



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARIN
MİTOKONDRIYAL PEPTİT DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İrem SÖNMEZOĞLU KÜTÜK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANILI HASTALARIN
MİTOKONDRIYAL PEPTİT DÜZEYLERİNİN SAĞLIKLI
BİREYLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. İrem SÖNMEZOĞLU KÜTÜK

**UZMANLIK TEZİ
Olarak hazırlanmıştır**

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları uzmanlık öğrenimim ve tez çalışmamın her aşamasında destek olan, ilgisini ve engin bilgisini esirgemeyen, yaşadığım tüm zorlukları değerli katkıları ile aşmamı sağlayan, tez öğrencisi olmaktan onur duyduğum, akademik yaklaşımı ve kişiliğini her zaman örnek aldığım tez danışmanım Sayın Hocam Prof. Dr. Okan Bülent Yıldız'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Tezime olan katkıları ve tez sürecinde bana olan yardım ve destekleri için Prof. Dr. Haydar Demirel ve Doç. Dr. Şenay Akın hocalarıma ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık öğrenimim sürecinde engin bilgi ve deneyimlerini paylaşarak, yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarıma minnet ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışması sırasında emeği geçen İç Hastalıkları poliklinik binası kan alma ünitesinin değerli hemşirelerine, Endokrinoloji Bölümü ve Kadın Doğum Hastalıkları Bölümü asistan ve çalışanlarına, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu zorlu süreçte her zaman desteğini arkamda hissettiğim, hayatımı anlamlı kılan, her zorluğu beraber aşmamı sağlayan sevgili eşim Deniz Kütük'e ve hayatım boyunca bana olan güvenlerini her zaman hissettiğim, bugünlere gelmemi sağlayan canım aileme içtenlikle teşekkür ederim.

Bir Türk hekimi olarak, eğitim-öğretim alabilme hakkını Türk kadınlara tanıyan ve çağdaş bir Türk hekimi olabilmemi mümkün kılan Cumhuriyet'imizin kurucusu büyük önder Mustafa Kemal Atatürk'e minnet ve saygılarımı sunarım.

Dr. İrem SÖNMEZOĞLU KÜTÜK

Ankara, 2023

ÖZET

Sönmezoglu Kütük İ, Polikistik Over Sendromu (PKOS) Tanılı Hastaların Mitokondriyal Peptit Düzeylerinin Sağlıklı Bireylerle Karşılaştırılması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, 2023. Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik ve metabolik hastalık olup; androjen fazlalığı, ovulatuvar disfonksiyon, ve polikistik over morfolojisi ile seyredir. PKOS'un patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılmamış olmakla birlikte mitokondriyal disfonksiyon ve yol açtığı kronik inflamasyonun diğer metabolik hastalıklarda olduğu gibi PKOS'un da patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Humanin, mitokondriyal genomdan 16S ribozomal RNA geni MT-RNR2 tarafından kodlanan, 24 amino asit uzunluğunda mitokondri türevi bir peptittir. Humanin, mitokondriden oksidatif strese yanıt olarak salgılanır ve hücreyi apoptozdan ve inflamasyondan korumada rol alır. Humaninin mitokondriyal disfonksiyonun göstergesi olarak birçok metabolik hastalıkta azaldığı gösterilmiştir. Bu çalışma ile PKOS ve sağlıklı kontrol hastalarının serum humanin düzeylerinin karşılaştırılarak, humaninin PKOS patofizyolojisinde rolünün araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya yaş ve VKİ eşleştirilmiş 40 PKOS ve 40 sağlıklı kontrol alınmış, katılımcılar fizik muayene, hormonal, biyokimyasal, antropometrik ölçümler, vücut kompozisyonu ile değerlendirilmiş, katılımcıların serumlarından humanin ölçümü yapılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre PKOS grubunun bel çevresi, bel/kalça oranları, total testosteron, FAI, LDL, trigliserid ve OGTT esnasında 120. dakika insülin değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PKOS grubunun humanin düzeyi ise sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Korelasyon analizlerinde humanin yaş ile pozitif anlamlı ($r=0.455$, $p<0.001$); total testosteron, insülin 120. dakika, total kolesterol, LDL, non-HDL kolesterol, trigliserid ile negatif anlamlı korelasyon göstermiştir [sırasıyla ($r=-0.275$, $p=0.013$), ($r=-0.266$, $p=0.017$), ($r=-0.306$, $p=0.006$), ($r=-0.292$, $p=0.009$), ($r=-0.241$, $p=0.032$), ($r=-0.261$, $p=0.020$)]. Sonuç olarak, mitokondriyal disfonksiyon göstergesi olan serum humanin düzeyleri PKOS hastalarında yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre daha düşüktür. Humanin düzeyleri androjen fazlalığı, insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkili görünmektedir. PKOS fizyopatolojisinde humanin ve diğer mitokondriyal peptitlerin potansiyel rollerinin iyi anlaşılması ileride mitokondriyal disfonksiyona yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, humanin, mitokondriyal peptit, kronik inflamasyon, oksidatif stres, androjen fazlalığı, insülin direnci, dislipidemi

ABSTRACT

Sonmezoglu Kutuk I, Comparison of Mitochondrial Peptide Levels in Patients with Polycystic Ovary Syndrome and Healthy Women. Hacettepe University Faculty of Medicine, Internal Medicine Thesis. Ankara, 2023. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine and metabolic disorder in women of reproductive age characterized by androgen excess, ovulatory dysfunction, and polycystic ovarian morphology. Although pathophysiology of PCOS has not yet been fully elucidated, it has been suggested that mitochondrial dysfunction and associated chronic inflammation might play a role in the pathogenesis of the syndrome similar to other metabolic diseases. Humanin is a 24 amino acid long mitochondria-derived peptide encoded by the 16S ribosomal RNA gene MT-RNR2 from the mitochondrial genome. Humanin is secreted from mitochondria in response to oxidative stress and protects the cell from apoptosis and inflammation. Humanin has been shown to be reduced in metabolic diseases as an indicator of mitochondrial dysfunction. This study aimed to investigate the role of humanin in the pathophysiology of PCOS by comparing the serum humanin levels of PCOS patients and healthy control women. Forty PCOS patients and 40 age- and BMI-matched healthy controls were included. Participants were evaluated by physical examination, hormonal, biochemical, anthropometric measurements, body composition analyses, and serum humanin measurements. The results of the study showed significantly increased waist circumference, waist/hip ratio, total testosterone, FAI, LDL, triglycerides, 120min insulin during 75gr OGTT in the PCOS group compared to controls. The humanin levels were significantly lower in the PCOS group than the control group ($p < 0.001$). Humanin was positively correlated with age ($r = 0.455$, $p < 0.001$); and showed negative correlations with total testosterone, 120min insulin during OGTT, total cholesterol, LDL, non-HDL cholesterol and triglycerides [($r = -0.275$, $p = 0.013$), ($r = -0.266$, $p = 0.017$), ($r = -0.306$, $p = 0.006$), ($r = -0.292$, $p = 0.009$), ($r = -0.241$, $p = 0.032$), ($r = -0.261$, $p = 0.020$)]. In conclusion, humanin levels are decreased in PCOS suggesting mitochondrial dysfunction. Humanin levels show association with androgen excess, insulin resistance and dyslipidemia. A better understanding of the potential roles of humanin and other mitochondrial peptides in the pathophysiology of PCOS may enable the development of new treatment options for mitochondrial dysfunction in the future.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, humanin, mitochondrial peptide, chronic inflammation, oxidative stress, androgen excess, insulin resistance, dyslipidemia

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
TABLolar	viii
ŞEKİLLER	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	4
2.2. Patogenez.....	9
2.2.1. Eksternal Faktörler	9
2.2.1.1. Epigenetik Mekanizma	9
2.2.1.2. Fiziksel ve Emosyonel Stres.....	10
2.2.1.3. Beslenme	10
2.2.2. İnternal Faktörler	10
2.2.2.1. İnsülin Direnci	10
2.2.2.2. Hiperandrojenizm	12
2.2.2.3. Obezite.....	12
2.2.2.4. İnflamasyon ve Oksidatif Stres.....	13
2.3. Klinik Özellikler	14
2.3.1. Temel Özellikler ve Tanı.....	14
2.3.1.1. Hiperandrojenizm	14
2.3.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon.....	15
2.3.1.3. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)	15
2.3.2. PKOS ile İlişkili Özellikler ve Morbiditeler.....	16
2.3.2.1. Dermatolojik Bulgular	16
2.3.2.2. Psikolojik Bulgular	16
2.3.2.3. Metabolik Bulgular	16
2.4. PKOS Tedavisi	17

2.5. PKOS ve Mitokondriyal Peptitler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. Araştırmanın Yeri, Tarihi ve Evreni.....	25
3.2. Araştırmanın Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri.....	25
3.3. Araştırmanın Etik Kurul Onayı	26
3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları.....	26
3.5. Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme	28
3.6. Humanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi	28
3.7. Araştırmanın tipi.....	29
3.8. Verilerin Toplanması, Analizi ve İstatistik.....	29
4. BULGULAR.....	30
4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri.....	30
4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik ve Vücut Kompozisyonu Ölçümlerinin Karşılaştırılması.....	31
4.3. Çalışma Gruplarının Metabolik ve Hormonal Değerlendirilmesi	32
4.4. Çalışma Gruplarında Bakılan Parametrelerin Humanin Düzeyleri ile Korelasyonu.....	34
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	43
7. KAYNAKLAR	44

KISALTMALAR

AE-PCOS	: Androjen Fazlalığı ve PKOS Derneği
AMH	: Anti-Müllerian hormon
ARE	: Antioksidan yanıt elemanı
CRP	: C-reaktif protein
CTNFR	: Siliyer nörotrofik faktör reseptörü
ELISA	: Enzim bağlı immunsorbent deney
ESHRE	: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği
ASRM	: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği
EPHX1	: Epoksit hidrolaz 1
FAI	: Serbest androjen indeksi
FPRL1	: Formil-peptit reseptör benzeri-1
FSH	: Follikül uyarıcı hormon
gp130	: Transmembran glikoprotein
GLUT-4	: Glukoz transporter tip 4
HA	: Hiperandrojenizm
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HNG	: Humanin analogu
HOMA-IR	: Homeostaz modeli değerlendirme indeksi-insülin direnci
IGF-1	: İnsulin benzeri büyüme faktörü
IL	: Interlökin
IGFBP-3	: İnsulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3
IR	: İnsülin direnci
IRS1	: İnsülin reseptörü substrat 1
IVF	: İn vitro fertilizasyon
Keap1	: Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1
KVD	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lütenizan hormon
LHCGR	: LH/koriogonadotropin reseptörü

MDP	: Mitokondriyal türevli peptit
mFG	: Modifiye Ferriman Galwey
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri
Nrf2	: Nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2
OA	: Oligo-anovulasyon
OD	: Ovulasyon disfonksiyonu
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OS	: Oksidatif stres
Ox-LDL	: Okside LDL
PI3K	: Fosfoinositid-3-kinaz
PKOM	: Polikistik over morfolojisi
PKOS	: Polikistik over sendromu
RNS	: Reaktif nitrojen türleri
ROS	: Reaktif oksijen türleri
SFA	: Doymuş yağ asidi
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
sORF	: Kısa açık okuma çerçeveleri
T2DM	: Tip 2 diyabet
TNF-alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
UFAA	: Uluslararası fiziksel aktivite anketi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WSX-1	: Sitokin reseptörü

TABLolar

Tablo 2.1. PKOS'un konsensuslara göre tanı kriterleri	6
Tablo 2.2. Polikistik over sendromu fenotiplerinin sınıflandırılması	7
Tablo 4.1. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri	31
Tablo 4.2. PKOS ve kontrol gruplarında antropometri ve vücut kompozisyonu ölçümlerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.3. PKOS ve kontrol gruplarının metabolik, hormonal parametrelerinin ve humanin değerlerinin karşılaştırılması	33
Tablo 4.4. Klinik, antropometrik, hormonal ve metabolik parametrelerin humanin ile korelasyon analizi	35

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması	15
Şekil 2.2.	MDP ekspresyonunu modüle eden metabolik stres faktörlerinin özeti ve MDP tedavisinin in vivo metabolik etkileri.....	20
Şekil 2.3.	Humaninin hücrede etki mekanizması	23
Şekil 4.1.	PKOS ve kontrol gruplarında humanin düzeyleri	34
Şekil 4.2.	Humanin ve testosteron serpilme diyagramı	36
Şekil 4.3.	Humanin ve total testosteron serpilme diyagramı	36

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda görülen en yaygın endokrinolojik ve metabolik bozukluktur (1). Genetik ve epigenetik duyarlılık, hipotalamik ve ovulatuvar disfonksiyon, aşırı androjen maruziyeti, insülin direnci (IR) ve adipozite ile ilgili mekanizmaları içeren kompleks bir etiyolojiye sahip olan PKOS kullanılan tanı kriterlerine bağlı olarak her 5-10 kadından birini etkilemektedir (2). Bu hastalığın yaşam boyu hastaların üreme, metabolik ve psikolojik durumları üzerine etkileri mevcuttur (3). Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı, oligo ve/veya anovulasyon, klinik (hirsutizm) ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm, PKOM tanı kriterlerinden en az ikisinin birlikteliği ve benzer kliniğe neden olabilecek diğer hastalıkların ekarte edilmesi ile konulur (4, 5).

PKOS, anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir (6). Depresyon ve anksiyete başta olmak üzere çeşitli psikolojik bozukluklar PKOS'lu kadınlarda artmış sıklıkta bulunur (7). PKOS aynı zamanda metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, tip 2 diyabet (T2DM) ve endometriyal kanser gelişimi için de artmış risk teşkil etmektedir (8). Ek olarak, pıhtılaşma bozukluğu, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve ateroskleroz, PKOS hastalarında artmış sıklıkta görülmektedir (9, 10).

PKOS'ta tanı ve tedavinin iyileştirilmesi, hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi ve bütüncül bakım modellerinin geliştirilmesi PKOS için henüz tam karşılanmamış ihtiyaçlar arasında yer alırken, PKOS'un etiyolojisi ve fizyopatolojisi de henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'un patogenezinin ve etiyolojisinde yer alan nedenlerin daha iyi anlaşılması, gelecekte sendroma yönelik yeni ve etkin tedavilerin geliştirilmesine imkan sağlayabilir.

Mitokondri, enerji üretiminde merkezi bir rol alıp, oksidatif stres (OS) hasarına yol açan hücrel reaktif oksijen türleri (ROS)'un ana kaynağıdır. Bu nedenle, mitokondriyal anormallikler sıklıkla organizmanın tümünü etkiler ve farklı metabolik bozukluklara neden olur (11). Günümüzde mitokondri kaynaklı OS ve kronik inflamasyon, PKOS etiyolojisinde önemli bir nedensel faktör olarak kabul

edilmektedir ve hiperglisemi, anovulasyon, hiperandrojenemi ve IR ile ilişkilidir (12, 13). Mitokondriyal disfonksiyon kavramının PKOS'un patogenezinde rol aldığı düşüncesinden yola çıkarsak, hastalığın yönetiminde mitokondriyal disfonksiyonun, inflamasyonun azaltılması ve OS'nin regülasyonu önemli noktalar haline gelmektedir.

Mitokondriyal disfonksiyon çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Bunlar arasında, mitokondriyal DNA'daki değişiklikler, mitokondriyal protein seviyelerindeki değişiklikler, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin aktivitesindeki kusurlar, mitokondriyal boyut ve şekildeki değişiklikler, azalmış mitokondriyal DNA kopya sayısı veya mitokondri tarafından bozulmuş ROS üretimi yer alır (14).

Mitokondriyal türevli peptitler (MDP'ler), mitokondriyal DNA'daki kısa açık okuma çerçeveleri (sORF) tarafından kodlanan ve protein kodlayan genlerin geleneksel ayırt edici özelliklerine sahip olması gerekmeyen küçük biyoaktif peptitlerdir (15). Bugüne kadar, hepsinin çeşitli sito- veya metaboloprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilen sekiz MDP tanımlanmıştır (15). 12S ribozomal RNA (MT-RNR1) geni, MOTS-c (mitochondrial ORF of the 12S rRNA type-c) dizisini barındırırken, diğer yedi MDP [humanin ve küçük humanin benzeri peptitler (SHLP) 1-6], 16S ribozomal RNA geni tarafından kodlanır (15). MDP'ler metabolik olarak aktif peptitlerdir ve metabolik strese yanıt olarak salgılanırlar.

Humanin, 2001 yılında nöronal hücrelerin işlevini Alzheimer hastalığının neden olduğu zayıflamadan koruyabilecek genler aranırken keşfedilmiştir (16). Mitokondriyal genomda 16S ribozomal RNA geni MT-RNR2 tarafından kodlanan, 24 amino asit uzunluğunda mitokondri türevi bir peptittir. Birçok çalışma humaninin, beyin, retina pigment epiteli, kan damarları, pankreas beta hücreleri, tümörler, testisler, yumurtalıklar, iskelet kası gibi doku ve organlarda eksprese edildiğini ve salgılandığını göstermiştir (17). Humaninin nöroproteksiyon, anti-inflamasyon, anti-apoptoz ve anti-fibrogenez gibi etkileri vardır, hücre içinde OS'ye karşılık salgılanır ve mitokondriyal fonksiyonları düzenleyen sitoprotektif bir peptittir (17). Humanin hücreden salgılanır, plazmaya çıkabilir ve hücre zarına bağlanarak etki gösterebilir (18). Stres ve apoptozise karşı koruyucu etkisini JAK/STAT yolu ve BCL-2 protein ailesinin etkileşimi gibi çeşitli sinyal mekanizmalarını düzenleyerek gösterir (18).

Humaninin birçok metabolik hastalığın tedavisinde yeri olabileceği klinik ve rodent çalışmalarında gösterilmiştir (15). Yakın zamanda Wang ve arkadaşları tarafından yayınlanan bir çalışmada, humaninin PKOS fizyopatolojisindeki potansiyel rolü ve bir humanin analogu olan HNG'nin IR'yi azaltmak yoluyla gelecekte PKOS için bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmıştır (19).

Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda sağlıklı kadınlara göre dolaşımdaki humanin düzeylerinin farklılık gösterip göstermediğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Literatürde geniş bir grupta PKOS'lu kadınlar ve sağlıklı kontrollerdeki serum humanin konsantrasyonlarını karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Patogenezinde kronik inflamasyon ve OS'nin de yer aldığı PKOS'da serum humaninin sağlıklı kadınlarla karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi gerek sendromun etiyolojisinin daha iyi anlaşılmasına gerekse yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım ve Tarihçe

PKOS, hiperandrojenizm (biyokimyasal ve/veya klinik (hirsutizm) hiperandrojenizm, ovulasyon disfonksiyonu (OD) ve polikistik over morfolojisi (PKOM: overlerde sayıca fazla preantral follikül) ile karakterize üreme çağı kadınlar arasında yaygın bir hastalıktır ve her 5-10 kadından birini etkilemektedir. PKOS tanısı için 2018 Uluslararası Kanıta Dayalı PKOS Değerlendirmesi ve Yönetimi Kılavuzu, yetişkinlerde (hiperandrojenizm, OD ve multifoliküler yumurtalık morfolojisi) üç özellikten ikisinin, ergenlerde ise hiperandrojenizm ve OD beraberliğinin gerekli olduğunu onaylamıştır (20). Tarihsel olarak, 1990 yılındaki Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) konsensüs kriterlerini (21), Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği/Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ESHRE/ASRM) Rotterdam konsensus kriterleri (4, 5) ve ardından Androgen Fazlalığı ve PKOS Derneği kriterleri (22) izlemiştir. PKOS'un prevalansı; Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa, Asya ve Avustralya'daki üreme çağındaki kadınlarda, orijinal 1990 NIH teşhis kriterlerine göre %5 ila %9.5 arasında değişmektedir (23). NIH tarafından onaylanan ve uluslararası alanda kabul gören 2003 Rotterdam kriterleri (4, 5) kullanıldığında, PKOS prevalansı %5.5 ile %19.9 arasında değişmektedir (2).

Stein ve Leventhal, polikistik over sendromunun (PKOS) ilk araştırmacıları kabul edilmelerine rağmen, İtalyan tıp bilimcisi, doktor ve doğa bilimci Vallisneri 1721'de; evli, infertil, güvercin yumurtası büyüklüğünde parlak ve beyaz yumurtalıkları olan bir kadın tanımlamıştır (24). 1844'te başka bir raporda, Chereau ve Rokitansky, hidrops folliküllü dejeneratif karakterli yumurtalıklarda fibröz ve sklerotik lezyonlar tanımlamışlardır (25, 26). Bulius ve Kretschmar hipertekozu ilk kez tanımlayanlardır (27). 1879'da Lawson Tait, yumurtalıkların semptomatik kistik dejenerasyonunun tedavisi için bilateral ooferektomi ihtiyacını ortaya koymuştur (28). 1902'de von Kahlden, kistik yumurtalıkların patolojisi ve klinik sonuçları üzerine bir inceleme yayınlamıştır (29). 1935'te Stein ve Leventhal, adet bozukluğu, hirsutizm ve çok sayıda küçük follikül varlığı ile büyümüş yumurtalıklar gibi ortak özelliklere sahip 7 kadından oluşan bir grup sunmuştur (30). Stein ve Leventhal orijinal raporlarında

bilateral kistik overlerin hormonal stimülasyondaki anormalliklerden kaynaklandığını düşünmüşlerdir (30). Plate kadınlarda androjenin kaynağının sadece adrenaller değil, yumurtalıklar da olabileceğini söylemiştir (31). 1958'de 3 araştırmacı, iki taraflı kistik overleri olan kadınların idrarında lüteinizan hormon (LH) ve 17-ketosteroid düzeylerinin arttığını ilk kez tanımlamışlardır (32, 33). Artmış LH ve testosteron düzeylerinin PKOS tanısında kilit öneme sahip olduğu kabul edilmiştir (34). Daha sonra, gonadotropinlerin anormal salınımı, LH/FSH oranı ve androjenler doğrulandığı gibi (35), son olarak, PKOS tanısı için gonadotropinlerin anormal konsantrasyonları koşulu reddedilmiştir (36). 1961'de plazmada testosteron düzeyi ölçümü için bir yöntem uygulanmış, kısa bir süre sonra PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki androjen düzeyinin arttığı gösterilmiştir (37).

Swanson, PKOS'lu kadınlarda overlerin yapısını ultrasonografi kullanarak ilk tanımlayan kişidir (38). O dönemde üreme sisteminin ultrasonla incelenmesi, klinik uygulamada büyük bir ilerleme olarak görülmüştür. Bu araştırma yönteminin non-invaziv karakteri, tekrarlanabilirliği, kullanımdaki basitliği ve over stroması ve over folliküllerinin değerlendirilmesindeki kesinliği gibi faydaları klinik topluluklarca takdir edilmiştir. Tıpta ultrasonun kullanımı, esas olarak küçük antral folliküllerin morfolojisi ve sayısına göre tanımlanan polikistik overlerin ultrasonla tanımlanmasına ve ultrason kriterlerinin doğmasına yol açmıştır (22).

Yaklaşık son otuz yılda üç set tanı kriteri önerilmiştir (Tablo 2.1). PKOS'u sınıflandırmaya yönelik ilk resmi girişim, Nisan 1990'da ABD NIH konferansında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü'nde gerçekleştirilmiştir (21). Bu konferansta, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve kronik oligo-anovulasyon, ilgili bozuklukların dışlanmasıyla, temel tanısız PKOS özellikleri olarak kabul edilmiştir. İkinci tanım, Mayıs 2003'te Hollanda'nın Rotterdam kentinde bir araya gelen 27 PKOS uzmanının ortak görüşüne dayanmaktadır (4, 5). Konferans (ESHRE) ve ASRM tarafından desteklenmiştir. Bu toplantının bir sonucu olarak, PKOS için ultrason özellikleri, NIH 1990 tanımına eklenerek daha NIH kriterleri daha kompleks hale getirilmiştir. ESHRE/ASRM 2003 PKOS kriterleri, aşağıdaki üç bulgudan ikisinin varlığını gerektiriyordur (4, 5):

- 1) Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm belirtileri
- 2) Kronik ovulasyon disfonksiyonu
- 3) PKOM (ikincil nedenler dışlandıktan sonra)

Bu tanım, PKOS tanısını, hiperandrojenizm ile kombinasyon halinde PKOM veya OD ile kombinasyon halinde PKOM olan kadınları içerecek şekilde genişletmiştir. OD, oligo-anovulasyondan biraz daha geniş bir terimdir ve sadece oligo-anovulasyonun ötesinde, diğer OD biçimlerini içerir (örneğin polimenore) (Tablo 2.1). Daha da önemlisi, Rotterdam kriterlerinin getirilmesi, PKOS tanısı konan hasta sayısında önemli bir artışa yol açmasının yanı sıra, NIH tanımına kıyasla PKOS fenotiplerinin heterojenliğini genişletmiştir (39).

Tablo 2.1. PKOS'un konsensüsüne göre tanı kriterleri

Parametre	NIH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AE-PCOS 2006	NIH 2012 (ESHRE/ASRM 2003 devamı)
Kriterler	HA OA	HA OD PKOM	HA OD (OD ve/veya PKOM)	HA OD PKOM
Sınırlamalar	2 kriterden 2'si de gerekli	3 kriterden 2 si gerekli	2 kriterden 2'si de gerekli	3 kriterden 2'si gerekli; ve fenotip tanımlanması gereklidir: A: HA + OD + PKOM B: HA + OD C: HA + PKOM D: OD + PKOM
İlgili veya taklit eden etiyolojiler dışlanmalıdır				
Not: AE-PCOS = Androjen Fazlalığı & PKOS Topluluğu; ASRM = Amerikan Üreme Tıbbi Derneği; ESHRE = Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği; HA = hiperandrojenizm; NIH = Ulusal Sağlık Enstitüleri; OA = oligo-anovulasyon; OD = ovulasyon disfonksiyonu; PCOM = polikistik over morfolojisi.				

(2 nolu referanstan uyarlanmıştır)

Daha sonra, artan sayıda kanıtla, hiperandrojenizmin PKOS patofizyolojisi ve sendrom ilişkili metabolik işlev bozukluğunda en güçlü belirleyici olduğu ortaya çıkmıştır (40-42). Bu nedenle, hiperandrojenik olmayan PKOS hastalarının (yani sadece kronik anovulasyon ve PKOM'u olanların) gerçekten sendromlu hastaları temsil etmediği ve etiyolojik olarak hiperandrojenik PKOS'tan farklı olduğu ileri sürülmüştür (22, 43). Androgen Excess & PCOS Society (AE-PCOS) tarafından bir araya getirilen ve Amerika Birleşik Devletleri'nden beş, Avrupa ve Avustralya'dan altı araştırmacıdan oluşan bir grup 2006 yılında PKOS fenotipleri ile bağımsız morbidite

arasındaki bağlantıyı belirlemek için yayınlanmış literatürün sistematik bir incelemesini yapmıştır. Bu grup PKOS'un ağırlıklı olarak androjen fazlalığı olan bir bozukluk olduğu ve PKOS tanısının, diğer nedenleri dışlayarak, ovulasyon disfonksiyonu ile kombinasyon halinde klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin varlığına dayanması gerektiği sonucuna varmışlardır (22, 43). Bu nedenle, AE-PCOS 2006 kriterleri, 2003 Rotterdam tanımında önerilen hiperandrojenik olmayan fenotipi (yani, fenotip D, PKOM+OD dahil) hariç tutmuştur (4, 5) (Tablo 2.2).

Değişken PKOS tanı kriterlerinin küresel kullanımı, dünya çapındaki PKOS araştırmaları için uyumluluk sorunlarını gündeme getirmiş, bu da daha sonra klinik uygulamada kafa karışıklığına ve "sendromu anlamada ve ilerlemede gecikmeye" neden olmuştur (44). Bu nedenle, 2012'de NIH, diğer konuların yanı sıra mevcut tanı kriterlerinin "faydalarını ve dezavantajlarını" ele alan bir PKOS Kanıta Dayalı Metodoloji Çalışmayı düzenlemiştir (45). Panelde, daha geniş ESHRE/ASRM 2003 kriterlerinin kullanılması tavsiye edilmiş, ancak buna dahil edilen PKOS fenotipinin ayrıntılı bir açıklaması eşlik etmiştir (44). Daha önce Azziz ve ark. (43), NIH fikir birliği panelinde aşağıdaki fenotip sınıflandırmasının kullanılmasını tavsiye etmiştir: fenotip A: HA (klinik veya biyokimyasal) + OD + PKOM; fenotip B: HA + OD; fenotip C: HA + PKOM; ve fenotip D: OD + PKOM (44). Tablo 2.2, bu dört PKOS fenotipini ve bunların mevcut kriterlerle ilişkisini özetlemektedir.

Tablo 2.2. Polikistik over sendromu fenotiplerinin sınıflandırılması

Parametre	Fenotip A	Fenotip B	Fenotip C	Fenotip D
PKOS özellikleri	HA/OD/PKOM	HA/OD	HA/PKOM	OD/PKOM
HA	+	+	+	-
OD	+	+	-	+
PKOM	+	-	-	+
NIH 1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X
AE-PCOS 2006	X	X	X	

Not: AE-PCOS = Androjen Fazlalığı & PCOS Topluluğu; HA = hiperandrojenizm; NIH = Ulusal Sağlık Enstitüleri; OD = ovulasyon disfonksiyonu; PKOM = polikistik yumurtalık morfolojisi.

(2 nolu referanstan uyarlanmıştır)

PKOS tanısı için uluslararası alanda yayımlanan konsensusların ortak özelliği, hepsinde PKOS ile aynı kliniğe neden olabilecek diğer patolojilerin dışlanması gerekliliğidir. PKOS tanısını koymak için konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler, şiddetli IR bozuklukları (hiperandrojenik insüline dirençli akantozis nigrikans veya HAIRAN sendromu) gibi durumları dışlamak gereklidir. Doğurganlık çağındaki tüm kadınlara tiroid bozuklukları için tarama yapılması önerildiğinden PKOS tanısı olan hastalarda da tiroid bozukluklarının dışlanması önerilir (4, 5). Oligo-anovulasyon ile başvuran kadınlarda hipogonadotropik hipogonadizmi dışlamak için serum FSH ve estradiol değerlerinin değerlendirilmesi gerekir (4, 5). Bununla birlikte, bu hastalarda serum LH konsantrasyonlarının sıklıkla yükseldiği vurgulanmalıdır (4, 5). Rotterdam konsensusunda çoğu katılımcı hiperandrojenik hastalarda rutin prolaktin ölçümünün yapılması gerektiğini vurgulamıştır (4, 5).

PKOS'un fenotipleri yukarıda da belirtildiği (tablo 2.2) gibi 4'e ayrılır: Fenotip A bireyler, hiperandrojenizm, OD ve PKOM tanı kriterlerinden 3'üne de sahipken; Fenotip B bireylerde bu durum sadece hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon tanı kriterlerine sahip olmakla sınırlıdır. Fenotip C, hiperandrojenizm ve PKOM birlikteliğine, Fenotip D ise OD ve PKOM birlikteliğine verilen isimdir. Fenotip A, 'tam' PKOS olarak, Fenotip A ve B birlikte, 'klasik' PKOS olarak, Fenotip C 'ovulatuvar', Fenotip D ise 'nonhiperandrojenik' PKOS olarak adlandırılırlar. Klinik popülasyonlardan elde edilen veriler, 'klasik' PKOS'lu kadınların, klasik olmayan veya hiperandrojenik olmayan PKOS fenotipleri (fenotip C ve D) ile teşhis edilen kadınlarla karşılaştırıldığında; daha belirgin menstrüel disfonksiyon (46, 47), artmış insülin seviyeleri (48), daha yüksek IR (49, 50), metabolik sendrom riski (51), vücut kitle indeksi (48), obezite prevalansı (50), ve daha şiddetli aterojenik dislipidemi formları (42) ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca PKOS fenotip A ve B'ye sahip kadınların, hiperandrojenik olmayan fenotipe sahip PKOS'lu kadınlara ve sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek hepatik steatoz riskine sahip olduğuna dair bazı kanıtlar vardır (51, 52). En yüksek antimüllerian hormon (AMH) düzeyleri de klasik PKOS'lu hastalarda bulunur (53). Fenotip C (ovulatuvar PKOS) hastalar, 'klasik' ve non-hiperandrojenik PKOS fenotipleri ile karşılaştırıldığında, genellikle orta düzeylerde serum androjenleri, insülin, aterojenik lipidler, hirsutizm skorları ve

metabolik sendrom prevalansı gösterirler (42). Çalışmaların çoğunda, Fenotip D (non-hiperandrojenik) PKOS'lu hastalar, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında en hafif derecede endokrin ve metabolik disfonksiyona ve en düşük metabolik sendrom prevalansına sahip görülmüş (48, 51, 54-57). Bu kadınlar, klasik PKOS'lu deneklerle karşılaştırıldığında daha düşük LH/FSH oranlarına, daha düşük toplam ve serbest T seviyelerine ve daha yüksek seks hormonu bağlayıcı globulin seviyelerine sahip bulunmuştur (58).

2.2. Patogenez

2.2.1. Eksternal Faktörler

2.2.1.1. Epigenetik Mekanizma

Epigenetik, DNA sekansında herhangi bir değişiklik olmaksızın genom ve gen ekspresyonundaki kalıtsal değişiklikleri ifade eder. PKOS'lu kadınlarda sık görülen artan LH aktivitesi, yine PKOS'lu kadınlarda sık görülen follikül gelişimi ve hiperandrojenizmdeki problemlerle ilgili olabilir (59). LH/koriogonadotropin reseptörü (LHCGR), teka hücrelerinde steroidogenez sürecinden sorumludur (60). Bu reseptör hipometilasyonu, daha yüksek gen ekspresyonuna ve LH'ye duyarlılığa yol açar (61).

PKOS hastaları üzerinde yapılan bir çalışma, hipometile bölgelerin teka hücrelerinin yüzeyinde aşırı LHCGR ekspresyonu ile ilişkili olduğunu onaylamıştır (60, 62). Ayrıca epoksit hidrolaz 1 (EPHX1) aromatik bileşiklerin parçalanmasında aktif bir enzimdir (60, 62). Gen promotörünün hipometilasyonu, enzim ekspresyonunu artırır (60, 62). EPHX1'in aşırı üretimi, PKOS'a katkıda bulunabilen testosteronun estradiole dönüşümünü azaltır (62). Ayrıca, peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptör gamanın (PPAR- γ) hipermetilasyonu, nükleer koreseptör 1'in hipometilasyonu ve histon deasetilaz 3'ün asetilasyonunda değişiklik (bunların her ikisi de PPAR γ yardımcı baskılayıcıdır), hiperandrojenizm gösteren PKOS hastalarında gözlenmiştir (60, 62, 63). Bu değişiklikler PKOS'lu kadınların granüloza hücrelerinde fark edilmiştir (59).

2.2.1.2. Fiziksel ve Emosyonel Stres

PKOS'ta stresin rolü hakkında çok az bilgi olmasına rağmen, PKOS'un benlik saygısı ve ruh sağlığı üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Kronik stres adipositlerin hipertrofisi ve hiperplazisine neden olur (64). Ayrıca oksidan-antioksidan dengesini bozmakla birlikte interlökin -6 (IL-6) ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinlerin yüksek seviyelerine yol açarak inflamatuvar bir durum yapmaktan sorumludur (64). Ek olarak, kronik stres insülin rezistansında rol oynar. Stres, kortizolü serbest bırakmak için hipotalamus-hipofiz-adrenal eksenini tetikler (65, 66). Kortizol, visseral yağ birikimini, glukoneogenezi ve lipolizi uyararak IR'ye yol açar (66). Ayrıca kortizol karaciğerde glikoz üretimini uyarır (66). Stres aynı zamanda insülin seviyelerini arttırmada da rol oynar (65).

2.2.1.3. Beslenme

PKOS'a beslenmenin katkıları net olmasa da, çalışmalar bazı besin seviyeleri ile PKOS indeksleri arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Doymuş yağ asitlerinin (SFA'lar) alımı, inflamatuvar bir durum yaratarak (67) ve insülin duyarlılığını azaltarak (68) PKOS'ta rol oynar. SFA'ları almak, dolaşımdaki TNF- α seviyesinde artışı tetikleyerek ve spesifik bir sitokin baskılayıcının ekspresyonuyla iltihaplanmayı indükler (67). D vitamini eksikliği PKOS'u veya PKOS'un neden olduğu komorbiditeleri şiddetlendirebilir (68, 69). Kalsitriol, insülin reseptörlerini mRNA ve protein seviyelerini yükseltir. Ayrıca doğrudan ve dolaylı olarak insülin duyarlılığını artırır. D vitamini eksikliği ise inflamatuvar yanıtı neden olarak IR'ye neden olabilir (68).

2.2.2. İnternal Faktörler

2.2.2.1. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insüline yetersiz hücre yanıtı anlamına gelir. PKOS'lu kadınların %38-95'inde obeziteden bağımsız olarak IR mevcuttur (70). IR hastaların adipozitesinden, vücut yağ topografisinden ve androjen düzeylerinden bağımsızdır;

yani zayıf hastalarda da bildirilmiştir. PKOS'lu kadınlarda IR doku-selektiftir; iskelet kasları, yağ dokusu ve karaciğer insüline duyarlılığını yitirirken, adrenal bezler ve yumurtalık insüline hassas kalır (59).

İnsülin doğrudan over teka hücrelerinde androjen üretimini tetikler (71, 72). İnsülin, follikül membran hücrelerindeki reseptörlerini uyararak over follikül büyümesini ve hormon salgılanmasını etkili bir şekilde uyarır (73). Ayrıca insülin over steroidogenezini desteklemek için over P450c17 ve P450scc enzim aktivitelerini tetikler (59) ve bunları koryonik gonadotropinin sinerjistik etkisiyle artırır (74). Hiperinsülinemi, LH bağlama bölgelerini ve LH'nin androjen üretici yanıtını artırır (72). LH ve insülin etkileşimi, steroidojenik akut düzenleyici enzimin ve CYP450c17 mRNA ekspresyonunu artırır (74). CYP450c17, androjen üretiminde yer alır. Benzer şekilde IR, androstenedion ve testosteron üretimindeki üretken enzim olan CYP17A1 aktivitesini bağımsız olarak artırır (74).

Öte yandan, hiperinsülinemi hepatik SHBG'yi azaltır, kandaki serbest testosteron düzeylerini yükseltir (59, 71, 74). Ek olarak, hiperinsülinemi karaciğerde IGF-1 bağlayıcı protein üretimini inhibe eder. IGF-1, teka hücrelerinde androjen üretimini tetiklemekten sorumludur. IGF-1 bağlayıcı proteinlerin üretiminin inhibisyonu, bu maddenin kan dolaşımında daha yüksek konsantrasyonuna ve ardından teka hücrelerinde daha yüksek androjen üretime yol açar (59). Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi, follikül büyümesinin durmasında rol oynar (75, 76). Bu durma, adet düzensizliğine, anovulatuvar subfertiliteye ve olgunlaşmamış folliküllerin birikmesine sebep olur. Ayrıca hiperinsülinemi, hipofiz bezini etkileyerek PKOS'a katkıda bulunur. Aşırı insülin, LH'yi serbest bırakmak için hipofiz bezindeki reseptörlerini uyarır (73).

İnsülinin yağ dokusu ve inflamasyon üzerindeki etkisi, başka bir önemli PKOS patogenezi konusudur. İnsülin adipogenezi ve lipogenezi uyarır ve lipolizi inhibe ederek yağ birikimine yol açar (72). IR, karaciğeri ve adipoz dokuyu etkileyen serbest yağ asitlerinin plazma düzeylerinin artmasına neden olur (71). Ayrıca hiperglisemi, mononükleer hücrelerden TNF- α üreterek, inflamasyona yol açar (77).

2.2.2.2. Hiperandrojenizm

PKOS'ta gözlenen artan over androjen üretimi, esas olarak, steroidojenik enzimleri kodlayan birkaç genin artan ekspresyonuyla, folliküler teka hücreleri tarafından artan androjen sentezinden kaynaklanmaktadır (78). Androjen biyosentezindeki hız sınırlayıcı enzimi (CYP17A1) kodlayan genin ekspresyonu, PKOS'lu kadınların teka hücrelerinde artar, bu da progesteron öncüllerinin androjenlere daha yüksek dönüşümüne katkıda bulunabilir (78). PKOS'lu kadınlardan izole edilen teka hücreleri, androjen sekresyonu açısından insülin ve LH'ye sağlıklı kontrollerin teka hücrelerine göre daha duyarlıdır (78).

Hiperandrojenizm, IR, inflamasyon ve OS dahil olmak üzere PKOS'un diğer etkili faktörlerine katkıda bulunur. Hiperandrojenizm, IR'yi farklı yollarla şiddetlendirir; insülin duyarlılığını, GLUT-4 ekspresyonunu azaltır ve karaciğerde insülin degradasyonunu inhibe eder (71). Ayrıca hiperandrojenizm, IR'de yer alan merkezi yağlanmayı kötüleştirir (71). Ek olarak hiperandrojenizm, adiposit hipertrofinin ve adipokin sekresyonunun bir nedenidir. Ayrıca testosteronun bazı sinyal yollarını aktive ederek IL-6 gibi inflamatuvar kimyasalları arttırdığı gözlenmiştir (79). Bir androjen olarak dehidroepiandrosteronun, normal over fizyolojisi ve hücre fonksiyonunda önemli bir düzenleyici olan interferon- γ 'yı azalttığını gözlenmiştir (79).

Hiperandrojenizmin sonuçlarından biri hirsutizmdir. Androjenler, özellikle testosteron ve dihidrotestosteron, androjen reseptörü üzerindeki etkileri yoluyla, diğer faktörlerin yanı sıra, kıl follikülünde ornitin dekarboksilaz sentezini uyarır ve bu da poliamin üretimini uyarır. Poliaminler, saç follikülündeki saç büyümesi de dahil olmak üzere hücresel çoğalma için vazgeçilmez olan çok işlevli katyonik aminlerdir (80).

2.2.2.3. Obezite

Obezite, düşük dereceli kronik inflamasyonda önemli bir rol sahibidir. Yağ dokusunun mononükleer hücreleri, proinflamatuvar sitokinler üretir (72). Obezite ayrıca hiperinsülinemi, IR ve hiperandrojenizm oluşumunda rol oynar. Yağ dokusu ayrıca androstenedionu testosterona ve testosteronu dihidrotestosterona

dönüştürmekten sorumlu birkaç enzime sahiptir. Bu sürecin bir sonucu olarak aşırı adipozite hiperandrojenizmi şiddetlendirir (75). Yağ dokusu endokrin fonksiyona sahiptir ve adipokin adı verilen kimyasallar salgılar. Adipositler, artmış düzeylerinin follikülogenezisin yokluğuyla ilişkilendirilen ve androjenlerin östrojene dönüşümünü kesintiye uğratan leptin üretir (74, 81). Ayrıca, lipotoksisite adı verilen adipoz olmayan dokularda lipid birikimi, inflamasyon ve IR ile bağlantılı OS'ye neden olur. Kaslardaki ve karaciğerdeki aşırı yağ asitleri, insülin reseptörünün serin fosforilasyonu yoluyla IR'yi indükler (82). Ek olarak, karaciğerde lipid birikimi HNF-4 α düzeylerini düşürerek SHBG üretiminin azalmasına yol açar (83).

2.2.2.4. İnflamasyon ve Oksidatif Stres

Son yıllarda, artan sayıda çalışma, PKOS'ta kronik düşük dereceli inflamasyonun etkilerine odaklanmıştır. Uygun inflamasyon, oosit büyümesinin ve ovulasyon için gereklidir. Bununla birlikte, periferik kandaki yüksek seviyelerde beyaz kan hücresi, C-reaktif protein (CRP) ve diğer inflamatuvar biyobelirteçler PKOS ile ilişkili bulunmuştur. TNF- α , IR'yi kötüleştiren proinflamatuvar bir kimyasaldır. IR'ye katkısı, proinflamatuvar moleküllerin insülin sinyal yollarıyla etkileşimi ve GLUT-4 ekspresyonunun azalması yoluyla olur (71, 84). Ayrıca IL-1, FSH ve LH reseptörlerini engeller. Bu reseptörlerin inhibisyonu, folliküler gelişimin ve ovulasyonun inhibisyonuna yol açar (85). CRP seviyesindeki artış, insüline duyarlı dokularda IR'nin başka bir nedenidir. IR, karaciğer ve monositler tarafından salgılanan artmış proinflamatuvar faktörler nedeniyle oluşur. CRP, sekresyondaki bu artışı uyarır (86).

Oksidatif stres, pro-oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki bir dengesizliktir. Oksidatif moleküller, ROS ve reaktif nitrojen türleri (RNS) gibi farklı kimyasalları içerir. Reaktif oksijen türleri, RNS'nin yanı sıra sinyal yolları, hücre büyümesi ve farklılaşma gibi farklı mekanizmalarda rol oynar. Oksidatif kimyasalların aşırı üretimi, lipitler, proteinler ve DNA gibi hayati moleküllerde çeşitli hasarlara neden olur.

Farklı çalışmalarda PKOS hastalarında artmış OS görülmüştür (87-89). Artan OS seviyeleri nükleer faktör-kappa B'yi (NF- κ B) aktive eder. NF- κ B, inflamatuvar yollarda yer alır ve TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini etkiler

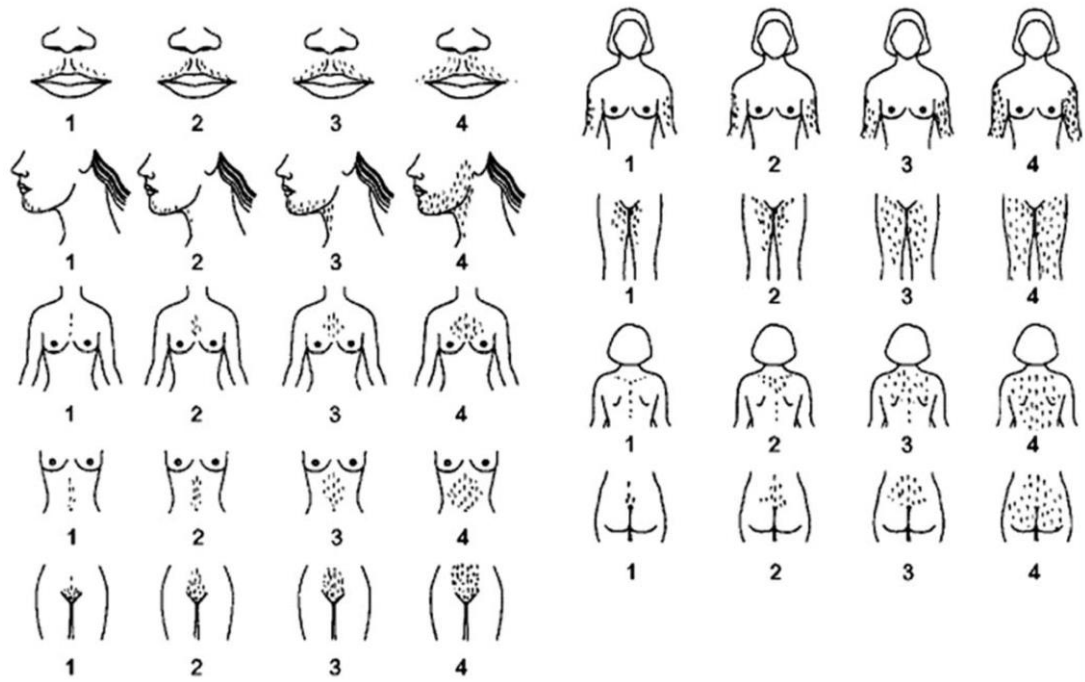
(90). Yüksek OS seviyesi TNF- α salınımını da artırır (91), insülin sinyal yolunu inhibe ederek IR'ye yol açar (84).

2.3. Klinik Özellikler

2.3.1. Temel Özellikler ve Tanı

2.3.1.1. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm klinik ve biyokimyasal olarak ikiye ayrılır. Klinik hiperandrojenizmin en güvenilir klinik belirtisi hirsutizmdir (92). İzole akne (biyokimyasal hiperandrojenizm yokluğunda) menstrüel disfonksiyonla ilişkili değildir ve genel popülasyondaki kadınlarda üremeyle ilgili sonuçları yoktur (93, 94). Ek olarak, PKOS gibi androjen fazlalığının fonksiyonel nedenleri olan kadınlarda alopesi oldukça nadirdir ve androjen fazlalığı bozukluklarıyla ilgisi olmayan bir dizi etiyolojiye sahiptir (93, 94). Hirsutizm, 1961'de Ferriman-Gallwey'in açıkladığı skorun modifiye edilmiş skoruna göre ölçülmeli ve çalışma altındaki popülasyon için cut-off değeri belirlenmelidir (95). Skoring sisteminde dokuz vücut bölgesi (üst dudak, çene, göğüs, kol, üst karın, alt karın, üst sırt, alt sırt ve uyluklar) 1'den (minimal terminal kıllar mevcut) 4'e (kıllı bir erkeğe eşdeğer) kadar puanlanır. İncelenmekte olan vücut bölgesinde terminal kıllar görülmezse puan sıfırdır (boş bırakılır). Klinik olarak terminal kıllar, vellus kıllarından öncelikle uzunlukları (yani 0.5 cm'den büyük) ve genellikle pigmentli olmaları ile ayırt edilebilir (95). Biyokimyasal hiperandrojenizmin en sensitif tanısı serbest testosteron düzeyinin denge diyalizi gibi geçerli bir yöntemle ölçümüdür (96). Geçerli bir alternatif ise, toplam testosteronun uygun şekilde test edilmesi koşuluyla, dolaşımdaki seks hormonu bağlayıcı globulin ve toplam testosteron konsantrasyonlarından serbest testosteron konsantrasyonlarının hesaplanmasıdır (97).



Şekil 2.1. Modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması (95 nolu referanstan alınmıştır)

2.3.1.2. Ovulatuvar Disfonksiyon

Ovulatuvar disfonksiyonun klinik olarak saptanması genellikle polimenore (adet döngüsü <21 gün) veya oligomenore (adet döngüsü >35 gün) öyküsünün varlığına veya aksi takdirde adet döngüsü normal olan hirsutik kadınlarda luteal faz progesteron seviyeleri kullanılarak ovulatuvar fonksiyonun değerlendirilmesine dayanır.

2.3.1.3. Polikistik Over Morfolojisi (PKOM)

PKOM'un tanımı, Rotterdam tanı kriterlerine göre her yumurtalıkta 2 ± 9 mm çapında 12 veya daha fazla follikül varlığı ve/veya yumurtalık hacminde artış (>10 ml) şeklinde yapılmıştır (98). Rotterdam tanımının oluşturulması sırasında kullanılan önceki makinelere kıyasla modern ultrasonografi ekipmanının gelişmiş çözünürlüğünü hesaba katmak için 2014 yılında PKOM tanımı güncellenmiştir. Şu anda, PKOM tanısında yumurtalık hacminin ≥ 10 ml (dönüştürücü frekansları <8 mHz kullanılırken) ve/veya yumurtalık başına 25 follikül (dönüştürücü frekansları ≥ 8 mHz kullanılırken) varlığı da kullanılmaktadır (99).

2.3.2. PKOS ile İlişkili Özellikler ve Morbiditeler

2.3.2.1. Dermatolojik Bulgular

PKOS'un dermatolojik belirtileri daha çok hiperandrojenizmin ile ilişkilidir ve hirsutizm, akne, sebore, alopesi ve ciddi vakalarda virilizasyon belirtilerini içerir. Klinik çalışmalarda, hirsutizm, PKOS'lu siyah beyaz hastaların ~%65-75'ini etkiler ve bu durum beklenenden önemli ölçüde daha yüksektir (%0-2) (22). Akne PKOS'lu hastaların %15-25'ini etkiler ve etnik kökene göre değişir (22).

2.3.2.2. Psikolojik Bulgular

Depresyon ve anksiyete, PKOS fenotipinden veya obezitenin varlığından bağımsız olarak, PKOS'lu kadınlarda hastalığı olmayan kadınlara göre daha yaygın ve daha şiddetlidir (100). PKOS'lu 2.384 hasta ve 2.705 kontrolü içeren 28 çalışmanın meta-analizi, PKOS'lu kadınlarda kontrollere göre daha şiddetli duygusal sıkıntı olduğunu bulmuştur (101). Bununla birlikte, sendromla ilişkili hirsutizm, obezite ve kısırılığın bir şekilde PKOS'lu kadınlarda şiddetli duygusal sıkıntı ile bağlantılı olduğu gösterilmiş olsa da, bu faktörler tek başına anksiyete ve depresyonun yüksek prevalansını tam veya tutarlı bir şekilde açıklamamıştır (101).

2.3.2.3. Metabolik Bulgular

Veriler, PKOS'lu kadınlarda metabolik sendrom, gestasyonel diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı ve T2DM insidansının yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) ile eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında arttığını göstermektedir (102). PKOS'lu kadınların alt grup analizlerinde, tip 2 diyabet insidansı sağlıklı kilo grubunda ve obez grupta, PKOS olmayan gruplara göre fazla bulunmuştur (103). PKOS'lu kadınlarda dislipidemi yaygındır. VKİ eşleştirilmiş kontrollerle karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınlarda daha yüksek konsantrasyonda trigliserit ve LDL, daha düşük konsantrasyonlarda HDL düzeyleri görülmüştür (104). PKOS ile dislipidemi arasındaki ilişkinin temelinde obezitenin zararlı etkisinin aracılık ettiği düşünülmektedir (105). PKOS'lu kadınlar ayrıca yüksek hipertansiyon riski ile karşı karşıyadır (106). Kardiyometabolik risk faktörlerinin kümelenmesi PKOS'ta iyi

bilinmesine rağmen PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık prevalansı belirsizliğini korumaktadır. İngiltere'deki birinci basamak verilerinden geriye dönük bir kohort çalışması, majör kardiyovasküler bir olaya kadar olan süreyi inceleyip, bu datayı miyokard enfarktüsü, inme, anjina, revaskülarizasyon ve kardiyovasküler mortalite verileri ile birleştirdi. Bu çalışma, PKOS'lu genç kadınların majör kardiyovasküler olay insidansında artış olduğunu göstermektedir (107).

2.4. PKOS Tedavisi

PKOS'un altında yatan nedenlerin sınırlı olarak anlaşılması ve patofizyolojisinin halen gizemini koruması nedeniyle, tedaviler şu anda belirli semptomların yönetimine göre uyarlanmıştır. Gelecekteki çalışmaların PKOS'un patofizyolojisine tutacağı ışık ve hastaların öncelikleri göz önünde tutularak yeni tedavi stratejileri belirlenecektir.

PKOS'ta başlangıç tedavisi olarak sağlıklı yaşam tarzı ve kilo yönetimi önerilir (20). Yaşam tarzı müdahaleleri, diyet veya egzersizi iyileştirmeyi amaçlar. Yaşam tarzını ve kilo yönetimini optimize etmek PKOS'un antropometrik, üreme, metabolik ve psikolojik özelliklerini iyileştirir (108).

Oligoovulasyon, anovulasyon ve azalan progesteron maruziyeti endometrial hiperplazi ve malignite riskini artırabileceğinden adet döngüsü anormallikleri tedavi gerektirir. Gebe kalmaya çalışmayanlarda, özellikle kontrasepsiyon gerekiyorsa veya hiperandrojenizm yönetimi gerekiyorsa, adet döngüsünü düzenlemek için kombine oral kontraseptif haplarla tedavi önerilir. Oral kontraseptiflerin birincil anti-androjenik etkisi, bu preparatlardaki spesifik progestinlerin doğrudan anti-androjenik etkilerinden ziyade SHBG'deki artış ve dolaşımdaki androjenlerin azalmasıdır (109). Kombine oral kontraseptif haplar istenmiyorsa veya kontrendikeyse, siklik progestojenler (medroksiprogesteron asetat gibi) oligore veya amenoreesi olan kadınlarda adetleri düzenlemek ve endometrial hiperplazi riskini azaltmak için reçete edilebilir (110).

Hirsutizm, akne ve alopesi hiperandrojenizmin gösteren rahatsız edici semptomlardır ve sağlık uzmanlarından önemli ölçüde empati ve anlayış ve etkili tedavi gerektirir. Hirsutizm için optimal yönetim, epilasyon (elektroliz, lazer, tıraş) ve

androjen seviyelerinde veya maruz kalmada azalma kombinasyonunu içerir. Kombine oral kontraseptif hapların tek başına kullanımı, etkinliğin sağlanması için en az 6-12 ay gerektiren birinci basamak tıbbi tedavidir (109). Gerekirse bu tedaviye bir androjen reseptör antagonisti (spironolakton veya siproteron asetat) eklenebilir (111). Hafif akne, antibiyotikli veya antibiyotiksiz benzoil peroksidaz veya topikal retinoidlerle tedaviye yanıt verebilir; ancak PKOS'ta akne genellikle şiddetli ve kalıcıdır ve kombine oral kontraseptif haplarla ek tedavi gerektirir (109). Androjenik alopesi, hiperandrojenizmin yönetilmesi en zor kısmıdır ve terminal kıl kaybını tıbbi olarak tersine çevirmek nadiren mümkündür. Tedavi daha fazla saç dökülmesini sınırlamayı amaçlar.

Psikolojik özelliklerin taranması, tanı ve tedavide ilk adımdır. PKOS'un çok sayıda ve çeşitli özellikleri nedeniyle etkilenen hastalarda psikolojik sıkıntı ve depresyon artırılabilir. Psikolojik özelliklerin kabul edilmesi ve durumları ve yönetimi hakkında daha fazla bilgi sağlayarak hasta yetkilendirmesinin artırılması, psikolojik semptomların hafifletilmesine yardımcı olabilir. Ancak semptomlar şiddetli olduğunda psikolojik veya psikiyatrik tedavi uygundur (3).

Kardiyometabolik risk faktörlerinin genç yaşlardan itibaren tanınması ve taranması önerilir; düzenli kilo takibi ve yılda bir kan basıncı ölçümü önerilir. Disglisemi değerlendirmesi, özellikle VKİ düzeyi yüksek olanlarda lipit profilleri düzenli olarak kontrol edilmelidir (112). Metformin IR'yi, yumurtlamayı, adet döngüsünü düzenler ve metabolik sağlığı iyileştirir. Metformin, kombine oral kontraseptif haplarla birlikte, metabolik özelliklerin yönetiminde yararlı olabilir (109).

2.5. PKOS ve Mitokondriyal Peptitler

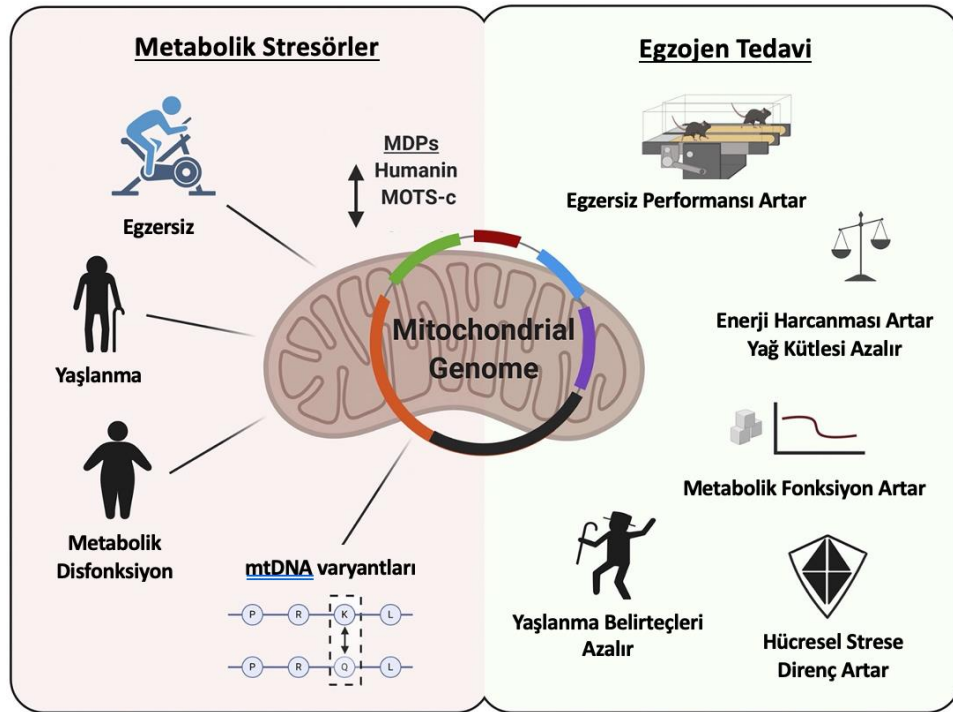
Mitokondri, enerji üretiminde merkezi bir rol alıp, OS hasarına yol açan hücrel ROS'un ana kaynağıdır. Bu nedenle, mitokondriyal anormallikler sıklıkla organizmanın tümünü etkiler ve farklı metabolik bozukluklara neden olur (11). PKOS da tüm metabolizmayı etkileyen, patofizyolojisinde mitokondriyal bozuklukların yer aldığı bir hastalıktır.

Mitokondriyal disfonksiyon çeşitli şekillerde tanımlanmıştır. Bunlar arasında, mitokondriyal DNA'daki değişiklikleri, mitokondriyal protein seviyelerindeki değişiklikler, oksidatif fosforilasyon komplekslerinin aktivitesindeki kusurlar, mitokondriyal boyut ve şekildeki değişiklikler, azalmış mitokondriyal DNA kopya sayısı veya mitokondri tarafından bozulmuş ROS üretimi yer alır (14).

Bazı hayvan ve insan çalışmalarında mitokondriyal disfonksiyon PKOS'a özgü IR ile ilişkilendirilmiştir, ancak bu ilişkinin etiyojisi ve mitokondriyal disfonksiyonun PKOS patogenezi üzerinde doğrudan bir etkisinin olup olmadığı açık değildir. PKOS'ta mitokondriyal profili araştıran çalışmaların çoğu yumurtalıklar, karaciğer, iskelet kası ve kanda yapılmıştır (113). İskelet kası, tüm vücut glukoz regülasyonunda önemli bir rol oynar. İskelet kası insülin sinyalleşmesindeki kusurlar, PKOS dahil olmak üzere insüline dirençli koşullara katkıda bulunur (70). Nitekim vücudun mitokondri rezervininin büyük bir çoğunluğunu da iskelet kası oluşturur.

Mitokondri geleneksel olarak hücrel sinyalleri alan ve buna yanıt olarak enerji üretimini ve apoptozu düzenleyen 'son işlevli' organel olarak bilinmektedir. Bununla birlikte, mitokondriyal ve nükleer gen ekspresyonunun koordineli düzenlemesi, sürekli ve aktif bilgi alışverişini gerektirirken, hücrel homeostazis için kritik öneme sahiptir. Nitekim günümüzde mitokondrinin normal, stres ve patolojik durumlar altında çeşitli hücrel olayları düzenlemek için hücre ile 'retrograd' bir şekilde iletişim altında olduğu bulunmuştur (114). MDP'ler, mitokondriyal DNA'daki sORF tarafından kodlanan ve protein kodlayan genlerin geleneksel ayırt edici özelliklerine sahip olması gerekmeyen küçük biyoaktif peptitlerdir (15). Bugüne kadar, hepsinin çeşitli sito- veya metaboloprotektif özelliklere sahip olduğu gösterilen sekiz MDP tanımlanmıştır (15). 12S ribozomal RNA (MT-RNR1) geni, MOTSC-c (mitochondrial ORF of the 12S rRNA type-c) dizisini barındırırken, diğer yedi MDP [humanin ve küçük humanin benzeri peptitler (SHLP) 1-6], 16S ribozomal RNA geni tarafından kodlanır (15). Mitokondrinin hücrel homeostazın sürdürülmesindeki rolü, enerji üretiminin ötesine uzanır ve immün/inflamatuar yanıtlar, proteostaz, adaptif stres yanıtları ve apoptoz dahil olmak üzere bir dizi süreçte düzenleyici bir rol içerir (115). Bunu başarmak için mitokondri, nükleer genomla, diğer hücre içi organellerle ve potansiyel olarak komşu hücrelerle veya organlarla iletişim kurmak için kapsamlı

retrograd sinyal ağları geliştirmiştir; MDP'ler bunların kritik yönünü oluşturuyor gibi görünmektedir. MDP'ler metabolik olarak aktif peptitlerdir ve metabolik strese yanıt olarak salgılanırlar. Pek çok MDP'nin metabolizmadaki değişikliklere doku ve strese özgü bir şekilde yanıt verdiği ve ekzojen humaninin, insülin duyarlılığını iyileştirerek ve enerji tüketen yolları aktive ederek yaşlanma ve enerji dengesizliğiyle ilişkili metabolik işlev bozukluğuna karşı koruma sağladığına dair giderek artan kanıtlar vardır (15). Günümüzde PKOS'un patofizyolojisinde yer alan inflamasyon ve OS'nin oluşmasında mitokondriyal disfonksiyon ve mitokondriyal peptitler de yer almaktadır.



Şekil 2.2. MDP ekspresyonunu modüle eden metabolik stres faktörlerinin özeti ve MDP tedavisinin in vivo metabolik etkileri (15 nolu referanstan uyarlanmıştır)

Mitokondriyal peptitlerden biri olan humanin, 2001 yılında nöronal hücrelerin işlevini Alzheimer hastalığının neden olduğu zayıflamadan koruyabilecek genler aranırken keşfedilmiştir. Mitokondriyal genomda 16S ribozomal RNA geni MT-RNR2 tarafından kodlanan, 21 - 24 aminoasit uzunluğunda, mitokondri kökenli bir peptittir (16). Humaninin translasyon bölgesi henüz tam olarak tanımlanmamıştır ve humanin molekülünün uzunluğu, translasyon bölgesine bağlı olarak farklılık

göstermektedir. Mitokondri ve sitoplazma arasındaki translasyon mekanizmasındaki farklılıklar nedeniyle, mitokondride translasyon meydana gelirse 21 amino asitlik bir peptit, sitoplazmik translasyon ise 24 amino asit uzunluğunda bir polipeptit oluşturmaktadır. Humaninin 21 ve 24 aminoasitli her iki varyantı da N-terminal ve C-terminalinde benzer aktivitelere sahip aminoasitler taşıdığından aynı etkilere sahiptir (116). Bununla birlikte, humanin, sitoprotektif etkisini göstermek için translasyonundan hemen sonra hücre dışına taşınır (117). Serebrum, retinal pigment epiteli, kan damarları, pankreatik beta hücreleri, tümörler, testisler, iskelet kası ve yumurtalıklar gibi doku ve organlarda eksprese edildiğini ve salgılandığını birçok çalışma göstermiştir (17). Humaninin nöroproteksiyon, anti-inflamasyon, anti-apoptoz ve anti-fibrogenez gibi etkileri vardır ve hücre içinde OS'ye karşılık salgılanır (17).

Humanin, insulin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 3 (IGFBP-3)'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanır. IGFBP-3, insülin benzeri büyüme faktörünü (IGF) regüle eder, apoptozisi indükler ve IGF'nin hücre büyüme etkisini inhibe eder. Humanin, hücreyi IGFBP-3 bağımlı apoptozisten korur, IGFBP-3'ün heparin bağlanma alanına (HBD-heparin binding domain) bağlanır (118). Humanin ayrıca, hücre ölüm sinyalini başlatmak için mitokondriye yer değiştiren merkezi bir pro-apoptotik protein olan Bax'a bağlanır. Bu bağlanma sonucu humanin-Bax kompleksi sitoplazmada kalır ve hücre apoptozdan korunur (119). Humanin ayrıca Bax benzeri BH3 proteinleri Bid ve BimEL'e de bağlanır ve bunların proapoptotik aktivitelerini inhibe eder (120).

Humanin, hücre içi ve/veya hücre dışı yollardan ROS üretimini inhibe eden antioksidan enzimlerin ekspresyonunu teşvik eder. Hücre içi olarak, humanin, elektron taşıma zinciri kompleksi I ve III'ü inhibe ederek ve ROS oluşumunu azaltarak mitokondriyal fonksiyonu korur; humanin, Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (Keap1)/nükleer faktör eritroid 2 ile ilişkili faktör 2 (Nrf2) sinyal yolunu ve mitokondri-nükleus arasındaki retrograd sinyal iletimi yoluyla nükleer genlerin antioksidan stres elemanlarının ekspresyonunu aktive eder.; humanin, HSP90 yoluyla şaperon ilişkili otofajiyi aktive ederek oksidasyon ürünlerinin absorpsiyonunu artırır ve ROS üretimini azaltır (116). Hücre dışında humanin, hücre zarı üzerindeki reseptörlere bağlanarak sinyal yolları dahil olmak üzere aşağı akış sinyal yollarını

tetikler, böylece hücreyi apoptozisten korur, ROS üretimini azaltır ve hücrelerin ve mitokondrinin fonksiyonunu korur (116).

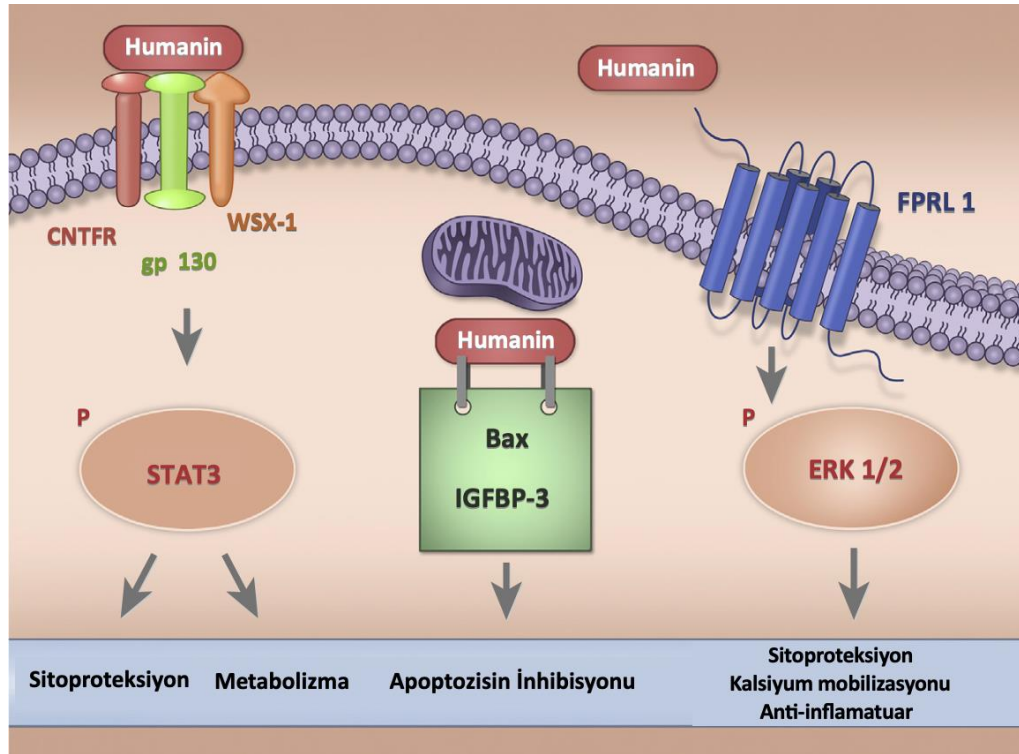
Nrf2, çeşitli hücrelerde bulunan redoks duyarlı bir transkripsiyon düzenleyicisidir. Fizyolojik koşullar altında Keap1, Nrf2'nin proteazom ile bozulmasını teşvik eder (116). Oksidatif stres altında Keap1'in konformasyonu sistein sülfhidril modifikasyonu ile değiştirilir. Ayrıca Keap1'in otofajik degradasyonu, otofajiye bağlı proteinler tarafından desteklenir, böylece sitoplazmada serbest Nrf2 seviyeleri artar. Nrf2, çekirdeğe aktarıldıktan sonra antioksidan yanıt elemanlarına (ARE'ler) bağlanarak antioksidan genlerin ekspresyonunu artırır (116). Artan yaş, OS altında Nrf2 stabilitesinin azalması ve antioksidan kapasitesinin azalmasıyla ilişkilidir. Yakın zamanda Wang ve arkadaşları tarafından yapılan çalışma, humaninin nükleer antioksidan genlerin ekspresyonunu Keap1/Nrf2 sinyal yoluyla aktive ettiğini ortaya çıkarmıştır (121). Bu çalışmada sıçanlarda polikistik over sendromu modeli oluşturulmuş ve humanin analogu ile tedavi edilen bu modelin hücrelerinde Keap1 düzeyi azalırken, Nrf2 düzeyinin arttığı görülmüştür (121).

Humaninin, birçok dokuda hücreyi apoptozisten yani ölümden korumada önemli görevi vardır. Humanin hücreden salgılanır, plazmaya çıkabilir ve hücre zarına bağlanarak etki gösterebilir ve etkisini hücre dışında çeşitli reseptörler üzerinden gösterdiği düşünülmektedir: yedi-transmembran G proteinine bağlı reseptör formil-peptit reseptör benzeri-1 (FPRL1) ve siliyer nörotrofik faktör reseptörü (CNTFR), sitokin reseptörü WSX-1 ve transmembran glikoprotein gp130'dan oluşan bir trimerik reseptör (CNTFR/WSX-1/gp130) (114).

İlk tanımlanan humanin reseptörü FPRL1, Alzheimer hastalığı ile bağlantılı bir şekilde bulunmuştur. Humanin, b-amyloid peptide (Ab42) ile kompetitif bir yarışma ile FPRL1'e bağlanmış ve nöron hücrelerini Ab42'nin sitotoksik etkilerinden korumuştur. FPRL1 etkisini ERK1/2 sinyal yolağı ile gösterir, ERK1/2 G-protein bağlı reseptörleri indükler, kalsiyum mobilizasyonunu artırır ve hücrede sitoprotektif bir etki ortaya çıkar (122).

Bildirilen ikinci humanin reseptörü trimerik CNTFR/WSX-1/gp130 kompleksidir. gp130, IL-6 reseptör ailesine ait olan reseptörlerin ortak bir elemanıdır

ve dolayısıyla Janus kinaz (JAK)/STAT ve ERK1/2'nin aracılık ettiği sinyal yollarından sorumludur. CNTF, bilinen bir IL-6 ailesi sitokindir. Hashimoto ve ark. humaninin nöroprotektif etkisini STAT3'ü indükleyerek ortaya çıkardığını göstermişlerdir. Dimerize STAT3, sitoprotektif etkisini göstermek için gen ekspresyonunu düzenlediği nükleusa hareket eder (123). Birlikte bu sonuçlar, humaninin, CNTFR/WSX-1/gp130'u içeren bir komplekse veya komplekslere bağlanarak hücreyi koruduğunu gösterir.



Şekil 2.3. Humaninin hücrede etki mekanizması (114 nolu referanstan uyarlanmıştır)

Humaninin diyabet ve son zamanlarda PKOS gibi metabolik süreçlerde rol oynadığı bildirilmektedir (2). Wang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, mitokondriden türetilmiş bir peptit olan humaninin PKOS patolojisindeki potansiyel rolü ve bir humanin analogu olan HNG'nin PKOS ile ilişkili IR'yi hafifletmek için nasıl ileriye dönük bir tedavi olabileceği vurgulanmıştır (19). Çalışmaya 83 kadın alınmış ve katılımcılar PKOS ve IR bulundurmalarına göre 4 gruba ayrılmışlar (PKOS+IR, PKOS+non-IR, non-PKOS+IR, non-PKOS+non-IR), 4 grubun plazma humanin düzeyinde farklılık görülmemesine rağmen, IR sergileyen PKOS'lu

kadınlarda folliküler sıvıdaki humanin konsantrasyonlarında azalma olduğunu ancak PKOS olmayan veya IR'li kontrol hastalarında bu durumun görülmediğini bildirmişlerdir. Buna dayanarak humanin, IR ve PKOS arasında bir ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir (19). Humanin düzeyindeki azalmanın PKOS fenotipinin bir sonucu mu olduğu yoksa PKOS gelişiminde rol oynayıp oynamadığı açık değildir. Ancak yazarlar, PKOS patolojisinde humaninin potansiyel rolüne işaret eden ilk deneyi gerçekleştirmişlerdir. Ayrıca yine aynı ekip tarafından yapılan bir çalışmada humanin analogu olan HNG ile tedavi edilen PKOS modeli sıçanlarda, HNG ile tedavi edilmeyen PKOS sıçan modellerine göre insülin reseptörü substrat 1 (IRS1), fosfoinositid-3-kinaz (PI3K) ve protein kinaz B'nin fosforilasyonunda artış olduğu gözlemlenmiş, bu durumda glikoz alımını iyileştirdiği görülmüştür (19). Humanin aynı zamanda GLUT4'ün sitoplazmadan zara translokasyonunu desteklemekte ve bu durum da glikoz alımını iyileştirmektedir (19). Yine Wang ve arkadaşları tarafından çalışmada humaninin, hücredeki OS yolağında Keap1/Nrf2 (Kelch-like ECH-associated protein 1/ nuclear factor-erythroid 2-related factor 2) üzerinden etkili olabileceği vurgulanmıştır (121).

Ayrıca akut egzersiz ve özellikle aerobik egzersiz, mitokondriyal strese ve mitokondriyal adaptasyonlara neden olan iskelet kası enerji talebini artırır. MDP'ler egzersize yanıt ile ilişkili bulunmuştur. Sağlıklı genç erkeklerde akut yüksek yoğunluklu bisiklet egzersizini takiben, humaninin kasta (11.9 kat) ve plazmada (1.5 kat) arttığı gözlemlenmiştir (124, 125). İskelet kasının egzersiz sırasında dolaşan MDP'lerin kaynağı olduğu hipotezini desteklemek için, izole fare kasının hızla kasılması sağlanmış (10 dakika içinde) ve kas içi humanin ekspresyonunu arttığı gözlemlenmiştir (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Yeri, Tarihi ve Evreni

Araştırma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Spor Bilimleri Fakültesi'nde 01.12.2022 ve 30.10.2023 tarihleri arasında yürütülmüştür. Araştırmanın örneklemini, Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi İç Hastalıkları Endokrinoloji ve Metabolizma polikliniği ve Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine gelen 18-40 yaş arasında VKİ ($18-40 \text{ kg/m}^2$) eşleşmeli 40 PKOS hastası ve 40 sağlıklı gönüllü oluşturmaktadır. Çalışma grubunun PKOS tanısı Rotterdam Kriterleri'ne (4, 5) göre belirlenmiştir. Kontrol grubundaki sağlıklı gönüllüler, aynı polikliniklere başvuran hastaların sağlıklı yakınlarına ve polikliniklere kontrol amaçlı başvuran sağlıklı bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek çalışmaya davet edilmiştir.

3.2. Araştırmanın Dahil Edilme ve Dışlanma Kriterleri

PKOS tanısı olan hasta grubu dahil edilme kriterleri

- 18-40 yaş aralığında olmak
- Vücut kitle indeksinin $18 - 40 \text{ kg/m}^2$ aralığında olması
- Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Anketine göre "inaktif veya minimal aktif" grupta olmak
- Rotterdam Kriterlerinden en az 2'sini barındırıyor olmak (PKOS tanısı için gereklidir)

Sağlıklı kontrol grubu dahil edilme kriterleri

- 18-40 yaş aralığında olmak
- Vücut kitle indeksinin $18 - 40 \text{ kg/m}^2$ aralığında olması
- Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Anketine göre "inaktif veya minimal aktif" grupta olmak

- Rotterdam kriterlerinin bulunmaması (oligo veya amenore, klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, PKOM)

Katılımcıların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmamak
- 18 yaşından küçük ya da 40 yaşından büyük olmak
- Vücut kitle indeksinin 18 kg/m²'den küçük ya da 40 kg/m²'den büyük olması
- Sistemik hastalık öyküsü
- Gebelik
- Son 6 ayda %10'dan fazla kilo değişimi
- Sigara içiyor olmak
- Düzenli ağır egzersiz yapıyor olmak
- Uluslararası Fiziksel Aktivite Kısa Anketine göre "çok aktif" grupta olmak
- Son 3 aydır herhangi bir ilaç kullanımı (oral kontraseptif, metformin vb.)

3.3. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Kayıt numarası:KA-22046 Onay tarihi: 18.10.2022, Karar No: 2022/18-05). Proje Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir (Proje ID: 20497).

3.4. Araştırmanın Yöntemi ve Veri Toplama Araçları

Araştırmaya PKOS tanısı olan 40 kadın ve herhangi bir sağlık problemi olmayan 40 sağlıklı kontrol alınmıştır. Seksen katılımcının hepsi yapılandırılmış görüşme, fizik muayene ve kan ölçümleri ile değerlendirilmiştir. Tüm katılımcılardan çalışma öncesi bilgilendirme yapılarak aydınlatılmış onam alınmıştır.

Hastaların PKOS tanısı Rotterdam Kriterlerinden klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, OD ve PKOM kriterlerinden en az 2 tanesinin varlığına göre belirlenmiştir. Biyokimyasal hiperandrojenizm, total testosteron düzeyinde yükseklik (≥ 55 ng/dl) ve/veya serbest androjen indeksi (FAİ) değerinin yüksek olması (≥ 4.5)

olarak belirtilmiştir. Klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak hirsütizm değerlendirilmiş ve mFG skorunun ≥ 6 olması halinde hastada klinik hiperandrojenizm var olarak kabul edilmiştir. OD, menstrüel siklusun 35 günden uzun ya da 21 günden kısa olması olarak tanımlanmıştır. Transabdominal ultrasonografi ile incelemede PKOM, bir overde artmış over hacmi saptanması ($\geq 10 \text{ cm}^3$) ve/veya her biri 2-9 mm çapında olan ≥ 12 follikül varlığı olarak tanımlanmıştır. Sağlıklı kontrol grubuna bu üç kriterden hiçbirisi olmayan bireyler seçilmiştir. Çalışma alt grup analizleri için VKİ değerleri 25 kg/m^2 ve üzerinde olan bireyler fazla kilolu-obeze grup ve VKİ değerleri $18-24.9 \text{ kg/m}^2$ aralığında olan bireyler normal kilolu grup olarak tanımlanmıştır.

Araştırmaya katılan PKOS'u olan bireylerin ve sağlıklı kontrollerin Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları poliklinik vizitinde demografik verileri, bilinen sistemik bir hastalık öyküsünün varlığı, ilaç kullanımı, sigara kullanımı; muayene öncesinde alınan öykü ile elde edilmiştir. Daha sonra boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi gibi antropometrik ölçümleri, kan basıncı ölçümleri kaydedilmiştir. VKİ (vücut ağırlığı [kg])/boy [metre]²) şeklinde belirtildiği gibi ve bel-kalça oranı ise (bel [cm]/kalça [cm]) şeklinde hesaplanmıştır. Toplam yağ kütlesi, yüzdesi, abdominal yağ kütlesi ve yüzdesi Biyoelektrik Empedans Segmental Vücut Analizi Monitörü (TANITA, BC-418 MA tipi, Tokyo, Japonya) kullanılarak ölçülmüştür. Ölçümler kilogram ve yüzde olarak kaydedilmiştir. Detaylı fizik muayene yapılarak hiperandrojenizm ve IR bulguları, mFG skoru ile hirsütizm değerlendirmeleri kaydedilmiştir.

Araştırmaya katılan her bireye Uluslararası Fiziksel Aktivite Anketi (UFAA) yapılmıştır. Bu değerlendirmeye göre bireyler inaktif, minimal aktif ve çok aktif olmalarına göre 3'e ayrılır. Araştırmaya çok aktif gruba ait olan katılımcılar alınmamış, UFAA'da inaktif ve minimal aktif çıkan bireyler dahil edilmiştir.

Çalışmaya alınan PKOS'u olan kadınların rutin klinik değerlendirmesi kapsamında hormonal ölçümler ve metabolik durumun değerlendirilmesi amacıyla biyokimyasal ölçümler yapılmıştır. Bu ölçümler bir kısmı aynı şekilde araştırmaya katılmaya onam veren sağlıklı kontrol grubuna da yapılmıştır.

3.5. Hormonal ve Biyokimyasal Değerlendirme

PKOS ve sağlıklı katılımcıların hormonal ve metabolik değerlendirmeleri için kan örnekleri, erken folliküler fazda (adetin 3.-5.günleri arasında) en az 8 saat açlık sonrasında, sabah 8.00 ile 10.00 arasında alınmıştır. Metabolik durumun değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılara 75 gram OGTT uygulanmış ve test esnasındaki 0. ve 120. dakika plazma glukoz ve insülin düzeyleri tayin edilmiş, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid düzeyleri bakılmıştır. Hormonal durumun değerlendirilmesi amacıyla tüm katılımcılardan bazal serumda; total testosteron, SHBG düzeyleri tayin edilmiştir. PKOS hastalarında ek olarak serum FSH, LH, AMH ve HbA1c ölçümleri yapılmıştır.

FSH, LH, total testosteron düzeylerinin ölçümü kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Siemens Healthineers, Advia Centaur CP Immunoassay System, Almanya), SHBG ve insülin kemiluminesans mikropartikül enzim immunoassay yöntemiyle (Beckman Coulter, UniCel DxI 800 Access Immunosassay System, USA) ölçülmüştür. Plazma glukozu hekzokinaz metodu ile AU 5600'de (Beckman Coulter, Inc, USA) ölçülmüştür.

HbA1c yüksek basınçlı sıvı kromatografik yöntemle (Tosoh Bioscience, G8 HPLC Analyzer, Japonya), lipid profili enzimatik yöntemle (Beckman Coulter, AU 5800 Clinical Chemistry Analyzers, USA) ölçülmüştür.

Serbest androjen indeksi (FAI) ve homeostaz modeli değerlendirme indeksi-insülin direnci (HOMA-IR) ölçümleri standart kabul görmüş denklemlerine göre hesaplanmıştır. (FAI = [Toplam testosteron (mmol / l) / SHBG (nmol / l) * 100]), HOMA-IR = [açlık insülini ((U / ml) * açlık plazma glukozu (FPG) (mg / dl) / 405]).

3.6. Humanin Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Onam veren tüm katılımcılardan humanin ölçümleri için sarı kapaklı ve mor kapaklı tüplere toplamda 10 cc kadar kan alınmıştır. Tüpler hemen 3500 g'de 15 dakika santrifüj edilmiş ve elde edilen serum ve plazmalar -80 °C'de saklanmaya alınmışlardır. Humanin düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay yöntemi

(ELISA) kullanılarak belirlenmiştir (BT-LAB Human Putative humanin peptide, MT-RNR2, Intra-Assay CV<%8, Inter-Assay CV<%10).

3.7. Araştırmanın tipi

Araştırma tek merkezli, tedavi müdahalesiz, tetkik müdahaleli, prospektif vaka kontrol çalışmasıdır.

3.8. Verilerin Toplanması, Analizi ve İstatistik

Çalışmanın başında PKOS ve kontrol grupları, humanini etkileyebileceği düşünüldüğü için, yaş ve VKİ değişkenleri açısından “propensity score matching” analizi ile eşleştirilmiştir. Propensity score matching analizi MatchIt, lmtree, sandwich paketleri kullanılarak R (Version 4.3.0) yazılımında yapılmıştır. Elde edilen verilerde kategorik değişkenler yüzdeler ile; sayısal değişkenler normal dağılıp dağılmaması belirlendikten sonra ortalama, ortanca ve oran ile tanımlanmıştır. Verilerin normal dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenler ile sayısal değişkenlerin ilişkisinin incelenmesinde öncelikle bağımsız gruplar için normal dağılıma göre Student’s t test veya Mann whitney U testi; bağımlı gruplar için paired t test veya Wilcoxon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbirleriyle ilişkileri ki-kare testi yardımıyla yapılmıştır. Değişkenlerin aralarındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla değişkenin normal dağılımına göre Pearson ya da Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. İstatistik anlamlı düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için, Statistical Packages for the Social Sciences v23.0 (SPSS Inc. Chicago, IL) yazılımı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Grupları ve Özellikleri

Araştırmaya, hastaneye başvuran klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve ultrasonda PKOM tanı kriterlerinin en az 2 tanesine sahip olması ile tanısı konulmuş 40 tane PKOS hastası ve bu kriterlere sahip olmayan 40 tane sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. PKOS grubunun yaş ortalaması 21.8 (SD \pm 2.3), kontrol grubunun yaş ortalaması 22.5 (SD \pm 1.6) hesaplanmıştır. PKOS ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.14).

PKOS ve kontrol grubunun VKİ'lerine bakıldığında iki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Katılımcılar VKİ değerleri 25 kg/m² ve üzerinde olan bireyler fazla kilolu-obez grup ve VKİ değerleri 18 - 24.9 kg/m² aralığında olan bireyler normal kilolu grup olarak ikiye ayrıldığında, iki grup arasında normal kilolu veya obez olmak arasında istatistiksel farklılık görülmemiştir (p=0.1).

Araştırmaya katılan PKOS hastaları fenotip açısından incelendiğinde; 31 katılımcının Fenotip A, 2 katılımcının Fenotip B, 2 katılımcının Fenotip C, 5 katılımcının da Fenotip D olduğu görülmüştür.

Katılımcıların mFG yöntemi ile hesaplanan hirsutizm skorlarına bakıldığında PKOS grubunun skorunun kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001).

Katılımcılara Uluslararası Fiziksel Aktivite Ölçeği uygulanmış, çalışmaya çok aktif grup alınmamış, çalışmaya alınan PKOS ve kontrol grubu arasında inaktif veya minimal aktif olmak açısından istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0.23).

Tablo 4.1. Çalışma gruplarının klinik ve demografik özellikleri

Değişken	PKOS N =40	Kontrol N =40	P Değeri
Yaş	21.8 (±2.3)	22.5 (±1.6)	0.14
Vücut ağırlığı (kg)	66.0 (±12.3)	62.2 (±9.1)	0.13
Boy (m)	1.64 (±0.06)	1.64 (±0.05)	0.51
VKİ (kg/m ²)	24.4 (21.2-28.4)	22.9 (20.4-24.7)	0.19
Normal Kilolu	23 (%57.5)	30 (%75)	0.10
Obez	17 (%42.5)	10 (%25)	
PKOS Fenotipi			
A	31 (%77.5)		
B	2 (%5)		
C	2 (%5)		
D	5 (%12.5)		
Hirsutizm (mFG)	8 (5-10)	1 (0-2)	<0.001
Uluslararası Fiziksel Aktivite İndeksi			0.23
İnaktif	16 (%40)	11 (%27.5)	
Minimal Aktif	24 (%60)	29 (%72.5)	

Değişkenler ortalama±standart sapma, ortanca – çeyrekler arası aralık şeklinde verilmiştir.

4.2. PKOS ve Kontrol Grubunun Antropometrik ve Vücut Kompozisyonu Ölçümlerinin Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan PKOS ve kontrol grubunun antropometrik ölçümleri karşılaştırıldığında; gruplar arasında VKİ açısından istatistiksel açıdan fark görülmemiştir (p=0.19). Gruplar arasında total kas kütlesi ve kas kütlesinin vücut kütlesine oranları da istatistiksel olarak benzer bulunmuştur (sırasıyla p=0.16, p=0.36). Aynı şekilde gruplar arasında vücut yağ kütlesi ve yağ kütlesinin vücut kütlesine oranı da istatistiksel anlamlı fark göstermemiştir (sırasıyla p=0.16, p=0.36).

PKOS grubu ile kontrol grubu bel çevresi ve bel/kalça oranı açısından karşılaştırıldığında; PKOS grubunun değerlerinin her iki parametre açısından da kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.001, p<0.001).

PKOS grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 118 (± 5.4) mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 77.8 (± 6.6) mmHg; kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 112.5 (± 7.3) mmHg, diyastolik kan basıncı ortalaması 73.4 (± 7.2) mmHg olarak hesaplanmıştır. PKOS grubunun sistolik ve diyastolik kan basıncı ortalamaları kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturacak şekilde yüksek görülmüştür (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.006$).

Tablo 4.2. PKOS ve kontrol gruplarında antropometri ve vücut kompozisyonu ölçümlerin karşılaştırılması

Değişken	PKOS N =40	Kontrol N =40	P Değeri
VKİ (kg/m ²)	24.4 (21.2-28.4)	22.9 (20.4-24.7)	0.19
Bel (cm)	72.4 (± 8.9)	65.6 (± 4.7)	<0.001
Bel/Kalça Oranı (%)	0.71 (± 0.5)	0.67 (± 0.4)	<0.001
Total Vücut Kas (kg)	42.8 (± 4.0)	41.6 (± 3.5)	0.16
Total Vücut Kas (%)	66.1 (± 8)	67.5 (± 5.6)	0.36
Total Vücut Yağ (kg)	21.0 (± 9.1)	18.5 (± 6.3)	0.16
Total Vücut Yağ (%)	30.4 (± 8.4)	28.9 (± 5.9)	0.36

Değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca – çeyrekler arası aralık şeklinde verilmiştir.

4.3. Çalışma Gruplarının Metabolik ve Hormonal Değerlendirilmesi

PKOS ve kontrol grupları total testosteron, SHBG düzeyleri ve FAI değeri açısından karşılaştırıldığında; PKOS grubunda ölçülen total testosteron düzeyi ve FAI değeri istatistiksel anlamlılık oluşturacak düzeyde yüksekken (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$), SHBG düzeyinin PKOS grubunda düşük olduğu görülmüştür ($p = 0.028$).

Açlık glukozu, açlık insülini düzeyleri, 120. Dakika glukozu, açlık glukoz/insülin oranı, açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık görülmemiştir (sırasıyla $p = 0.49$, $p = 0.71$, $p = 0.59$, $p = 0.051$). OGTT'den elde edilen 120. dakika insülini hasta grubunda istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$).

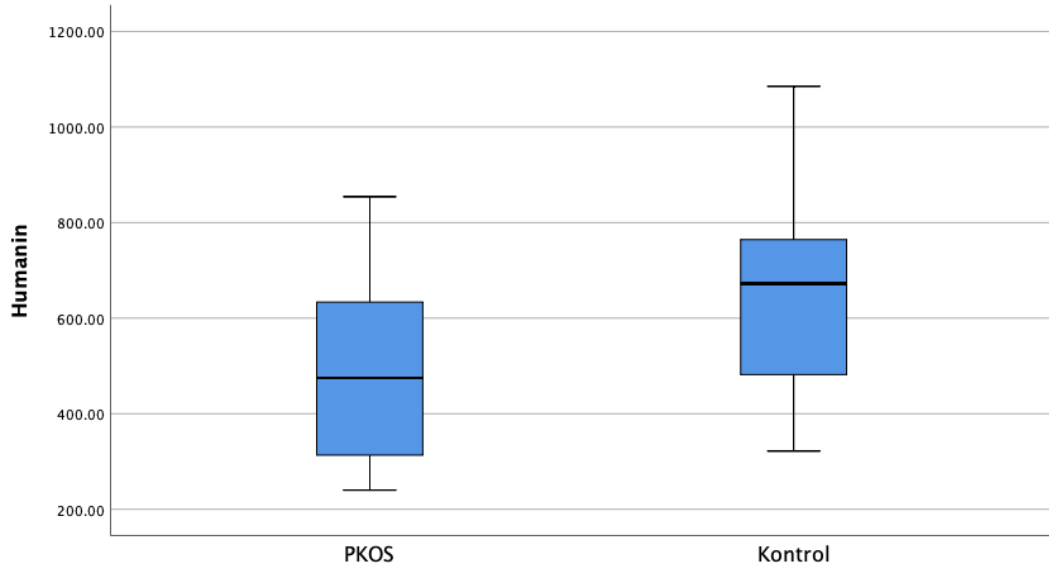
PKOS grubunun serum humanin ortanca değerinin sağlıklı kontrol grubunun serum humanin ortanca değerinden istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde düşük olduğu görülmüştür ($p<0.001$).

Tablo 4.3. PKOS ve kontrol gruplarının metabolik, hormonal parametrelerinin ve humanin değerlerinin karşılaştırılması

Değişken	PKOS N =40	Kontrol N =40	P Değeri
Total Testosteron (ng/dL)	54.2 (40-62.2)	26.2 (21.0-32.9)	<0.001
SHBG (nmol/l)	45.7 (28.8-62.7)	52.6 (43.6-75.0)	0.028
FAI	3.7 (2.9-5.5)	1.7 (1.2-2.2)	<0.001
Glukoz 0. dk (mg/dL)	84.9 (\pm 8.8)	83.7 (\pm 5.4)	0.49
İnsülin 0. dk (μ IU/mL)	7.0 (5.6-10.8)	6.2 (4.8-8.6)	0.71
Glukoz 120. dk (mg/dL)	89.8 (\pm 18.3)	82.7 (\pm 14.7)	0.59
İnsülin 120. dk (mg/dL)	33.63 (22.5-66.8)	25.1 (14.1-41.0)	0.01
Açlık glukoz:insülin oranı	12.0 (\pm 5.1)	14.4 (\pm 5.7)	0.051
HOMA-IR	1.5 (1.2-2.3)	1.3 (0.9-1.7)	0.053
Humanin (pg/ml)	474.9 (313.0 – 633.5)	672.3 (481.7-764.6)	<0.001
	N=40	N=39	
Total Kolesterol (mg/dL)	180.3 (\pm 33.2)	165.8 (\pm 32.4)	0.052
HDL (mg/dL)	59.4 (\pm 12.1)	56.5 (\pm 7.5)	0.207
LDL (mg/dL)	112.9 (\pm25.9)	99.4 (\pm23.3)	0.017
Non-HDL Kolesterol (mg/dL)	120.9 (\pm 30.4)	109.3 (\pm 29.2)	0.086
Trigliserid (mg/dL)	70 (52-103)	56 (42-75)	0.006

Değişkenler ortalama \pm standart sapma, ortanca – çeyrekler arası aralık şeklinde verilmiştir.
SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI: serbest androgen indeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

İki grup lipid profilleri ve metabolik sendrom kriterleri açısından karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunda 1 katılımcının lipid değerlerinin eksik olması sebebiyle sağlıklı kontrol grubunun örneklem sayısı (N) 39 olmuştur. PKOS grubunda LDL ve trigliserid düzeyleri istatistiksel anlamlı şekilde sağlıklı kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (sırasıyla $p=0.017$, $p=0.006$). Total kolesterol düzeyleri, PKOS grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunsa da bu farklılık istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır ($p=0.052$).



Şekil 4.1. PKOS ve kontrol gruplarında humanin düzeyleri

PKOS grubunda ayrıca FSH, LH, LH/FSH oranı, AMH ve HbA1c düzeylerine bakılmıştır. 40 kişilik PKOS grubunda FSH, LH, LH/FSH ve AMH ortanca değerleri ve çeyrekler arası aralıkları sırasıyla 5.1 (3.4-6.5), 11.8 (8-17.3), 2.8 (1.6-4.1), 10.1 (4.9-12.6); HbA1c ortalama ve standart sapma değeri 5.3 (± 0.25) hesaplanmıştır.

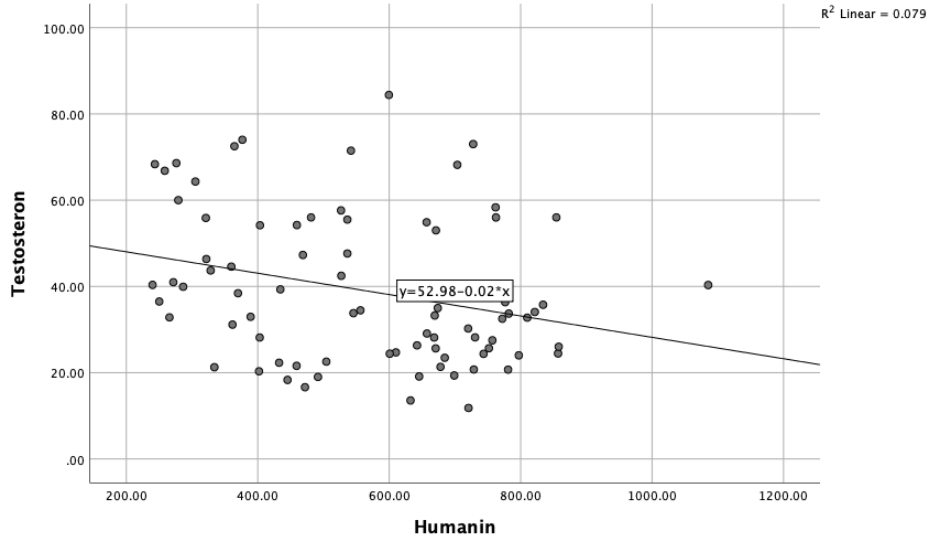
4.4. Çalışma Gruplarında Bakılan Parametrelerin Humanin Düzeyleri ile Korelasyonu

Humanin düzeyleri, tüm çalışma grubunda yaş ile orta derecede, pozitif ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($r=0.455$, $p<0.001$). Aynı şekilde humanin total testosteron ile negatif, orta-düşük ve anlamlı bir korelasyon içindedir ($r=-0.275$, $p=0.013$). Humanin aynı şekilde tüm grupta 120. dakika insülini ile orta-düşük, negatif ve anlamlı bir korelasyon içindedir ($r=-0.266$, $p=0.017$).

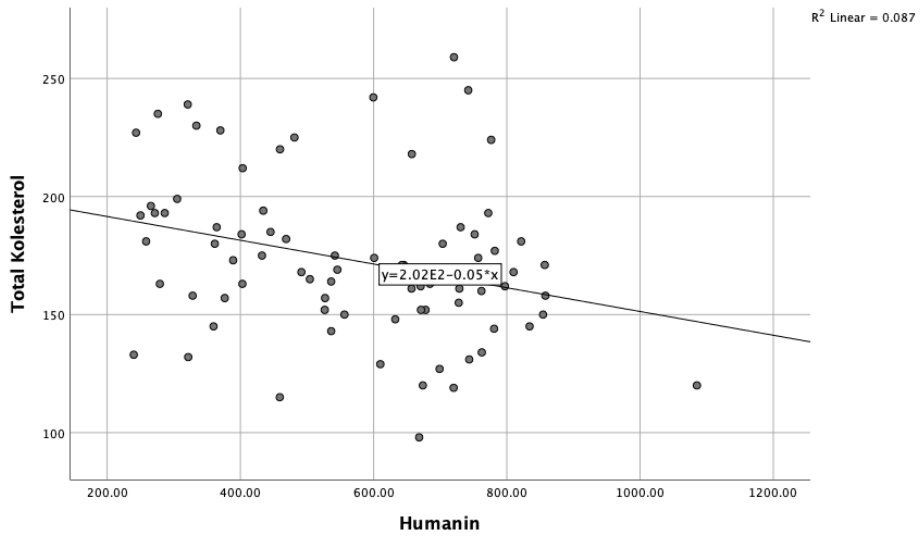
Tablo 4.4. Klinik, antropometrik, hormonal ve metabolik parametrelerin humanin ile korelasyon analizi

Değişken (N=80)	r (Spearman)	p (Spearman)
Yaş	0.455	<0.001
Kilo (kg)	0.107	0.347
Boy (m)	0.118	0.298
VKİ (kg/m ²)	0.053	0.641
Bel (cm)	-0.028	0.803
Bel/Kalça Oranı (%)	-0.091	0.423
Total Vücut Kas (kg)	0.148	0.190
Total Vücut Kas (%)	-0.101	0.372
Total Vücut Yağ (kg)	0.111	0.325
Total Vücut Yağ (%)	0.111	0.327
Total Testosteron (ng/dL)	-0.275	0.013
SHBG (nmol/l)	0.000	0.998
FAI	-0.205	0.068
Glukoz 0. dk (mg/dL)	-0.050	0.657
İnsülin 0. dk (µIU/mL)	-0.109	0.336
Glukoz 120. dk	0.077	0.495
İnsülin 120. dk	-0.266	0.017
HOMA-IR	-0.126	0.264
<i>N=79 (Aşağıdaki parametreler için)</i>		
Total Kolesterol (mg/dL)	-0.306	0.006
HDL (mg/dL)	-0.167	0.141
LDL (mg/dL)	-0.292	0.009
Non-HDL Kolesterol (mg/dL)	-0.241	0.032
Trigliserid (mg/dL)	-0.261	0.020

SHBG: Seks hormon bağlayıcı globulin, FAI: serbest androgen indeksi, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein



Şekil 4.2. Humanin ve testosteron serpilme diyagramı



Şekil 4.3. Humanin ve total testosteron serpilme diyagramı

Tüm çalışma grubunda (sağlıklı kontrol grubunda 1 katılımcının lipid düzeyleri eksik olduğu için N=79) lipid profilleri ile humanin korelasyonuna bakıldığında; LDL, total kolesterol ve trigliserid düzeyleri ile humanin arasında düşük-orta düzeyde, negatif ve istatistiksel anlamlı korelasyon görülmüştür (sırasıyla ($r = -0.292$, $p = 0.009$), ($r = -0.306$, $p = 0.006$), ($r = -0.261$, $p = 0.020$)). Bu korelasyon HDL ile görülmemiştir ($r = -0.167$, $p = 0.141$).

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, patofizyolojisi net bir şekilde aydınlatılamamış kompleks bir hastalıktır. Günümüzde mitokondriyal disfonksiyon ve bunun yarattığı kronik inflamasyonun birçok metabolik hastalığın sebepleri arasında yer alması üzerinde halen çalışılan bir konudur. PKOS da patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon ve kronik inflamasyonun rol oynadığı metabolik hastalık grubunda yer alıyor olabilir. Çalışmamızda hastaneye başvuran popülasyonda PKOS tanısı olan bireyler ve sağlıklı kontrollerde serumdaki humanin düzeyleri, metabolik ve hormonal parametrelerle birlikte karşılaştırılmıştır. Çalışmamızın primer sonucu olarak humaninin serum düzeyinin PKOS grubunda ve sağlıklı kontrol grubuna göre azalmış olduğu görülmüş ve humaninin PKOS patofizyolojisinde rolü olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızdaki PKOS grubunun yaklaşık %80'ini 'tam' PKOS olarak adlandırılan Fenotip A oluşturmaktadır. Yapılan çalışmalara göre 'seçilmemiş' popülasyonda, metabolik açıdan en şiddetli (fenotip A) ve en hafif kliniğin (fenotip D) görüldüğü PKOS fenotiplerinin, diğer fenotiplere göre daha az yaygın olduğu, fakat hastaneye başvuran PKOS hastalarının üçte ikisini klasik formun yani Fenotip A ve B'nin oluşturduğu görülmüştür (2). Humanin aşağıda açıklanacağı gibi IR ile ilişkilendirilmiştir; IR, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyonu içeren 'klasik' PKOS fenotipine sahip olanlarda daha yaygın ve şiddetlidir. Rotterdam kriterlerine göre değerlendirilen ancak adetleri düzenli olan PKOS'lu kadınlar metabolik olarak daha az etkilenim göstermektedir (126). Çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun hiperandrojenizmi olması ve sağlıklı kontrollerden bu yönden belirgin ayrışmaları hasta grubunda anlamlı humanin düşüklüğü ile birlikte değerlendirildiğinde humaninin regülasyonunda androjenlerin de rol oynayabileceğine işaret etmektedir. PKOS'un metabolik etkileriyle ilişkisi olduğu düşünülen humaninin testosteron ile negatif korelasyon göstermesi de bu hipotezi destekler niteliktedir.

Çalışmamızda 40 PKOS hastasının 17 tanesi (%42.5) $VKİ \geq 25$ ile fazla-kilolu – obez grupta yer almaktadır. Yapılan çalışmalara göre PKOS hastalarının yaklaşık %50'sinin fazla kilolu ya da obez olduğu görülmüş (127), çalışmamızda da bu oran genel popülasyona benzer çıkmıştır. PKOS hastaları genellikle visceral yağlanmaya sahiptir ve yine yapılan çalışmalara benzer şekilde (128), bizim çalışmamızda $VKİ$ eşleşmeli PKOS ve sağlıklı kontrol gruplarında PKOS hastalarının bel ve bel/kalça oranlarının sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bel/kalça oranı yağ dağılımının bir göstergesi olup, PKOS hastalarında genellikle anormal yağ dokusu dağılımı görülür (129). PKOS'lu kadınların, aynı kiloya sahip kontrollerle karşılaştırıldığında yağ dağılımının üst vücutta toplanma olasılığı daha yüksektir (126). Daha fazla abdominal veya visceral yağlanma, daha fazla IR ile ilişkilidir ve bu da PKOS'taki üreme ve metabolik anormallikleri şiddetlendirebilir (126). Buna karşılık bizim verilerimiz PKOS'da humanin düzeylerindeki azalmanın vücut yağ miktarı ya da dağılımı ile herhangi bir ilişki göstermediğine işaret etmektedir.

Çalışmamızın tasarlaması öncesinde yapılan literatür incelemesinde; PKOS ve humanin konusunda yapılan 2 çalışma saptanmıştır (19, 121). Her ikisi de Çin'de Wang ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bu çalışmaların ilkinde IVF tedavisine giden 16 PKOS hastası ve 28 kontrolün serum humanin seviyelerinde anlamlı farklılık görülmezken, PKOS grubunun folliküler sıvısında humanin düzeyinin azaldığı ve aynı şekilde hastaların granuloza hücrelerinde humanin mRNA ekspresyonunun azaldığı gözlenmiştir (121). Oksidatif stresin verdiği hasar ve PKOS patofizyolojisinde OS'un rolü kabul edilmiş olsa da, mekanizma tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu çalışma humanin düzeylerinin overlerde azaldığını göstermesi ile humaninin OS'nin düzenlenmesindeki rolüne ilk ışık tutan çalışmadır. Aynı ekibin yaptığı diğer çalışmada PKOS ve sağlıklı kontrol grupları IR varlığına göre 4 alt gruba ayrılmış; alt grupların serum humanin seviyelerinde fark görülmezken, PKOS + IR grubunun folliküler sıvısında humanin düzeyinin IR olmayan PKOS grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür (19). Çin'den yapılmış iki çalışmada hasta ve kontrollerin infertilite kliniğinden seçilmiş olması, PKOS Asya fenotipinde hiperandrojenizmin değil ovulatuvar disfonksiyonun ön planda olması bizim çalışmamızdan farklı olarak bu iki çalışmada serum humanin düzeylerinde fark gösterilememiş olmasını açıklayabilir. Buna karşılık IR olan PKOS grubunda bizim çalışmamıza benzer şekilde

düşük humanin düzeylerinin saptanması, ayrıca aynı çalışmada PKOS modeli oluşturulmuş sıçanlara dışarıdan verilen humanin analogunun açlık glukozu ve açlık insülini parametrelerinde düzeltme sağlamış olması humaninin PKOS metabolik bozukluklarında fizyopatolojik rolüne ve potansiyel bir tedavi hedefi olabileceğine işaret etmektedir (19).

Bizim çalışmamızda PKOS grubunun serum humanin seviyeleri, sağlıklı kontrol grubunun serum humanin seviyelerinden istatistiksel anlamlılık oluşturacak şekilde düşük bulunmuştur. Mitokondri, enerji üretiminde merkezi bir rol alıp, OS hasarına yol açan hücrel ROS'un ana kaynağı olduğu için mitokondriyal anormallikler sıklıkla organizmanın tümünü etkiler ve farklı metabolik bozukluklara neden olur (11). Patofizyolojisinde kronik inflamasyon ve mitokondriyal disfonksiyonun rol aldığı öne sürülen ve metabolik bir hastalık olan PKOS'ta humanin düşüklüğü mitokondriyal disfonksiyonun bir göstergesi olarak sendromun patofizyolojisinde mitokondriyal disfonksiyon, buna bağlı oluşan OS ve kronik inflamasyonun rol aldığı şeklindeki hipotezi desteklemektedir.

Humaninin hayvan modellerinde insülin duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir. Obez olmayan diyabetik (NOD) farelere humanin enjeksiyonu sonrasında, nöroendokrin beta hücrelerini doza bağlı korunduğu gösterilmiş ve bu modelde diyabetin başlamasını gecikmiş ve önlenmiştir (130). Ayrıca humanin analogu HNGF6A'nın hem normal hem de diyabetik farelerde glikozla uyarılan insülin salgısını arttırdığı gösterilmiştir (131). Voigt ve Jelinek ise yakın zamanda insan çalışmasında açlık glukozu yüksek olan hastalarda kontrol grubuna kıyasla plazmadaki humanin düzeylerinin daha düşük olduğunu göstermiştir (132). Çalışmamızda humanin düzeyleri, açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR (0. dk) ile herhangi bir ilişki göstermezken OGTT 120. dk insülini ile negatif yönde bir ilişki göstermiştir. Obez ve normal kilolu PKOS ve kontrollere oral glukoz tolerans testi yapıldığında insülin yanıtı tüm PKOS hastalarında kontrollere göre anlamlı artış gösterirken glukoz cevabı artışı yalnızca obezitesi olan PKOS hastalarında gözlenmektedir (133). Kanıtlar, PKOS'ta benzer vücut ağırlığına sahip kontrollere karşılaştırıldığında glukozla uyarılan hiperinsülineminin varlığını göstermektedir. Hiperinsülinemi ise PKOS'lu kadınlarda IR ile ilişkili bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızın büyük

çoğunluğunu obezitesi olmayan bireylerin oluşturması bazal ve 120. dakika glukoz değerlerinde kontrol grubuna göre farklılık görmememizi buna karşılık 120. dakika insülin değerlerinin PKOS grubunda daha yüksek bulunmasını açıklayabilir. Çalışmamızda humaninin postprandial hiperinsülinemi ile negatif korelasyonu, literatürde farklı hastalıklarda rapor edilmiş IR olan bireylerde humanin düşüklüğü ve hayvan modellerinde humaninin IR'yi azalttığı yönündeki verileri desteklemektedir.

Denham Harman 1956'da ilk olarak, yaşlanma sürecinde serbest radikaller teorisini, ROS'un hücrel makromoleküllerde neden olduğu hasar birikiminin, yaşlanmanın birincil itici gücü ve yaşam süresinin önemli bir belirleyicisi olduğunu öne sürmüştür (135). Bu teoride mitokondri, hem ROS'un birincil kaynağı, hem de ROS'un birinci hedefi olma rolünü oynar. Günümüzde ROS'a bağlı OS'nin ve yaşla bunun birikiminin PKOS, dahil birçok hastalığın sebebi olduğu aşikardır. Humanin mitokondriyal fonksiyonda rol oynar, mitokondri sayısı ve fonksiyonu yaşla beraber azaldığı gibi humaninin yaşla beraber ekspresyonu azalır (136). Bu durum hücrenin apoptozisten korunma yeteneğini azaltarak birçok metabolik hastalığın itici gücü olmaktadır. Sıçanlarla yapılan bir çalışmada, humanin mRNA ekspresyonunun 30 günlük sıçanların over dokularında, 2 günlük sıçanların over dokularından daha az olduğu ve bunun istatistiksel anlamlılık oluşturduğu görülmüş. Aynı şekilde sıçanların over dokularında humanin protein ekspresyonu 60 günlük ve 1 yıllık olanlarda, 2 günlük olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az bulunmuştur (136). Muzumdar ve arkadaşları humaninin yaş ilişkili hastalıklarda özellikle tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığındaki patofizyolojisini araştırdıklarında humaninin tip 2 diyabet ve Alzheimer hastalığı ile ilişki olduğunu buldukları gibi, ileri yaşlarda yaşla beraber humanin düzeyinin azaldığını gözlemlemiştir (137). Bizim çalışmamızda humanin seviyelerinin yaşla pozitif bir korelasyon içinde olduğunu, yani yaşla beraber humanin seviyelerinin arttığını gözlemledik. Ancak çalışma katılımcılarının 18-26 yaş aralığında oldukları göz önüne alındığında mitokondriyal disfonksiyon ve oksidatif hasarın birikmesini gösterebilecek bir yaş aralığında henüz olmadıkları söylenebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda PKOS kliniğinin yaşla beraber hafiflediği, hastaların yaşla beraber adet döngülerinin düzen kazandığı, klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm şiddetinin azaldığı gösterilmiştir (138-141). Dolayısıyla yaşla beraber PKOS kliniğinde özellikle klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm ve

ovulatuvar disfonksiyonda silikleşmenin humanin düzeylerinde görece bir artışla ilişkili olabilir. Ayrıca humanin yarattığı OS ve apoptozisten uzak hücre ortamı klinikteki düzelmenin patofizyolojisinde rol oynuyor olabilir. PKOS'da humaninin yaş ve klinik fenotip ile ilişkisini tam olarak değerlendirebilmek için daha geniş yaş gruplarında ve tercihen uzun takipli çalışmalara ihtiyaç vardır.

PKOS hastalarında dislipidemi yaygın bir sorundur. Yapılan meta-analizler, PKOS hastalarında kontrollere göre trigliserid, LDL ve non-HDL düzeylerinin artmış, HDL düzeylerinin azalmış olduğunu göstermiştir (142). Bizim çalışmamızda da LDL ve trigliserid düzeyleri PKOS hastalarında kontrollere göre yüksektir. Tüm grupta total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyleri serum humanin düzeyleri ile negatif yönde ilişki göstermektedir. Daha önce diyabetli bireylerde yapılan bir çalışmada humanin düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre düşük olduğu, trigliserid düzeyleriyle negatif, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ile pozitif ilişki gösterdiği raporlanmıştır (143). Humanin ve kan lipidleri arasındaki olası etkileşim genç PKOS hastalarıyla ileri yaştaki diyabet hastaları arasında farklılık gösteriyor olabilir.

Yu Ding ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, humanin analogu HNG'nin insan umbilikal vein endotelial hücrelerinde, kendi reseptörü FPRL1'e bağlanarak hasar görmüş lizozomal katepsin D'yi restore ettiği ve bu sayede okside-LDL'nin otofajisini kolaylaştırdığı ve hücrede lipid birikimini azalttığı bulunmuştur (144). Okside-LDL'nin vasküler endotelde birikmesi aterosklerozisi kolaylaştırdığı gibi bu çalışma ile humaninin aterosklerozisi engellemedeki rolüne değinilmiştir (144). Adi Bachar ve arkadaşlarının yaptığı benzer amaçlar taşıyan bir çalışmada da humaninin vasküler endotelial hücrelerde eksprese edildiği ve bu hücrelerin bulunduğu hücre kültürüne humanin verildiğinde Ox-LDL'nin indüklediği ROS oluşumunu ve apoptozu %50 oranında zayıfladığı bulunmuştur (145). Bizim çalışmamızda PKOS hastalarında ilk kez gösterdiğimiz humanin ile total kolesterol ve LDL arasındaki negatif ilişki, hücre kültürü çalışmalarında gösterildiği şekilde insanda da humaninin lipid ilişkili oksidatif hasara karşı koruyucu bir rolü olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmektedir.

Çalışmamızın kısıtlı yönleri arasında PKOS alt fenotiplerini aralarında karşılaştırabilecek kadar bir örneklem büyüklüğü olmaması, glukoz insülin

dinamiklerinin yalnızca açlık ve OGTT bazlı parametrelerle değerlendirilmiş olması ve takip verisi olmaması sayılabilir. Buna karşılık çalışmanın beyaz ırkta yapılan ilk çalışma olması, çalışmada iyi fenotiplendirilmiş klasik PKOS hastalarının yer alması, hasta ve kontrol grupları arasında humanin düzeylerindeki farklılıkların sendromun karakteristik özellikleriyle ilişkilerinin analiz edilebilmesi çalışmanın güçlü yönleri arasında sayılabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- PKOS, dünya genelinde her 5-10 kadından birini etkileyen endokrin, metabolik, reproduktif kompleks bir hastalıktır.
- Hastalığın fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte etiyolojide mitokondriyal disfonksiyon da rol oynuyor olabilir.
- Mitokondriyal disfonksiyon göstergesi olarak serum humanin düzeyleri PKOS'lu kadınlarda yaş ve VKİ eşleştirilmiş sağlıklı kadınlara göre daha düşüktür.
- PKOS'da humanin düşüklüğü yaş, androjen fazlalığı, insülin direnci ve dislipidemi ile ilişkilidir.
- PKOS fizyopatolojisinde humanin ve diğer mitokondriyal peptitlerin potansiyel rollerinin iyi anlaşılması ileride mitokondriyal disfonksiyona yönelik yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2841-55.
2. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016;106(1):6-15.
3. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, Legro RS, Franks S, Moran LJ, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668-80.
4. Rotterdam EA-SPcwg. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41-7.
5. Rotterdam EA-SPCWG. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19-25.
6. Hamilton-Fairley D, Taylor A. Anovulation. *BMJ.* 2003;327(7414):546-9.
7. Dokras A, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Li R, Ottey S, Shah D, et al. Androgen Excess- Polycystic Ovary Syndrome Society: position statement on depression, anxiety, quality of life, and eating disorders in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;109(5):888-99.
8. Yumiceba V, Lopez-Cortes A, Perez-Villa A, Yumiseba I, Guerrero S, Garcia-Cardenas JM, et al. Oncology and Pharmacogenomics Insights in Polycystic Ovary Syndrome: An Integrative Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:585130.
9. Cavalcante MB, Sarno M, Cavalcante C, Araujo Junior E, Barini R. Coagulation Biomarkers in Women with Recurrent Miscarriage and Polycystic Ovarian Syndrome: Systematic Review and Meta-Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2019;79(7):697-704.

10. Liu Q, Xie YJ, Qu LH, Zhang MX, Mo ZC. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2019;58(4):447-53.
11. Bhatti JS, Bhatti GK, Reddy PH. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in metabolic disorders - A step towards mitochondria based therapeutic strategies. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017;1863(5):1066-77.
12. Gonzalez F, Considine RV, Abdelhadi OA, Acton AJ. Oxidative Stress in Response to Saturated Fat Ingestion Is Linked to Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5360-71.
13. Mohammadi M. Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *Int J Prev Med.* 2019;10:86.
14. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect.* 2015;4(1):R1-R15.
15. Merry TL, Chan A, Woodhead JST, Reynolds JC, Kumagai H, Kim SJ, et al. Mitochondrial-derived peptides in energy metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020;319(4):E659-E66.
16. Hashimoto Y, Niikura T, Tajima H, Yasukawa T, Sudo H, Ito Y, et al. A rescue factor abolishing neuronal cell death by a wide spectrum of familial Alzheimer's disease genes and Abeta. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(11):6336-41.
17. Lei H, Rao M. The role of humanin in the regulation of reproduction. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2022;1866(1):130023.
18. Hazafa A, Batool A, Ahmad S, Amjad M, Chaudhry SN, Asad J, et al. Humanin: A mitochondrial-derived peptide in the treatment of apoptosis-related diseases. *Life Sci.* 2021;264:118679.
19. Wang Y, Zeng Z, Zhao S, Tang L, Yan J, Li N, et al. Humanin Alleviates Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: A Human and Rat Model-Based Study. *Endocrinology.* 2021;162(8).

20. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
21. Zawadzki AD, A. Diagnostic Criteria for Polycystic Ovary Syndrome: Towards a Rational Approach. Boston: Blackwell Scientific. 1992:377-84.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
23. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64.
24. Insler V, Lunenfeld B. Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol.* 1990;4(1):51-70.
25. Chereau A. Memoires pour Servir a l'Etude des Maladies des Ovaries. Paris: Fortin, Masson & Cie; 1844.
26. Rokitansky C. A Manual of Pathological Anatomy. Philadelphia: Blanchard & Lea; 1855.
27. Bulius G, Kretschmar C. Angiodystrophia. Stuttgart: Verlag von Ferdinand Enke; 1897.
28. Tait L. Removal of normal ovaries. *British Medical Journal.* 1879;813.
29. von Kahlden C. Über die kleincystische Degeneration der Ovarien und ihre Beziehungen zu den sogenannten Hydrops follicul. In: Ziegler E, ed. Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur all- gemeinen Pathologie. Jena, Germany: Verlag von Gustav Fischer; 1902. 1-102 p.
30. Stein IF, L. LM. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29:181-91.
31. Plate WP. Hirsutism in ovarian hyperthecosis. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1951;8(1):17-32.

32. Mc AJ, Ingersoll FM, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11):1202-15.
33. Axelrod LR, Goldzieher JW. The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 1962;22:431-40.
34. 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(5):1320-9.
35. Shoupe D, Kumar DD, Lobo RA. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1983;147(5):588-92.
36. Robinson S, Rodin DA, Deacon A, Wheeler MJ, Clayton RN. Which hormone tests for the diagnosis of polycystic ovary syndrome? *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(3):232-8.
37. Dignam WJ, Pion RJ, Lamb EJ, Simmer HH. Plasma Androgens in Women. Ii. Patients with Polycystic Ovaries and Hirsutism. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1964;45:254-71.
38. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound.* 1981;9(5):219-22.
39. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. *BJOG.* 2006;113(10):1210-7.
40. Rosencrantz MA, Coffler MS, Haggan A, Duke KB, Donohue MC, Shayya RF, et al. Clinical evidence for predominance of delta-5 steroid production in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1106-13.
41. Georgopoulos NA, Papadakis E, Armeni AK, Katsikis I, Roupas ND, Panidis D. Elevated serum androstenedione is associated with a more severe phenotype in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hormones (Athens).* 2014;13(2):213-21.

42. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2545-9.
43. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-45.
44. National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome, December 3-5, 2012. 2016.
45. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y. Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;139(1):59-64.
46. Hsu MI, Liou TH, Chou SY, Chang CY, Hsu CS. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome in Taiwanese Chinese women: comparison between Rotterdam 2003 and NIH 1990. *Fertil Steril.* 2007;88(3):727-9.
47. Kim JJ, Hwang KR, Choi YM, Moon SY, Chae SJ, Park CW, et al. Complete phenotypic and metabolic profiles of a large consecutive cohort of untreated Korean women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1424-30.
48. Welt CK, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, et al. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(12):4842-8.
49. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007;67(5):735-42.
50. Moran L, Teede H. Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2009;15(4):477-88.
51. Goverde AJ, van Koert AJ, Eijkemans MJ, Knauff EA, Westerveld HE, Fauser BC, et al. Indicators for metabolic disturbances in anovulatory women with

- polycystic ovary syndrome diagnosed according to the Rotterdam consensus criteria. *Hum Reprod.* 2009;24(3):710-7.
52. Jones H, Sprung VS, Pugh CJ, Daousi C, Irwin A, Aziz N, et al. Polycystic ovary syndrome with hyperandrogenism is characterized by an increased risk of hepatic steatosis compared to nonhyperandrogenic PCOS phenotypes and healthy controls, independent of obesity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(10):3709-16.
 53. Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):157-61.
 54. Zhang HY, Zhu FF, Xiong J, Shi XB, Fu SX. Characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria in a large-scale Chinese population. *BJOG.* 2009;116(12):1633-9.
 55. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P. Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3922-7.
 56. Guastella E, Longo RA, Carmina E. Clinical and endocrine characteristics of the main polycystic ovary syndrome phenotypes. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2197-201.
 57. Chae SJ, Kim JJ, Choi YM, Hwang KR, Jee BC, Ku SY, et al. Clinical and biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Korean women. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1924-31.
 58. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. Comparison of clinical and hormonal characteristics among four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on the Rotterdam criteria. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):447-56.
 59. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr.* 2017;88(6):371-95.

60. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(3):176-85.
61. Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019;14(2):131-43.
62. Ilie IR, Georgescu CE. Polycystic Ovary Syndrome-Epigenetic Mechanisms and Aberrant MicroRNA. *Adv Clin Chem*. 2015;71:25-45.
63. Qu F, Wang FF, Yin R, Ding GL, El-Prince M, Gao Q, et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(8):911-23.
64. Stefanaki C, Pervanidou P, Boschiero D, Chrousos GP. Chronic stress and body composition disorders: implications for health and disease. *Hormones (Athens)*. 2018;17(1):33-43.
65. Steegers-Theunissen RPM, Wiegel RE, Jansen PW, Laven JSE, Sinclair KD. Polycystic Ovary Syndrome: A Brain Disorder Characterized by Eating Problems Originating during Puberty and Adolescence. *Int J Mol Sci*. 2020;21(21).
66. Yang S, Yang C, Pei R, Li C, Li X, Huang X, et al. Investigation on the association of occupational stress with risk of polycystic ovary syndrome and mediating effects of HOMA-IR. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(11):961-4.
67. Szczuko M, Kikut J, Szczuko U, Szydłowska I, Nawrocka-Rutkowska J, Zietek M, et al. Nutrition Strategy and Life Style in Polycystic Ovary Syndrome-Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(7).
68. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 1:S429-S32.

69. Muscogiuri G, Altieri B, de Angelis C, Palomba S, Pivonello R, Colao A, et al. Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(3):273-83.
70. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28(3):777-84.
71. Wang J, Wu D, Guo H, Li M. Hyperandrogenemia and insulin resistance: The chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life Sci.* 2019;236:116940.
72. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520.
73. He FF, Li YM. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):73.
74. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21.
75. Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, Baradaran-Shoraka M, Sanfilippo JS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:103-14.
76. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97-105.
77. Bannigida DM, Nayak BS, Vijayaraghavan R. Insulin resistance and oxidative marker in women with PCOS. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(2):183-6.
78. McAllister JM, Legro RS, Modi BP, Strauss JF, 3rd. Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends Endocrinol Metab.* 2015;26(3):118-24.

79. Li Y, Zheng Q, Sun D, Cui X, Chen S, Bulbul A, et al. Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol.* 2019;234(5):7435-47.
80. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16057.
81. Delitala AP, Capobianco G, Delitala G, Cherchi PL, Dessole S. Polycystic ovary syndrome, adipose tissue and metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(3):405-19.
82. Dumesic DA, Abbott DH, Sanchita S, Chazenbalk GD. Endocrine-Metabolic Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: an Evolutionary Perspective. *Curr Opin Endocr Metab Res.* 2020;12:41-8.
83. Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, Long SL, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2019;499:142-8.
84. Zuo T, Zhu M, Xu W. Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid Med Cell Longev.* 2016;2016:8589318.
85. Shorakae S, Ranasinha S, Abell S, Lambert G, Lambert E, de Courten B, et al. Inter-related effects of insulin resistance, hyperandrogenism, sympathetic dysfunction and chronic inflammation in PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;89(5):628-33.
86. Mizgier M, Jarzabek-Bielecka G, Wendland N, Jodlowska-Siewert E, Nowicki M, Brozek A, et al. Relation between Inflammation, Oxidative Stress, and Macronutrient Intakes in Normal and Excessive Body Weight Adolescent Girls with Clinical Features of Polycystic Ovary Syndrome. *Nutrients.* 2021;13(3).
87. Liu Y, Yu Z, Zhao S, Cheng L, Man Y, Gao X, et al. Oxidative stress markers in the follicular fluid of patients with polycystic ovary syndrome correlate with a decrease in embryo quality. *J Assist Reprod Genet.* 2021;38(2):471-7.
88. Uyanikoglu H, Sabuncu T, Dursun H, Sezen H, Aksoy N. Circulating levels of apoptotic markers and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome: a case-controlled descriptive study. *Biomarkers.* 2017;22(7):643-7.

89. Ozer A, Bakacak M, Kiran H, Ercan O, Kostu B, Kanat-Pektas M, et al. Increased oxidative stress is associated with insulin resistance and infertility in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol.* 2016;87(11):733-8.
90. Di Segni C, Silvestrini A, Fato R, Bergamini C, Guidi F, Raimondo S, et al. Plasmatic and Intracellular Markers of Oxidative Stress in Normal Weight and Obese Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(8):506-13.
91. Lu J, Wang Z, Cao J, Chen Y, Dong Y. A novel and compact review on the role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):80.
92. Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, Gambineri A, Kelestimur F, Moghetti P, et al. Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update.* 2012;18(2):146-70.
93. Sanchon R, Gambineri A, Alpanes M, Martinez-Garcia MA, Pasquali R, Escobar-Morreale HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: a study in blood donors. *Hum Reprod.* 2012;27(4):1209-16.
94. Schmidt TH, Khanijow K, Cedars MI, Huddleston H, Pasch L, Wang ET, et al. Cutaneous Findings and Systemic Associations in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):391-8.
95. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update.* 2010;16(1):51-64.
96. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(2):405-13.
97. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3666-72.

98. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003;9(6):505-14.
99. Dewailly D, Lujan ME, Carmina E, Cedars MI, Laven J, Norman RJ, et al. Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):334-52.
100. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust*. 2011;195(6):S65-112.
101. Veltman-Verhulst SM, Boivin J, Eijkemans MJ, Fauser BJ. Emotional distress is a common risk in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of 28 studies. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):638-51.
102. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(4):347-63.
103. Kakoly NS, Earnest A, Teede HJ, Moran LJ, Joham AE. The Impact of Obesity on the Incidence of Type 2 Diabetes Among Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes Care*. 2019;42(4):560-7.
104. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):946-51.
105. Graf MJ, Richards CJ, Brown V, Meissner L, Dunaif A. The independent effects of hyperandrogenaemia, hyperinsulinaemia, and obesity on lipid and lipoprotein profiles in women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;33(1):119-31.
106. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):942-60.

107. Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women With Polycystic Ovary Syndrome Have an Increased Risk of Major Cardiovascular Events: a Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3369-e80.
108. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3(3):CD007506.
109. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018;110(3):364-79.
110. Gallos ID, Shehmar M, Thangaratinam S, Papapostolou TK, Coomarasamy A, Gupta JK. Oral progestogens vs levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):547 e1-10.
111. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3970-80.
112. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglius ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):6-13.
113. Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Mitochondrion.* 2020;52:24-39.
114. Lee C, Yen K, Cohen P. Humanin: a harbinger of mitochondrial-derived peptides? *Trends Endocrinol Metab.* 2013;24(5):222-8.
115. Mottis A, Herzig S, Auwerx J. Mitocellular communication: Shaping health and disease. *Science.* 2019;366(6467):827-32.

116. Cai H, Liu Y, Men H, Zheng Y. Protective Mechanism of Humanin Against Oxidative Stress in Aging-Related Cardiovascular Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:683151.
117. Zuccato CF, Asad AS, Nicola Candia AJ, Gottardo MF, Moreno Ayala MA, Theas MS, et al. Mitochondrial-derived peptide humanin as therapeutic target in cancer and degenerative diseases. *Expert Opin Ther Targets*. 2019;23(2):117-26.
118. Ikonen M, Liu B, Hashimoto Y, Ma L, Lee KW, Niikura T, et al. Interaction between the Alzheimer's survival peptide humanin and insulin-like growth factor-binding protein 3 regulates cell survival and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(22):13042-7.
119. Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Nouraini S, Satterthwait AC, et al. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature*. 2003;423(6938):456-61.
120. Choi J, Zhai D, Zhou X, Satterthwait A, Reed JC, Marassi FM. Mapping the specific cytoprotective interaction of humanin with the pro-apoptotic protein bid. *Chem Biol Drug Des*. 2007;70(5):383-92.
121. Wang Y, Li N, Zeng Z, Tang L, Zhao S, Zhou F, et al. Humanin regulates oxidative stress in the ovaries of polycystic ovary syndrome patients via the Keap1/Nrf2 pathway. *Mol Hum Reprod*. 2021;27(2).
122. Ying G, Iribarren P, Zhou Y, Gong W, Zhang N, Yu ZX, et al. Humanin, a newly identified neuroprotective factor, uses the G protein-coupled formylpeptide receptor-like-1 as a functional receptor. *J Immunol*. 2004;172(11):7078-85.
123. Hashimoto Y, Kurita M, Aiso S, Nishimoto I, Matsuoka M. Humanin inhibits neuronal cell death by interacting with a cytokine receptor complex or complexes involving CNTF receptor alpha/WSX-1/gp130. *Mol Biol Cell*. 2009;20(12):2864-73.
124. Reynolds JC, Lai RW, Woodhead JST, Joly JH, Mitchell CJ, Cameron-Smith D, et al. MOTS-c is an exercise-induced mitochondrial-encoded regulator of age-dependent physical decline and muscle homeostasis. *Nat Commun*. 2021;12(1):470.

125. Woodhead JST, D'Souza RF, Hedges CP, Wan J, Berridge MV, Cameron-Smith D, et al. High-intensity interval exercise increases humanin, a mitochondrial encoded peptide, in the plasma and muscle of men. *J Appl Physiol* (1985). 2020;128(5):1346-54.
126. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012;97(1):28-38 e25.
127. Hoeger KM. Obesity and lifestyle management in polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol*. 2007;50(1):277-94.
128. Durmus U, Duran C, Ecirli S. Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(5):487-97.
129. Lemaitre M, Christin-Maitre S, Kerlan V. Polycystic ovary syndrome and adipose tissue. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2023;84(2):308-15.
130. Hoang PT, Park P, Cobb LJ, Paharkova-Vatchkova V, Hakimi M, Cohen P, et al. The neurosurvival factor Humanin inhibits beta-cell apoptosis via signal transducer and activator of transcription 3 activation and delays and ameliorates diabetes in nonobese diabetic mice. *Metabolism*. 2010;59(3):343-9.
131. Kuliawat R, Klein L, Gong Z, Nicoletta-Gentile M, Nemkal A, Cui L, et al. Potent humanin analog increases glucose-stimulated insulin secretion through enhanced metabolism in the beta cell. *FASEB J*. 2013;27(12):4890-8.
132. Voigt A, Jelinek HF. Humanin: a mitochondrial signaling peptide as a biomarker for impaired fasting glucose-related oxidative stress. *Physiol Rep*. 2016;4(9).
133. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(3):499-507.

134. Pasquali R, Stener-Victorin E, Yildiz BO, Duleba AJ, Hoeger K, Mason H, et al. PCOS Forum: research in polycystic ovary syndrome today and tomorrow. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(4):424-33.
135. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11(3):298-300.
136. Xia Y, Zhang HY, Ma S, Zhou F. Age-related Changes in Humanin Expression in the Ovarian Tissue of Rat. *Curr Med Sci*. 2023;43(3):579-84.
137. Muzumdar RH, Huffman DM, Atzmon G, Buettner C, Cobb LJ, Fishman S, et al. Humanin: a novel central regulator of peripheral insulin action. *PLoS One*. 2009;4(7):e6334.
138. Brown ZA, Louwers YV, Fong SL, Valkenburg O, Birnie E, de Jong FH, et al. The phenotype of polycystic ovary syndrome ameliorates with aging. *Fertil Steril*. 2011;96(5):1259-65.
139. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod*. 2000;15(1):24-8.
140. Bili H, Laven J, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC. Age-related differences in features associated with polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic oligo-amenorrhoeic infertile women of reproductive years. *Eur J Endocrinol*. 2001;145(6):749-55.
141. Elting MW, Kwee J, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Aging women with polycystic ovary syndrome who achieve regular menstrual cycles have a smaller follicle cohort than those who continue to have irregular cycles. *Fertil Steril*. 2003;79(5):1154-60.
142. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1073-9 e1-11.
143. Ramanjaneya M, Bettahi I, Jerobin J, Chandra P, Abi Khalil C, Skarulis M, et al. Mitochondrial-Derived Peptides Are Down Regulated in Diabetes Subjects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:331.

144. Ding Y, Feng Y, Zou Y, Wang F, Liu H, Liu C, et al. [Gly14]-humanin restores cathepsin D function via FPRL1 and promotes autophagic degradation of Ox-LDL in HUVECs. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(12):2406-16.
145. Bachar AR, Scheffer L, Schroeder AS, Nakamura HK, Cobb LJ, Oh YK, et al. Humanin is expressed in human vascular walls and has a cytoprotective effect against oxidized LDL-induced oxidative stress. *Cardiovasc Res.* 2010;88(2):360-6.