktivitesi ile korele olduğu saptanmıştır. Ayrıca, NZB/W farelerine (bir SLE hayvan modeli) SEMA3A enjeksiyonunun, proteinüriyi, böbrek hasarını azalttığı veya geciktirdiği ve bu farelerin hayatta kalma süresini uzattığı gösterilmiştir.

Wen ve arkadaşları (118) yaptığı çalışmada, SEMA3A ve ligandı PLXNA4 için klinik sepsiste Toll benzeri reseptör (TLR) yollarının aktivasyonunda kritik bir yol olduğunu göstermiştir. PLXNA4 eksikliği olan fareler üzerinde çalışılarak TLR4 sinyalinin, PLXNA4 ve TLR4'ün Rac1 ve JUN N-terminal kinazın (JNK) aktivasyonu ile kesişmesi yoluyla TNF- α ve IL-6 aracılı NF κ B dahil olmak üzere azalan inflamatuvar sitokin üretimi yoluyla zayıflatıldığı saptanmıştır.

Ayrıca, Yamashita ve arkadaşları (119) çalışmalarında, bir anti-SEMA3A nötralize edici antikorun fare sepsis modellerinde uygulanması sonrası 4 gün sonunda sağkalımda artışla ilgili olabileceğini bildirmiştir.

Doi K. ve arkadaşlarının (120) yaptığı yoğun bakım ünitesine kabul edilen kritik hastalardaki tek merkezli bir kohort çalışmasında ise, akut böbrek hasarı olan hastalarda olmayan hastalara kıyasla idrar SEMA3A seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgular çalışmamızla uyum göstermektedir.

Literatüre baktığımızda, SEMA3A ve PKOS arasındaki ilişkiye yönelik herhangi bir çalışma yapılmamış olmasına karşın, son yıllarda kronik inflamasyon ve SEMA3A ile ilgili yapılan çalışmaların sayısı artmaktadır. Çalışmamız, literatürde PKOS olgularında SEMA3A'yı değerlendiren ilk ve tek çalışmadır. PKOS'un da kronik inflamatif bir süreç olduğunu kabul ettiğimizden ve çalışmamızda PKOS grubunda SEMA3A düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunduğundan çalışmamızın yol gösterici olabileceği ve hem tanı hem de ileride geliştirilebilecek tedavi yöntemleri açısından ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız. Aynı zamanda, 1,4 alfa androstenodion değerleri yüksek olan PKOS grubunda da yüksek olmayan gruba oranla SEMA3A değerlerinin anlamlı oranda artmış bulduğumuzdan, belki de androjen yüksekliğinin de SEMA3A değerlerindeki artışa destek olabileceğini düşünmekteyiz. Bu konunun da daha ayrıntılı araştırılması gerektiği kanaatindeyiz.

7. SONUÇ

Hasta ve kontrol grupları arasında, IL-17 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Yapılan ROC eğrisi analizi sonucunda, PKOS için IL-17 düzeyinin tanısal performansı değerlendirildiğinde, %73,3 sensitivite ve %69,7 spesifite ile karakterize edildi. Bu sonuçlar, IL-17 düzeyinin PKOS tanısında yardımcı olarak kullanılabileceği ve iyi bir tanısal performans sergilediğini gösterdi. IL-17 düzeyi ile, VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri arasında yapılan korelasyon analiz sonucunda herhangi bir ilişki tespit edilemedi. 1,4 alfa androstenodion düzeylerinin PKOS'lu hasta grubunda IL-17 düzeyleri ile korele şekilde yükseldiği gösterildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında, NFkB düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Yapılan ROC eğrisi analizi de anlamlı sonuç vermedi. Aynı zamanda, NFkB ve VKİ, HbA1C, glukoz, insülin ve HOMA değerleri ve 1,4 alfa androstenodion düzeyleri arasında da herhangi bir ilişki tespit edilemedi.

Hasta ve kontrol grupları arasında, SEMA3A düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PKOS için SEMA3A düzeyinin tanısal performansı ROC eğrisi analizi ile değerlendirildi ve %56,7 sensitivite ve %57,6 spesifite ile SEMA3A düzeylerinin PKOS için yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabileceği gösterildi. Aynı zamanda, 1,4 alfa androstenodion düzeyleri ve SEMA3A düzeyleri arasında istatistiksel pozitif korelasyon saptandı.

8. ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMU PATOFİZYOLOJİSİNDE KRONİK ENFLAMASYON MEDİYATÖRLERİNİN OBEZİTE VE İNSÜLİN DİRENCİ İLE İLİŞKİSİ

AMAÇ: Polikistik over sendromunun inflamatuvar bir süreç olduğunu göstermek, bu inflamatuvar durumun insülin direnci, hiperandrojenizm ve vücut kitle indeksi ile olan ilişkisini tespit etmek, bu süreçte belirli inflamasyon markerlarının (IL-17, SEMA3A, NFkB) tanıda yardımcı olup olamayacağını değerlendirmek çalışmamızdaki ana hedef olarak belirlendi.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamız, PKOS ve sağlıklı gönüllü bireylerde serum IL-17, Sema3A ve NFkB düzeyleri ile hastaların vücut kitle indeksleri ve insülin direnci arasındaki ilişkiyi araştırmak için tasarlandı. Çalışmamız, Manisa Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurul'u tarafından onaylandı. Serum örneklerinde IL-17, SEMA3A ve NFkB seviyeleri Enzim Linked İmmunoassay (ELİSA) yöntemiyle analiz edildi. Elde edilen bulgular ile gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR: IL-17, SEMA3A düzeyleri PKOS grubunda anlamlı yüksek bulundu. NFkB düzeyleri açısından PKOS ve kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Yine, SEMA3A ve IL-17 seviyeleri ile 1,5 alfa androstenodion düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanırken, NFkB ve 1,4 alfa androstenodion arasında bir ilişki tespit edilemedi.

SONUÇ: Polikistik over sendromunda IL-17 ve SEMA3A düzeyleri yardımcı inflamasyon markerları olarak kullanılabilir. 1,4 alfa androstenodion düzeyleri ile olan pozitif korelasyon ileride kullanılabilecek tedavi yöntemleri açısından daha ileri araştırma gerektirmektedir.

ANAHTAR KELİMELEER; IL-17, SEMA3A, NFkB, ELİSA, TLR, inflamasyon, PKOS, HOMA-IR, 1,4 alfa androstenodion

8. ABSTRACT

THE RELATIONSHIP OF CHRONIC INFLAMMATORY MEDIATORS WITH OBESITY AND INSULIN RESISTANCE IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

OBJECTIVE: The main goal of our study is to show that PCOS is an inflammatory process, to determine the relationship of this inflammatory state with insulin resistance, hyperandrogenism and body mass index and to evaluate whether certain inflammation markers (IL-17, SEMA3A, NFkB) can be helpful in the diagnosis in this process.

RESULTS: IL-17, SEMA3A levels were found to be significantly higher in the PCOS group. There was no difference between PCOS and control groups in terms of NFkB levels. Again, a positive correlation was found between SEMA3A and IL-17 levels and 1.5 alpha androstenedione levels, but no correlation was found between NFkB and 1.4 alpha androstenedione.

CONCLUSION: IL-17 and SEMA3A levels can be used as auxiliary inflammation markers in polycystic ovary syndrome. The positive correlation with 1,4 alpha androstenedione levels requires further research in terms of treatment methods that can be used in the future.

KEYWORDS: IL-17, SEMA3A, NFkB, ELISA, TLR, inflammation, PCOS, HOMA-IR, 1,4 alpha androstenedione

9. KAYNAKLAR

1. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: A challenge and controversy. *Gynecological Endocrinology*. 1990;4(1).
2. Wongsawat S. Predicting factors for quality of life of elderly in the rural area. *International Journal of Arts & Sciences*. 2017;09(04).
3. Azziz R, Adashi EY. Stein and Leventhal: 80 years on. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(2).
4. Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of polycystic ovary syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *J Assist Reprod Genet*. 2014;31(2).
5. Broekmans FJ, Knauff EAH, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BCJM. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG*. 2006;113(10).
6. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A, Katayama KP, Rimm AA. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int J Obes*. 1979;3(1).
7. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, De La Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(11).
8. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(6).
9. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with previous gestational diabetes mellitus. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1998;83(4).

10. Ibáñez L, DiMartino-Nardi J, Potau N, Saenger P. Premature Adrenarche—Normal Variant or Forerunner of Adult Disease?*. *Endocr Rev.* 2000;21(6).
11. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6).
12. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. In: *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004.
13. Fauser BCJM, Tarlatzis, Fauser, Chang, Aziz, Legro, et al. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Roč. 19, *Human Reproduction.* 2004.
14. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2).
15. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Position statement: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome - A position statement of the androgen excess society. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2007;92(12).
16. Rutkowska AZ, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome and environmental toxins. *Fertil Steril.* 2016;106:948–58.
17. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(25):14956-60.
18. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53- 8.

19. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W, Hereditary factor in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J obstet Gynecol* 100:371, 1968. 78.
20. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, H<>glo S, Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome, *Gynecol obstet Invest* 28,23,1989.
21. Sirmans SM, Parish RC, Blake S, Wang XJJoIM. Epidemiology and comorbidities of polycystic ovary syndrome in an indigent population. 2014;62(6):868-74.
22. Vilchiz VH, Norman RE, Chang S-CJACSCCSC. L-Histidine methyl ester dihydrochloride. 1996;52(3):696-8.
23. HAGUE WM, ADAMS J, REEDERS ST, PETO TE, JACOBS HSJCe. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? 1988;29(6):593-605.
24. Wildt L, Hausler A, Hutchison J, Marshall G, Knobil EJE. Estradiol as a gonadotropin releasing hormone in the rhesus monkey. 1981;108(5):2011-3.
25. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome N, Matthews D, Ledger WJTJoCE, Metabolism. Midfollicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. 1998;83(5):1730-5. 68.
26. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BCJHr. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. 2001;16(7):1359-64.
27. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE, Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic ptobe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics, *J C/in Endoerinol Metab* 83:2343, 1998 54.
28. Waldstreieher J, Santoro NF, Hall JE, Filioori M, Crowley Jr WF, Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic

ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization, *J Clin Endocrinol Metab* 66: 165, 1988.

29. Schoemaker J, Neuroendocrine control in polycystic ovary-like syndrome, *Gynecol Endocrinol* 5:277, 1991.

30. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Polikistik Yumurtalıklardan İzole Teka Hücreler Tarafından Androstenedionun Hipersekresyonu. *J Clin Endocrinol Metab* (1994) 79(4):1158–65. doi: 10.1210/jc.79.4.1158

31. Kushnir VA, Seifer DB, Barad DH, Sen A, Gleicher N. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(9):1105–1113. doi:10.1007/s10815-017-0977-4

32. Central regulation of PCOS: abnormal neuronal reproductive metabolic circuits in PCOS pathophysiology. Baoying Liao Jie Qiao Yanli Pang. *Front Endocrinol*, 2021, Sec. Neuroendocrine Science, Volume 12-2021, doi.org/10.3389/fendo.2021.667422

33. Rosenfield RLJJotAaoD. Polycystic ovary syndrome and insulin-resistant hyperinsulinemia. 2001;45(3):S95-S104.

34. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RLJEr. Polycystic ovary syndrome as a form of function

35. Rosenfield RL, Mortensen M, Wroblewski K, Littlejohn E, Ehrmann DAJHr. Determination of the source of androgen excess in functionally atypical polycystic ovary syndrome by a short dexamethasone androgen-suppression test and a low-dose ACTH test. 2011;26(11):3138-46.

36. Judd HL, Rigg LA, Anderson DC, Yen SSC, The effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patients with polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab* 43:347,1976. 60.

37. Mahesh VB, Bratlid D, Lindabeck T, Hormone levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 51:64,1978. 61
38. Katz M, Carr PJ, Cohen BM, Milhin RP, Hormonal effects of wedge resection of polycystic ovaries, *Obstet Gynecol* 51:437, 1978. 62.
39. Casper RF, Greenblatt EM, Laparoscopic ovarian cautery for induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease, *Seminars Reprod Endocrinol* 8:2080, 1990.
40. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi JJHRiP. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. 2007;68(5):209-17.
41. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz RJNre. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. 2011;7(4):219.
42. Kumar A, Woods KS, Bartolucci AA, Azziz RJCe. Prevalence of adrenal androgen excess in patients with the polycystic ovary syndrome (PCOS). 2005;62(6):644-9
43. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (Eighth Edition).; 2011.
44. Aswini R, Jayapalan S. Modified Ferriman-Gallwey score in hirsutism and its association with metabolic syndrome. *Int J Trichology*. 2017;9(1):7–13. doi:10.4103/ijt.ijt_93_16
45. Poretsky L, On the paradox of iusulin-induced hyperandrogenism in insülinresistant states, *Endocr Rev* 12,3, 1991.
46. Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of Obesity on Estradiol Metabolism: Decreased Formation of Nonuterotropic Metabolites*. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983;56(5):973–978. doi:10.1210/jcem-56-5-973

47. Ewens KG, Stewart DR, Ankener W, vd. Family-based analysis of candidate 61 genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2306–2315. doi:10.1210/jc.2009-2703
48. Salley KES, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. POSITION STATEMENT: Glucose Intolerance in Polycystic Ovary Syndrome—A Position Statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4546–4556. doi:10.1210/jc.2007-1549
49. Berek JS. Berek & Novak ' s Gynecology. Wolters Kluwer Health; 2020.
50. Shorakae S, Lambert EA, Jona E, Ika Sari C, de Courten B, Dixon JB, et al. Effect of Central Sympathoinhibition With Moxonidine on Sympathetic Nervous Activity in Polycystic Ovary Syndrome-A Randomized Controlled Trial. *Front Physiol* (2018) 9:eeloc . doi: 10.3389/fphys.2018.01486
51. Larabee CM, Neely OC, Domingos AI. Obesity: A Neuroimmunometabolic Perspective. *Nat Rev Endocrinol* (2020) 16(1):30–43. doi: 10.1038/s41574-019-0283-6
52. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet.2016. Accessed December 19, 2019.
53. Cho I & Blaser MJ 2012 The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews: Genetics* 13 . doi.org/10.1038/nrg3182
54. Waldstreieher J, Santoro NF, Hall JE, Filioori M, Crowley Jr WF, Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization, *J clin Endocrinol Metab* 66: 165, 1988.
55. Morales AJ, Laughlin GA. BULzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SSC, Ìnsulin. somatotropic. and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct featnres, *J Clin Endocrinol Metab* 81:2854,1996.

56. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA, İnsülin resistance in non-obese patients with polycystic ovarian disease, *J Clin Endocrinol Metab* 57:356. 1983.
57. Jialal İ, Naiker P, Reddi K, Moodley J, M JS, Evidence for insülin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease, *Clin Endocrinol Metab* 64:1066. 1987.
58. Dunaif A, Segal K, Futterweit W, Dobrjansky A, Profound peripheral resistance independent of obesity in polycystic ovary syndrome, *Diabetes* 38:1165. 1989. 103. Buyaios RP, Geffner ME, Bersch N, Judd HL, Watanabe RM, Bergman RN, Golde DW, İnsülin and insülin-like growth factor I responsiveness in polycystic ovarian syndrome, *Fertil Steril* 57:796, 1992.
59. Anttila L, Ding Y-Q, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhlianiemi I, Clinical features and circulating gonadotropin, insülin. and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 55:1057. 1991.
60. Insler V, Shoham Z, Barasb A, Koistinen R, Seppala M, Hen M, Lunenfeld B, Zadik Z, Polycystic ovaries in non-obese and obese patients: possible pathophysiological mechanism based on new interpretation of facts and findings, *Hum Reprod* 8:379, 1993
61. Gonzalez F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*. 2012;77(4):300-5.
62. Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(1):2-5.
63. Russell DL, Doyle KM, Ochsner SA, Sandy JD, Richards JSJoBC. Processing and localization of ADAMTS-1 and proteolytic cleavage of versican during cumulus matrix expansion and ovulation. 2003;278(43):42330-9.

64. Richards JS, Russell DL, Ochsner S, Espey LLJArop. Ovulation: new dimensions and new regulators of the inflammatory-like response. 2002;64(1):69-92. 133.
65. Xiao S, Li Y, Li T, Chen M, Xu Y, Wen Y, et al. Evidence for decreased expression of ADAMTS1 associated with impaired oocyte quality in PCOS patients. 2014;99(6):E1015-E21.
66. J.M. Stephans et al. Transcriptional repression of the C/EBP-alpha and GLUT4 genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. J Biol Chem 1992
67. Ojeda-Ojeda M, Martinez Garcia MA, Alpanes M, Luque Ramirez M, Escobar Morreale HF., Association of TLR2 S450S and ICAM1 K469E polymorphysm with polycystic ovary syndrome (Pcos) and obesity. H Reprod Immunol.2016;113:9-15.
68. Zhang, L, Zhao, J, Gurkar, A, Niedernhofer, L.J, Robbins, P.D, Methods to quantify the nf-kb pathway during senescence, Methods In Molecular Biology, 2019, 1896, 231-250.
69. Jimi, E, Fei, H, Nakatomi, C, NF-κB signaling regulates physiological and pathological chondrogenesis, International Journal of Molecular Science, 2019, 20(24), 6275.
70. Singh, S, Singh, T.G, Role of Nuclear Factor Kappa B (NF-KB) Signalling in Neurodegenerative Diseases: An Mechanistic Approach, Current Neuropharmacology, 2020, 18(10), 918–935.
71. Friedmann, M.D, Narasimamurthy, R, Xia, Y, Myskiw, C, Soda, Y, Verma, I.M, Targeting NF-κB in glioblastoma: A therapeutic approach, Science Advances, 2016, 2(1), e1501292.
72. King AE , Collins F, Klonisch T. Sallenave JM, Critchley HO, Saunders PT. An additive interaction between the NFκB and estrogen receptor signalling pathways in human endometrial epithelial cells. Hum Reprod 2010;25(2):510-518

73. Koc O , Ozdemirici , S Acet M, Soy Turk U, Aydin S. Nuclear factor- κ B expression in the endometrium of normal and overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(7):924-930.
74. Karakose M, Demircan K, Tatal E, Demirci T, Arslan MS, Sahin M, et al. Clinical significance of ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 aggrecanases and IL-17A, IL-23, IL-33 cytokines in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(11):1269-75.
75. Sabbaghi M, Aram R, Roustaei H, Fadavi Islam M, Daneshvar M, Castano AR, et al. IL17A concentration of seminal plasma and follicular fluid in infertile men and women with various clinical diagnoses. *Immunol Invest*. 2014;43(7):617-26.
76. Ozcaka O, Ceyhan BO, Akcali A, Bicakci N, Lappin DF, Buduneli N. Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol*. 2012;83(12):1529-37.
77. Semaphorin Nomenclature Committee Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins. *Cell*. 1999;97:551–2. doi: 10.1016/S0092-8674(00)80766-7.
78. Janssen BJ, Robinson RA, Pérez-Brangulí F, Bell CH, Mitchell KJ, Siebold C, Jones EY. Structural basis of semaphorin-plexin signalling. *Nature*. 2010;467:1118–22. doi: 10.1038/nature09468.
79. Giacobini P, Prevot V. Semaphorins in the development, homeostasis and disease of hormone systems. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24:190–8. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.11.005.
80. Alto LT, Terman JR. 2017. Semaphorins and their signaling mechanisms. *Methods Mol Biol*. 1493:1-25.
81. Regev A, Goldman S, Shalev E. 2007. Semaphorin4D (Sema-4D), the Plexin-B1 ligand, is involved in mouse ovary follicular development. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*. 5:12.

82. Kwon SH, Shin JP, Kim IT, Park DH. 2016. Association of Plasma Semaphorin 3A With Phenotypes of Diabetic Retinopathy and Nephropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 57(7):2983-9.
83. Shimizu I, Yoshida Y, Moriya J et al. 2013. Semaphorin3E-induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity. *Cell Metab.* 18(4):491-504.
84. Schmidt AM¹, Moore KJ. 2013. The Semaphorin 3E/PlexinD1 axis regulates macrophage inflammation in obesity. *Cell Metab.* 18(4):461-2.
85. Catalano A, Caprari P, Moretti S, Faronato M, Tamagnone L, Procopio A. Semaphorin-3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function. *Blood.* 2006;107(8):3321-9.
86. Ji JD, Park-Min KH, Ivashkiv LB. Expression and function of semaphorin 3A and its receptors in human monocyte-derived macrophages. *Hum Immunol.* 2009;70(4):211–217.
87. Catalano A. The neuroimmune semaphorin-3A reduces inflammation and progression of experimental autoimmune arthritis. *J Immunol.* 2010;185(10):6373-83.
88. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995;10(8):2107-11.
89. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(2):CD000194.
90. Lee I, Cooney LG, Saini S, Smith ME, Sammel MD, Allison KC, et al. Increased risk of disordered eating in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2017;107(3):796-802.
91. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1223-36

92. Costello MF, Misso ML, Balen A, vd. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1):1–24. doi:10.1093/hropen/hoy021
93. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8:41. doi:10.1186/1741-7015-8-41
94. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, et al. Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2012;33(5):812–41.
95. Tarkun İ., Arslan B.Ç., Cantürk Z., Türemen E., Şahin T., Duman C. Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: Relationship with Insulin Resistance and Low-Grade Chronic Inflammation. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89:5592–5596. doi: 10.1210/jc.2004-0751.
96. Boulman N., Levy Y., Leiba R., Shachar S., Linn R., Zinder O., Blumenfeld Z. Increased C-Reactive Protein Levels in the Polycystic Ovary Syndrome: A Marker of Cardiovascular Disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004;89:2160–2165. doi: 10.1210/jc.2003-031096.
97. Moran L.J., Noakes M., Clifton P.M., Wittert G.A., Belobrajdic D.P., Norman R.J. C-Reactive Protein before and after Weight Loss in Overweight Women with and without Polycystic Ovary Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2007;92:2944–2951. doi: 10.1210/jc.2006-2336.
98. Abiad F., Khalife D., Safadi B., Alami R., Awwad J., Khalifeh F., Ghazeeri G. The Effect of Bariatric Surgery on Inflammatory Markers in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev*. 2018;12:999–1005. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.013.
99. Knebel B, Janssen OE, Hahn S et al (2008) Increased low grade inflammatory serum markers in patients with Polycystic ovary syndrome

(PCOS) and their relationship to PPARgamma gene variants. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 116:481–486

100. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*. 1 Mar 2011;95(3):1048-1058.e1-2

101. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Alexandraki K, Piperi C, Aessopos A, Katsikis I, et al. Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Hum Reprod*. 2006;21:1426–31

102. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23:505–10

103. Möhlig M, Spranger J, Osterhoff M, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. The polycystic ovary syndrome per se is not associated with increased chronic inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2004;150:525–32.

104. Cortón M, Botella-Carretero JI, Benguría A, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:328–37

105. Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*. 2013;29(6):536-540

106. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Conference Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19–25.

107. Goodarzi MO, Korenman SG. The importance of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;77:255–58.

108. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine*. 2012;42(3):694-9.
109. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(1):165-9.
110. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):48-53.
111. Quinkler M, Sinha B, Tomlinson JW, Bujalska IJ, Stewart PM, Arlt WJJoE. Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity—a site-specific role for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 5. 2004;183(2):331-42.
112. Han ZN, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. Romatoid artrit ve murin kollajen kaynaklı artritte AP-1 ve NF-kappa B regülasyonu. *Otoimmünite*. 1998; 28 :197–208.
113. Van Den Brink GR, et al. İnsan midesinin antrumunda NF-kappa B'nin ekspresyonu ve aktivasyonu. *J İmmunol*. 2000; 164 :3353–3359.
114. Increased Activation of Nuclear Factor κ B Triggers Inflammation and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome ,Frank González, Neal S. Rote, Judi Minium, John P. Kirwan, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 91, Issue 4, 1 April 2006, Pages 1508–1512
115. Nur Dokuzeylül Güngör, Kağan Güngör, Arzu Yurci , Kaan Çil ve Şafak Hatırnaz / *Turk J Obstet Gynecol*. 2022 Mart; 19(1): 45–50, Ovarian drilling down-regulates endometrial nuclear factor- κ B p65 expression in women with PCOS: A prospective case-control study

116. Catalano A. The neuroimmune semaphorin3A reduces inflammation and progression of experimental autoimmune arthritis. *J Immunol.* (2010) 185:6373–83. 10.4049/jimmunol.0903527
117. Zahava Vadasz, Tharwat Haj, Katalin Halasz, Itzhak Rosner, Gleb Slobodin, Dina Attias, Aharon Kessel, Ofra Kessler, Gera Neufeld, Elias Toubi/ Semaphorin 3A is a marker for disease activity and a potential immunoregulator in systemic lupus erythematosus
118. Wen H, Lei Y, Eun SY, Ting JP. Plexin-A4-semaphorin 3A Signaling is Required for Toll-like Receptor- and Sepsis-Induced Cytokine Storm. *J Exp Med* (2010) 207(13):2943–57
119. Yamashita N, Jitsuki-Takahashi A, Ogawara M, Ohkubo W, Araki T, Hotta C, et al. Anti-Semaphorin 3A Neutralization Monoclonal Antibody Prevents Sepsis Development in Lipopolysaccharide-Treated Mice. *Int Immunol* (2015) 27(9):459–66
120. Doi K, Noiri E, Nangaku M, Yahagi N, Jayakumar C, Ramesh G. Repulsive Guidance Cue Semaphorin 3A in Urine Predicts the Progression of Acute Kidney Injury in Adult Patients From a Mixed Intensive Care Unit. *Nephrol Dial Transplant* (2014) 29(1):73–80. 10.1093/ndt/gft414





