



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN KİŞİLERDE SİTOKİN SİNYAL
SUPRESÖR (SOCS)-1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİ VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özen ÖZ GÜL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2011



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ENDOKRİNOLOJİ VE METABOLİZMA HASTALIKLARI BİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN KİŞİLERDE SİTOKİN SİNYAL
SUPRESÖR (SOCS)-1 1478 CA/DEL GEN POLİMORFİZMİ VE
İNSÜLİN DİRENCİ İLE OLAN İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Özen ÖZ GÜL

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Canan ERSOY

BURSA – 2011

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
Summary	iv
Giriş	1
Polikistik Over Sendromunun Tanımı	2
Polikistik Over Sendromunun Etyopatogenezi.....	2
Polikistik Over Sendromunda Tanısal Yaklaşım	5
Polikistik Over Sendromunun Tedavisi.....	8
Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Riskleri.....	11
Polikistik Over Sendromu ve Anovulasyon.....	12
Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci.....	13
Polikistik Over Sendromunda Artmış İnflamatuvar ve Sitokin Yanıtları.....	14
İnsan DNA'sının Özellikleri ve İşlevleri	16
Sitokin Sinyal Süpresörleri	20
SOCS Proteinleri ve Hastalıklar	26
SOCS Proteinlerinin İnsülin Direnci Ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi	28
Gereç ve Yöntem	30
Bulgular.....	38
Tartışma ve Sonuç.....	47
Kaynaklar.....	57
Teşekkür	67
Özgeçmiş.....	68

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda oldukça sık görülen bir hastalıktır. PKOS tanısı Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre; oligo veya anovulasyon, hiperandrojeniminin klinik veya biyokimyasal bulguları, diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi kriterlerinin ikisinin varlığı durumunda konulmaktadır. Hastalığın patogenezi açık olmamakla birlikte androjen sentezindeki artışın hastalık gelişiminde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir. Androjen regülasyonunda ki değişiklikleri genetik ve çevresel bazı faktörlerin (yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları) tetiklediği öne sürülmektedir.

PKOS olan hastalardaki insülin direnci oranları tam olarak bilinmemekle birlikte %50-65 arasında olduğu düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin yapım ve salınımlarının artışı insülin direnci gelişiminde suçlanan en önemli faktörlerden biridir. Son yıllarda doğal sitokin sinyal inhibitörleri olduğu ve bu maddelerin insülin direnci ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sitokin sinyal supresör (SOCS) proteini sitokin sinyal iletiminin doğal inhibitörüdür ve dolaylı olarak insülin salınımı üzerine de etkisi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda SOCS protein ekspresyonu ile insülin direnci arasında korelasyon olduğu saptanmıştır. SOCS 1 ve SOCS 3 blokajı yapılan farelerde insülin direncinde azalma olduğu gösterilmiştir. İnsülin direnci ile SOCS proteinleri arasındaki ilişki obezite ve diyabet hastalarında da saptanmıştır. Biz bu çalışmamızda insülin direncinin önemli bir rol oynadığı PKOS olan hastalarda insülin direncinin nedeni olabilecek SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizmini aynı yaş grubundaki sağlıklı gönüllü kadınlarla karşılaştırılmalı olarak incelemeyi amaçladık.

Çalışmaya premenapozal 42 PKOS olan ve yaşları benzer 42 sağlıklı gönüllü dâhil edilmiştir. Hastaların ve sağlıklı bireylerin sistemik muayeneleri ve antropometrik ölçümleri yapıldıktan sonra, hormon profilleri, glisemik parametreleri ve insülin direnci değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılanlarda

SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizmi, polimeraz zincir reaksiyonu ve restriksiyon fragmanı uzunluk polimorfizmi (PZR-RFLP) yöntemi ile tayin edilmiştir.

Çalışmamızda PKOS olan hastaların kontrol grubuna göre daha obez oldukları saptanmıştır ($p<0.001$). PKOS'lu hastaların %19'unda bozulmuş açlık glukozu ve %9.5'inde bozulmuş glukoz toleransı olduğu görülmüştür. PKOS olan hastalarda insülin direncinin bir göstergesi olan homeostatik model değerlendirilmesinin (HOMA-IR) istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0.001$). Katılımcıların hormonal değerlendirmesinde dihidroepiandrostenedion-sülfat (DHEA-S) ve androstenedion düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde PKOS'lu hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. PKOS olan hastaların SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı kontrol bireyleri ile karşılaştırıldığında benzer olarak bulunmuştur ($p\geq 0.05$). Katılımcılar vücut kitle indekslerine (VKİ) göre değerlendirildiğinde SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri açısından da istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda PKOS olan hastalarda VKİ ve insülin direnci ile SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. PKOS'unda SOCS 1 gen polimorfizminin değerlendirildiği daha geniş hasta popülasyonunun dâhil edildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, insülin direnci, SOCS-1 1478 CA/DEL, gen polimorfizmi.

SUMMARY

Investigation of the Relationship between Cytokine Signal Suppressor (SOCS) 1 1478 CA/DEL Gene Polymorphism and Insulin Resistance in Subjects with Polycystic Ovary Syndrome

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is often seen in reproductive age women. According to the Rotterdam 2003 criteria, PCOS diagnosis can be determined by the presence of any of the two criterias of oligo or anovulation, clinical or biochemical hyperandrogenism and exclusion of the other etiological causes. Even though the etiopathogenesis of the disease is not clear, it is considered that increase in androgen synthesis plays a very central role in the development of the disease. Triggers the changes in androgen regulation it's postulated that genetic and some environmental factors (life style, eating habits, etc.).

Although the ratio of insulin resistance is not knowm definitely in PCOS patients it is thought to be between 50 to 65%. Increase of production and secretion of proinflammatory cytokines are indicted to be one of the most important factors in insulin resistance. In recent years natural cytokine signal inhibitors and their close relation with insulin resistance as shown. Cytokine signal supressor (SOCS) protein is the natural inhibitor of cytokine signal transmission and has indirect effect on insulin secretion. In conducted studies, a correlation was determined between the SOCS protein expression and insulin resistance. A decrease in insulin resistance has been shown in mouse with blockage of SOCS 1 and SOCS 3. Relationship between insulin resistance and SOCS protein was also demonstrated in obese and diabetic patients. In our study we aimed to investigate SOCS 1 1478 CA/DEL gene polymorphism that may lead to insulin resistance in PCOS patients in whom insulin resistance has an important role and healty volunteer women in the same age group.

42 premenopausal female patients with PCOS diagnosis and age matched 42 healthy volunteers were included in the study. Following the physical examination and anthropometric measurements of the patients and healthy subjects, their hormone profiles, glycemic parameters and insulin resistance were evaluated. All the subjects were analyzed for SOCS 1 1478 CA/DEL polymorphism by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP).

In our study, PCOS patients are found to be heavier than our control group ($p < 0.001$). It is seen that 19% of PCOS patients have impaired fasting glucose and 9.5% have impaired glucose tolerance. It is found that homeostatic model assessment (HOMA-IR) which is an indication of insulin resistance is statistically significantly higher in PCOS patients ($p < 0.001$). In the hormonal evaluation of the subjects the level of dehydroepiandrosterone-sulphate (DHEA-S) and androstenedione were statistically significantly higher in PCOS patients. The frequency of SOCS 1 1478 CA/DEL gene polymorphism genotypes are found to be similar in the control and PCOS subjects ($p \geq 0.05$). When we compared the subjects according to body mass index, SOCS 1 1478 CA/DEL gene polymorphism genotypes were statistically indifferent.

As a result, we found that there is no relationship between body mass index and insulin resistance and SOCS 1 1478 CA/DEL gene polymorphism genotypes in PCOS women. Studies with larger patient populations are required to evaluate SOCS 1 gene polymorphism in PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, SOCS 1 1478 CA/DEL, gene polymorphism.

GİRİŞ

PKOS'u reprodüktif çağıdaki kadınlarda menstrual bozuklukların ve androjen fazlalığının en önemli nedenidir. PKOS'lu kadınlarda menstrual düzensizliklere sıklıkla hirsutizm, akne ve obezite eşlik etmektedir. PKOS etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış heterojen bir hastalıktır. PKOS üreme çağındaki kadınlarda %5-10 oranında görülmekte iken infertil kadınlarda bu oran %35-40 düzeylerine yükselmektedir.

PKOS'nun ortaya çıkışında gonadotropin seviyelerinde ve dinamiklerinde olan dengesizlikler, hiperandrojenizm ve insülin rezistansı rol oynamaktadır. Ovulasyon bozuklukları, infertilite nedeniyle başvuran kadınlarda PKOS en sık neden olarak bilinmektedir. PKOS'u olan hastaların doktora en sık başvuru nedenleri, menstrual bozukluklar, hirsutizm ve infertilitedir. PKOS'nun tedavisinde kullanılacak çeşitli ilaçlar olsa da yaşam tarzı değişiklikleri ilk ve ana basamağı oluşturmaktadır.

PKOS'nun etyopatogenezinde insülin direnci ve insülin direnci ile ilişkili durumlar çok önemli bir rol oynamaktadır. Obeziteden bağımsız olarak PKOS'lu hastaların önemli bir kısmında insülin direnci olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda insülin direncinin mekanizması günümüzde de halen tartışılmaktadır. Proinflamatuvar sitokin yanıtlarının artışı insülin direncinin ortaya çıkmasında suçlanan önemli faktörlerden biridir. SOCS proteinleri sitokin sinyal iletiminin doğal inhibitörleridir. Bu proteinlerin obezite ve metabolik sendrom gibi durumlarda insülin direnci ile ilişkisi araştırılmış ve insülin direnci ile korelasyonu olduğu saptanmıştır. SOCS proteinlerinde ortaya çıkabilecek mutasyon veya polimorfizm proinflamatuvar sitokin yanıtını değiştirerek insülin direnci gelişiminin bir parçası olabilir.

1. Polikistik Over Sendromunun Tanımı

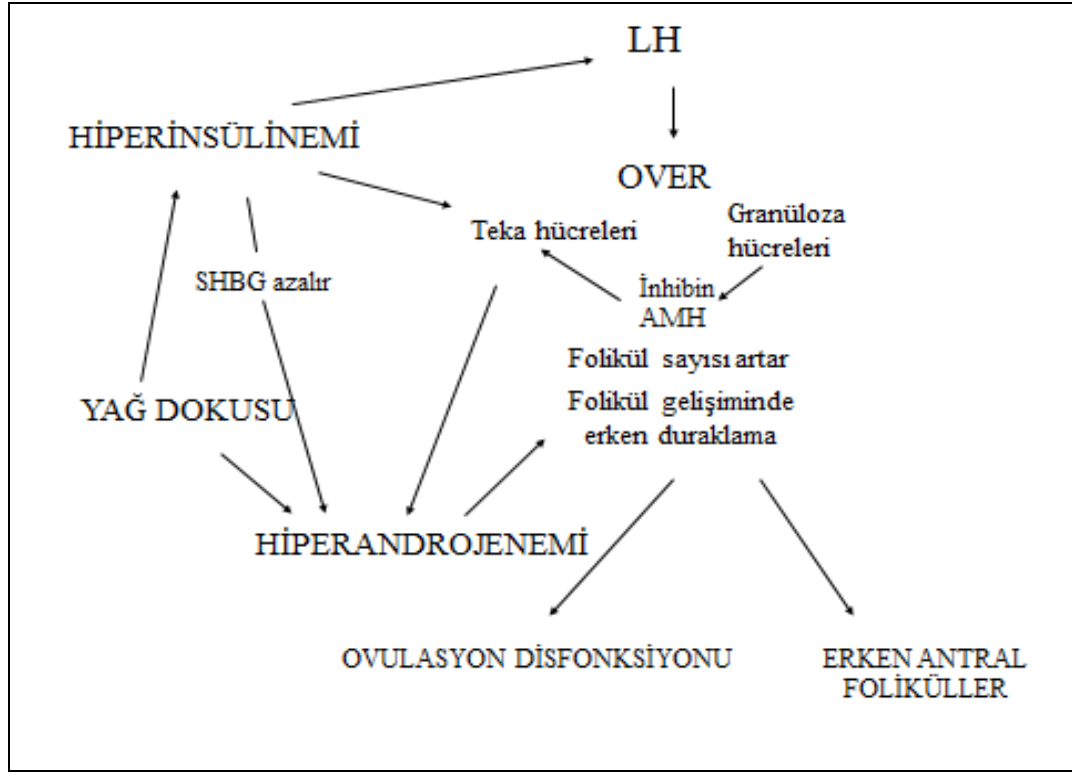
PKOS reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %5-10'unu etkileyen ve bu yaş grubunda en sık görülen endokrinolojik hastalıklardan birisidir (1). İlk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından amenore ve klinik olarak hiperandrojenemisi olan hastalarda tipik polikistik overyan morfolojinin görülmesiyle tanımlanmıştır. Sendrom tipik olarak kronik anovulasyon, infertilite, hiperandrojenizm, hirsutizm ve insülin direnci ile karakterizedir. İnsülin direnci ve hiperinsülizmin hastalık gelişimde çok önemli bir rol oynadığı ve anovulasyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (2). PKOS'nun tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir uzlaşma yoktur. PKOS'nun tanısı aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır.

2. Polikistik Over Sendromunun Etiyopatogenezi

PKOS'nun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan kompleks bir hastalık olduğu düşünülmektedir. İntraoveryan androjen fazlalığı hem anovulasyona hem de multipl over kistlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Primer patolojik mekanizmanın gonadotropin sekresyon bozukluğu mu yoksa overyan-adrenal steroidogenez bozukluğu mu olduğu halen tartışılmaktadır. Ayrıca insülin direncinin de PKOS'nun etiopatogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. PKOS'nun etiopatogenezi Şekil-1'de şematize edilmiştir.

PKOS olan hastalarda luteinize edici hormon (LH) düzeylerinin ve LH pulslarının sıklık ve amplitüdlerinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (3-5). Yüksek LH düzeyleri overyan teka hücrelerinde androjen üretim ve sekresyonunu arttırmaktadır. PKOS olan hastalarda teka ve granüloza hücrelerinde LH reseptör overekspresyonuna bağlı olarak LH'ın overyan düzeylerinin daha yüksek olduğu da bildirilmektedir (6). PKOS'da LH artışının neyin tetiklediği tam olarak bilinmemekle birlikte seks steroidlerinin negatif feed-back etkisinin bozulması sorumlu mekanizmalardan biri gibi gözükmektedir. PKOS olan hastalarda seks steroidlerinin LH pulslarını baskılama etkisinin, kontrol grubuna göre daha az olduğu gösterilmiştir (7-9).

PKOS olan bazı hastalarda LH düzeylerinin normal olması LH artışının PKOS'nun gelişiminde tek başına neden olamayacağını düşündürmektedir (10).



Şekil-1: Polikistik over etyopatogenezinden sorumlu bozukluklar (11).

PKOS'lu hastaların yaklaşık %50-70'inde insülin direnci olduğu bildirilmektedir (12-15). İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlarla PKOS'da meydana gelen klinik düzelmelerde bu bilgiyi destekler niteliktedir (12-15). Halen nedeni tam olarak anlaşılammış olsa da insülin reseptör veya postreseptör düzeyindeki bozukluk en önemli suçlanan faktördür. İnsülin teka hücrelerinden androjen sekresyonunu stimüle ederken (16, 17), karaciğerden seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) üretimini de inhibe etmektedir (18, 19). Bunların sonucunda da serbest androjen düzeyleri artmaktadır. PKOS olan hastalarda teka hücrelerinin insülinin androjen sekrete edici etkisine daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (17). İnsülin direnci PKOS hastalarında tip 2 diyabet gibi bazı metabolik sonuçlara da neden olmaktadır.

İmmobilize yaşam tarzı ve obezite en önemli çevresel faktörler olarak görünmektedir. PKOS'lu hastaların önemli bir kısmının obez oldukları bildirilmektedir (20). Obezitede ortaya çıkan hiperinsülinemi LH düzeylerini yükseltip preovulatuvar folliküller ve granüloza hücreleri (GrH)' ni etkileyerek ovulasyonda prematür sonlanmaya neden olabilmektedir (21). Ayrıca obezitede periferik dokularda androjenlerin östrojenlere aromatisasyonunda artış olması ve serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma olması da ovulasyonda düzensizliklere neden olabilmektedir. Bu nedenle obezite tek başına bile anovulasyona neden olabilecek çevresel bir faktör gibi görünmektedir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kardeşlerde obezite ile oligomenore arasında ilişki saptanmıştır (22). PKOS olan bir kişide obezite olması insülin direncini arttırmakta ve bu da ovulatuvar disfonksiyonu daha da kötüleştirmektedir.

PKOS'da hiperandrojeneminin asıl kaynağı overlerdir (23). Hiperinsülinemi hiperandrojenemiye neden olan bir faktör olsa da hiperandrojenemi için tek başına yeterli değildir. Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler intertisyel teka hücreleridir. PKOS'da teka hücrelerinin aktivitesi artmıştır (24). Overyan androjen yapımını düzenleyen anahtar enzim ise CYP17-alfa kompleksidir. PKOS'u olan hastalardan alınan ovaryan teka hücresinde pregnenolon ve dihidroepiandrostenedionun (DHEA) testosterona dönüşümünün, 20- α hidroksteroid dehidrogenaz (HSD) aktivitesinin, 17- α hidrosilaz/17-20 liyaz, 3- β HSD aktivitelerinin ve testosteron prekürsörlerinin üretimini arttığı gösterilmiştir (25). PKOS'da testosteron salgılanmasındaki artışın nedeni testosteron öncülerinde artış olmasıdır (26). PKOS'da hiperandrojeneminin asıl kaynağı overler olsa da adrenal korteksten androjen sentezi de artmaktadır (27). PKOS olan hastalarda adrenokortikotropik hormon (ACTH) uyarısına DHEA ve 17-OH pregnenolon yanıtının daha fazla olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada buserelin ve ACTH'ya 17-OH progesteron yanıtları karşılaştırılmış ve iki testte 17-OH progesteron yanıtları arasında korelasyon olmadığı gösterilmiştir (28). PKOS'da hiperandrojenemiye bağlı olarak folikülogenez bozulmaktadır. Bunun

sonucunda tek bir dominant folikül yerine küçük preovulatuvar foliküller oluşmakta ve bunlar daha fazla gelişmeyerek polikistik over morfolojisini oluşturmaktadır.

3. Polikistik Over Sendromunda Tanısal Yaklaşım

PKOS'u birden fazla etyolojisi olan ve birçok klinik tablo ile ortaya çıkabilecek bir sendromdur. PKOS'da anahtar özellikler oligo veya anovulasyon ile birlikte hiperandrojenemidir. PKOS olan hastalarda ultrasonografik olarak polikistik overler, ovulasyon bozuklukları nedeniyle infertilite, obezite ve insülin direnci görülebilmektedir. PKOS'nun uzun dönem riskleri göz önünde bulundurulduğunda hastalığın tanısı oldukça önemlidir. Birçok önemli kuruluş tarafından PKOS'nun tanı kriterleri geliştirilmeye çalışılmıştır.

1990 yılında Uluslararası Sağlık Enstitüsü (National Institutes of Health, NIH) tarafından belirlenen kriterler şöyledir (29):

- Oligo veya anovulasyon,
- Klinik (hirsutizm, akne veya erkek tipi saç dökülmesi) veya biyokimyasal (serum androjen düzeylerinin yüksek olması) hiperandrojenizm,
- Menstrual bozukluk ve hiperandrojenemiye neden olabilecek diğer nedenlerin (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, hiperprolaktinemi gibi) dışlanmasıdır.

2003 yılında belirlenen Rotterdam tanı kriterleri ise şöyledir (30):

- Oligo veya anovulasyon,
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm,
- Ultrasonografik polikistik over morfolojisi ve diğer nedenlerin (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden tümörler, Cushing sendromu gibi) dışlanmasıdır.

Ultrasonografik olarak polikistik over (PKO) morfolojisi her bir overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül olması ve/veya over hacminde artış (>10 ml) olarak tanımlanmıştır. Bu özelliklerin tek overde olması tanı için yeterli

olmakla birlikte oral kontraseptif kullanan kadınlarda bu tanımlama kullanılamamaktadır (30). Ultrasonografide transvajinal yol önerilmektedir. PKO morfolojisinin olmaması PKOS tanısını dışlamadığı gibi, PKOS tanısı için yeterli de değildir (31).

PKOS'nun tanı kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) ortak tanı kriterleri geliştirmişlerdir (32):

- Overyan disfonksiyon (oligo-anovulasyon ve/veya PKO morfolojisi),
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm,
- Menstrual bozukluk ve hiperandrojenemiye neden olabilecek diğer nedenlerin dışlanmasıdır.

PKOS'da menstrual düzensizlikler genellikle peripubertal dönemde başlamaktadır. Hastalar oligomenore (menstrual siklusun 35 günden uzun olması veya bir yılda 9'dan az menstrual siklus olması) veya amenore (en az üç ardışık ay menstrual periyodun olmaması) ile başvurabilmektedirler. Anovulatuvar sikluslar ve karşılanmamış östrojen maruziyeti endometrial hiperplazi riskini de beraberinde getirmektedir (33). PKOS'da ovulasyon sıklığının azalması nedeniyle hastalar infertilite nedeniyle de başvurabilmektedirler. Birçok hastada gebeliğin sağlanabilmesi için ovulasyon indüksiyonu uygulanmaktadır. Ayrıca PKOS'u olan hastalarda erken gebelik haftasında ortaya çıkan abortusların daha sık görüldüğü bildirilmektedir (34).

Hiperandrojenizmin başlıca klinik bulguları, hirsutizm, akne ve erkek tipi saç dökülmesidir. Seste kalınlaşma, kliteromegali, musküler hipertrofi gibi virilizasyon bulguları nadir görülmektedir ve bu durumda androjen sekrete eden tümörler dışlanmalıdır. Hirsutizm terminal kılların erkek tipi dağılımının artmasıdır. Başlıca 9 bölgede, kılın uzunluğu, yoğunluğu ve sertliğine göre 0-4 arasında yapılan Modifiye Ferriman-Gallwey skorlama (FGS) sistemi ile değerlendirilir (35). Bu bölgeler, dudak üstü, çene, göğüs, göbek altı, göbek üstü, üst kol, üst sırt, alt sırt ve uyluktur. FGS≥8 olması hirsutizm, 8-15 arasında olması hafif hirsutizm, >15 olması ciddi hirsutizm olarak tanımlanmaktadır. Biyokimyasal olarak hiperandrojenizm total testosteron,

androstenedion ve serbest androjen indeksinde artış olması ile saptanmaktadır. Ölçülen androjenlere bağlı olarak PKOS'lu hastaların %50-90'da artmış androjen düzeyleri görülmektedir (27). Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm nedeniyle hepatik SHBG üretimi inhibe olmaktadır. Bu nedenle serbest testosteron ölçümü en sensitif yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır (36). Ancak serbest testosteron ölçümünün standardize olmaması nedeniyle rutin kullanımı önerilmemektedir.

PKOS'nun tanısında kullanılan diğer bir yöntem de ultrasonografidir. Kolay uygulanabilir olması, non-invaziv olması önemli avantajlarıdır. Ultrasonografik olarak polikistik overlerin olması PKOS tanısı için yeterli değildir. Hirsutizm ve düzenli menstrual siklusları olan 68 kadının değerlendirildiği bir çalışmada 39 hastanın polikistik over morfolojisine sahip olduğu gösterilmiştir (37). Düzenli menstrual siklusları olup polikistik over morfolojisine sahip olan kadınların PKOS geliştirme risklerinin olmadığı saptanmıştır (38).

PKOS başta diyabet olmak üzere bazı metabolik riskleri beraberinde taşımaktadır. PKOS olan hastaların en az yarısının obez olduğu, hastaların önemli bir kısmında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci olduğu bildirilmektedir (39, 40). PKOS'lu hastalarda kilo artışı ovulasyonu olumsuz etkilemekte, kilo kaybı ile ovulasyon ve fertilitede düzelme sağlanabilmektedir (41). Bu da ovulasyon ile metabolik durum arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır. Hiperandrojeneminin insülin direnci gelişimine katkısı minimal iken, hiperinsülinizm hem teka hücrelerinden androjen sentezini arttırarak, hem de SHBG üretimini azaltarak hiperandrojenizm gelişimine katkıda bulunmaktadır. PKOS olan hastalarda insülin direncinin azalması ile androjen düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (42). PKOS olan hastalarda tip 2 diyabet gelişme riski yüksektir. Birinci derece akrabalarında tip 2 diyabet anamnezi olan PKOS'lu hastalarda diyabet olma ihtimali daha yüksektir (43, 44). PKOS olan hastalarının önemli bir kısmında trigliserid ve düşük ağırlıklı kolesterol (LDL-K) düzeylerinin yüksek, yüksek ağırlıklı kolesterol (HDL-K) düzeylerinin düşük olduğu bildirilmektedir (45, 46). PKOS olan hastalarda metabolik sendrom, santral obezite, kan basıncında artış, düşük HDL-K düzeyleri,

hipertrigliseridemi ve hiperglisemiden üçünün bulunması şeklinde tanımlanmaktadır (30). PKOS'lu hastalarda obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabet, dislipidemi koroner arter hastalıklarının gelişimine katkıda bulunmaktadır. PKOS olan hastalarda koroner arter hastalıklarının gelişme riskini ortaya koyan yeterli sayıda çalışma yoktur. Ancak hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişim riski açısından birçok komponentin olması bu hastaların koroner olaylara yatkın olacağını düşündürmektedir.

PKOS olduğu düşünülen hastalarda oligo-amenore olması halinde öncelikle gebelik ve hiperprolaktinemi değerlendirilmelidir. Adrenal kaynaklı hiperandrojenemiyi dışlamak için DHEA-S ve 17 OH Progesteron ölçümü, PKO morfolojisini değerlendirmek ve over kaynaklı tümörlerin saptanması açısından ultrasonografi yapılmalıdır. Ayrıca Cushing Sendromu, tiroid disfonksiyonu, akromegali gibi durumlarda uygun testlerle dışlanmalıdır.

4. Polikistik Over Sendromunun Tedavisi

PKOS'un tedavisi hastanın beklentisi ve belirgin olan klinik özelliklere göre düzenlenmelidir. Hastaların önemli bir kısmı üreme çağında olduklarından hastaların fertilité istemleri öncelikle göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların önemli bir kısmı obezdir ve sadece kilo kontrolü ile metabolik bazı düzelmeler ve hatta infertilitenin sağlanabileceği unutulmamalıdır. %5 ve üzerinde kilo kaybı ile hirsutizm ve aknenin şiddetinin azaldığı, menstrual düzen ve ovulasyonun sağlanabildiği gösterilmiştir (42). Bu nedenle hastalar kilo verilmesi, egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidirler. Yaşam tarzı değişiklikleri ile tip 2 diyabet, dislipidemi, ateroskleroz gibi metabolik durumların gelişimi de engellenebilmektedir.

Hirsutizm ve akne şikayetleri ile başvuran kadınların önemli bir kısmında altta yatan neden PKOS'dur. Beraberinde menstrual bozuklukları da olan hastalarda tercih edilecek ilk tedavi östrojen-progesteron içeren oral kontraseptif ajanlar (OKS) olmalıdır (47). OKS içerisindeki progesteronun minimal androjenik (desogestrel, drospirenone gibi) etkili olmasına dikkat

edilmelidir. Bu tedavinin en az altı aylık kullanımı ile istenilen sonuç alınmadıysa spironolakton, siproteron asetat, finasterid gibi antiandrojen ajanlar tedaviye eklenebilir. OKS kullanımının kontrendike olduğu durumlarda spironolakton hirsutizm için kullanılabilir bir tedavi seçeneğidir. OKS ve antiandrojen ilaçlar akne içinde genellikle yeterli olmaktadır. Hirsutizm için kılların mekanik olarak uzaklaştırılması da yardımcı bir tedavi yöntemidir.

Menstrual siklusun düzeninin sağlanması için OKS ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. OKS'ler overyan ve adrenal androjen üretimini baskılamakta, LH sekresyonunu azaltıp SHBG'yi artırarak testosteron üretimini azaltmaktadırlar. Kronik anovulasyon endometrial hiperplazi ve disfonksiyonel uterin kanamalara neden olmaktadır. OKS'lerin içerdikleri progestinler östrojenin endometriyum üzerine proliferatif etkilerini antagonize ederek endometriyum üzerine koruyucu etkilere sahiptirler. OKS ilaçların endometriyum kanser riskini azalttığı da bildirilmektedir (48). OKS ilaçları kullanmak istemeyen veya kullanımı kontrendike olan hastalarda endometriyumun korunması için siklik progestinler alternatif bir tedavi şeklidir. Siklik progestinler ile menstruasyon sağlanabilmekte ancak kontrasepsiyon ve hiperandrojenizm kontrol edilememektedir. PKOS olan hastalarda metforminin menstrual siklusları düzeltebileceği bildirilse de endometriyumu koruyucu etkisi henüz gösterilememiştir.

Gebelik isteyen PKOS'lu hastalarda öncelikle kilo verilmesi sağlanmalıdır. Yapılan bir çalışmada 5-15 kg kilo kaybı ile hastaların önemli bir kısmında ovulasyon ve fertilité sağlandığı gösterilmiştir (49). Hastalara düşük kalorili diyet ve egzersiz önerilerinde bulunulmalıdır. Anovulasyonu olan PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonu için ilk seçenek klomifen sitrattır (KS). KS hipotalamik östrojen reseptörlerini bloke ederek gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımını sağlamakta böylece follikül stimüle edici hormon (FSH) salınımı uyarılmaktadır. KS tedavisi ile hastaların yaklaşık %80'inde ovulasyon, %40-50'sinde gebelik oluşumu sağlanabilmektedir (50).

Metformin insülin duyarlılığını arttırmakta ve açlık insülin düzeylerini azaltmaktadır. Tek başına veya KS ile kombine kullanıldığında ovulasyonu

sağlayabilmektedir. Hastaların bir kısmında metformin tedavisi ile ovulasyon sağlanamamakta ve disfonksiyonel uterin kanamaları ve endometriyum hiperplazisi açısından riskler devam etmektedir. Ovulasyonun sağlanmasında metformin tedavisi KS kadar etkin olmadığı gibi KS ile birlikte kullanıldığında da ek bir fayda sağlamamaktadır (51). ESHRE / ASRM konsensus grubu da PKOS'da metforminin glukoz intoleransı olan kadınlar dışında rutin kullanımını önermemektedir (52). Gonadotropinler ve GnRH analogları ovulasyon indüksiyonunda kullanılabilir diğer tedavi seçenekleridir. Ancak bu tedavilerin kompleks olması, hiperstimülasyon sendromunun yüksek oranlarda görülmesi, çoğul gebelik riskinin artmış olması ve maliyetlerinin yüksek olması nedeniyle seçilmiş hasta gruplarında ve deneyimli merkezlerde kullanımı önerilmektedir. PKOS olan hastalarda ovulasyonun sağlanması için seçilmiş hastalarda laparoskopik overyan cerrahi kullanılabilir. KS'a dirençli olan hastalarda, LH düzeylerinin sürekli yüksek seyrettiği hastalarda, pelvisle ilgili laparoskopik cerrahi geçirecek hastalarda ve gonadotropin tedavisi sırasında yakın takip yapılamayacak hastalarda cerrahinin kullanılabilirliği bildirilmektedir. Tüm bu tedavilerin etkin olmadığı durumlarda yardımcı üreme yöntemleri denenebilmektedir.

Hastalığın patogenezinde insülin direnci çok önemli bir basamaktır. Dolayısıyla biguanidler ve tiazolidinedionlar gibi insülin duyarlılaştırıcı ilaçlar PKOS'un tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Bu ilaçların insülin direncini azaltıcı etkilerinin yanı sıra androjen üretiminin azaltılması ve normal menstrual siklusun sağlanması gibi ek faydaları da bulunmaktadır. Metforminin metabolik yönden de olumlu etkileri bulunmaktadır. Vücut kitle indeksinde ve bel-kalça oranında azalma, HDL-K düzeylerinde artış, trigliserid ve LDL-K düzeylerinde azalma önemli olumlu etkilerinden bazılarıdır. Metabolik olumlu etkileri sadece kilolu PKOS olanlarda değil, aynı zamanda normal kiloya sahip PKOS olanlarda da görüldüğü bilinmektedir. Metforminin obez olmayan PKOS'lu hastalarda metabolik ve kardiyovasküler risk faktörleri üzerine belirgin bir etki göstermeksizin menstrual siklus üzerine olumlu etkileri olduğu bildirilmektedir (53). Glitazonlar insülin direncinin azaltılmasında kullanılan diğer bir grup olup PKOS tedavisinde etkili

olabilmektedirler. Pioglitazonun obez PKOS olan hastalarda insülin duyarlılığını arttırdığı, androjen ve lipid profilini olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (54).

5. Polikistik Over Sendromunun Uzun Dönem Riskleri

Kronik anovulasyon, karşılanmamış östrojen etkisi ve hiperinsülinemi endometrial hiperplazi ve endometrium kanser gelişim riskini arttıran faktörlerdir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda PKOS'da endometriyum kanser riskinin arttığı gösterilememiştir (33, 55). Bu nedenle PKOS'lu kadınların endometriyum kanseri açısından rutin taranması önerilmemektedir.

PKOS olan hastalarda obezite, hiperinsülinemi, insülin direncinin yanı sıra tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon gibi metabolik bozukluklarda sıklıkla görülmektedir. Özellikle obez ve diyabet açısından aile öyküsü olan hastalarda diyabet gelişme riski artmıştır (43, 44). PKOS'u olan hastalarda metabolik sendrom gelişme riski genel popülasyona göre yaklaşık olarak 2 kat daha yüksektir (56). PKOS'da görülen tüm bu metabolik bozukluklar hastaları kardiyovasküler hastalık gelişimine yatkın hale getirmektedir. PKOS olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin arttığına dair yayınlar yetersizdir. PKOS'lu hastaların uzun süreli takip edildiği bir çalışma da kardiyovasküler morbidite ve mortalitenin artmadığı gösterilmiştir (57). PKOS'da fenotipik özelliklerin şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmektedir (58).

PKOS olan hastalarda uyku-apne sendromunun daha sık görüldüğü, insülin direnci ve glukoz tolerans bozukluğu olan hastalarda uyku-apne sendromu gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (59). PKOS'lu hastalarda non-alkolik steatohepatit riskinin de artmış olduğu bildirilmektedir (60).

PKOS'da uzun dönem riskler belirlenmeli, başta aile öyküsü ve obezitesi olanlar olmak üzere hastalar diyabet gelişimi yönünden oral glukoz tolerans testi ile diyabet gelişimi yönünden taranmalı, yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolü ile diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskleri

azaltılmaya çalışılmalıdır. Gerekli görüldüğü durumlarda insülin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar tedavide kullanılmalıdır. Hastalar uyku-apne sendromunun belirti ve bulguları açısından sorgulanmalı ve bulgular varlığında ilgili bölüme yönlendirilmelidirler.

6. Polikistik Over Sendromu ve Anovulasyon

Hipotalamustan pulsatil olarak salgılanan GnRH hipofiz bezinden FSH ve LH salınımını sağlamaktadır. LH overyan teka hücrelerinde androjen (başlıca androstenedion) üretimini uyarırken, FSH'ta granüloza hücrelerinde androstenedionun östron ve östradiole dönüşümünü stimüle etmektedir (61). Menstruasyonun hemen öncesinde ve menses sırasında, östrojen, progesteron ve inhibinin negatif feedback etkisi ortadan kalkmakta ve hipofiz bezi ön lobundan FSH sekresyonu artmaktadır. Folikülün gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler FSH'a olan foliküler sensitiviteyi devam ettirmekte bu da folikül gelişiminin tamamlanması için gerekli olan, androjenik ortamın östrojenik ortama dönüştürülmesini sağlamaktadır. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granuloza hücreleri üzerinde LH reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Dolaşımdaki östradiol seviyesinin ani artışı ile de ovulasyon meydana gelmektedir. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif feedback etki ile de, midsiklus LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşumu meydana gelmektedir. Ovulasyonla birlikte östradiol seviyelerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH seviyeleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulmaktadır. Korpus luteum'un fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon seviyeleri düşmekte, FSH yükselmeye başlayarak yeni bir siklus oluşmaktadır.

Normal ovulasyon, intakt bir hipotalamus-hipofiz-over aksı ile bunlar arasında dengeli geri bildirim mekanizmaları gerektirir. Bu sistemin herhangi bir düzeyindeki bozukluk anovulasyonla sonuçlanabilir. Normal siklusta hormonların dalgalanma göstermesine rağmen, persiste anovulasyon

durumunda gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri sabit seyretmektedir. Persiste anovulasyonlu kadınlarda ortalama günlük östrojen ve androjen üretimi artışı LH stimülasyonuna bağlıdır. Erken gelişim döneminde bir kısmı atreziye uğramış birçok folikül, serum androjen ve östrojen düzeyinde artış gözlenir.

7. Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci

PKOS'nun gelişiminde altta yatan önemli faktörlerden biri de insülin direncidir. Anovulatuvar PKOS'lu hastalarda kendi yaş gruplarında sağlıklı kişilerle karşılaştırıldıklarında daha yüksek insülin düzeylerine ve insülin direncine sahip oldukları saptanmıştır (62). PKOS'lu kadınlarda insülin direncinin bulgusu olarak akantozis nigrikans sıklıkla bulunmaktadır. Hiperandrojenik hastalarda akantozis nigrikans varlığı insülin direnci ve şiddeti ile ilişkilidir (63). PKOS'da görülen insülin direncinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte postreseptör insülin iletiminde anormallik, insülin sekresyonunda bozukluk ve periferik dokularda insülin reseptör sayısının azalması olduğu düşünülmektedir (62, 64). Postreseptör düzeyinde ortaya çıkan insülin iletim kusuru insülin reseptör serin fosforilasyon artışı ve insülin bağımlı tirozin fosforilasyonun azalması ile karakterizedir (62). PKOS'lu hastalarda obezite insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır. Obez PKOS'lu hastalarda hiperinsülinizmin daha belirgin olduğu ve kilo kaybı ile insülin direncinin azaldığı gösterilmiştir (64). Ancak obezitesi veya glukoz tolerans bozukluğu olmayan PKOS'lu hastalarda da insülin direnci olabileceği unutulmamalıdır (65).

Altta yatan temel mekanizma tam olarak bilinmese de hiperinsülinizmin çeşitli yollarla hiperandrojenemiye neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda insülinin overler üzerine direk etkili olduğu, overlerde insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) reseptörleri taşıdığı gösterilmiştir (11). İnsülin overlerden östrojen, progesteron ve androjen sekresyonunu uyarmaktadır. PKOS olmayan kadınlara insülin infüzyonu uygulandığında testosteron üretiminde artış olmadığı, insülin

duyarlılığını arttıran ajanlarla da androjen düzeylerinde değişiklik olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle insülinin androjen üretimini arttırmasından daha çok androjen üretimini düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir (11). İnsülinin adrenal androjen üretimi üzerindeki etkileri çok açık değildir. PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılaştırıcı tedavilerle DHEA-S düzeyindeki azalma görülmesi insülinin adrenal androjen aktivitesini de etkilediğini destekler niteliktedir.

İnsülin direncinin klinik olarak ortaya çıkışı pankreasın kompanse etme yeteneği ile ilişkilidir. Kompansasyonun etkili olduğu ilk aşamalarda saptanan metabolik bozukluk hiperinsülinemi iken ilerleyen zamanlarda insülin düzeylerindeki azalma ile birlikte glukoz tolerasında bozulma ve nihayetinde diyabet gelişmektedir.

Android tip obezite (abdominal obezite) vücut kitle indeksinde artış ile birlikte bel-kalça oranında daha belirgin bir artış olmasıdır. Anovuluar hiperandrojenemik fazla kilolu kadınlarda sıklıkla android tip obezite görülmektedir (66). Android obezitede batın duvarında ve visseral mezenterde yağ depolanması mevcuttur. Bu yağ dokusu da insüline daha az duyarlı ve metabolik olarak daha aktiftir. Android obezite de insülin direnci, glukoz intoleransı, diyabet, SHBG düzeylerinde azalmaya bağlı olarak ortaya çıkan androjen düzeylerinde artış görülmektedir (66). Android obezitede hipertansiyon ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık riskinin daha fazla olduğu düşünülmektedir. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm obez hastalarda sık olarak bulunmaktadır, ancak android tip obezitesi olan hastalarda bu riskin daha belirgin olduğu bilinmektedir.

8. Polikistik Over Sendromunda Artmış İnflamatuar ve Sitokin Yanıtları

PKOS'da hiperandrojenizm lipolizi stimüle ederek, serbest yağ asitlerini arttırarak, kas dokusunun insüline duyarlılığını azaltarak insülin direnci gelişimine katkıda bulunmaktadır (67). Androjenler preadipositlerin adipositlere dönüşümünü arttırmakta, visseral düzeyde bu da abdominal

obezite fenotipinin gelişimine neden olmaktadır. Android tip obezite PKOS'lu kadınların yaklaşık %60'ında görülmekte, klinik ve biyokimyasal kötü metabolik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir (68). Abdominal obezite, insülin direnci ve hiperandrojenizmin PKOS'da metabolik kötü sonuçlarla ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte bu sonuçlara hangi yollarla neden olduğu tam olarak açıklanamamıştır. PKOS'da insülin direnci ile ilişkili olarak ortaya çıkan kronik inflamasyonun metabolik kötü sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir. Kronik inflamasyon tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), interlökin (IL) -1, IL-6 ve C-reaktif protein (CRP) gibi birçok inflamatuvar medyatörün artışı ile karakterizedir. Ayrıca başlıca adipositlerden kaynaklanan adiponektin, resistin, visfatin gibi adipositokinler de bu inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır.

Birçok çalışmada PKOS olan hastalarda CRP'nin insülin direnci, vücut ağırlığı ve vücut yağ kitlesi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (69, 70). İnsülin duyarlılaştırıcı bir ajan olan metforminin 6 aylık kullanımı ile CRP düzeylerinde anlamlı düşme sağlanmıştır (71). IL-18 ve TNF- α gibi diğer klasik inflamasyon belirteçlerinin de PKOS'da yüksek olduğu gösterilmiştir (72, 73). Bu belirteçlerin insülin direnci ve vücut yağ miktarı ile ilişkili olması yanında tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi ile de ilişkili oldukları bilinmektedir. PKOS'da endotelial disfonksiyonun göstergesi olan solubl interselüler adezyon molekül-1 (sICAM-1), solubl vasküler adezyon molekül-1 (sVCAM-1), endotelin-1 (ET-1) gibi adezyon moleküllerinin de arttığı gösterilmiştir (74, 75). Bu moleküllerin sadece insülin direnci ile değil aynı zamanda hiperandrojenizm ve derecesi ile de ilişkili olduğu saptanmıştır (75, 76).

PKOS'da birçok inflamatuvar belirteç ve adezyon molekülünün arttığı bilinmekte ve bu artışın obezite, insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Ancak PKOS'da bu kronik inflamasyonun neden ve nasıl ortaya çıktığı günümüzde de tam olarak anlaşılamamıştır.

9. İnsan DNA'sının Özellikleri ve İşlevleri

İnsanda kalıtsal bilginin taşıyıcısı deoksiribonükleik asit (DNA) molekülüdür. DNA her insan hücresinde çekirdek içinde bulunan 23 çift kromozom üzerinde çeşitli biçimlerde bulunmaktadır. Polimerik bir molekül olan DNA'nın temel birimi nükleotiddir. DNA'da bilginin şifrelenmesi 4 nükleotid ile yapılmaktadır. Yaklaşık iki metre uzunluğundaki DNA hücre bölünmesiyle yavru hücrelere aktarılır.

Bir nükleotidin baz, şeker ve fosfat olmak üzere üç bileşeni vardır. Bu nükleotidlerin farklılığı içerdikleri bazların farklılığından kaynaklanmaktadır. DNA'nın yapısında bulunan pürinler adenin (A) ve guanin (G); pirimidinler de sitozin (C) ve timin (T)'dir. İkinci şeker ise halka formunda beş karbon atomlu bir pentozdur. Fosfat grubu bu pentozun 5. karbon atomuna bağlıdır. DNA'da nükleotidlerin dizilimi fosfat grubunun bir sonraki nükleotide 3' karbonundan bağlanması şeklindedir ve karşıtında ters paralel uzanan diğer dal ile bazlar arasındaki hidrojen bağları ile oluşur. Bu şekilde DNA molekülünün fosfodiester bağları ile oluşmuş sağa dönüşümlü A-helikol yapısı oluşur. Bu yapıda fosfat grupları sulu dış yüzeyde, hidrofobik bazlar ise molekülün iç kısmında yer alırlar. Molekülün bir dönüşümü 10 nükleotid içerir. DNA dallarının kopyası daima 5'→3' yönünde, RNA sentezi (transkripsiyon) ise 3'→5' yönünde gerçekleşir. Molekül yapısında bilgi şifresi olarak kullanılabilecek tek değişken bazlardır. Şeker-fosfat zinciri aynı şekilde tekrarlar.

9.1. Kalıtsal Maddenin Organizasyonu

İnsanda diploid kromozom sayısı 46 olup, bunlardan iki tanesi X ve Y olarak adlandırılan gonozomlardır. Diğer kromozomlar otozom olarak anılmaktadır. Kromozomlar anne ve babadan mayoz bölünme sonucu serbest dağılan 23 kromozomluk takımlar halinde gamet hücreleri ile gelirler. Her kromozom çiftler halinde bulunurken üzerlerinde taşıdıkları genlerin yerleri sabittir. Herhangi bir genin kromozom üzerinde bulunduğu özel noktaya lokus adı verilir. Genlerde aynı karakteristik özelliği kodlayan, fakat

farklı kodlar taşıdığı için farklı özelliklerin ortaya çıkmasını sağlayan genlerden her birine ise alel denilmektedir.

Erkeklerde X ve Y üzerindeki hariç her gen çiftler (aleller) halinde bulunur. Genler potansiyel olarak ürün veren aktif bölgelerdir. Ancak oluşan ürünle DNA üzerinde yer alan nükleotid dizilimleri arasında bire bir ilişki yoktur. Genomun %10 kadarı ürün kodlayan bölgeler (exon) iken, kodlama yapmayan intronlarla gen kesintiye uğrar.

9.2. Gen Mutasyonları

İnsan genomundaki DNA'nın baz diziliminde oluşan her türlü değişiklik mutasyon olarak tanımlanmaktadır. Bu değişiklikler tek bir bazın değişikliğe uğraması şeklinde olabileceği gibi bir kromozomun tamamını ilgilendirecek kadar genişte olabilir. Bütün bir gen ya da genin bir bölümünün değişikliği uzunluk mutasyonu olarak adlandırılır. Tek bir bazda değişim olmasına nokta mutasyon denilmektedir.

• Uzunluk Mutasyonları

Bir bölgenin delesyonu (kayıbı), duplikasyonu (iki kopya çıkması) ya da insersiyonu (katılması) şeklinde olabilir. Mitozda kardeş kromatidler arasında ya da mayozda homolog kromozomlar arasındaki yanlış eşleşme sonucu meydana gelen eşit olmayan "cross-over" uzunluk mutasyonlarının en sık nedenidir. Böyle bir parça değişimi sonucu, eşleşen iki DNA molekülünden bir tanesinde kayıp olurken, diğer molekülde aynı bölgenin duplikasyonu oluşmaktadır.

Diğer önemli bir mekanizma da gen dönüşümüdür. Mayozda homolog maternal ve paternal kromozomlar arasındaki cross-overlar heterodupleksler (iki farklı zincirin oluşturduğu çifte sarmal) oluştururlar. Maternal ve paternal DNA dizileri arasında bazı farklılıklar olduğunda heterodupleks yapılar yanlış eşleşmiş bazlar da içerebilir. Gen dönüşümü, DNA onarım mekanizmasının bu yanlış eşleşmeleri düzeltmesi esnasında örneğin, paternal dal üzerindeki bazı dizileri çıkarıp yerine maternal daldan dizileri kalıp alarak (ya da tam tersi) onarması ile oluşur. Burada cross-over sonrası değişime giren parçalardan birisinin tamamen kaybı, buna karşın bir ebeveyn kökenli alelinin her iki molekülde bulunması söz konusudur.

Bir ya da birkaç nükleotidin DNA'ya katılmasına insersiyon adı verilir. Eğer katılan baz sayısı 3 ise tek kodon ve tek aminoasit değişikliğine yol açar. Aminoasidin protein içindeki yerine bağlı olarak çok ciddi sonuçlara yol açmayabilir. Ancak bir ya da iki baz katılımı, değişimin olduğu noktadan itibaren kodonların kaymasına ve tüm protein yapısının değişmesine yol açacağından çok daha ciddi sonuçlar doğurmaktadır. Böyle kodon kaymasına neden olan değişimlere çerçeve kayması değişimler denilmektedir.

Bir ya da birkaç nükleotidin kaybolmasına delesyon adı verilir. Aynı insersiyondaki gibi bir ve iki bazın delesyonları da çerçeve kayması değişimlere yol açar.

- **Nokta Mutasyonları**

DNA molekülü üzerindeki tek bir bazın değişimidir. Bu tür değişimlerin etkileri çok çeşitli olabilir. DNA molekülü içinde bir bazın yerine başka bir bazın gelmesine baz değişimi denir. İlk replikasyondan sonra baz çifti değişimi ile sonuçlanır. Transisyon ve transversiyon adı verilen iki farklı mekanizma ile gerçekleşir.

Ortam pH'ındaki değişiklikler, bazların keto formundan enol formuna ya da amino formundan imino formuna dönüşmesine yola açar. Bu durumda farklı eşleşmeler olur. Örneğin G'deki değişiklik sonucu G-C yerine G-T eşleşmesi olur. Bunu izleyen replikasyonda timin karşısına adenin geleceğinden o bölgede G-C çifti yerine A-T çifti yerleşmiş olur. Böylece, bir primidin yerine diğer bir primidin ve bir pürin yerine diğer bir pürin gelmiş olur. Bu değişime transisyon adı verilir.

Pürin yerine primidin ve primidin yerine pürin geçmesi ile oluşan değişikliğe ise transversiyon denir. Normal koşullarda keto durumunda olan timin, amino durumundaki adenin ile eşleşir (T-A çifti). Enol formuna geçen timin diğer bir timin ile eşleşebilir. Böylece T-T eşleşmesi ile girilen replikasyondan sonra bağı oluşturan timinlerden keto formda olanının karşısına adenin gelecektir (A-T çifti). Bunun sonunda T-A çifti A-T çifti ile yer değiştirmiş olur. Bu tür değişimler DNA'nın üç boyutlu yapısında değişiklik

yapmadıkları için onarım sistemlerinin gözetiminden kaçarak kalıcı hale geçebilirler.

9.4. Mutasyonların Fenotipe Etkileri

Oluşan mutasyonların fenotipe etkileri değişimin tipine ve yerine bağlı olarak farklılık göstermektedir. Fenotipe olan etkilerine göre değişimler şu şekilde özetlenebilir.

1. Letal Değişimler

Varlıkları yaşama bağdaşmayan değişimlerdir. Yaşamsal fonksiyonlarını ilgilendirirler. DNA polimeraz ya da onarım enzimlerini kodlayan genlerin değişimleri letal değişimlerdir.

2. Morfolojiyi Değiştiren Değişimler

Bireyin dış görünüşünü değiştiren değişimlerdir. Albinizm, gen defekti ile oluşan bir hastalıktır ve morfolojik değişiklik yaratır.

3. Biyokimyasal Reaksiyonları Değiştiren Değişimler

Morfolojide belirgin bir değişiklik yaratmaksızın, biyokimyasal yollarda bozukluklara yol açarlar. Metabolizma hastalıklarının çoğu bu şekilde oluşurlar.

4. Sessiz Değişimler

DNA üzerindeki her değişim bir fonksiyon bozukluğuna yol açmaz. Fonksiyonlarda herhangi bir bozukluk yaratmayan değişimler sessiz değişimlerdir ve polimorfizme neden oldukları kabul edilir. Belirli bir lokustaki belirli bir DNA parçasının nükleotid diziliminin toplumda kişiden kişiye farklılık göstermesi *genetik polimorfizmdir*. Aynı bireyde belirli bir DNA parçasının maternal ve paternal kopyaları birbirinden farklı olabilir. Birbirinden farklı bu DNA parçalarının herbiri alleldir. Bir lokusun polimorfik karakterde olduğunu söyleyebilmek için o lokusta toplumun genelinden farklılık gösteren allelin en az %1 sıklıkta olması gerektiği kabul edilmiştir. Polimorfizmler genomun kodlama özelliği olmayan bölgelerinde daha sıklırlar. Polimorfik göstergelerin oluşturduğu örnekler kişiden kişiye çok büyük değişiklikler gösterebilmekte ve bir anlamda parmak izi gibi işlev görebilmektedirler. Bu nedenle polimorfizmlerin incelenmesi tıbbi genetiğin önemli araştırma yöntemlerinden biri haline gelmiştir.

10. Sitokin Sinyal Süpresörleri:

10.1. Sitokin Sinyal İletisi

Sitokinler çeşitli uyarılara karşı cevap olarak özel hücrelerden salgılanan ve hedeflenen hücrelerin davranışını etkileyen salgısal glikoproteinlerdir. Aynı sitokinler farklı dokulardan salgılandığında da biyolojik etkileri aynıdır. Sitokinler hücre bölünmesi ve farklılaşmasının kontrolü, hematopoez ve bağışıklık sisteminin regülasyonu, yaraların iyileşmesi, kemik formasyonu ve hücresel metabolizmanın değiştirilmesi gibi biyolojik olaylarda rol oynamaktadır.

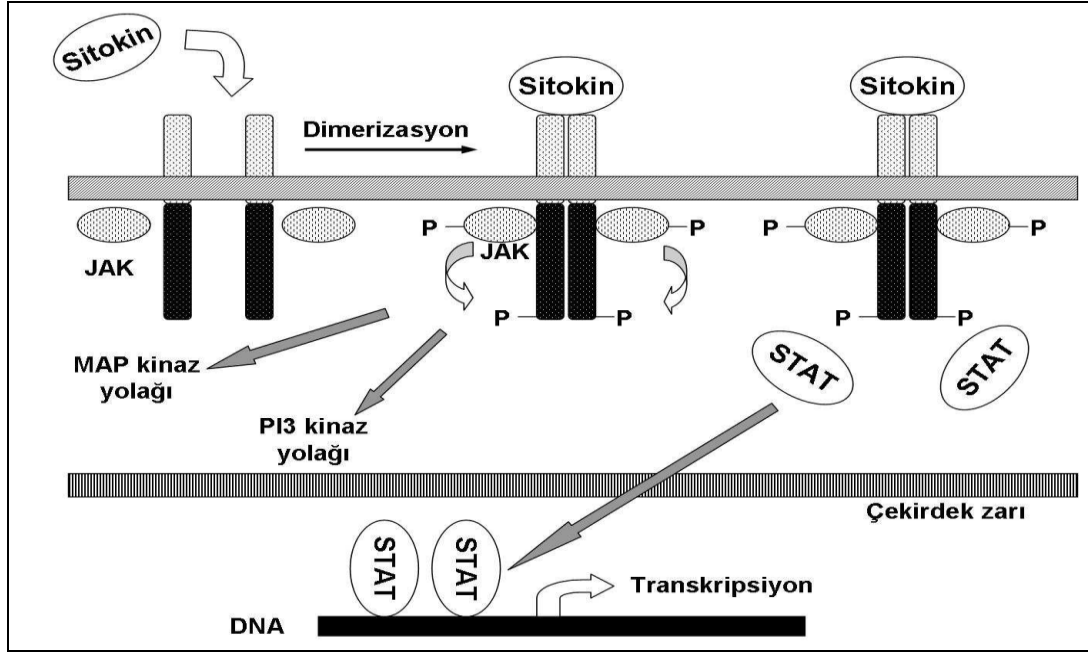
Sitokinler etkilerini hedef hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler. Bu bağlanmayla reseptör dimerize olur ve reseptörle ilişkili 'Janus Tirozin Kinaz-JAK' lardan birine yanaşır (Şekil-2). JAK1, JAK2, JAK3 ve Tyk2 olmak üzere dört janus tirozin kinaz bulunmaktadır. Bu yanaşma olayı JAK'ların çapraz fosforilasyonuna ve tirozin kinazların aktivasyonuna neden olmaktadır. Aktive JAK sitokin reseptörünü fosforile eder ve ardından çeşitli sinyal yollarını aktive eder. Bunlar transkripsiyon sinyal ileticileri ve aktive edicileri (Signal Transducers and Activators of Transcription; STAT), mitojen aktive eden protein kinaz (MAPK) ve fosfoinositol 3-kinaz yollarıdır.

STAT ailesi STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5a, STAT 5b ve STAT 6 olmak üzere yedi üyeden oluşur. Bunlar hem sinyal ileticiler hem de transkripsiyon faktörleri olarak işlev görür (77). Bu transkripsiyon faktörleri sitokin büyüme faktörleri, hormonlar gibi bazı ekstraselüler sinyal proteini tarafından aktive edilebilir. Bu sinyal iletim yolu hücre diferansiasyonu, proliferasyonu, apoptozis ve anjiogenez gibi birçok fizyolojik hücre sürecinde rol oynar (77). STAT'lar spesifik fonksiyonlarına göre iki gruba ayrılmaktadır. STAT 2, STAT 4 ve STAT 6 T hücre gelişiminde ve interferon-gamma (IFN- γ) sinyal yolağında rol alırken, STAT 1, STAT 3 ve STAT 5 büyüme hormonu (BH), prolaktin ve eritropoetin sinyalinde yer alır (77). Bu gruptakiler hücre döngüsünün ve apoptozisin önemli regülatörleri olup regülasyonlarındaki bozukluklar malign hücre çoğalmasına katkıda bulunur (77). STAT proteinleri sitoplazmada yer alırlar ve fosforillenmiş reseptörlerdeki tirozine doğru

hareket ederler. JAK'lar tarafından fosforilize edilen STAT'lar sitoplazmaya salınıp dimerler oluşturulduktan sonra nükleus içine göç ederler (78). Buradaki ilgili genlerin başlangıç (promoter) bölgesindeki özgül DNA sekanslarına bağlanarak gen transkripsiyonunu başlatır. Örneğin IFN- γ JAK1 ve JAK 2'ye bağlanarak STAT 1'i aktive eder ve IL-6, alfa zincir reseptör ve gp130'a bağlanarak JAK 1 ve STAT 3'ü aktive etmektedir.

Farklı sitokinler bir veya daha fazla JAK'ı aktive edebilir. JAK/STAT sinyal ileti yolağı çeşitli düzeylerde regüle edilir ve bu düzenlenme fizyolojik olarak önemlidir. Çünkü BH-aracılı sinyalizasyon düzensizse jigantizm, veya STAT 5 aktivasyonu kontrol edilemezse lenfoproliferatif bozukluklar gibi ciddi durumlar söz konusu olabilir (77, 78). JAK/STAT sinyal ileti yolağı çeşitli mekanizmalarla regüle edilir (79):

- Sitokin sinyal süpresörleri ile inhibisyon,
- Sitolik ve nükleer tirozin fosfatazlarla aktive sinyal proteinlerinin defosforilasyonu,
- Reseptör internalizasyonu ve degradasyonuna yol açan defosforile reseptörlerin birden fazla yerde bulunması,
- Aktive STAT'ların protein inhibitörlerinin (Protein inhibitors of activated STAT, PIAS) etkisiyle STAT'ların DNA'ya bağlanma afinitesinin azalması.



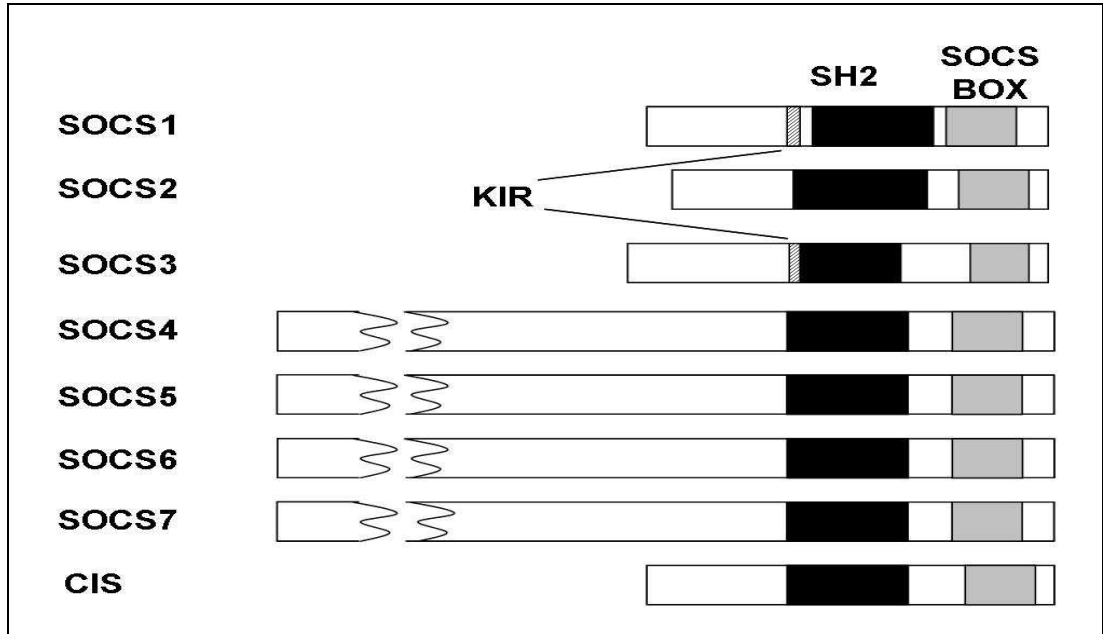
Şekil-2: JAK/STAT sinyal yolağı (79).

10.2. Sitokin Sinyal Süpresörleri

Sitokin sinyal süpresör proteinleri sitokin sinyalinin inhibitörleridir ve ekspresyonları sadece JAK/STAT yolağı ile indüklenir. SOCS proteinlerinin keşfiyle sitokin-JAK-STAT yolağının negatif regülasyonu tanınmış, yapılan birçok çalışma ile SOCS proteinlerinin immünolojik ve patolojik birçok durumla olan ilişkisi ortaya konulmuştur (80). Sekiz CIS/SOCS proteini mevcuttur: CIS, SOCS 1, SOCS 2, SOCS 3, SOCS 4, SOCS 5, SOCS 6 VE SOCS 7. Her biri src hemoloji-2 (SH2) domain içermekte, değişen uzunluklarda aminoterminal domen, SOCS-box adı verilen 40 aminoasit motifinden oluşan karboksiterminal domainden oluşmaktadırlar (Şekil-3) (79, 80). Tüm aile üyeleri arasında sekans homolojisi olmasına rağmen (özellikle SOCS box ve SH2 domainde) CIS ile SOCS 2, SOCS 1 ile SOCS 3, SOCS 4 ile SOCS 5 ve SOCS 6 ile SOCS 7 arasında daha yakın homolojiler mevcuttur (80). Ayrıca, SOCS 1 ve SOCS 3'te diğerlerinden farklı olarak SH2-domaine bitişik kinaz inhibitör bölgesi (Kinase inhibitory Region; KIR) bulunmaktadır (80).

Hem SH2 domain hem de SOCS-box, sitokin reseptörüne veya JAK'lara bağlanarak ve sinyal iletisini direkt olarak zayıflatarak ya da

proteozomlarda ubiquitin-aracılı degradasyon için reseptör komplekslerini hedef alarak uygun işlevlerin gerçekleşmesinde rol alır (79). SOCS proteinlerinden dördünün (CIS ve SOCS 1-3) fizyolojik işlevleri diğer kalan dört SOCS proteinine göre (SOCS 4-7) daha iyi ortaya konulabilmiştir. CIS ve SOCS1-3'ü kodlayan genlerin ekspresyonu bazal durumdayken düşüktür, fakat JAK/STAT yolağını aktive eden sitokinler tarafından hızla uyarılır (80). Bu da STAT yolağının negatif regülasyonuna yol açar.



Şekil-3: SOCS proteinlerinin moleküler yapıları (79).

I. CIS

CIS-transgenik farelerde büyümenin gerilediği, meme doku gelişiminin durduğu, natural killer (NK) hücre sayısının azaldığı görülmüştür (80). Bu farelerde görülen özellikler STAT 5a ve STAT 5b eksik farelerle benzerdir. CIS, STAT 5 aracılı sitokin cevabında spesifik bir role sahiptir. CIS'in reseptörlerinin STAT 5 bağlayan bölgesini maskeleyerek eritropoetin (EPO), IL-2, IL-3, BH ve prolaktin sinyal iletimini inhibe ettiği in vitro deneylerde gösterilmiştir (81).

II. SOCS 1

İnvitro çalışmalar SOCS 1'in IFN- γ , IL-4, IL-6 ve IL-12 gibi çeşitli sitokinler tarafından aktive edilen farklı sinyal ileti yollarını inhibe edebildiğini göstermiştir. Yani, SOCS 1'in bu düzenleyici özellikleri tek bir özel sitokin sinyal ileti yoluyla sınırlı değildir (82). SOCS 1 eksik olan farelerin doğdukları anda normal iken büyümelerinin durduğu ve 3 hafta içinde ciddi lenfopeni, periferik T hücre aktivasyonu, karaciğer nekrozu ve ana organlarda makrofaj infiltrasyonu sonucu öldükleri gösterilmiştir (83, 84). Hem SOCS 1 hem de IFN- γ bulunmayan farelerin ise sadece SOCS 1 eksik farelerin gösterdiği letal fenotipe sahip olmadığı rapor edilmiştir (85). Bu durum IFN- γ regülasyonunun SOCS 1 tarafından düzenlendiğini ve kontrolsüz IFN- γ aktivitesinin letal fenotipin gelişmesine katkıda bulunduğunu düşündürmektedir.

SOCS 1 SH2 domaini ile direkt olarak JAK'larla etkileşerek onların tirozin kinaz aktivitesini inhibe edebilir (79). Ayrıca SOCS 1'in tip-I IFN reseptör ve IFN- γ reseptörüne de direkt olarak bağlanabildiği ve böylece çok düşük düzeylerde SOCS 1 ekspresyonları olduğunda bile IFN sinyalini baskılayabildiği rapor edilmiştir (86). SOCS 1 ekspresyonu STAT yolağını aktive eden sitokinlerin yanı sıra insülin, lipopolisakkarid (LPS), CpG DNA ve diğer bazı moleküller tarafından da indüklenebilir (87).

III. SOCS 2

SOCS 2'nin BH reseptörüne bağlanarak STAT 5b aktivasyonunu inhibe ettiği bilinmektedir (78). SOCS 2 eksik olan farelerde kilo artışı, karaciğer ve diğer visseral organlarda hipertrofi olduğu görülmüştür. SOCS 2 aktive BH reseptörünün SHP2-bağlanma bölgesine bağlanmakta ve IGF-1 geninin transkripsiyonu için gerekli olan aktive BH reseptör yolağının son moleküllerden biri olan STAT 5b'nin fosforilasyonu ve aktivasyonunu önlemektedir (88).

Öte yandan SOCS 2'nin aşırı ekspresyonu BH sinyalini arttırmakta ve SOCS 2 transgenik farelerde hafif bir jigantizm gelişmektedir (89). Bu bulgular SOCS 2'nin BH sinyalini düzenlemede daha karmaşık dual rolünün olduğunu göstermektedir. Nitekim düşük düzeydeki SOCS 2'nin tüm BH ile indüklenen STAT 5 aktivasyonunu inhibe etmesine karşın yüksek

konsantrasyonlarının sinyal aktivitesini arttırdığı titrasyon deneyleri ile gösterilmiştir (90). İlginç olarak SOCS 2 hem BH hem de IGF-1 reseptörlerine bağlanır, fakat sadece BH tarafından direkt olarak indüklenebilmektedir (89).

IV. SOCS 3

SOCS 3, gp130 gibi reseptörlerin varlığında JAK'ı inhibe edebilmektedir (91). Ayrıca, SOCS 3'ün önce reseptörle yüksek afiniteli etkileşiminden sonra JAK'a bağlandığı hipotezi de ileri sürülmektedir (92). SOCS 3 eksik olan farelerin plasenta fonksiyon defekti nedeniyle embriyonik dönemde öldüğü gözlenmiştir (80). SOCS 3 eksik farelerde kardiyak hipertrofi nedeniyle prenatal ölüm olması LIF reseptörleri veya gp130 sinyal iletisi için gerekli olduğunu göstermektedir (80). SOCS-3'ün miyeloid hücrelerde ve hepatositlerde ekspresyonları engellenerek yapılan çalışmalarda, SOCS-3 eksikliğinin IL-6'ya yanıt olarak STAT-3'ün aktivasyonunda uzamaya yol açtığı gösterilmiştir (93). In vivo SOCS-3'ün sinyal komponenti olarak gp130'u kullanan IL-6-LIF ailesi sitokinlerin inhibitörü olduğu için, inflamasyonun negatif düzenleyicisi olabileceği düşünülmektedir (86). Son zamanlarda SOCS 3'ün endokrin sistem üzerindeki etkileri belirlenmiştir. SOCS 3 eksik farelerin kilo alımı ve hiperleptinemiye dirençli oldukları ve insülin direnci geliştirmedikleri saptanmıştır. Bu kanıtlar doğrultusunda SOCS 3'ün diyetle indüklenen leptin düzeylerinde ve insülin direncinde anahtar rol oynadığı sonucuna varılmıştır (80). SOCS 3'ün başta diyabet ve obezite olmak üzere birçok metabolik durumda önemli görevleri olduğu düşünülmektedir.

V. SOCS 4-7

SOCS 4'den 7'ye kadar olan SOCS proteinleri ile ilgili sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. SOCS 5'in IL-6 ile indüklendiği ve IL-4'ü inhibe ettiği, SOCS 6'nın MAPK, protein-kinaz B ve insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (94).

11. SOCS Proteinleri ve Hastalıklar

11.1. SOCS 1 Proteini ve Kanser

SOCS proteinlerinin kanser gelişiminde rol oynayabilecekleri birçok merkez tarafından bildirilmiştir. Kanser gelişimine büyüme faktörlerine aşırı cevaplılık göstermeleri ve onkogeneizde rol alan çeşitli sitokinler tarafından modüle edilmeleri sonucu neden oldukları düşünülmektedir. SOCS 1 ekspresyonunun hipermetilasyon sonucu azalması ile hepatosellüler karsinoma gelişebileceği veya progrese olabileceği gösterilmiştir (95). SOCS 1 gen DNA hipermetilasyonu kolon, mide, over, akciğer ve meme gibi birçok solid organ tümöründe saptanabilir ancak bu hepatosellüler karsinomdaki kadar sık değildir (80). Aynı zamanda SOCS1 ekspresyonunun lösemi, lenfoma ve multipl miyelom gibi hematolojik malignitelerdeki IFN direnci ile de ilişkili olduğu bulunmuştur (96). Hipermetilasyon dışında SOCS 1 gen silinmeleri ve mutasyonları da lenfomaların gelişmesinde rol oynamaktadır (96).

11.2. SOCS 1 Proteini ve Enfeksiyon

SOCS 1 tip I ve tip II IFN sinyalini inhibe eden bir proteindir. Bu nedenle IFN'ların antiviral ve inflamatuvar etkilerini dengelenmesinde önemli rol oynamaktadır. SOCS 1 olmayan farelerin viral enfeksiyona dirençli oldukları gösterilmiştir (86). SOCS 1'in pankreas beta hücrelerinde aşırı ekspresyonu ile coxsackie virus tarafından indüklenen diabetes mellitus, kardiyak miyozitlerde ki aşırı ekspresyonu ile kardiyomiyopati geliştiği bildirilmiştir (97). Kardiyak miyozitlerde SOCS 1 inhibe edildiğinde ise enteroviral enfeksiyonlarla oluşturulan akut kardiyak hasara karşı direnç olduğu saptanmıştır (97). Yapılan çalışmalarda SOCS 1 eksik farelerin hücre içi parazitlere karşı dirençli olduğu bildirilmektedir. SOCS1 eksik fare makrofajlarının IFN- γ 'ya aşırı duyarlılık göstermesi bunun nedeni olarak düşünülmektedir (98).

11.3. SOCS 1 Proteini ve İnflamatuvar-Alerjik Hastalıklar

SOCS proteinleri sitokin aracılı immün düzenleyiciler oldukları için inflamatuvar hastalık patogenezinde rol oynamaktadırlar. Romatoid artritli hastaların kanından izole edilen CD4+ T hücrelerinin sağlıklı kontrol hastalarından daha yüksek düzeyde SOCS 1 ekspresyonu ettikleri rapor edilmiştir (99). Zimosan ile artrit oluşturulan STAT 1 -/- farelerde sinoviyal SOCS 1 ekspresyonunun belirgin olarak düştüğünün gösterilmesi SOCS 1'in özellikle STAT 1'in kontrol ettiği eklem inflamasyonunda altta yatan mekanizmalardan biri olabileceğini düşündürmektedir (99). Ancak, SOCS 1'in eklem inflamasyonu ve artritteki rolleri henüz tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır.

SOCS 1'in insanlarda hepatit ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. SOCS 1'in HCV hepatitinde DNA metilasyonu ile etkisizleştiği ve SOCS 1 gen metilasyonunun karaciğer fibrozisinin şiddeti ile korele olduğu saptanmıştır (100). Bu bulgulara dayanılarak DNA metilasyonu ile ortaya çıkan SOCS 1 gen ekspresyonunun azalmasının karaciğer inflamasyonuna neden olduğu düşünülmektedir.

11.4. SOCS Proteinleri ve Terapötik Yaklaşımlar

SOCS proteinleri kullanılarak sitokin sinyallerinin baskılanmasının özellikle inflamatuvar hastalıkların tedavisinde ve transplantasyon sonrası rejeksiyonun önlenmesinde kullanılabileceği bildirilmektedir. SOCS protein mimetiği olan tirozin kinaz inhibitör peptid JAK 2 aracılı STAT1 aracılı fosforilasyonu inhibe ederek etkili olmaktadır (101). Bu peptidin farelerde alerjik ensefalomyelit gelişimini önlediği ve STAT 3 aktivasyonu görülen prostat kanseri hücre dizisinde proliferasyonu baskıladığı gösterilmiştir (101). Dominant negatif SOCS proteinleri kullanarak SOCS gen ekspresyon düzeylerinin aşağı çekilmesi ve böylece anti-viral veya antitümöral aktiviteyi kuvvetlendirmek için sitokin sinyalinin artırılması da başka bir yaklaşımdır. SOCS 1 küçük karışık ribonükleik asit (small interfering RNA, siRNA) sistemik uygulanmasının farelerde gözlenen B16 tümörlerinin küçülmesine neden olduğu bildirilmiştir (102).

12. SOCS Proteinlerinin İnsülin Direnci ve Metabolik Sendrom ile İlişkisi

İnsülin direnci ve metabolik sendromda kronik inflamasyon olduğu ve proinflamatuvar sitokinlerin arttığı bilinmektedir. Obez diyabetik db/db farelerde SOCS 1 mesenger RNA ve karaciğerdeki protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (103). Metabolik sendrom ve tip 2 diabetes mellitusun patogenezinde hepatik insülin duyarlılığı ve insülin reseptör substrat-2 (IRS-2) önemli rol oynamaktadır. SOCS 1 eksik olan farelerde IRS-2 ekspresyonunun ve hepatik insülin duyarlılığının arttığı in vivo olarak saptanmıştır (104). SOCS 1 IRS-2'yi hedeflemekte ve farelerde IRS-2 eksikliği insanda görülen tip 2 diyabete benzer bir tablo oluşturmaktadır (105). SOCS 1 IRS-2 fosforilasyonunu ve IRS-2'ye spesifik insülin reseptörüne bağlanmayı inhibe ederek insülin iletimini bozmaktadır. Bunun da uzamış sitokin stimülasyonunun insülin direncine neden olabileceğini göstermektedir (106)

SOCS 1 IFN γ sinyalinde fizyolojik regülatuar olarak görev almaktadır ki bu da SOCS 1 ekspresyon veya aktivitesinin immün ve inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (103). Ayrıca insan pankreatik adacık hücrelerinde SOCS 1 gen ekspresyonu sitokinlerle regüle edilmektedir (107).

İnsülin direnci ile IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin artmış yanıtı arasında ilişki bulunmaktadır. TNF- α 'nın IRS-1 serin fosforilasyonunu arttırarak insülin direnci gelişimine neden olduğu gösterilmiştir (108). Artmış proinflamatuvar sitokin yanıtı SOCS proteinlerinin üretimini stimüle ederken, SOCS proteinlerinde meydana gelebilecek mutasyon veya polimorfizmde artmış proinflamatuvar yanıtı neden olabilecektir. Yapılan bir çalışmada SOCS 1 rs33977706 polimorfizminin obezite ile ilişkili olduğu, rs243330 polimorfizminin ise artmış insülin duyarlılığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışma ile SOCS 1 aşırı ekspresyonunun artmış insülin duyarlılığı ve düşük VKİ ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (106).

PKOS'unun etyopatogenezinde insülin direnci çok önemli bir rol oynamaktadır. Başta insülin direnciyle ilişkili olmak üzere PKOS'da proinflamatuvar bir süreç mevcuttur. SOCS proteinleri sitokin yanıtları üzerine etki ederek, inflamatuvar süreçte rol alabilmektedir. SOCS proteinlerinde ortaya çıkan bazı polimorfizmlerin insülin direnci ve metabolik sendrom gelişiminde rol oynadıkları gösterilmiştir. PKOS'da SOCS proteinlerinde meydana gelebilecek polimorfizm insülin direnci ve inflamatuvar süreç gelişimine katkıda bulunarak hastalık etyopatogenezinde yer alıyor olabilir.

Biz bu çalışmamızda Türk popülasyonunda ki PKOS'lu hastalarda SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm ve tiplerini (major homozigot CA/CA, minör homozigot DEL/DEL, heterozigot CA/DEL) ve insülin direnci ile olan ilişkisini incelemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı polikliniğinde Ocak 2010 ile Kasım 2010 tarihleri arasında yürütüldü. Kılınma artışı ve adet düzensizliği şikayeti ile başvuran, klinik ve biyokimyasal değerlendirmelere dayanılarak PKOS tanısı konulan 42 hasta ve benzer yaşta 42 sağlıklı-gönüllü çalışmaya dahil edildi. PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam kriterlerine göre konuldu (30). Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu (Etik Kurul onam tarihi: 05.05.2009 ve karar no: 2009-8/53) tarafından onaylanan protokole göre, hastalar çalışmanın içeriği hakkında ayrıntılı olarak bilgilendirildi ve yazılı olarak izinleri alındı. Bu hastalar için çalışmaya alınma ve çalışmadan çıkarılma kriterleri şunlardı:

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

- 1) PKOS tanısı almış, 18 yaş ve üzerinde kadın olmak.
- 2) Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak ve bilgilendirilmiş hasta onam formunu imzalamış olmak.

Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 1) Erkek cinsiyet.
- 2) Postmenapozal kadınlar.
- 3) Diyabet, hipertansiyon ve diğer organ sistemlerine ait kronik bir hastalığa sahip olmak.

- I. Serum kreatinin ≥ 1.5 mg/dL
- II. Transaminazların \geq normalin 2.5 katı olması.
- III. Cushing, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, hipotiroidi, prolaktinoma ve diğer endokrinolojik hastalıklar.

- IV. Kalp yetmezliği.
- V. Romatolojik ve immünolojik hastalıklar.
- VI. Herhangi bir neoplaziye sahip olmak.

4) Son altı ay içerisinde oral kontraseptifler de dahil olmak üzere hormon içeren ilaçları kullanmış olmak.

1. Çalışma Protokolü

Ocak 2010-Kasım 2010 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji polikliniğine başvuran 42 PKOS ve 42 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Tüm olguların çalışma öncesi demografik özellikleri ve menstruasyon düzenleri sorgulanıp kaydedildi. Çalışmadan dışlanmayı gerektirecek ilaç kullanımı konusunda ayrıntılı anamnezleri alınarak, son 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Tüm hastalarda ilk değerlendirme sırasında oligomenore/amenore sebebi olabilecek, geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, prolaktinoma, hipotiroidi uygun testlerle dışlandı. Boy ve kilo ölçümleri yapılarak tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / boy (m²)) formülüne göre vücut kitle indeksi hesaplandı. Bel çevresi ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel çevresi, normal ekspirasyonun sonunda iliak kemiğin kenar düzeyinde mezura cilde temas halinde, gergin ve zemine paralel tutularak, kalça çevresi ise bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçülerek değerlendirildi. Hastaların vücut yağ oranları Tanita TBF-300 vücut kompozisyon analizatörü kullanılarak ölçüldü. Ölçümler alınırken ayakların konduğu çelik skala nemli bir pamukla silinerek iletkenlik artırıldı. Hirsutizm skoru modifiye FGS skora göre hesaplandı (35). Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 9-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi.

2. Laboratuvar Yöntemleri

Hastaların kan örnekleri, menstrüel sikluslarının 3. ve 7. günleri arasında, erken folliküler fazda, adet görmeyen hastalarda herhangi bir günde en az 10 saatlik açlığı takiben sabah saat 08.00 ile 09.00 arasında alındı. Tüm hastalardan 10 saat açlık sonrası 5 dakika ara ile 3 defa venöz kan alındı ve bu örneklerden glukoz ve insülin düzeyleri çalışıldı. İnsülin direnci, homostatik model değerlendirme - insülin direnci indeksi (HOMA-IR) kullanılarak 'açlık glukoz ortalamaları (mmol/l) x açlık insülin ortalamaları ($\mu\text{mol/l}$) / 22.5' formülüne göre hesaplandı. HOMA-IR düzeyinin ≥ 2.7 olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Tüm hastaların tiroid fonksiyonları, FSH, LH, östradiol (E2), progesteron, prolaktin, DHEA-S, 17 hidroksiprogesteron, androstenedion, total ve serbest testosteron düzeylerine bakıldı. PKOS'u olan hastalara 75 gr glukoz ile oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapıldı. Glukoz verilmeden önce (0.dakika) ve verildikten 120 dakika sonra venöz glukoz düzeyi bakıldı. Sıfırıncı dakikada ölçülen glukoz düzeyinin 100-125 mg/dl arasında olması bozulmuş açlık glukozu, ≥ 126 mg/dl olması diyabet; 120.dakikada ölçülen glukoz düzeyinin 140-199 mg/dl arasında olması bozulmuş glukoz toleransı, ≥ 200 mg/dl olması diyabet olarak kabul edildi.

Alınan kan örneklerinden tam kan sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (T-kol), trigliserid (TG), LDL-K, HDL-K, otoanalizör (Aeroset System Operations Manual, Abbot Laboratories. Illinois, ABD), hemoglobin A1c (A1c) düzeyleri high performance liquid chromatography (HPLC BIO RAD Diagnostic Group, California, ABD) ile yapıldı. Ayrıca LH, FSH, E2, prolaktin, androstenedion, total testosteron, serbest testosteron, 17 hidroksi progesteron (17 OH P), DHEA-S, tiroid stimüle edici hormon (TSH), serbest T4, serbest T3 ve insülin düzeyleri enzim immünoassay yöntemi ile (Roche Diagnostics GmbH, ECLIA®, Mannheim, USA) değerlendirildi. İnsülin ve c-peptid düzeyleri Elecsys kitleri kullanılarak Elecsys cihazında (Roche / Germany) ölçüldü.

Tüm gönüllülerden çalışma için etilendiaminotetraenoik asit'li (EDTA) tüpe yaklaşık 2 cc alınan kan örnekleri -20 derecede çalışma gününe kadar saklandı. Alınan tam kan örnekleri Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı İmmünoloji Bilim Dalı laboratuvarında QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN) kullanarak DNA izole edilip çalışıldı.

DNA izolasyonu

DNA izolasyonuna başlamadan önce yapılan hazırlıklar:

- Tam kan örnekleri oda sıcaklığında 15-25°C'de alındı.
- Su banyosu veya ısı bloğu 56°C'ye ayarlandı.
- Elüsyon işlemi için Buffer AE oda sıcaklığına getirildi.
- Buffer AW1 ve buffer AW2 protokolüne göre hazırlandı.
- Buffer AL içinde kristallenme varsa 56°C derecede inkübe edildi.

NOT: Tüm santrifüj basamakları oda sıcaklığında yapıldı.

1. 20 µl Protease 1.5 ml ependorf tüp içerisine dağıtıldı.
2. 200 µl kan eklendi.
3. Örnek üzerine 200 µl Buffer AL eklenerek, 15 saniye vortekslendi.
4. 56°C'de 10 dakika inkübe edildi.
5. Tüp kapaklarının iç tarafındaki damlaları tüpün içine almak için 15-20 saniye santrifüj edildi.
6. 200 µl ethanol (%96-100) eklenip 10 saniye vortekslenerek 15-20 saniye santrifüj edildi. Tüplerin içindeki karışım QIAGEN spin kolona aktarıldı. Tüplerin kapağı kapandıktan sonra 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2ml'lik kolleksiyon tüpüne (collection tube) yerleştirildi.
7. QIAGEN spin kolon dikkatlice açılarak tüplerin içine 500 µl Buffer AW1 eklendi. Tüplerin kapağı kapandıktan sonra 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2ml'lik kolleksiyon tüplerine yerleştirildi.

8. QIAGEN spin kolon dikkatlice açılarak kolon üzerine içine 500 µl Buffer AW2 eklendi. Tüplerin kapağını kapattıktan sonra 20,000xg (14,000 rpm) hızda 3 dakika santrifüj edildi. Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAamp spin kolon temiz 2 ml'lik kolleksiyon tüpüne yerleştirildi.
9. 20,000xg (14,000 rpm) hızda 1 dakika santrifüj edilerek, Spin kolonun yerleştiği tüp atıldı. QIAGEN spin kolon 1.5 ml'lik ependorf tüplere yerleştirildi.
10. QIAGEN spin kolonu dikkatlice açılarak 200 µl Buffer AE kolonun tam ortasına gelecek şekilde aktarıldı. Kolonun kapağı kapatılarak, oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edildi. 6000xg (8000 rpm) hızda 1 dakika kadar santrifüj edildi.
11. İzole edilen örneklerde, spektrofotometre ile yapılan ölçümlerde DNA konsantrasyonu 15-40 ng/µl olarak bulundu.

Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR)

SOCS-1 polimorfizmi (1478CA/DEL) PZR-RFLP yöntemi ile tayin edildi. Bunun için promotor bölgesi ileri; (5'-TGTCGTCCAGCTGCACCTC-3'), ve geri primerler; (5'-ACCACAGGCTTCAGAGGAAC-3') ile amplifiye edildi. Reaksiyon hacmi 20 µl olacak şekilde karışıma; 10 mM dNTP, 25 mM MgCl₂, 1XPCR tamponu 2,2 U Taq DNA polimeraz enzimi (Sigma-Aldrich Inc. Missouri USA) 0,5 µM ileri ve geri primer PCR karışımına eklendi. Hazırlanan karışıma 2'şer µl DNA eklenerek termal döngü cihazına (Applied Biosystems) yerleştirildi. Termal döngü ısıları Tablo-1'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo-1: PZR için kullanılan ısı döngüleri programı.

Aşama	SOCS 1
İlk Denatürasyon	95°C 2 dakika
Denatürasyon	94°C 30 saniye
Bağlanma	69°C 30 saniye
Uzatma	72°C 30 saniye 37 siklus
Son Uzatma	72°C 10 dakika

Elde edilen PCR ürünleri 0,5XTBE tamponu (Tris-Borik asit-EDTA) içinde etidyum bromür (EtBr) içeren %2'lik agaroz jelde değerlendirildi. PCR ürününün 8 µl'si ile 2 µl yükleme tamponu karıştırıldı ve jel kuyularına yüklendi. Elektroforezde 100 volt'da 20 dakika süre ile elektrik akımı uygulandı. PCR ürünlerine ait bantlar transilüminatör üzerinde ultraviyole ışığı altında değerlendirildi

PZR-restriksiyon parça uzunluk polimorfizmleri (Restriction Fragment Length Polymorphisms, PZR-RFLP)

SOCS-1 1478 CA/DEL allelerini saptamak için Ddel (restriksiyon)* enzimi kullanıldı. RFLP deneyinde 11 µl PCR ürünü, 0.22 µl (500 U) RE, 2.1 µl RE tamponu ve 7.68 µl steril su ile toplam 21 µl hacim içerisinde 37°C'de geceboyu inkübasyona bırakıldı.

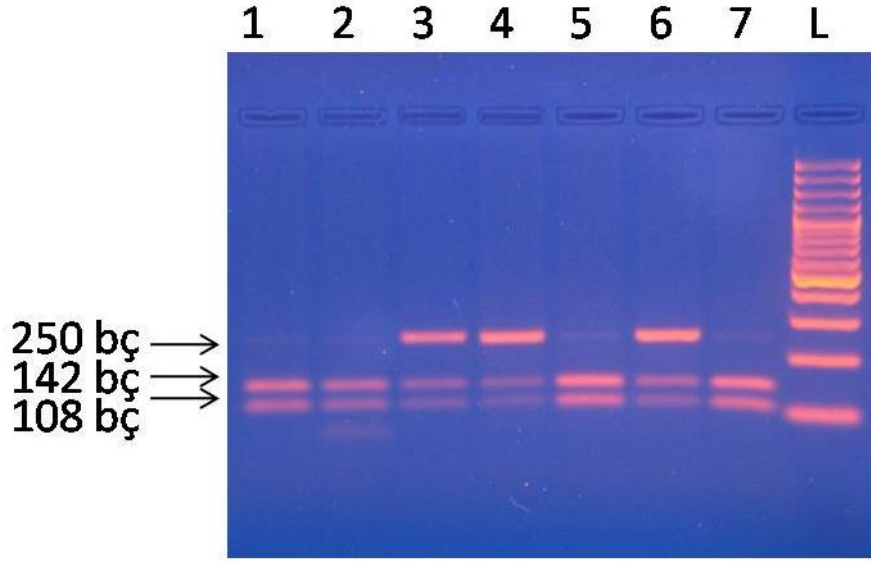
Jel Elekteforez

Amplifiye edilmiş restriksiyon enzimi ile kesiminden sonra elde edilen DNA'nın ürünleri, EtBr içeren %2'lik agaroz jel ile elektroforezde 100 volt'da 15 dakika süreyle yürütüldü. Tablo-2'de restriksiyon enzimlerinin çalışma ısıları ve oluşan kesim ürünlerinin büyüklükleri görülmektedir Elde edilen PCR jel görüntüleri bilgisayar ortamında kayıt edildi. Jel ultraviyole ışık altında aynı immünolog tarafından değerlendirildi (Şekil-4, 5).

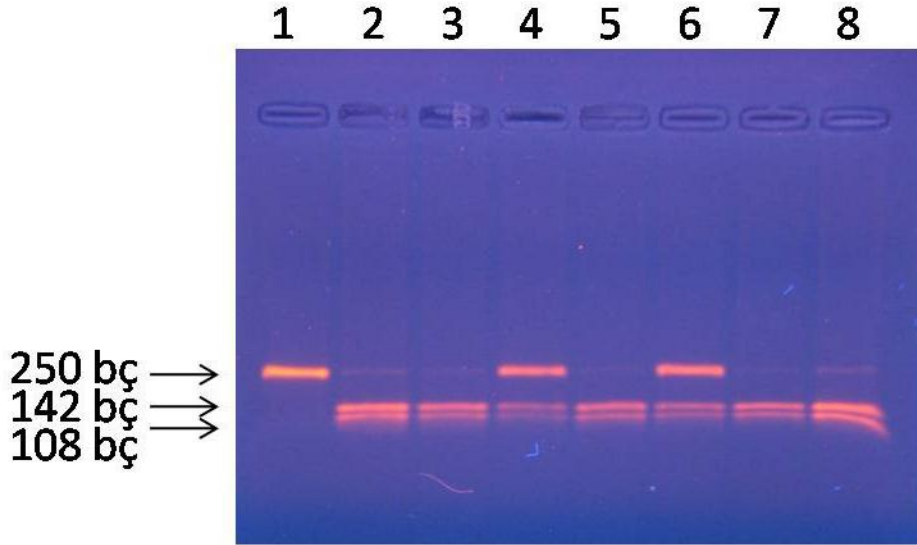
Tablo-2: Polimorfizmler için çoğaltılan PZR ürün büyüklüğü, uygun restriksiyon şartları ve kesim ürünleri

Gen polimorfizmi	PZR ürün büyüklüğü	İnkübasyon ısısı	Restriksiyon enzimi	Kesim ürünleri
SOCS-1 1478CA>del	250	37°C	Ddel*	CA:142 bç 108bç DEL: 250bç

* HpyF31 (Ddel) Fermentas



Şekil-4: SOCS 1 promotor bölgesinde gen polimorfimlerinin RFLP jel görüntüsü. CA/CA (1, 2, 5 ve 7) ve CA/DEL (3, 4 ve 6) gen polimorfizm bölgeleri görülmektedir.



Şekil-5: SOCS 1 promotor bölgesinde gen polimorfimlerinin RFLP jel görüntüsü. CA/CA (2, 3, 5, 7 ve 8), CA/DEL (4 ve 6) ve DEL/DEL (1) gen polimorfizm bölgeleri görülmektedir.

3. İstatistiksel Yöntem

Tüm istatistiksel analizler için SPSS for Windows 17 istatistik paket programı kullanılmıştır. Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren veri için iki grup karşılaştırmalarında Student's-t testi, normal dağılmayan veri için iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm testlerde anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir. Veriler ortalama \pm standart sapma şeklinde verilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına hirsutizm nedeniyle başvuran ve PKOS tanısı konulan 42 hasta ve 42 sağlıklı gönüllü kişi alındı. Sağlıklı gönüllüler ile PKOS hasta grubunun yaşları benzerdi (27.57 ± 3.41 ve 26.30 ± 4.17 yıl, $p=0.077$). PKOS olan hastaların 11'i (%26.2) ve kontrol grubundaki hastaların 13'ü (%30.9) sigara kullanmaktaydı. Her iki grup arasında sigara kullanımları açısından fark saptanmadı ($p=0.248$). Hastaların antropometrik özellikleri Tablo-3'te görülmektedir. PKOS olan hastaların FGS'lerinin ve VKİ'lerinin kontrol grubuna göre belirgin daha yüksek olduğu ($p<0.001$) saptandı (Tablo-3). VKİ'leri ile benzer şekilde bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, vücut yağ oranı PKOS olan hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek bulunurken, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız atımları her iki grupta benzer olarak bulundu.

Tablo-3: Hastaların Özellikleri.

	PKOS (n=42)	Kontrol Grubu (n=42)	p
Yaş (yıl)	26.30±4.17	27.57±3.41	AD
FGS	11.55±4.88	3.64±1.47	<0.001
Boy (cm)	162.11±6.11	164.11±5.86	AD
Kilo (kg)	74.54±17.15	60.40±12.06	<0.001
VKİ (kg/m²)	28.37±6.47	22.52±4.85	<0.001
Bel çevresi (cm)	87.68±16.71	74.00±10.22	<0.001
Kalça çevresi (cm)	105.26±10.32	99.02±7.56	0.002
Bel-Kalça çevresi oranı	0.82±0.10	0.74±0.05	<0.001
Vücut yağ oranı	31.94±8.69	24.41±7.47	<0.001
SKB (mmHg)	108.83±7.30	111.90±6.71	AD
DKB (mmHg)	68.60±7.09	67.09±11.35	AD
Nabız (atım/dakika)	79.48±5.25	79.19±4.98	AD

PKOS: polikistik over sendromu, FGS: Ferriman Gallwey Skoru, VKİ: vücut kitle indeksi, SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı, AD: anlamlı değil.

PKOS olan hastaların 33'ünde (%78.6) menstrual bozukluk (oligomenore veya amenore) mevcut iken, kontrol grubunda sadece 3 hastada (%7.1) oligomenore mevcuttu ($p<0.001$).

Hastaların VKİ'e göre dağılımları Tablo-4'te gösterilmiştir. PKOS olan hastaların %40.5'inin obez olduğu ($VKİ\geq 30$ kg/m²), kontrol grubunda ise bu oranın %7.1 olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).

Tablo-4: Hastaların VKİ'e göre dağılımları.

	VKİ ≤24 kg/m²	VKİ 25-29 kg/m²	VKİ 30-39 kg/m²	VKİ ≥40 kg/m²
PKOS (n)	16	9	15	2
Kontrol Grubu (n)	34	5	3	0

VKİ: vücut kitle indeksi, PKOS: polikistik over sendromu

Hastaların biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında, AKŞ, HDL-K, LDL-K, HOMA-IR, insülin, c-peptid ve ürik asit düzeylerinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görüldü. Her iki grupta A1c, total kolesterol, trigliserid, aspartataminotransferaz (AST) ve alaninaminotransferaz (ALT) düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre AKŞ ve HOMA-IR daha yüksek iken HDL-K daha düşük idi (Tablo-5).

Tablo-5: Hastaların biyokimyasal değerleri

	PKOS	Kontrol Grubu	p
AKŞ (mg/dl)	88.42±8.55	80.71±8.02	<0.001
İnsülin (µU/ml)	13.74±7.05	7.62±4.63	<0.001
C-peptid	2.42±0.98	1.99±0.81	0.029
HOMA-IR	3.09±1.81	1.53±0.96	<0.001
A1c (%)	5.36±0.26	5.26±0.25	AD
T-Kol. (mg/dl)	185.33±36.05	170.33±39.80	AD
HDL-K (mg/dl)	46.83±8.51	55.26±11.62	0.001
LDL-K (mg/dl)	116.08±32.21	100.73±27.30	0.038
TG (mg/dl)	112.30±64.61	83.26±36.28	AD
AST (IU/L)	17.87±6.06	16.42±4.68	AD
ALT (IU/L)	18.24±13.07	13.19±7.15	AD
Ürik asit (mg/dl)	3.83±0.91	3.40±0.96	0.046
WBC (K/µL)	7720±2029	7267±1606	AD
Nötrofil (K/µL)	4720±1475	4141±1143	AD

PKOS: polikistik over sendromu, AKŞ: açlık kan şekeri, A1c: hemoglobin A1c, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme-insulin direnci, T-Kol: total kolesterol, HDL-K: yüksek dansiteli kolesterol, LDL-K: düşük dansiteli kolesterol, TG: trigliserid, AST: aspartataminotransferaz, ALT: alaninaminotransferaz, WBC: White blood cell, lökosit, AD: anlamlı değil.

PKOS hasta grubundaki hastaların yapılan OGTT’de 0.saat ortalama kan şekeri 91.62±8.72 mg/dl, 2.saat ortalama kan şekeri 99.13±22.78 mg/dl idi. Sekiz hastada (%19.0) bozulmuş açlık glukozu saptanırken, 4 hastada (%9.5) bozulmuş glukoz toleransı saptandı.

Hastaların hormonal değerlendirmesinde total testosteron, serbest testosteron, FSH, LH, 17 OH P, prolaktin ve TSH düzeyleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. DHEA-S ve androstenedion PKOS olan hastalarda daha yüksek idi (Tablo-6). LH/FSH oranı her iki grupta benzer olarak bulundu.

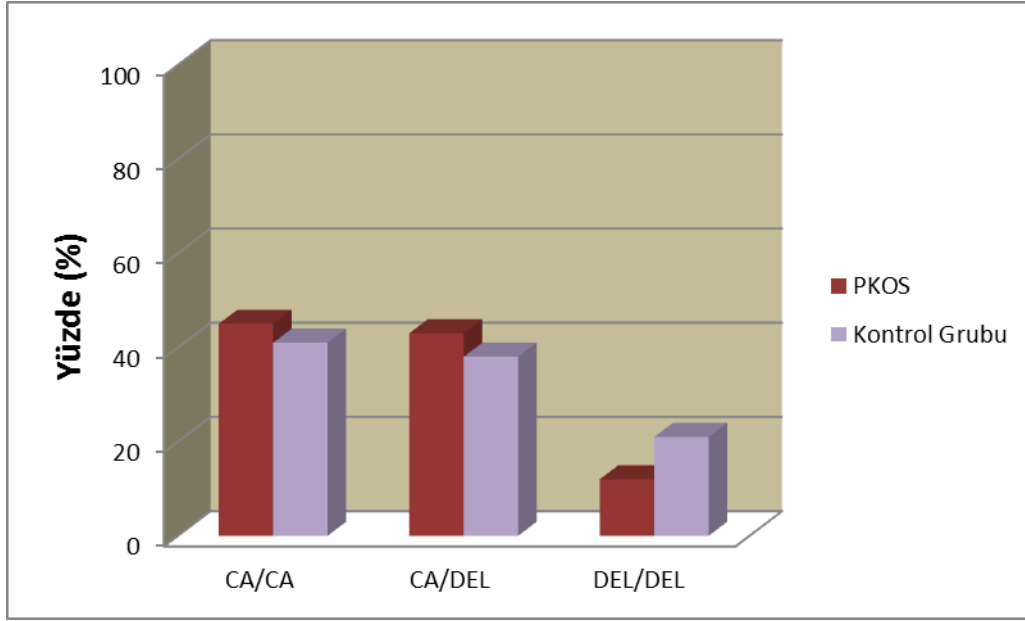
Tablo-6: Hastaların hormon profilleri.

	PKOS	Kontrol Grubu	p
Total testosteron (ng/ml)	1.18±0.38	1.17±0.28	AD
Serbest testosteron (pg/ml)	1.78±0.62	1.93±1.14	AD
DHEA-S (µg/dl)	348.69±138.26	281.89±111.31	0.034
Androstenedion (ng/ml)	4.56±1.62	3.22±1.30	<0.001
17 OH Progesteron (ng/ml)	1.28±0.68	1.03±0.48	AD
FSH (mIU/ml)	4.51±1.16	5.05±2.34	AD
LH (mIU/ml)	7.55±5.22	7.17±7.06	AD
LH/FSH oranı	1.66±0,86	1.35±0.87	AD
PRL (ng/ml)	19.16±12.83	14.38±6.73	AD
TSH (µIU/ml)	2.47±3.19	1.61±0.71	AD

PKOS: polikistik over sendromu, DHEA-S: dihidroepiandrostenedion sülfat, FSH: folikül stimüle edici hormon, LH: luteinize edici hormon, PRL: prolaktin, TSH: tiroid stimüle edici hormon, AD: anlamlı değil.

Yapılan pelvik USG'da PKOS olan hastaların 33'ünde (%78.6) polikistik over morfolojisi izlenirken, 10 hastanın (%23.8) over morfolojisi normal idi.

PKOS olan hastaların SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı, kontrol grubu bireyleri ile karşılaştırıldığında benzer olarak bulundu ($p>0.05$) (Şekil-6).



Şekil-6: PKOS olan hastaların SOCS 1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı, kontrol grubu bireyleri ile karşılaştırıldığında benzerdi ($p\geq 0.05$).

PKOS olan hastalarda CA/CA (major homozigot) 19 (%45.2) hastada, CA/DEL (heterozigot) 18 (%42.9) hastada, DEL/DEL (minör homozigot) 5 (%11.9) hastada; kontrol grubundaki kişilerde CA/CA 17 (%40.5) hastada, CA/DEL 16 (%38.1) hastada, DEL/DEL 9 (%21.4) hastada saptandı (Tablo-7).

Tablo-7: PKOS olan hastaların SOCS-1 1478 CA/DEL gen polimorfizm genotipleri sıklığı.

	PKOS	Kontrol Grubu
CA/CA genotipi, n (%)	19 (%45.2)	17 (%40.5)
CA/DEL genotipi, n (%)	18 (%42.9)	16 (%38.1)
DEL/DEL genotipi, n (%)	5 (%11.9)	9 (%21.4)

Hastalar VKİ<25 kg/m² ve ≥25 kg/m² olarak gruplanarak SOCS-11478 CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri açısından karşılaştırıldıklarında da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (p≥0.05) (Tablo-8). Hastaların VKİ'lerine göre özellikleri Tablo-9'da özetlenmiştir.

Tablo-8: VKİ<25 kg/m² ve ≥25 kg/m² olan hastalardaki SOCS-11478 CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri.

	PKOS		Kontrol Grubu	
	VKİ<25kg/m²	VKİ≥25kg/m²	VKİ<25kg/m²	VKİ≥25kg/m²
CA/CA, n (%)	7 (%16.6)	12(%28.6)	15 (%35.7)	2 (%4.8)
CA/DEL, n (%)	8 (%19.0)	10 (%23.8)	13 (%30.9)	3 (%7.2)
DEL/DEL, n (%)	1 (%2.4)	4 (%9.5)	6 (%14.3)	3 (%7.2)

Tablo-9: VKİ<25kg/m² ve ≥25kg/m² olan hastaların özellikleri

	PKOS		Kontrol Grubu	
	VKİ<25 kg/m ²	VKİ≥25 kg/m ²	VKİ<25 kg/m ²	VKİ≥25 kg/m ²
Yaş (yıl)	24.82±3.72	27.26±4.23*	27.35±3.49	28.50±3.07
FGS	11.41±4.54	11.65±5.17	3.50±1.44	4.25±1.58
AKŞ (mg/dl)	86.56±8.60	89.57±8.49	79.76±7.76	84.75±8.37
İnsülin (µU/ml)	10.47±4.18	15.73±7.75*	6.64±3.36	11.56±6.88**
HOMA-IR	2.17±1.16	3.60±1.92*	1.30±0.59	2.49±1.51**
T. Test (ng/ml)	1.14±0.33	1.20±0.42	1.13±0.29	1.30±0.22
S.Test (pg/ml)	1.76±0.78	1.80±0.51	1.58±0.75	3.63±1.22**
DHEA-S (µg/dl)	366.93±115.4	337.46±151.7	269.32±107.2	337.57±120.45
A (ng/ml)	4.23±2.10	4.74±1.28	3.13±1.25	3.58±1.51
17 OH P (ng/ml)	1.21±0.81	1.31±0.60	1.03±0.43	1.03±0.69
LH/FSH oranı	1.87±1.06	1.52±0.69	1.47±0.84	0.90±0.89**

PKOS: polikistik over sendromu, VKİ: vücut kitle indeksi, FGS: Ferriman Gallwey Skoru, AKŞ: açlık kan şekeri, HOMA-IR: homeostatik model değerlendirme - insulin direnci, T-Test: total testosteron, S.Test: serbest testosteron, DHEA-S: dihidroepiandrostenedion sülfat, A: androstenedion, 17 OH P: 17 hidroksi progesteron, LH/FSH oranı: : luteinize edici hormon / folikülstimüle edici hormon oranı, *:PKOS grubunda VKİ'i<25 kg/m² ve ≥25 kg/m² olan hastalar karşılaştırıldığında p<0.05, **: kontrol grubunda VKİ'i<25 kg/m² ve ≥25 kg/m² olan hastalar karşılaştırıldığında p<0.05.

Hastalar insülin direnci varlığı (HOMA-IR≥2.7) açısından gruplandırıldı. PKOS'u olan hastaların 25'inde insülin direnci varken, kontrol grubunda 7 hastada insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci varlığı ile SOCS 11478

CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo-10).

Tablo-10: İnsülin direnci ile SOCS-11478 CA/DEL gen polimorfizmi genotipleri arasındaki ilişki.

	PKOS		Kontrol Grubu	
	HOMA-IR \geq 2.7	HOMA-IR<2.7	HOMA-IR \geq 2.7	HOMA-IR<2.7
CA/CA, n (%)	10 (%23.8)	9 (%21.4)	5 (%11.9)	12 (%28.6)
CA/DEL, n (%)	12 (%28.6)	6 (%14.3)	2 (%4.8)	14 (%33.3)
DEL/DEL, n (%)	3 (%7.1)	2 (%4.8)	0 (%0)	9 (%21.4)

TARTIŞMA VE SONUÇ

PKOS sadece reproduktif endokrinolojik bir hastalık değil, aynı zamanda diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi uzun dönem riskler oluşturabilecek metabolik bir bozukluktur. Hiperinsülinemi, insülin direnci ve obezite sıklıkla PKOS'da görülmekte ve başta diyabet olmak üzere uzun dönem risklerin ortaya çıkmasında en önemli faktörler olarak düşünülmektedir. Obezite ve insülin direncinin metabolik kötü sonuçlara hangi mekanizmalarla neden olduğu halen tartışılmaktadır. İnsülin direnci ve obezitede ortaya çıkan kronik inflamasyonun metabolik kötü sonuçlara neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'da CRP, IL-6, IL-18, TNF- α gibi çeşitli inflamatuvar sitokinlerin arttığı gösterilmiştir. Biz bu çalışmamızda sitokin sinyal iletimini kontrol eden ve bu sayede PKOS etyopatogenezinde sorumlu olabilecek SOCS 1 polimorfizmini inceledik.

PKOS'lu hastalarda insülin duyarlılığının ortalama %35-40 oranında azaldığı ve bununda sendromun patogenezinde kritik rol oynadığı düşünülmektedir (32). PKOS olan hastaların önemli bir kısmı obezdir ve insülin direnci obezite ile ilişkilendirilmiştir. Ek ve ark.'nın (65) yaptıkları bir çalışmada obez olmayan PKOS'lu hastalarda insülin direnci olduğu ve bu hastalarda var olan birden fazla lipoliz defektinin insülin direnci gelişiminde rolü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada hastalara 3 aylık etinil östradiol ve noretisterondan OKS tedavi ile insülin direncinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır. PKOS olan hastalarda obezitenin insülin direnci gelişiminde çok önemli bir risk faktörü olduğu ancak tek başına yeterli olmadığı bildirilmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda açlık insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. PKOS olan hastalarımızın %40.5'inin obez olduğu görülürken, %59.5'inde insülin direnci vardı. PKOS'u olan obez hastalardaki insülin direnci oranı %64.7 iken, obez olmayan hastalardaki insülin direnci oranı %56 olarak saptandı. Çalışmamızda obez olmayan PKOS'lu hastalar obez olmayan

sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldıklarında insülin direncinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü.

PKOS'lu hastalardaki insülin direncinin mi hiperandrojenemiye neden olduğu yoksa hiperandrojeneminin mi insülin direncine neden olduğu halen tartışılmaktadır. İnsülinin steroidogenez üzerine direk etkileri olduğu, overyan östrojen, androjen ve progesteron sekresyonunu arttırdığı in vitro olarak gösterilmiştir (62). Farmakolojik tedavilerle insülin düzeylerinin azaltılması ile hem hiperandrojenemide hem de ovulasyonda düzelme sağlanabilmiştir (62). Holte ve ark'nın (64) yaptıkları bir çalışmada obez PKOS'lu hastalarda kilo verilmesi ile abdominal yağ miktarında ve insülin direncinde azalma olduğu saptanmış ve vücut yağ dağılımı insülin direncinin belirlenmesinde çok önemli bir faktör olarak belirtilmiştir. İnsülin direnci ile hiperandrojenizm arasındaki ilişki obez olmayan PKOS'lu hastalarda da saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada normal kilolu ve insülin direnci olmayan PKOS'lu hastalarda diazoksitle insülin sekresyonunu engellediklerinde serbest testosteron ve androstenedion düzeylerinin belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir (109). Obez olmayan sağlıklı kişilerde diazoksitle insülin sekresyonu azaltıldığında ise testosteron düzeylerinde değişiklik olmamaktadır (110). Diğer taraftan PKOS olan hastalarda GnRH agonistleri veya antiandrojen tedavilerle androjen düzeyleri azaltıldığında insülin direncinde bir değişiklik saptanmamıştır (62, 111).

PKOS'da görülen insülin direncinin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte postreseptör insülin iletiminde anormallik, insülin sekresyonunda bozukluk ve periferik dokularda insülin reseptör sayısının azalması sorumlu mekanizmalar olarak düşünülmektedir. Postreseptör düzeyde ortaya çıkan insülin iletim kusuru insülin reseptör serin fosforilasyon artışı ve insülin bağımlı tirozin fosforilasyonun azalması ile karakterizedir (62, 64). Yapılan çalışmalarda insülinin overler üzerine direk etkili olduğu, overlerde insülin ve IGF reseptörleri bulunduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla hiperinsülinemik olan PKOS'lu hastalarda overyan steroidogenezin artmış olacağı düşünülmektedir (62). Yapılan bir çalışmada PKOS olmayan kadınlara insülin infüzyonu uygulandığında testosteron üretiminde artış olmadığı görülmüştür (11).

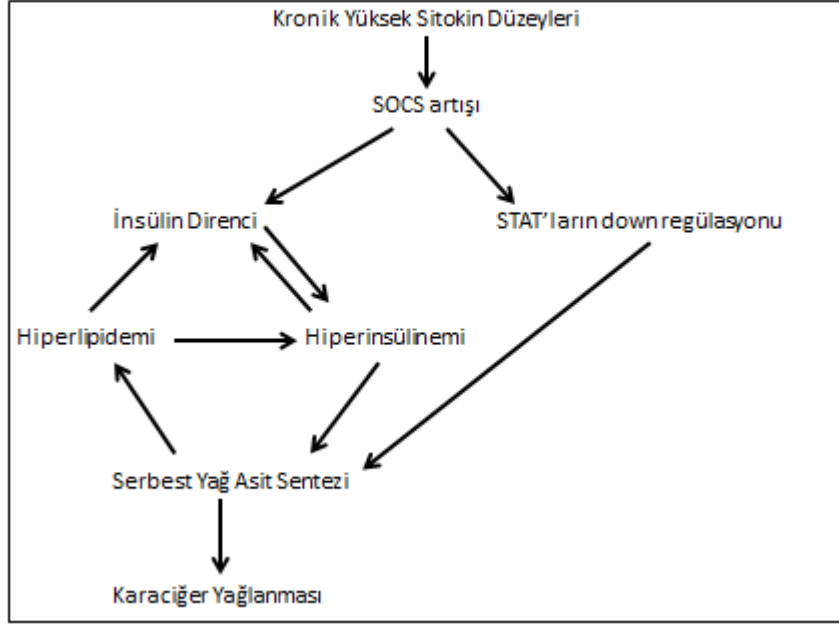
İnsülinin androjen üretimini arttırmamasından daha çok androjen üretimini düzenleyici etkileri olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin adrenal androjen üretimi üzerindeki etkileri çok açık değildir. PKOS'lu kadınlarda insülin duyarlılaştırıcı tedavilerle DHEA-S düzeyinde azalma görülmesi insülinin adrenal androjen aktivitesini de etkilediğini destekler niteliktedir (112). Çalışmamızda PKOS olan hastaların %59.5'inde insülin direnci olduğu saptandı. PKOS'u olan hastalara insülin direnci olan ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında serbest testosteron düzeylerinin insülin direnci olan grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görülürken, DHEA-S düzeylerinin her iki grupta benzer olduğu görüldü. Bu bulgular bize insülin direncinin adrenal hiperandrojenemiden daha çok over kaynaklı hiperandrojenemide rol oynadığını düşündürmüştür.

PKOS'da birçok inflamatuvar belirteç ve adezyon molekülünün arttığı ve bu artışın obezite, insülin direnci ve hiperandrojenemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Var olan kronik inflamasyon ve insülin direnci PKOS'da endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıkların gelişimi için en önemli risk faktörleri olarak gözükmektedir. PKOS'da kronik subklinik bir inflamasyon olduğuna dair pek çok çalışma mevcuttur. Yapılan bir çalışmada PKOS olan hastalarda CRP düzeylerinin insülin direncinden bağımsız olarak yüksek olduğu gösterilmiştir (69). PKOS'da TNF- α , IL-6, WBC ve nötrofil düzeylerinin benzer yaş ve VKİ'e sahip bireylerle karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu saptanmıştır (69, 113). Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-18'inde PKOS'da arttığı gözlenmiştir (73).

PKOS'da sıklıkla abdominal obezite görülmektedir (114). Obez PKOS'lu hastalarda normal kilolu kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinin düşük, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (115, 116). Obez PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve serum androjen düzeylerinin PKOS olmayıp abdominal obezitesi olan kişilere göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (117). Öte yandan obez PKOS'lu hastalarla obez PKOS olmayan hastalar karşılaştırıldığında leptin, adiponektin ve resistin düzeyleri arasında fark olmadığı saptanmıştır (117, 118). Normal kilolu PKOS'lu hastalarda normal kilolu kontrol grubuna göre

TNF- α , PAI-1 düzeylerinin yüksek, adiponektin düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir (72, 118). Endotel disfonksiyonun göstergesi olan bu serum belirteçlerinin yanında bu hastalarda karotis intima media kalınlığının da arttığı ve bu artışın insülin direnci ile ilişkili olduğu saptanmıştır (119). PKOS'da mevcut olan kronik inflamasyonun hiperandrojenizm ile olan ilişkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. İn vitro TNF- α 'nın teka hücrelerinde proliferasyonu ve steroidogenezi stimüle ettiği, IL-6'nında adrenal steroidogenezi arttırdığı saptanmıştır (120, 121). Tüm bu bulgulara dayanılarak PKOS'da kronik inflamatuvar bir sürecin olduğu, bu sürecin gelişmesinde hiperandrojenizm, insülin direnci ve obezitenin (özellikle abdominal obezite) çok önemli rol oynadığı söylenebilir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda lökosit (white blood cell, WBC) ve nötrofil düzeylerinin kontrol grubundan farklı olmadığı, WBC ile insülin direnci ve androjen düzeyleri arasında ilişki olmadığı saptanmıştır.

PKOS'da başta insülin direnci ve obeziteye bağlı olarak artmış sitokin düzeyleri ile karakterize kronik inflamasyon mevcuttur. Sitokin sinyal iletiminde rol oynayan SOCS proteinleri kronik inflamasyon sürecinde anahtar rol oynamaktadır. SOCS 1 ve SOCS 3'ün de içinde bulunduğu bazı SOCS proteinlerinin sinyalizasyonları insülin reseptörleri aracılığı ile olmaktadır (122). SOCS 1'in obez diyabetik farelerde inhibisyonu insülin duyarlılığını arttırmış, hepatik steatozu ve hipertrigliseridemiye olumlu yönde değiştirmiştir (103). Bu çalışma sonucunda SOCS proteinlerinin insülin direnci ve metabolik sendromda anahtar rol oynadığı sonucuna varılmıştır. SOCS proteinleri ile insülin direnci arasındaki olası döngü Şekil-7'de gösterilmiştir (123).



Şekil-7: Proinflamatuvar sitokinlerle SOCS proteinlerinin artışı ve insülin direnci olan ilişkisi (123).

Glyvin ve ark.'nın (106) yaptıkları bir çalışmada SOCS 1'in aşırı ekspresyonu artmış insülin duyarlılığı ve düşük VKİ ile ilişkilendirilmiştir. Aynı çalışmada SOCS 1 polimorfizmi ile beta hücre fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiş ve anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (106). Santangelo ve ark.'nın (107) yaptıkları çalışmada SOCS 1-3'ün insan pankreatik adacık hücrelerinde eksprese edildiği, bu ekspresyonun IFN- γ , IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerle arttığı gösterilmiştir. Sitokinlerle SOCS 1 ekspresyonunun artışı beta hücrelerini sitotoksik sitokinlerin olumsuz etkilerinden koruma amaçlı olabileceği yorumu yapılmıştır. Aynı çalışmada tip 1 diyabetik pankreasta SOCS 1-3 proteinleri açısından test edildiğinde kuvvetli adacık-hücrelerine spesifik boyanma tespit edilmiştir. Oysa ki normal pankreasta bu boyanma çok zayıf olarak gözlenmiştir. Tip 1 diyabetik pankreasın normal pankreastan farklı boyanması proinflamatuvar sitokinlerin artışına bağlı mononükleer hücre infiltrasyonu ile açıklanmıştır (107). Jamieson ve ark.'nın (104) yaptıkları çalışmada SOCS 1 eksiliği olan farelerde hepatik insülin duyarlılığı incelenmiştir. Bu çalışmada SOCS 1 eksikliğine bağlı ölümcül multiorgan yetmezliğinden kaçınılması için farelerde

IFN γ gen delesyonu sağlanmıştır. Bu farelerde IRS-2 ekspresyonunun ve IRS-2 tirozin fosforilasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu farelerde SOCS 1 eksikliği sonucu ortaya çıkan metabolik anormallikler insülin duyarlılığının artışı ile karakterize olduğu sonucuna varılmıştır (104). Çalışmamızda insülin direncinin etyopatogeneizde çok önemli rol oynadığı PKOS olan hastalarda SOCS 1 1478 gen polimorfizmi değerlendirildi. PKOS olan hastaların %45.2'de CA/CA (majör homozigot), %42.9'da CA/DEL (heterozigot) ve %11.9'da DEL/DEL (minör homozigot) olduğu görüldü. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genotiplerin dağılımı benzerdi. PKOS olan hastalar fazla kilolu-obez ve normal kilolu olacak şekilde gruplandırıldıklarında SOCS 1 1478 gen polimorfizm dağılımının her iki grupta benzer olduğu görülürken, benzer kilodaki kontrol grubu ile karşılaştırıldıklarında da polimorfizm dağılımı benzer idi (Tablo-8). PKOS olan hastalar insülin direnci olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldıklarında SOCS 1 1478 gen polimorfizm dağılımının her iki grupta benzer olduğu görüldü (Tablo-10). İnsülin direnci olan PKOS'lu hastalar ile insülin direnci olan kontrol grubu arasında SOCS 1 1478 gen polimorfizm dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Harada ve ark.'nın (124) yaptıkları bir çalışmada SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizmi Japon halkında değerlendirilmiş, SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizmi, astım hastalarında kontrole göre anlamlı şekilde daha sık bulunmuştur (sırasıyla %19, %13). Çalışmamızda, PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre SOCS-1 1478 CA/DEL polimorfizmi daha sık bulunmasına rağmen (sırayla %42.9, %38.1) bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Japon ve Türk popülasyonda çalışılan SOCS-1 1478 polimorfizmi, iki kontrol grubu arasında ciddi farklılık göstermektedir. Çalışmamızda SOCS-1 1478 CA/CA %40.5, CA/DEL %38.1 ve DEL/DEL %21.4 iken Japonya'da CA/CA %86, CA/DEL %13 ve DEL/DEL %1'dir. Bu fark, Türk halkının Japon halkından genetik olarak farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Günümüzde rik asit proinflamatuvar ve oksidan bir belirteç olarak kabul edilmekte, başta endotelial disfonksiyon olmak üzere kardiyovasküler hastalık riskini göstermede kullanılabileceği bildirilmektedir (125).

Kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli olan kişilerde allopurinol ile ksantin oksidaz blokajı yapılarak serum ürik asit düzeyleri düşürüldüğünde endotelial fonksiyonlarda düzelme ve kardiyovasküler olaylarda azalma sağlanmıştır (126, 127). PKOS'da kronik inflamatuvar bir süreç olduğu, bu nedenle PKOS'da endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Obezite ve insülin direncide bu inflamatuvar sürece katkıda bulunmaktadır. PKOS'da oksidatif stres ve kronik inflamasyonun göstergesi olarak ürik asit düzeyleri bazı araştırmacılar tarafından incelenmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Otuz sekiz PKOS'lu ve 20 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada ürik asit düzeyleri değerlendirilmiştir (128). Her iki grup arasında serum ürik asit düzeyleri açısından fark bulunmazken, ürik asit düzeylerinin VKİ, insülin ve testosteron/SHBG oranı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Quinonez Zarza ve ark.'nın (129) yaptıkları çalışmada PKOS'da metabolik sendrom ve serum ürik asit düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışma sonucunda PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom riskinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve ürik asit düzeylerinin de PKOS'lu hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada PKOS'lu hastalarda hiperkolesterolemide, obezite ve hiperürisemi arasında ilişki saptanmıştır. Yaralı ve ark.'nın (130) otuz PKOS'lu hastayı değerlendirdikleri bir çalışmada PKOS olan hastalarda ürik asit düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ürik asit düzeyleri PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulundu. PKOS olan hastalar obez olanlar ve normal kilolu olanlar olarak gruplandırıldığında obez olanlarda ürik asit düzeyleri anlamlı derecede yüksek olarak bulundu. İnsülin direnci olan PKOS'lu hastalarda insülin direnci olmayanlara göre ürik asit düzeyleri açısından fark saptanmadı. Ürik asit düzeyleri ile SOCS 1 1478 polimorfizm genotipleri arasında korelasyon saptanmadı. Bu bulgulara dayanılarak PKOS'lu hastalardaki ürik asit düzeylerinin obezite ile ilişkili olduğu düşünüldü.

PKOS olan hastalarda insülin direnci ve obezitenin de katkısı ile diyabet gelişme riski yüksektir. Özellikle birinci derece akrabalarında diyabet

olan hastalarda bu riskin daha yüksek olduğu bildirilmektedir. Yüz yirmi iki obez PKOS'lu hastanın incelendiği bir çalışmada bozulmuş glukoz toleransı %35, tip 2 diabetes mellitus %10 oranında görülmüştür. Tip 2 diyabetik hastaların, olmayanlara göre birinci derece akrabalarında diyabet anamnezi 2.6 kez daha fazla olarak bulunmuştur (131). Yapılan bir başka çalışmada 1928 PKOS olan hasta glukoz metabolizması açısından incelenmiştir (132). Hastaların 901'inin VKİ'i ≥ 25 kg/m² iken, 1027'sinin < 25 kg/m² olarak ölçülmüştür. Yapılan OGTT'de saptanan glukoz düzeyleri obez olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Tüm PKOS'lu hastalar değerlendirildiğinde hastaların %4.98'inde bozulmuş açlık glukozu ve %23.08'inde bozulmuş glukoz toleransı saptanmıştır. Obez olan grupta bozulmuş glukoz toleransı %24.2 ve tip 2 diyabet %7.44 iken, obez olmayan grupta ise bozulmuş glukoz toleransı %13.05 ve tip 2 diyabet %2.53 olarak bulunmuştur ($p < 0.01$) (132). Legro ve ark.'nın (133) yaptıkları bir çalışmada 244 PKOS olan hasta 80 benzer yaş ve kiloda olan sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapılmış, 0. ve 2.saat glukoz düzeyleri değerlendirilmiştir. Hastaların %31.1'inde bozulmuş glukoz toleransı saptanırken, %7.5'inde diyabet saptanmıştır. Çalışmamızda PKOS olan hastalara 75 gr glukoz ile OGTT yapıldı. Hastaların 0.saat glukoz düzeyi 91.62 ± 8.72 mg/dl, 2.saat glukoz düzeyi 99.13 ± 22.78 mg/dl idi. Hastaların %19'unda bozulmuş açlık glukozu, %9.5'inde bozulmuş glukoz toleransı tespit edilirken hiçbir hastamızda diyabet görülmedi. PKOS'lu hastaları obez olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırarak incelediğimizde her iki grup arasında OGTT 0. ve 2. saat glukoz düzeyleri açısından farklılık saptanmadı. Diğer araştırmalardan farklı olarak çalışmamızda diyabet görülmemesi hastalarımızın VKİ'lerinin diğer çalışmalara kıyasla daha düşük olması ile açıklanabilir (28.37 ± 6.47).

Yapılan birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda HDL-K düşüklüğü, trigliserid ve LDL-K yüksekliği ile karakterize lipid bozuklukları bildirilmiştir. Holte ve ark.'nın (134) yaptıkları bir çalışmada PKOS olan hastalarla benzer yaşta olan kontrol grubundaki hastalar serum lipid düzeyleri açısından karşılaştırılmışlardır. Obez PKOS olan hastalar ile obez kontrol grubundaki

hastalar karşılaştırıldıklarında serum lipid düzeyleri açısından her iki grup arasında fark gözlenmemiştir. Obez PKOS'lu hastaların obez olmayan PKOS'lu hastalara göre serum trigliserid ve LDL-K düzeylerinin yüksek, HDL-K düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır (134). Legro ve ark.'nın (46) yaptıkları bir çalışmada 195 PKOS'lu hasta benzer yaşta olan kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak incelenmiştir. Obez olmayan PKOS'lu hastalarda obez olmayan kontrol grubundaki hastalara göre total kolesterol ve LDL-K düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Obez PKOS'lu hastalarda obez kontrol grubundaki hastalara göre serum total kolesterol, LDL-K, HDL-K ve trigliserid düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma ile PKOS'lu hastalarda serum LDL-K yüksekliğinin obeziteden bağımsız olarak en belirgin lipid bozukluğu olduğu, obez hastalardaki serum HDL-K yüksekliğinin kardiyovasküler olaylardan koruyucu olabileceği sonucuna varılmıştır (46). Çalışmamızda PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre serum LDL-K düzeyi yüksek, serum HDL-K düzeyi düşük olarak saptandı. Serum trigliserid düzeyi istatistiksel olarak anlamlı olmayacak şekilde PKOS olan hastalarda daha yüksek idi. PKOS'lu hastalar obez olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldığında obez olanlarda serum HDL-K düzeyinin düşük ve serum trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde PKOS'lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak LDL-K yüksekliğinin, obez hastalarda ise HDL-K düşüklüğü ve trigliserid yüksekliğinin en belirgin lipid bozukluğu olduğu düşünüldü.

PKOS'lu hastalarda klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm sıklıkla görülmektedir. Hiperandrojeneminin çoğu overyan kaynaklıdır. Biyokimyasal olarak total testosteron, serbest testosteron ve androstenedion artışı hastaların önemli kısmında bulunmaktadır. Hiperandrojenemiye adrenal kaynaklı androjenlerde katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların yaklaşık %20-50'sinde DHEA-S yüksekliği saptanmaktadır (135). PKOS'lu hastaların %80-100'ünde ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi görülmektedir. Çalışmamızda PKOS'lu hastaların kontrol grubuna göre serum androstenedion ve DHEA-S düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak

şekilde yüksek iken, total testosteron, serbest testosteron, 17 hidroksi progesteron düzeyleri her iki grupta benzer olarak bulundu. Tanı koydurucu olmayan ancak tanıyı destekleyici bir bulgu olan polikistik over morfolojisi PKOS'lu hastalarımızın %78.6'sında saptandı.

Sonuç olarak, PKOS'da hiperandrojenizm, insülin direnci ve proinflamatuvar süreç olduğu bilinmektedir. Bu süreçlerin ortaya çıkışı ve birbirleri ile olan ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Proinflamatuvar süreçte ölçüsüz sitokin yanıtını engelleyen önemli proteinlerden biri olan SOCS 1 proteini PKOS'nun etyopatogenezinde önemli rol oynayabilir. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda androjen düzeyleri, glukoz ve lipid profilleri ve SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm ve tipleri (major homozigot CA/CA, minör homozigot DEL/DEL, heterozigot CA/DEL) incelenmiştir. Literatürle uyumlu olacak şekilde androjen, glukoz ve lipid metabolizması bozuklukları gözlenmiştir. PKOS olan hastalarda SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm genotip sıklığı PKOS olmayanlarla benzer olarak bulunmuştur. SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizm genotiplerinin obezite, insülin direnci ve androjen düzeyleri ile ilişkisi saptanmamıştır. Çalışmamız PKOS'da SOCS 1 1478 CA/DEL polimorfizmini araştıran ilk çalışma olması nedeniyle önemlidir. Ancak bu konuda daha kesin bir sonuca varmak için Türkiye'den ve dünyadan daha fazla sayıda vaka içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853-61.
2. Magoffin DA, Weitsman SR. Insulin-like growth factor-I regulation of luteinizing hormone (LH) receptor messenger ribonucleic acid expression and LH-stimulated signal transduction in rat ovarian theca-interstitial cells. *Biol Reprod* 1994; 51: 766-75.
3. Balen AH. Hypersecretion of luteinizing hormone and the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1993; 8 Suppl 2: 123-8.
4. Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE, Filicori M, Crowley WF, Jr. Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66: 165-72.
5. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-9.
6. Jakimiuk AJ, Weitsman SR, Navab A, Magoffin DA. Luteinizing hormone receptor, steroidogenesis acute regulatory protein, and steroidogenic enzyme messenger ribonucleic acids are overexpressed in thecal and granulosa cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1318-23.
7. Srouji SS, Pagan YL, D'Amato F, Dabela A, Jimenez Y, Supko JG, et al. Pharmacokinetic factors contribute to the inverse relationship between luteinizing hormone and body mass index in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1347-52.
8. Ropelato MG, Rudaz MC, Escobar ME, Bengolea SV, Calcagno ML, Veldhuis JD, et al. Acute effects of testosterone infusion on the serum luteinizing hormone profile in eumenorrheic and polycystic ovary syndrome adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3602-10.
9. Eagleson CA, Gingrich MB, Pastor CL, Arora TK, Burt CM, Evans WS, et al. Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4047-52.
10. Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 265-93.
11. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol* 2002; 174: 1-5.
12. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994; 43: 647-54.

13. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-80.
14. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1626-32.
15. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003053.
16. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol* 1984; 64(3 Suppl): 73S-80S.
17. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2001-5.
18. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460-4.
19. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 83-9.
20. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29: 278-85.
21. Franks S, Mason H, White D, Willis D. Etiology of anovulation in polycystic ovary syndrome. *Steroids* 1998; 63: 306-7.
22. Legro RS, Bentley-Lewis R, Driscoll D, Wang SC, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2128-33.
23. Barnes RB. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: lessons from ovarian stimulation studies. *J Endocrinol Invest* 1998; 21: 567-79.
24. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-65.
25. Nelson VL, Qin KN, Rosenfield RL, Wood JR, Penning TM, Legro RS, et al. The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5925-33.
26. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.

27. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496-500.
28. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesterone responses to gonadotrophin-releasing hormone agonist buserelin and adrenocorticotrophin in polycystic ovary syndrome: investigation of adrenal and ovarian cytochrome P450c17alpha dysregulation. *Hum Reprod* 1997; 12: 910-3.
29. Azziz R. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal. *Fertil Steril* 2005; 83: 1343-6.
30. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
31. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-2.
32. 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: 456-88.
33. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 1810-2.
34. Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with buserelin. *Hum Reprod* 1993; 8: 959-64.
35. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
36. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335: 617-23.
37. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4343-50.
38. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK. Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3878-84.
39. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74.
40. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril* 2005; 83: 1454-60.
41. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and

- ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod* 1995; 10: 2705-12.
42. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68: 173-9.
 43. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520-7.
 44. Colilla S, Cox NJ, Ehrmann DA. Heritability of insulin secretion and insulin action in women with polycystic ovary syndrome and their first degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2027-31.
 45. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-25.
 46. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-13.
 47. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105-20.
 48. Wiegratz I, Kuhl H. Long-cycle treatment with oral contraceptives. *Drugs* 2004; 64: 2447-62.
 49. Bates GW, Whitworth NS. Effect of body weight reduction on plasma androgens in obese, infertile women. *Fertil Steril* 1982; 38: 406-9.
 50. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 261-74.
 51. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
 52. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 462-77.
 53. Sahin Y, Unluhizarci K, Yilmazsoy A, Yikilmaz A, Aygen E, Kelestimur F. The effects of metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 904-8.
 54. Romualdi D, Guido M, Ciampelli M, Giuliani M, Leoni F, Perri C, et al. Selective effects of pioglitazone on insulin and androgen abnormalities in normo- and hyperinsulinaemic obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1210-8.
 55. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol* 2005; 20: 200-8.
 56. Apridonidze T, Essah PA, Luorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.

57. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600.
58. Jovanovic VP, Carmina E, Lobo RA. Not all women diagnosed with PCOS share the same cardiovascular risk profiles. *Fertil Steril* 2010; 94: 826-32.
59. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 36-42.
60. Setji TL, Holland ND, Sanders LL, Pereira KC, Diehl AM, Brown AJ. Nonalcoholic steatohepatitis and nonalcoholic Fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1741-7.
61. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Horm Res* 2007; 68: 209-17.
62. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
63. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis Nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological, and biochemical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 590-5.
64. Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2586-93.
65. Ek I, Arner P, Bergqvist A, Carlstrom K, Wahrenberg H. Impaired adipocyte lipolysis in nonobese women with the polycystic ovary syndrome: a possible link to insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1147-53.
66. Kirschner MA, Samojlik E, Drejka M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 473-9.
67. Corton M, Botella-Carretero JI, Benguria A, Villuendas G, Zaballos A, San Millan JL, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 328-37.
68. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1148-59.
69. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-5.
70. Benson S, Janssen OE, Hahn S, Tan S, Dietz T, Mann K, et al. Obesity, depression, and chronic low-grade inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Brain Behav Immun* 2008; 22: 177-84.

71. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruukonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4649-54.
72. Gonzalez F, Thusu K, Abdel-Rahman E, Prabhala A, Tomani M, Dandona P. Elevated serum levels of tumor necrosis factor alpha in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48: 437-41.
73. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Villuendas G, Sancho J, San Millan JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 806-11.
74. Ley K, Huo Y. VCAM-1 is critical in atherosclerosis. *J Clin Invest* 2001; 107: 1209-10.
75. 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.
76. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006; 36: 691-7.
77. Calo V, Migliavacca M, Bazan V, Macaluso M, Buscemi M, Gebbia N, et al. STAT proteins: from normal control of cellular events to tumorigenesis. *J Cell Physiol* 2003; 197: 157-68.
78. Greenhalgh CJ, Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling and regulation of growth hormone action. *Growth Horm IGF Res* 2004; 14: 200-6.
79. Oral HB. Sitokin Sinyal Süpresörleri ve Hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 43: 26-32.
80. Yoshimura A, Nishinakamura H, Matsumura Y, Hanada T. Negative regulation of cytokine signaling and immune responses by SOCS proteins. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 100-10.
81. Yoshimura A, Ohkubo T, Kiguchi T, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, et al. A novel cytokine-inducible gene CIS encodes an SH2-containing protein that binds to tyrosine-phosphorylated interleukin 3 and erythropoietin receptors. *EMBO J* 1995; 14: 2816-26.
82. Kawazoe Y, Naka T, Fujimoto M, Kohzaki H, Morita Y, Narazaki M, et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *J Exp Med* 2001; 193: 263-9.
83. Naka T, Matsumoto T, Narazaki M, Fujimoto M, Morita Y, Ohsawa Y, et al. Accelerated apoptosis of lymphocytes by augmented induction of Bax in SSI-1 (STAT-induced STAT inhibitor-1) deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 15577-82.

84. Starr R, Metcalf D, Elefanty AG, Brysha M, Willson TA, Nicola NA, et al. Liver degeneration and lymphoid deficiencies in mice lacking suppressor of cytokine signaling-1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14395-9.
85. Alexander WS, Starr R, Fenner JE, Scott CL, Handman E, Sprigg NS, et al. SOCS1 is a critical inhibitor of interferon gamma signaling and prevents the potentially fatal neonatal actions of this cytokine. *Cell* 1999; 98: 597-608.
86. Fenner JE, Starr R, Cornish AL, Zhang JG, Metcalf D, Schreiber RD, et al. Suppressor of cytokine signaling 1 regulates the immune response to infection by a unique inhibition of type I interferon activity. *Nat Immunol* 2006; 7: 33-9.
87. Tan JC, Rabkin R. Suppressors of cytokine signaling in health and disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 567-75.
88. Greenhalgh CJ, Metcalf D, Thaus AL, Corbin JE, Uren R, Morgan PO, et al. Biological evidence that SOCS-2 can act either as an enhancer or suppressor of growth hormone signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 40181-4.
89. Greenhalgh CJ, Bertolino P, Asa SL, Metcalf D, Corbin JE, Adams TE, et al. Growth enhancement in suppressor of cytokine signaling 2 (SOCS-2)-deficient mice is dependent on signal transducer and activator of transcription 5b (STAT5b). *Mol Endocrinol* 2002; 16: 1394-406.
90. Ridderstrale M, Groop L. Differential phosphorylation of Janus kinase 2, Stat5A and Stat5B in response to growth hormone in primary rat adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 183: 49-54.
91. Sasaki A, Yasukawa H, Suzuki A, Kamizono S, Syoda T, Kinjyo I, et al. Cytokine-inducible SH2 protein-3 (CIS3/SOCS3) inhibits Janus tyrosine kinase by binding through the N-terminal kinase inhibitory region as well as SH2 domain. *Genes Cells* 1999; 4: 339-51.
92. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nat Rev Immunol* 2007; 7: 454-65.
93. Croker BA, Krebs DL, Zhang JG, Wormald S, Willson TA, Stanley EG, et al. SOCS3 negatively regulates IL-6 signaling in vivo. *Nat Immunol* 2003; 4: 540-5.
94. Fujimoto M, Naka T. Regulation of cytokine signaling by SOCS family molecules. *Trends Immunol* 2003; 24: 659-66.
95. Yoshikawa H, Matsubara K, Qian GS, Jackson P, Groopman JD, Manning JE, et al. SOCS-1, a negative regulator of the JAK/STAT pathway, is silenced by methylation in human hepatocellular carcinoma and shows growth-suppression activity. *Nat Genet* 2001; 28: 29-35.
96. Sakamoto H, Kinjyo I, Yoshimura A. The janus kinase inhibitor, Jab/SOCS-1, is an interferon-gamma inducible gene and determines the sensitivity to interferons. *Leuk Lymphoma* 2000; 38: 49-58.
97. Yasukawa H, Yajima T, Duplain H, Iwatate M, Kido M, Hoshijima M, et al. The suppressor of cytokine signaling-1 (SOCS1) is a novel

- therapeutic target for enterovirus-induced cardiac injury. *J Clin Invest* 2003; 111: 469-78.
98. Bullen DV, Hansen DS, Siomos MA, Schofield L, Alexander WS, Handman E. The lack of suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS1) protects mice from the development of cerebral malaria caused by *Plasmodium berghei* ANKA. *Parasite Immunol* 2003; 25: 113-8.
 99. Yamana J, Yamamura M, Okamoto A, Aita T, Iwahashi M, Sunahori K, et al. Resistance to IL-10 inhibition of interferon gamma production and expression of suppressor of cytokine signaling 1 in CD4+ T cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2004; 6: R567-77.
 100. Yoshida T, Ogata H, Kamio M, Joo A, Shiraishi H, Tokunaga Y, et al. SOCS1 is a suppressor of liver fibrosis and hepatitis-induced carcinogenesis. *J Exp Med* 2004; 199: 1701-7.
 101. Flowers LO, Subramaniam PS, Johnson HM. A SOCS-1 peptide mimetic inhibits both constitutive and IL-6 induced activation of STAT3 in prostate cancer cells. *Oncogene* 2005; 24: 2114-20.
 102. Yang R, Yang X, Zhang Z, Zhang Y, Wang S, Cai Z, et al. Single-walled carbon nanotubes-mediated in vivo and in vitro delivery of siRNA into antigen-presenting cells. *Gene Ther* 2006; 13: 1714-23.
 103. Ueki K, Kadowaki T, Kahn CR. Role of suppressors of cytokine signaling SOCS-1 and SOCS-3 in hepatic steatosis and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2005; 41: 185-92.
 104. Jamieson E, Chong MM, Steinberg GR, Jovanovska V, Fam BC, Bullen DV, et al. Socs1 deficiency enhances hepatic insulin signaling. *J Biol Chem* 2005; 280: 31516-21.
 105. Brady MJ. IRS2 takes center stage in the development of type 2 diabetes. *J Clin Invest* 2004; 114: 886-8.
 106. Gylvin T, Ek J, Nolsoe R, Albrechtsen A, Andersen G, Bergholdt R, et al. Functional SOCS1 polymorphisms are associated with variation in obesity in whites. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 196-203.
 107. Santangelo C, Scipioni A, Marselli L, Marchetti P, Dotta F. Suppressor of cytokine signaling gene expression in human pancreatic islets: modulation by cytokines. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 485-9.
 108. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, Ellis R, White MF, Spiegelman BM. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science* 1996; 271: 665-8.
 109. Baillargeon JP, Carpentier A. Role of insulin in the hyperandrogenemia of lean women with polycystic ovary syndrome and normal insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2007; 88: 886-93.
 110. Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1243-6.
 111. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for

- hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89: 1039-48.
112. Azziz R, Ehrmann DA, Legro RS, Fereshetian AG, O'Keefe M, Ghazzi MN. Troglitazone decreases adrenal androgen levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 932-7.
 113. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1177-82.
 114. Bringer J, Lefebvre P, Boulet F, Grigorescu F, Renard E, Hedon B, et al. Body composition and regional fat distribution in polycystic ovarian syndrome. Relationship to hormonal and metabolic profiles. *Ann N Y Acad Sci* 1993; 687: 115-23.
 115. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18: 1790-6.
 116. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Rumley A, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3287-90.
 117. Sathyapalan T, Atkin SL. Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 758656.
 118. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 389-94.
 119. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356 e1-6.
 120. Roby KF, Terranova PF. Effects of tumor necrosis factor-alpha in vitro on steroidogenesis of healthy and atretic follicles of the rat: theca as a target. *Endocrinology* 1990; 126: 2711-8.
 121. Path G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2343-9.
 122. Krebs DL, Uren RT, Metcalf D, Rakar S, Zhang JG, Starr R, et al. SOCS-6 binds to insulin receptor substrate 4, and mice lacking the SOCS-6 gene exhibit mild growth retardation. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 4567-78.
 123. Ueki K, Kondo T, Tseng YH, Kahn CR. Central role of suppressors of cytokine signaling proteins in hepatic steatosis, insulin resistance, and the metabolic syndrome in the mouse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10422-7.
 124. Harada M, Nakashima K, Hirota T, Shimizu M, Doi S, Fujita K, et al. Functional polymorphism in the suppressor of cytokine signaling 1 gene associated with adult asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2007; 36: 491-6.

125. Hayden MR, Tyagi SC. Uric acid: A new look at an old risk marker for cardiovascular disease, metabolic syndrome, and type 2 diabetes mellitus: The urate redox shuttle. *Nutr Metab (Lond)* 2004; 1: 10.
126. Farquharson CA, Butler R, Hill A, Belch JJ, Struthers AD. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002; 106: 221-6.
127. Weimert NA, Tanke WF, Sims JJ. Allopurinol as a cardioprotectant during coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1708-11.
128. Anttila L, Rouru J, Penttila T, Irfjala K. Normal serum uric acid concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996; 11: 2405-7.
129. Quinonez Zarza C, Silva Ruiz R, Torres Juarez JM. [Obesity, arterial hypertension, metabolic disorders, and polycystic ovary syndrome]. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68: 317-22.
130. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 511-6.
131. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-6.
132. Shi YH, Zhao DN, Zhao JL, You L, Liu H, Sun M, et al. Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010; 45: 575-7.
133. 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: 165-9.
134. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 463-71.
135. Yildiz BO, Azziz R. The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8: 331-42.

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması sırasında desteğiyle çalışmalarına yön veren, asistanlığımın başından itibaren maddi ve manevi desteğini hep hissettiğim, aynı zamanda tez danışmanım olan Sayın Prof. Dr. Canan Ersoy'a sabrı, eksik etmediği ilgisi ve bana öğrettiği her şey için teşekkür ederim. Uzmanlık eğitimim süresince yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen, bilim ve insanlık adına kendisinden çok şey öğrendiğim İç Hastalıkları Anabilim Dalı ve Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Şazi İmamoğlu'na teşekkürlerimi bir borç bilirim. Sayın Prof. Dr. Ercan Tuncel ve Sayın Prof. Dr. Erdinç Ertürk'e gösterdikleri iyi niyet, ilgi ve öğrettikleri herşey için teşekkür ederim. Sayın Prof. Dr. Barbaros Oral'a yardımları ve tezime olan katkılarından dolayı teşekkür ederim. Çalışma arkadaşlarım Uzm. Dr. Oğuz Kaan Ünal ve Uzm. Dr. Soner Cander'e dostlukları, yardımları ve sabırları için teşekkür ederim. İhtisasım süresince emeklerini hiç esirgemeyen, güler yüzleri ile hep yanımda olan Endokrinoloji Bilim Dalında çalışan hemşirelerimiz başta Suzan Adalı, Necla İsa ve Gülsev Dirik olmak üzere tüm hemşire, personel ve sekreteryaya teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, desteklerini esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve tanıştığımız günden beri hayatıma anlam katan, destek olan sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Özen ÖZ GÜL

Doğum Tarihi: 16 Nisan 1978

Medeni Durum: Evli

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm	Üniversite	Yıl
Lisans	Tıp Fakültesi	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	1995-2001
Tıpta Uzmanlık	İç Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	2002-2007
Yan Dal Uzmanlık	Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı	2008-

Yabancı Dil: İngilizce