T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PCOS (POLİKİSTİK OVER SENDROMU) OLGULARINDA GRANULOSA HÜCRE PROGESTERON RESEPTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAGİHAN AYDIN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. TÜLAY İREZ

İSTANBUL, 2026

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KLİNİK EMBRİYOLOJİ ANABİLİM DALI

PCOS (POLİKİSTİK OVER SENDROMU) OLGULARINDA GRANULOSA HÜCRE PROGESTERON RESEPTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NAGİHAN AYDIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tülay İREZ
Jüri Üyesi: Prof. Dr. Özen Banu ÖZDAŞ
Jüri Üyesi: Dr. Öğr. Üyesi Süheyla AYKAÇ YAZICIOĞLU

İSTANBUL, 2026

T.C.
İSTANBUL YENİ YÜZYIL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
TEZ ONAY BELGESİ

Klinik Embriyoloji Tezli Yüksek Lisans Programı 22111102019 numaralı öğrencisi Nagihan AYDIN'ın **"Pcos (Polikistik Over Sendromu) Olgularında Granulosa Hücre Progesteron Reseptörlerinin Değerlendirilmesi"** adlı tez çalışması, Enstitümüz Yönetim Kurulunun 13.01.2026 tarih ve 2026/03 sayılı kararıyla oluşturulan jüri tarafından oy birliğiyle Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28/01/202026

Prof. Dr. Tülay İREZ
Tez Danışmanı

Prof. Dr. Özen Banu ÖZDAŞ
Jüri Üyesi

Dr. Öğr. Üyesi Süheyla AYKAÇ YAZICIOĞLU
Jüri Üyesi

DESTEKLEYEN KURUM VE KURULUŞLAR

Bu tez çalışması, İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından BAP No: 35 kapsamında desteklenmiştir. Çalışmada kullanılan örnekler İstanbul Memorial Şişli Hastanesi IVF Laboratuvarı'ndan temin edilmiştir.

ETİK BEYAN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tezde;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,

- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,

- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,

- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,

- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

28 / 01 / 2026

Nagihan AYDIN

ÖNSÖZ

Bu çalışmada, kadın üreme fizyolojisinde kritik öneme sahip granüloza hücrelerinde PGRMC1 reseptörünün ekspresyonu değerlendirilmiştir. Elde edilecek bulgularla PGRMC1'in hücre fonksiyonları üzerindeki olası etkilerinin aydınlatılması ve kadın üreme sağlığı literatürüne katkı sunulması hedeflenmiştir.

Yüksek lisans eğitimime başladığım ilk günden itibaren meraklı sorularımı içtenlikle yanıtlayan; tez sürecimde bilgi, sabır ve yol göstericiliğini esirgemeyen, her sohbetinden ilham aldığım değerli danışmanım **Prof. Dr. Tülay İREZ**'e en derin teşekkürlerimi sunarım. Onun öğrencisi olmak, benim için hem akademik hem de kişisel açıdan büyük bir onur olmuştur.

Örneklerin temininde katkı sunan İstanbul Memorial Şişli Hastanesi Tüp Bebek ve Üreme Genetiği Merkezi Başkanı **Prof. Dr. Semra KAHRAMAN**'a teşekkür ederim. Tez çalışmam süresince örnek toplama sürecinde verdikleri destek ve emekleri için IVF Laboratuvarı'ndan **Emb. Hakan Kadir YELKE**'ye, **Emb. Yeşim KUMTEPE ÇOLAKOĞLU**'na, **Emb. Semra YILDIZ**'a, **Emb. Tutku Melis AYGÜN**'e, **Bio. Serkan SELİMOĞLU**'na **ve Bio. Eren KOÇAK**'a teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan; bilimsel ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim değerli arkadaşlarım **Emb. Mehmet Ali DOĞAN** ve **Emb. Simay SARIYILDIZ**'a teşekkür ederim.

Bu süreçte her adımda yanımda olan, sabrı, anlayışı ve motivasyonuyla bana güç veren sevgili eşim **Burhan AYDIN'**a en içten teşekkürlerimi sunarım. Onun sevgisi ve inancı, bu çalışmayı tamamlamamda benim için en değerli destek olmuştur.

İSTANBUL, 2026 Nagihan AYDIN

İÇİNDEKİLER

ETİK BEYAN ..... **İ**

ÖNSÖZ ..... **İİ**

TABLOLAR LİSTESİ ..... **Vİ**

ŞEKİLLER LİSTESİ ..... **Vİİ**

KISALTMALAR ..... **Vİİİ**

ÖZET ..... **Xİİ**

ABSTRACT ..... **Xİİİ**

1. GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **6**

2.1. Polikistik Over Sendromu ve İnfertilite **6**

2.1.1. PCOS'un Fizyopatolojisi **16**

2.1.2. PCOSve Fertilite Üzerine Etkileri **19**

2.1.3. PCOS'ta Granüloza Hücrelerinde Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikler **25**

2.2. Granüloza Hücreleri ve Üreme Fonksiyonlarındaki Rolü **29**

2.2.1. Granüloza Hücrelerinin Oosit ile İlişkisi **35**

2.2.2. PCOS'ta Folikül Gelişimi ve Granüloza Hücreleri **36**

2.2.3. Luteinizasyon Sürecinde Granüloza Hücreleri **36**

2.3. Progesteronun Granüloza Hücreleri Üzerindeki Etkileri **38**

2.3.1. Luteinizasyon Sürecinde Progesteron Reseptörleri **39**

2.4. Progesteron Reseptörleri (PRA, PRB, PGRMC1, PGRMC2) ve İşlevleri **41**

2.5. Progesteron Reseptörlerinin Genomik ve Non-Genomik Etki Mekanizmaları **47**

2.6. PCOS Olgularında Progesteron Reseptör Ekspresyonundaki Değişiklikler **49**

2.7. PGRMC1 ve PGRMC2'nin Granüloza Hücrelerindeki Rolü ve PCOS ile İlişkisi 50
2.7.1. Granüloza Hücrelerinde Progesteron Reseptörleri 51
2.7.1.1. Klasik (Nükleer) Progesteron Reseptörü – PR-A ve PR-B 51
2.7.2.2. Membran Progesteron Reseptörleri (mPR'ler, PAQR ailesi)..... 52
2.7.3.3. PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component 1) 52
2.8. PCOS'ta Granüloza Hücrelerinde Progesteron Reseptör Durumu 53
2.8.1. PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component 1) 53
2.8.2. mPRα ve mPRβ (membran progesteron reseptörleri)..... 53
2.8.3. Nükleer PR-A ve PR-B durumu 53
3. GEREÇ VE YÖNTEM 55
3.1. Araştırma Tasarımı 55
3.2. Örneklem Seçimi ve Dahil Edilme Kriterleri 56
3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri..... 56
3.2.2. Hariç Tutma Kriterleri..... 56
3.3. Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Protokolü..... 57
3.4. Folikül Sıvılarının Toplanması ve Kümülüs Hücre İzolasyonu..... 58
3.5. Yayma Preparatların Hazırlanması..... 59
3.6. Antijen Geri Kazanımı 61
3.7.İmmünohistokimyasal Boyama 61
3.8. PGRMC1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ve H-Skorlama 62
3.9. İstatistiksel Analiz..... 63
4. BULGULAR..... 65
4.1. PCOS Kontrol Grubunda Granüloza Hücrelerinde PGRMC1 Ekspresyonu 65
4.2. PGRMC1 H-Skoru ile Klinik ve Hormonal Parametreler Arasındaki İlişkiler 65

5. TARTIŞMA VE SONUÇ 74

6. KAYNAKLAR 78

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1 : PCOS tanı kriterleri.....10

Tablo 2.2 : Granüloza hücrelerinde tanımlanan progesteron reseptör tipleri ve temel işlevleri.....52

Tablo 2.3 : PCOS'ta progesteron reseptör disfonksiyonunun foliküler süreçler üzerindeki etkileri.……...54

Tablo 3.4 : İmmünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun H-skoru derecelendirmesi……...…….....62

Tablo 4.5 : Grupların demografik ve bazal klinik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri……..67

Tablo 4.6 : Grupların hormonal ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri….68

Tablo 4.7 : Grupların hormonal ve klinik parametrelerin karşılaştırılması…….69

Tablo 4.8 : Grupların embriyolojik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri……..70

Tablo 4.9 : Grupların folikül ve oosit parametrelerinin karşılaştırılması…….....71

Tablo 4.10 : Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör boyanma dağılımı ve H-skoru karşılaştırması.....71

Tablo 4.11 : PCOS grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasındaki korelasyon analizi (n=15) …….72

Tablo 4.12 : Kontrol grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasındaki korelasyon analizi (n=15)……..73

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 : Yetişkin insan ovaryumu fotomikrografisi……..…..34

Şekil 2.2 : Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli. P-progesteron, PR progesteron reseptörü ……...42

Şekil 2.3 : Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli. P - progesteron, PR progesteron reseptörü Progesteron reseptörünün (PR) progesteron reseptör ligandları tarafından aktivasyonu……..44

Şekil 2.4 : Progesteron Etki Mekanizması ……...……...46

Şekil 2.5 : Progesteron Reseptörü A ve B'nin protein yapısı ……...……...47

Şekil 2.6 : Meme kanseri hücrelerinde progesteron reseptörünün genomik ve genomik olmayan etki mekanizması …….....48

Şekil 2.7 : Mural granüloza hücrelerinde progesteron reseptörü (PGR) aracılı ovulasyon sürecinin şematik gösterimi 51

Şekil 3.8 : OPU işlemi sırasında folikül sıvısının aspirasyon ve petri kabına aktarım aşaması, HEPES tamponlu medyum.....57

Şekil 3.9 : Çalışmada kullanılan stereo mikroskobun genel görünümü …….....58

Şekil 3.10 : Kümülüs–oosit kompleksinin izole edilme aşamaları……..…...59

Şekil 3.11 : Granüloza hücrelerinin lam üzerine yayma preparat olarak hazırlanması……60

Şekil 3.12 : Granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği 40× büyütmede fotomikrograflar……..62

Şekil 3.13 : Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör boyanmasının H-skoru (0–3) derecelendirilmesi ……..63

KISALTMALAR

ADAMTS-1 : A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin Motifs-1(Ayrışıcı ve Trombospondin Motifli Metalloproteinaz-1)

AES : Androgen Excess Society (Androjen Fazlalığı Derneği)

AKT : Protein Kinase B (Protein Kinaz B)

AMH : Anti-Müllerian Hormone (Anti-Müllerian Hormonu)

ASRM : American Society for Reproductive Medicine (Amerikan Üreme Tıbbı Derneği)

AURKB : Aurora Kinase B (Aurora Kinaz B)

BMI : Body Mass Index (Vücut Kitle İndeksi)

BSA : Bovine Serum Albumin (Sığır Serum Albümini)

COC : Cumulus Oocyte Complex (Kumulus Oosit Kompleksi)

DAB : 3,3'-Diaminobenzidine (3,3'-Diaminobenzidin)

DBD : DNA Binding Domain (DNA Bağlanma Alanı)

DHEA : Dehydroepiandrosterone (Dehidroepiandrosteron)

DNA : Deoxyribonucleic Acid (Deoksiribonükleik Asit)

E2 : Estradiol (Östradiol)

EGF : Epidermal Growth Factor (Epidermal Büyüme Faktörü)

ERK1/2 : Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2(Hücre Dışı Sinyal Düzenleyici Kinaz 1/2)

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology (Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği)

FSH : Follicle Stimulating Hormone (Folikül Uyarıcı Hormon)

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone (Gonadotropin Salgılatıcı Hormon)

H_2O_2 : Hydrogen Peroxide (Hidrojen Peroksit)

hCG : Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropini)

hMG : Human Menopausal Gonadotropin (İnsan Menopozal Gonadotropini)

HRP : Horseradish Peroxidase (Yaban Turpu Peroksidazı)

ICSI : Intracytoplasmic Sperm Injection (İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu)

IVF : In Vitro Fertilization (İn Vitro Fertilizasyon)

LBD : Ligand Binding Domain (Ligand Bağlanma Alanı)

LH : Luteinizing Hormone (Luteinize Edici Hormon)

LHRF : Luteinizing Hormone Releasing Factor (Luteinize Edici Hormon Salgılatıcı Faktör)

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase (Mitojenle Aktive Edilen Protein Kinaz)

mPR : Membrane Progesterone Receptor (Membran Progesteron Reseptörü)

mPRα : Membrane Progesterone Receptor Alpha (Membran Progesteron Reseptörü Alfa)

mPRβ: Membrane Progesterone Receptor Beta (Membran Progesteron Reseptörü Beta)

mPRγ : Membrane Progesterone Receptor Gamma (Membran Progesteron Reseptörü Gamma)

mRNA : Messenger Ribonucleic Acid (Mesajcı Ribonükleik Asit)

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development (Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü)

NIH : National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri)

NTD : Neural Tube Defect (Nöral Tüp Defekti / Nöral Tüp Kusuru)

OKS : Oral Contraceptive (Oral Kontraseptif / Doğum Kontrol Hapı)

OPU : Oocyte Pick-Up (Oosit Toplama İşlemi)

P450c17 : Cytochrome P450 17A1 (Sitokrom P450 17A1)

PAQR : Progestin and AdipoQ Receptor (Progestin ve AdipoQ Reseptör Ailesi)

PBS : Phosphate Buffered Saline (Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi)

PCOM: Polycystic Ovary Morphology (Polikistik Over Morfolojisi)

PCOS : Polycystic Ovary Syndrome (Polikistik Over Sendromu)

PGE2 : Prostaglandin E2 (Prostaglandin E2)

PGRMC1 : Progesterone Receptor Membrane Component 1 (Progesteron Reseptör Membran Bileşeni 1)

PGRMC2 : Progesterone Receptor Membrane Component 2 (Progesteron Reseptör Membran Bileşeni 2)

PI3K : Phosphoinositide 3-Kinase (Fosfoinozitid 3-Kinaz)

PI3K/AKT : Phosphoinositide 3-Kinase / Protein Kinase B (Fosfoinozitid 3-Kinaz / Protein Kinaz B)

PRA : Progesterone Receptor A (Progesteron Reseptörü A)

PRB : Progesterone Receptor B (Progesteron Reseptörü B)

PRL : Prolactin (Prolaktin)

PTGS2 : Prostaglandin-Endoperoxide Synthase 2 (Prostaglandin-Endoperoksit Sentaz 2)

qPCR : Quantitative Polymerase Chain Reaction (Kantitatif Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

RNA : Ribonucleic Acid (Ribonükleik Asit)

rFSH : Recombinant Follicle Stimulating Hormone (Rekombinant Folikül Uyarıcı Hormon)

SHBG : Sex Hormone Binding Globulin (Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin)

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paket Programı)

TSH : Thyroid Stimulating Hormone (Tiroid Uyarıcı Hormon)

WHO : World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

ÖZET

PCOS (POLİKİSTİK OVER SENDROMU) OLGULARINDA GRANULOSA HÜCRE PROGESTERON RESEPTÖRLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Polikistik over sendromu (PCOS), ovaryan fonksiyonları etkileyen kompleks bir endokrin bozukluktur ve progesteron sinyallemesindeki değişikliklerin folikül gelişimi ve oosit kalitesi üzerinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı, PCOS olgularında granüloza hücrelerinde membran ilişkili progesteron reseptörü olan PGRMC1 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirmek ve kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışmaya PCOS tanısı almış 15 hasta ve erkek faktör infertilite nedeniyle IVF/ICSI uygulanan 15 kontrol olgusu dahil edildi. Oosit toplama günü izole edilen kümülüs granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonu immünohistokimyasal boyama ile değerlendirildi. Boyanma yoğunluğu, H-skoru yöntemi kullanılarak yarı-kantitatif olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, verilerin normal dağılım göstermemesi nedeniyle Mann–Whitney U testi ile yapıldı.

Bulgular: PCOS grubunda granüloza hücrelerinde PGRMC1 H-skoru, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p<0.001$). Ayrıca PCOS grubunda foliküler yanıtın arttığı ve granüloza hücre aktivitesinin kontrol grubuna göre daha belirgin olduğu gözlendi.

Sonuç: Bu çalışma, PCOS'ta granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunun farklı bir regülasyon paterni sergilediğini göstermektedir. Elde edilen bulgular, PCOS'ta progesteron sinyallemesinin değişmiş olabileceğini ve ovaryan mikroçevredeki bu değişimin foliküler yanıt ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: PCOS, PGRMC1, granüloza hücresi, progesteron reseptörü, H-skoru

Nagihan AYDIN, 2026

ABSTRACT

EVALUATION OF GRANULOSA CELL PROGESTERONE RECEPTORS IN PCOS (POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME) CASES

Objective: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex endocrine disorder affecting ovarian function, and alterations in progesterone signaling are thought to play a key role in follicular development and oocyte quality. The aim of this study was to evaluate PGRMC1 expression in granulosa cells of PCOS patients using immunohistochemical methods and to compare the results with a control group.

Methods: This study included 15 patients diagnosed with PCOS and 15 control cases undergoing IVF/ICSI due to male factor infertility. Cumulus granulosa cells collected on the day of oocyte retrieval were analyzed for PGRMC1 expression by immunohistochemical staining. Staining intensity was semi-quantitatively assessed using the H-score method. Group comparisons were performed using the Mann–Whitney U test, as the data did not show normal distribution.

Results: PGRMC1 H-score in granulosa cells was significantly higher in the PCOS group compared to the control group ($p<0.001$). In addition, increased follicular response and enhanced granulosa cell activity were observed in the PCOS group.

Conclusion: The findings of this study indicate that PGRMC1 expression in granulosa cells exhibits a distinct regulatory pattern in PCOS. These results suggest that altered progesterone signaling may contribute to changes in the ovarian microenvironment and follicular response in PCOS.

Keywords: PCOS, PGRMC1, granulosa cell, progesterone receptor, H-score

Nagihan AYDIN, 2026

1. GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PCOS) günümüzde üreme çağında bulunan kadınlarda görülen yaygın endokrin bozuklukları arasında yer almaktadır. Bu sendromun tanımlanmasında genellikle amenore ya da oligomenore gibi menstrüel disfonksiyonu, polikistik overler ve hiperandrojenizm gibi özelliklerle belirtilmektedir. Bu sendromun Rotterdam kriterlerine göre tanısının konulabilmesi için verilen üç belirtiden en az ikisinin bulunması gerekmektedir. Aynı zamanda ultrasonografi kullanılarak overlerin sayı ve hacimlerinin kontrolünün sağlanması da gerekmektedir. Granüloza hücreleri ovaryan fonksiyonlarının temel ögeleri arasında yer almaktadır. Bu hücrelerin vücutta östrojen ve progesteron gibi steroid hormonlarının sentezlerinde kritik rolleri bulunmaktadır. Aynı zamanda luteinleşme sürecinde bu hücrelerin sahip oldukları önemli görevleri bulunmaktadır. Bu süreç sonucunda foliküllerin ovulasyonu ve korpus luteuma dönüşümü gerçekleşmektedir. Progesteron reseptörleri granüloza hücrelerinin fonksiyonlarının düzenlenmesi için verilen hormonal sinyalleri alarak üreme sağlığı ve menstrüel siklus için hayati öneme sahiptir.

PCOS'un özellikleri arasında; hiperandrojenizm, kronik anovülasyon, polikistik yumurtalık yapısı ve insülin direnci yer almaktadır. Bu özellikler kapsamında, bireyin yaşam kalitesindeki düşüşün yanında bir de infertiliteye yol açarak sosyal ve psikolojik etkilerin de meydana gelmesine yol açmıştır (Emanuel vd. 2022). PCOS'un fizyopatolojik mekanizmaları ve hastalığa özgü olan biyobelirteçleri anlayabilmek özellikle de PCOS'un hedeflemiş olduğu bölgeleri, yapıları belirlemek, bireye özel tedavi yaklaşımlarını geliştirerek ve üreme sağlığını iyileştirerek oldukça büyük öneme sahip olmaktadır.

Folikül gelişiminde ve yumurtlama süreçlerinde önemli sorunların ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu sorunlar PCOS'ta görülen hormonal dengesizlikler ve yumurtalıkların mikro ortamlarda görülen düzensizlikleri sebebiyle ortaya çıktığı görülmektedir. İnfertiliteye zemin oluşturan ana hatlardan birisi de bu süreçlerde meydana gelen bozulmalar olarak karşımıza çıkmaktadır. PCOS'un moleküler mekanizmasını anlayabilmek, hastalığın tedavi yöntemlerini geliştirmek ve fertilitenin

artışını sağlamak açısından önemlidir. Bu ilerleyişte özellikle progesteron ve progesteron reseptörlerinin (PRA, PRB, PGRMC1 ve PGRMC2) granüloza hücrelerinde üreme fonksiyonlarının üstünde etkinliğinin ciddi derecede olduğu bilinmektedir (Valadez-Cosmes vd. 2016).

PGRMC1 ifadesinde dağılmaların PCOS'lu bireylerde folikül gelişimine olumsuz etki ederek oosit kalitesinin düşmesine ve özellikle de PGRMC1'in yüksek düzeyde ifade edilmesine, foliküllerin gelişme dönemlerinde aksaklıklara yol açmaktadır. Bu durum infertilite riskinde artış olduğunu kanıtlar niteliktedir. PGRMC1'de apoptoz ve oksidatif stres sinyallerinin düzenleyici rolleri, PCOS fizyopatolojisinde önemli bir yere sahip olmakta ve hücresel hayatta kalmayı destekleyerek luteal fazın korunmasında yararları bulunmaktadır (Valadez-Cosmes vd. 2016).

PGRMC2, PGRMC1 ile benzer yönleri barındırması, hücre yüzeyinde yer alan ve nongenomik sinyal iletimini gerçekleştiren progesteron reseptörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu reseptörün, genom üzerinde değişikliğe gitmeden hücre içerisindeki sinyalleri ileterek, farklı hücresel işlevlerin düzenlenmesinde etkileri bulunmaktadır. Özellikle, PGRMC2'nin hücre üzerinde yer alması ve progesteron hormonunun etki etmesi ile DNA modifikasyonuna ihtiyaç duymadan aktarım yapması, hücresel işlevlerin hızlı yanıt mekanizmaları üzerinde kritik bir etkeni olduğu bilinmektedir. Granüloza hücrelerinde mitoz sürecinde düzenlemeler yaparak hücre sağ kalımını destekleyen PGRMC2, özellikle de PGRMC1 ile etkileşimde bulunarak hücre döngüsünde düzenlemelere gider ve apoptozdan koruma sağlamaktadır (Medina-Laver vd. 2021). PGRMC2 ifadesindeki yetersizlik oosit kalitesinde olumsuz etkiler yaratarak fertilizasyon oranlarını düşürür ve PCOS'lu bireylerde apoptoza karşı direncin düştüğü bilinmektedir (Will, Liu ve Peluso 2017).

Bu çalışma, PCOS'lu bireylerde görülen granüloza hücrelerindeki progesteron reseptörlerinin (PRA, PRB, PGRMC1 ve PGRMC2) ekspresyon düzeyleri ile sağlıklı bireylerle karşılaştırma yapılarak değerlendirilmelidir. Bu reseptörlerin ekspresyonundaki değişimlerin PCOS'lu bireylerde folikül gelişimini ve ovulasyon süreçlerindeki potansiyel etkilerini incelemektedir. İmmünohistokimya ve moleküler

biyoloji yöntemlerinin kullanılarak progesteron reseptörlerinin granüloza hücrelerinde seviyelerin belirlenerek ve bu değişimlerin PCOS'un fizyopatolojisindeki rolü tartışmaya açılacaktır. Bununla birlikte bu reseptörlerin ekspresyon düzeylerinin değişimleri, serum progesteron düzeyleri ile foliküler disfonksiyon ve infertiliteye bulunduğu katkıların analiz edileceği bilinmektedir. Bu çalışmada elde edilen bulgular ve fertilizasyon yetersizliği ile infertil olan PCOS'lu bireylerin tedavisinde yeni tanı parametrelerinin ve tedavi yöntemlerinin gelişim göstermesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Tanısı konulmuş PCOS hastalarında görülen hormonal dengesizlikler granüloza hücrelerinin işlevselliğini etkileyebilmektedir. Bu hücreler aynı zamanda luteinleşme sürecinde önemli görevleri üstlenmektedir. Progesteron üreme sisteminde kritik rol oynayan anahtar bir hormondur. Granüloza hücreleri tarafından sentezlenen progesteronun, ovülasyon, gebelik ve menstrüel döngü üzerinde önemli etkileri bulunmaktadır. Kültür sistemleri, luteinizasyonu sürdüren insan granüloza hücreleri için mevcut bir durum olmuştur. Bu durum, luteinize eden insan granüloza hücrelerinin in vitro dinamik çeşitliliğinde plaka yoğunluğu etkilerini ve uzun süreli serumsuz kültürünü incelemektedir. Hücreler serumsuz α-minimum esansiyel ortamlarında ya da serum bazlı doku kültür ortamında kültüre edildiği bilinmektedir. Granüloza hücrelerin morfolojisinin zaman seyri ve östradiol, progesteron ve relaksinin salgılanması kültürden saatler sonrasında analiz edilebilmektedir. Folikül uyarıcı hormon/luteinize edici hormon reseptörleri ve steroidojenik enzimler, diğer işlevsel belirteçler, kültürün sonunda değinilen hususlardır (Vireque, 2015).

PCOS hastalarında progesteron reseptörlerinin işlevselliği ve ekspresyon düzeylerinin bu süreçler üzerindeki etkisi ise henüz tam olarak anlaşılmamıştır. PCOS'lu kadınlarda progesteron reseptörlerinin azalmış veya değişken ekspresyonu, ovaryan disfonksiyon ile ilişkilendirilmektedir. Literatürde bu konu hakkında araştırma yapıldığında PCOS'un daha çok hiperinsülinemi, insülin direnci ve bu durum ile karşılaşılması sonucunda steroid hormonunun metabolizma üzerinde oluşturabileceği potansiyel etkileri gibi daha çok vücudun metabolik sistemi üzerine yoğunlaşıldığı görülmektedir. Vücutta insülin direncinin oluşmaya başlamasının etkisi olarak

androjen üretimini arttığı ve bunun da foliküler gelişimi bozarak PCOS'un patogenezisine büyük bir katkıda bulunduğu bilinmektedir. Ancak gerçekleşen bu metabolik değişikliklerin granüloza hücrelerindeki progesteron reseptör ekspresyonunu nasıl etkilediği konusunda literatürde yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ayrıca bu çalışmada PCOS tedavisinde progesteron reseptör modülatörlerinin kullanımının potansiyelinin değerlendirilmektedir. Granüloza hücrelerinin progesteron reseptörleri üzerine yapılacak olan detaylı inceleme sayesinde bu reseptörlerin antagonistlerinin ya da agonist olarak kullanımının PCOS'un yönetiminde nasıl bir rol oynayabileceği değerlendirilmektedir.

PCOS'lu bireylerin granüloza hücrelerinde progesteron reseptör ekspresyon seviyeleri (PRA, PRB, PGRMC1, PGRMC2), sağlıklı bireylere kıyasla değişiklik göstermektedir ve bu değişim, folikül gelişimi, ovülasyon ve fertilizasyon sürecini etkileyebilir.

1. PCOS'lu bireylerin granüloza hücrelerinde belirli progesteron reseptörlerinin (PRA, PRB, PGRMC1, PGRMC2) ekspresyonu azalabilir veya artabilir.
2. Bu değişimler, folikül gelişimi ve olgunlaşmasını etkileyerek infertiliteye katkıda bulunabilir.
3. Progesteron reseptör ekspresyonundaki farklılıklar, immünohistokimya yöntemiyle hücresel düzeyde gösterilebilir.

Yapılan çalışmada PCOS hastalarının granüloza hücrelerinde progesteron reseptörlerinin değerlendirilmesine odaklanarak bu reseptörlerin steroid hormonlarının regülasyonu ve foliküler gelişimi üzerindeki etkilerinin belirlenmesi amaçlanmaktadır. Bu çerçevede çalışmada progesteron reseptörlerinin düzeyleri ve aktiviteleri üzerine odaklanılmaktadır. Ayrıca bu faktörlerin PCOS patogenezindeki rolü tartışılmaktadır. Çalışmanın odak noktası bu reseptörlerin ekspresyonunun değerlendirilmesi ve PCOS fizyopatolojisindeki rollerinin daha iyi anlaşılabilmesidir. Ayrıca çalışmada bu sendrom hakkında literatürde yer alan boşlukların çalışma ile elde edilecek bilgiler ile doldurması hedeflenmektedir. Çalışma ile hormon reseptör düzeylerindeki değişikliklerin PCOS'un klinik özellikleri üzerindeki etkilerini ortaya

koymayı amaçlamaktadır. Yapılan çalışmanın PCOS'a sahip olan kişilerin hastalıklarının daha etkili yönetimi için yeni terapötik yolların keşfedilmesine ve hormon dengesizliklerinin düzeltilmesine yönelik stratejilerin geliştirilmesinde yararlı bilgiler sağlayacağı düşünülmektedir.

Her ne kadar PCOS patofizyolojisi ve progesteron sinyallemesi üzerine çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, granüloza hücrelerinde membran ilişkili progesteron reseptörü olan PGRMC1'in immünohistokimyasal düzeyde değerlendirilmesine ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. Mevcut çalışmaların büyük kısmı progesteron reseptörlerini mRNA veya total protein düzeyinde incelemiş, hücresel lokalizasyonu ve granüloza hücre ekspresyon örüntüsünü ortaya koyan çalışmalar ise yetersiz kalmıştır. Bu durum, PCOS'ta progesteron sinyallemesinin hücresel düzeyde nasıl düzenlendiğine dair önemli bir bilgi boşluğu oluşturmaktadır.

Bu çalışma, IVF/ICSI sikluslarında izole edilen kümülüs granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunu yarı-kantitatif H-skoru yöntemi ile değerlendiren ve PCOS olgularını kontrol grubu ile karşılaştıran sayılı çalışmalardan biridir. Granüloza hücrelerinin foliküler mikroçevreyi doğrudan yansıtan yapılar olması nedeniyle, elde edilen bulguların PCOS'ta ovaryan progesteron sinyallemesinin regülasyonuna ilişkin özgün veriler sunması beklenmektedir.

Bu çalışmanın amacı, PCOS'lu hastalarda granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunu immünohistokimyasal yöntemle değerlendirmek ve elde edilen H-skorlarını kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu ve İnfertilite

PCOS kişilerde genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkmaktadır. Üreme çağına gelmiş kadınların yaklaşık olarak %6 ile %8'ini etkileyen kronik bir hiperandrojenizm ve anovülasyon durumudur. Tarihi olarak incelendiğinde ilk izleri ile karşılaşılması Hipokrat dönemine kadar uzanmaktadır. Bu döneme ait olan tıbbi kayıtlarda kadınlarda infertilite, hirsutizm, oligomenore, virilizasyon ve obezite gibi çeşitli fiziksel belirtilerin olduğu vakalar kayıt altına alınmıştır. Polikistik over sendromunun ilk defa tanımlaması 1935 yılında Michael L. Leventhal ve Irving F. Stein tarafından yapılmıştır. Yaptıkları çalışmada hastalığın belirlenmesinde büyük polikistik overler, hirsutizm ve amenoreye sahip yedi kadından dördünde bu sendrom ile karşılaşılmıştır. Bu duruma Stein-Leventhal sendromu adı verilmiştir (Stein ve Leventhal, 1935).

PCOS'un semptomları çoğunlukla ergenlik döneminde erken yaşlarda başlamaktadır (Siddiqui vd., 2022). Genellikle peripubertal dönemde ortaya çıkan bu durum fertilite çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrin problemleri arasında yer almaktadır. Hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon ile belirtilen bu hastalığın tanı kriterlerine bağlı olarak değişmekle birlikte, yetişkinlerde %6-8 gibi bir oranda görülmektedir (Chang ve Coffler, 2007). Menstrüel düzensizlikler, kronik anovülasyon, infertilite, disfonksiyonel kanamalar ve oligomenore şeklinde etkileri yansımaktadır. PCOS her yaş grubunda infertilitenin, anovülasyonun ve hirsutizmin temel öncüleri arasında yer almaktadır. Adolesan dönemindeki PCOS'un prevalansı hakkında değerlendirilebilecek yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle bu yaş grubunda yer alan kadınlarda PCOS tanısı koymak zor olabilmektedir. Menarşın ardından kadınlarda ilk iki yıl boyunca meydana gelen fizyolojik değişiklikler nedeniyle anovulatuar sikluslar PCOS bulguları ile karışabilmektedir. Bu nedenle menarştan en az iki yıl sonra düzenli bir menstrüasyon paterni oluşmayan vakalarda PCOS araştırılması gerekmektedir (Goldzieher ve Green, 1962). Polikistik overlerden alınan

granüloza hücreleri, normal overlerden alınan granüloza hücrelerine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek EGF reseptör seviyesine sahip olmaktadır (Almahbobi vd., 1998)

Kronik oligomenore için kullanılan kriterler arasında adet döngülerinin 45 günden uzun olması veya yılda altıdan az menstrüasyon gerçekleşmesi yer almaktadır. Aynı zamanda hiperandrojenizm kriterleri olarak da klinik verilerde kişilerde hirsutizmin varlığının gözlemlenmesi (akne, hirsutizm, androjenik kaynaklı saç dökülmesi belirtileri) veya kişilere yapılacak laboratuvar testleriyle sahip oldukları androjen seviyelerindeki artış (serbest ve toplam testosteron düzeylerinde gerçekleşen yükselme) ile belirtilmektedir (Apridonidze vd., 2005). Polikistik over sendromunda vakalarda en sık rastlanan hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Deride yağlanma, androjenik alopesi ve akne oluşumu ise karşılaşılan diğer hiperandrojenizm belirtileri arasında yer almaktadır. Ancak androjenlere karşı oluşan duyarlılık seviyesi bireysel olarak farklılıklar göstermesi nedeni ile bu belirtilerin değerlendirilmesinde kişiden kişiye farklılık göstermesi beklenmektedir (Williamson vd., 2001).

PCOS şüphesi taşıyan vakalarda konulacak olan tanının öncelikle ultrasonografik ve biyokimyasal bulgularla desteklenmesi gerekmektedir. Hastaların yapılan laboratuvar incelemelerinde overlerden ve adrenal bezlerden kaynaklanan androjen hormonlarında artışa rastlanabilmektedir. Ayrıca luteinize edici hormon (LH) düzeyleri ve LH/folikül stimüle edici hormon (FSH) oranında yükselme gözlenebilmektedir. PCOS ve polikistik overler farklı terimler olup PCOS tanısında ultrasonografik incelemelerde overlerde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül bulunması veya over hacminin 10 mililitren üzerinde olması gibi kriterler aranmaktadır. Bu bulguların tek bir overde görülmesi tanı için yeterli görülmektedir. Histopatolojik incelemelerde ise iç teka hücre tabakasında hipertrofi ve luteinizasyon, tunikada ve kortikal stromada kalınlaşma, overlerde artmış atretik folikül sayısı izlenmektedir. Polikistik overlerin değerlendirilmesinde foliküllerin dağılımına bakılması gerekmektedir. Ayrıca oral kontraseptif ilaçların kullanılması over morfolojisini etkileyebilmektedir (Dunaif vd., 1989). Ultrasonografik olarak polikistik over görüntüsü sağlıklı kadınlarda da %20'ye varan oranlarda gözlenebilmektedir (Emanuel vd., 2022). Ancak bu bulgu tek başına

tanının yapılabilmesi için yeterli olmamaktadır. Her polikistik over bulgusu olan vakanın PCOS olarak değerlendirilmemesi gerekmektedir (Polson vd., 1988).

PCOS fiziksel karakteristikleri uzun yıllardır bilinmesine rağmen günümüzde bu sendrom için evrensel bir tanım bulunmamaktadır. Bu durum sendromun klinik ve endokrin bulgularının çeşitliliğinden kaynaklanmaktadır. PCOS tanısının fikir birliği oluşturularak konulması için birçok konsensus grubu oluşturulmuştur. 1990 yılında, Ulusal Sağlık tarafından düzenlenen bir toplantıda bir uzman paneli PCOS tanısı için belirli kriterler önermiştir. Uzmanın önerdiği bu kriterlere göre amenorenin, hiperandrojenizm ya da (hirsutizm ya da biyokimyasal olarak yüksek androjen seviyeleri gibi klinik olan belirtiler) oligomenore varlığı ve diğer ilgili durumların dışlanması gerekmektedir. Belirlenen bu kriterler ilerleyen zamanlarda tekrar düzenlenmiştir. Modifiye National Institutes of Health (NIH) ve National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) 1990 ölçütleri şu şekilde tanımlanmıştır:

- Biyokimyasal hiperandrojenizm (serbest testosteron ya da yüksek total düzeyleri), androjen fazlalığı ya da klinik (hirsutizm),
- Over işlev bozukluğu (polikistik over morfolojisi ya da oligo),
- Androjen fazlalığı veya ovulatuvar bozuklukların dışlanması için diğer muhtemel nedenlerin göz ardı edilmesi (Van Der Meer vd., 1998).

Ayrıca European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003 yılında Rotterdam kriterleri belirlenmiştir. Rotterdam PCOS Konsensus Grubu NIH kriterlerini ultrason ile polikistik over bulgularını da içerecek şekilde genişletmiştir. Yapılan çalışmada PCOS tanısının yapılması için bu üç kriterden ikisinin yerine getirilmesi gerektiğini ifade edilmiştir (Shannon ve Wang, 2012). ESHRE/ASRM 2003 kriterlerine göre ise semptomların ayırıcı tanısı için diğer hastalıkların bulunmadığının ispatlanması gerekmektedir. Sonrasında ise belirtilen üç kriterden ikisinin varlığının belirlenmesi ile PCOS tanısı konulabilmektedir (Siddiqui vd., 2022).

ESHRE/ASRM tarafından Rotterdam 2003'te tanımlanan kriterler şöyledir (Siddiqui vd., 2022):

- Oligomenore (bir yıllık bir süre içerisinde 6'dan az menstrüasyon gerçekleşmesi) veya amenore (normal adet döngülerinin ardından 3 döngü boyunca menstrüasyon olmaması ya da 16 yaşına kadar ilk menstrüasyonun görülmemesi),
- Biyokimyasal veya Klinik olarak belirlenen hiperandrojenizm,
- Ultrasonografi ile polikistik overlerin tespitinin gerçekleşmesi polikistik over olarak tanımlanmaktadır. Tek taraflı polikistik over bulgusu tanı için yeterli görülmektedir.

Buna karşın hiperandrojenizm olmaksızın polikistik over sendromu tanısının konulması genellikle kabul edilmemektedir. Bunun nedeni ise tartışmalara neden olmasından kaynaklanmaktadır. 2006'da yapılan Androgen Excess Study (AES)'de bu kriterler yeniden düzenlenmiştir. Yeniden düzenlenen kriterlere göre hiperandrojenizm PCOS'un merkezi bir unsuru olarak kabul edilmiştir. AES 2006 kriterleri ise şu şekilde verilmiştir:

- Hiperandrojenizm: Hirsutizm veya diğer hiperandrojenizm belirtileri,
- Over disfonksiyonu: Oligo-anovülasyon veya polikistik overler,

Kişinin androjen fazlalığına bağlı olarak oluşabilecek diğer durumlar haricinde (tiroid disfonksiyonu ile hiperprolaktinemi şiddetli insülin direnci sendromları, Cushing sendromu, androjenik ilaçların kötüye kullanımı, konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler,) PCOS tanı kriterleri Tablo 1’de verilmektedir.

Tablo 1 : PCOS tanı kriterleri

Tanı Kriterleri	**Konsensus Grubu, Tarihi**
1)Tiroid, hiperprolaktinemi ve konjenital adrenal hiperplazi vb. çeşitli ilişkili bozuklukların dışlanması, 2) Hiperandrojenizm/hiperandrojenemi 3) Oligo-ovülasyon ya da anovülasyon	NIH 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü/Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NIH/NICD)
Aşağıda sıralanan üç özelliğin ikisine sahip olan kadınlar: 1)Polikistik over morfolojisi İlişkili bozuklukların dışlanması gereklidir 2) Hiperandrojenizm 3) Oligo-ovülasyon veya anovülasyon	Rotterdam kriterleri 2003 Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği) (ESHRE/ASRM)
1) Oligo-ovulasyon/anovülasyon veya polikistik overleri içeren over fonksiyon bozukluğu 2) Hiperandrojenizm, hirsutizmi (klinik analiz) ve hiperandrojenemiyi (biyokimyasal analiz) içerir. Androjen benzeri bozuklukların aşırı üretiminin dışlanması	AE-PCOS Society 2006-2008 Androjen Fazlalığı ve PCOS Derneği

Kaynak: (Siddiqui vd., 2022)

NIH 1990, Rotterdam 2003 ve AES 2006 kriterlerine göre dört PCOS fenotipi bulunmaktadır:

- Polikistik overler, hiperandrojenizm ve kronik anovülasyon ile karakterize olmuş olan grup: Klasik PCOS, PCOS vakalarının %90'ını oluşturmaktadır. Vücut ağırlığı, androjen seviyeleri, insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri yüksek oranda olmaktadır.
- Hiperandrojenizm, kronik anovülasyon ve normal overler: Tip 1'e benzemektedir ancak yaygın değildir. Kardiyovasküler risk faktörleri androjen seviyeleri, vücut ağırlığı ve insülin direnci ve yüksektir.
- Hiperandrojenizm ve ovulatuar döngüler ile polikistik overler (Ovulatuar PCOS): Kardiyovasküler riskleri ve androjen seviyeleri yüksektir. Vücut ağırlıkları normaldir.
- Hiperandrojenizm olmadan polikistik overler ve kronik anovülasyon: PCOS'un hafif bir formu olarak değerlendirilmektedir. Bu fenotipin varlığı hala

tartışmalı konumda bulunmaktadır. İnsülin direnci ve hiperandrojenizm gözlemlenmemektedir. Kişinin vücut ağırlığı normaldir (Azziz, 2018).

Adolesan popülasyon içerisinde polikistik over sendromu tanısı için ayrı ölçütlerin sunulmadığı görülmektedir. Bu dönemde genel olarak Rotterdam ölçütleri tercih edilmektedir. Adolesanlarda PCOS tanısının koyulabilmesi için hiperpulsatil gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) salımı, adrenal ve ovaryal kaynaklı artmış steroid sentezi, insülin direnci gibi pubertenin fizyolojik özellikleri, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) seviyelerindeki azalma ve hiperinsülinemi nedeni ile PCOS'un patolojik işaretlerinin benzerliği nedeniyle zorlaşmaktadır. Menarşın ardından ilk iki yıl içinde menstrüel siklusların yaklaşık yarısı anovulatuar olarak gerçekleşmektedir. Bu nedenle bu dönem içerisinde görülen fizyolojik anovülasyon ile PCOS'a bağlı anovülasyonun ayırt edilmesi gerekmektedir. Menarştan iki yıl sonra düzenli bir menstrüasyon paterni oluşmayan vakalarda daha detaylı incelemelerin yapılması gerekmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) Uluslararası Yardımcı Üreme Teknolojisi İzleme Komitesi tarafından yapılan tanıma göre infertilite düzenli olarak korunmasız bir şekilde cinsel ilişkiye girmesine rağmen klinik olarak gebeliğin oluşmamasına neden olan üreme hastalığı olarak belirtilmiştir. Bu tanımda belirtilen süre bir yıl ve üstüdür. Ancak bu süre değerlendirilen kadın 35 yaşının üstünde ise altı ay olarak kabul edilmektedir (Kumar ve Singh, 2015). Kişinin düzenli cinsel aktiviteye sahip olması gebeliğin meydana gelmesi için temel bir faktör olarak görülmektedir. WHO'nun yaptığı bir diğer tanıma göre infertilite, fonksiyonel bir bozukluk sonucu ortaya çıkan sakatlık olarak da belirtilmektedir (Vander Borght ve Wyns, 2018).

Kısırlığın tanımlaması yapılırken sınırlı bir zaman aralığını kapsadığı belirtilirken infertilitenin tanımında geniş bir zaman aralığında yaşanan üreme sorunu olarak belirtilmektedir. İnfertilite ile infertilite arasındaki en önemli tanım farkı budur. (Vander Borght ve Wyns, 2018; Collura vd., 2019). İnfertilite incelendiğinde birincil ve ikincil olmak üzere iki ana kategoriye ayrıldığı görülmektedir. Birincil infertilite daha önce hiç klinik gebelik yaşamamış ancak infertilite kriterlerini karşılayan

kadınlar için kullanılmaktadır. İkincil infertilite ise daha önce klinik gebelik geçirmiş ancak sonrasında gebelik elde edemeyen kadınlar için kullanılmaktadır. Yapılan bu sınıflandırma erkeklerde de kullanılabilmektedir (Zhang vd., 2010; Vander Borght ve Wyns, 2018).

Bir kadının hamile olabilmesi için gerekli bazı koşullar bulunmaktadır. İlk olarak hamilelik için erkeğin yeterli sayıda normal ve hareketli sperm üretmesi gerekmektedir. Buna ek olarak erkeğin bir kateter sistemi ile spermlerini boşaltabilmesi gerekmektedir. Boşalan spermin dişi üreme sistemi tarafından engellenmeksizin geçebilmesi ve yumurta ile buluşması gerekmektedir. Ancak spermin yumurta ile buluşması için öncesinde kadının ovulasyon yapması, yumurtlaması ve yumurtayı hazırda bekletmesi gerekmektedir. Bu sayede sperm yumurtayı döllemektedir. Döllenmiş yumurta gelişerek uygun şekilde hazırlanmış bir endometriyuma yerleşmektedir (Collura vd., 2019).

Kadınların hamile kalamama durumları değerlendirildiğinde bu süreçte kadın ve erkeğin etkisinin bulunması nedeni ile erkeğinde infertilitesinin değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Bu nedenle çiftlerin infertiliteyle mücadelelerini bu tedavinin süresi ne kadar uzun olursa olsun önemsenmesi gerekmektedir. Yapılacak vaka değerlendirmelerinde kişinin yaşı ve korunmasız şekilde cinsel ilişki süresi değerlendirilmesi gerekmektedir. İnfertilite değerlendirmesinin bu aşamasında aynı zamanda erkek semeninin analizi de yer almaktadır. Bu değerlendirme adet öncesi üç gün içinde yapılan endometrial biyopsi, adet döneminin altıncı ile sekizinci günleri arasında serum progesteron seviyesi ölçümü, serum tiroid hormonları analizini ve kişinin bazal vücut ısısı takibini kapsamaktadır. Kadın üreme sisteminin değerlendirilmesinde bunlara ek olarak yumurtlama sürecinin kontrolü için histerografi kullanılabilmektedir. Yapılan bu testlerin sonucunda elde edilen veriler normal değerler içerisinde yer alıyorsa tanısal laparoskopi ve tübüler boyama yoluyla endometriozis veya fallop tüpü hastalığı ile karşılaşılabilmektedir. Bu durum haricinde benzer belirtilere sahip vakalarda idiyopatik infertilite tanısı konularak bu hastalığın tedavi yöntemleri uygulanabilmektedir (Collura vd., 2019).

Fertilite tanım olarak kişinin doğurganlık düzeyini belirtmektedir. Bu değer kadının yaşamı boyunca doğumunu gerçekleştirdiği canlı bebek sayısı kullanılarak ölçülmektedir. Herhangi bir toplumda bu değerin değişmesi toplumun popülasyonun artışını veya azalışını doğrudan etkilemektedir. Doğal gebelik ihtimalini belirleyen üç ana değişken bulunmaktadır. Bunlar sırası ile çiftin istenmeyen gebelik süresi, ilişkideki kadın partnerin yaşı ve çiftin herhangi bireyinin hastalık nedeni ile infertilitesinin bulunma ihtimalidir. Erkeklerde zaman içerisinde karşılaşılabilen semen kalitesindeki düşüşlerin nedenleri arasında endokrin sisteminin düzenli şekilde çalışmasını engelleyen kimyasallar ve diğer dış etmenler yer alabilmektedir (Vander Borght ve Wyns, 2018).

Çiftlerde infertilite durumları incelenirken üç farklı olasılık değerlendirilmektedir. Bu olasılıklar sadece bir partnerden kaynaklı, her iki partnerden kaynaklanan ve aynı anda iki partnerden de kaynaklı olmayan belirlenemeyen durumlardan kaynaklı oluşan infertilite şeklinde sıralanabilmektedir (Yanıkkerem vd., 2008). Yapılan bir araştırmada 7.273 evli infertil çift incelenmiştir. Bu çiftlerde kadınların %41'inin erkeklerin ise %24'ünün infertilitenin kaynağını oluşturduğu belirlenmiştir. İncelenen bu çiftlerin %11'lik bir kısımda ise infertilitenin açık bir nedeni bulunamamıştır. İnfertilite tipleri arasında, primer infertilite vakalarının %55-75'ini, sekonder infertilite vakalarının ise %25-40'ını oluşturduğu belirlenmiştir (Ergun vd., 2011).

Hiperprolaktinemi, kistik fibrozis, sistemik hastalıklar, hipogonadotropik hipogonadizm, siliyer disfonksiyon ve enfeksiyonlar gibi her iki cinsiyeti de etkileyen faktörlerin doğurganlığı önemli ölçüde etkileyebildiği belirtilmiştir (Vander Borght ve Wyns, 2018). Ayrıca kişilerin benimsedikleri yaşam tarzı ile ilişkili olan faktörlerinde üreme sağlıklarını etkilediği görülmektedir. Bu faktörlere aşırı egzersiz, esrar ya da sigara kullanımı, stres, çiftleşme frekansı ve çok fazla alkollü içki tüketimi gibi örnekler verilebilmektedir (Vander Borght ve Wyns, 2018).

Kadınlarda karşılaşılan infertilite durumunun nedenleri incelendiğinde çoğunlukla yumurtalık rezervlerinde görülen azalma, oluşan immünolojik ve fonksiyonel anormallikler, ovulasyonda bozulma, kronik ve genetik hastalıklar ile

karşılaşılmaktadır. Bunlara ek olarak kişinin daha öncesinden tüp cerrahisi geçmişi bulunması cinsel yolla bulaşmış hastalığın bulunması ya da apeksin erken yırtılması gibi nedenlerde bulunmaktadır. Bu nedenler arasında polikistik over sendromunda en çok karşılaşılan durum ise yumurtlama disfonksiyonudur. Kişide hipotalamik işlev bozukluğu, hiperprolaktinemi ya da tiroid hastalığı olması da infertilitenin sebepleri arasında görülmektedir (Dokras, 2012).

Psikososyal olarak incelendiğinde kadında infertilite görülmesi halinde toplumun bu kişiyi mimlenmesine neden olabileceği ayrıca bu durumun infertil olan kadının kendini izolasyona alması, eşler arasında şiddet ya da çok eşlilik gibi olumsuz sonuçlara da yol açabildiği görülmektedir. Bu durumun temel nedeni ise toplumda gebe kalamamanın suçunun kadınlara yüklenmesinden kaynaklanmaktadır. Günümüzde çocuk sahibi olamayan çiftler sorunlarının çözümü için çözüm olarak tedavi yöntemlerine yönelmektedir. Son yıllarda gerçekleştirilen yardımcı üreme yöntemleri birçok kadının infertilite tedavisinde kullanılan yöntemler arasında vazgeçilmezler arasına girmiştir. Çevresel faktörler ve tercihler nedeniyle çiftlerin çocuk sahibi olma yaşını geciktirmektedir. Bu sebeple yardımcı üreme teknolojilerine başvuran çiftlerin yaşı da gün geçtikçe artmaktadır. Yaşlanmanın özellikle kadın fertilitesi üzerine etkisi göz önüne alındığında ileri yaştaki gebeliklerin gerçekleşmesinde doktorlar ve bu alanda araştırmacılar için zorlukları beraberinde getirmektedir (Damone, vd., 2019).

Vücut kitle indeksinin kadın infertilitesi ve gebelik sonuçlarına etkisi, yardımcı üreme teknolojileri kapsamında düşük prognozlu kadınların yönetimi için yeni tanısal yönler, yumurtalık stimülasyonunun geliştirilmesi ve ovulasyonun tetiklenmesine yönelik yeni yaklaşımlar ile korpus luteum döneminin desteklenmesi detaylı bir şekilde incelenmiştir. Partner eksikliği veya kariyer nedenleriyle gebeliği erteleyen kadınların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bununla birlikte kadının yaşının embriyonik euploidi üzerindeki etkisi gebeliği erteleyen kadınlara yönelik yapılacak danışmanlıklarda kullanılacak veriler elde edilmesi açısından büyük önem taşımaktadır (Vander Borght ve Wyns, 2018; Esteves vd., 2019). Kadınlara kıyasla erkeklerde görülen infertilite idiyopatik olabilmektedir. Bu durumun oluşmasının altında erkeğin yaşadığı

enfeksiyon, tıkanıklık, hipotalamik fonksiyon bozuklukları, toksine maruz kalma, travma ya da varikosel gibi nedenler bulunabilmektedir. Buna ek olarak gündelik hayatında kişinin düzenli olarak sigara içmesi de fertilite üzerinde olumsuz etkileri bulunan faktörler arasında yer almaktadır (Vander Borght ve Wyns, 2018). Genitoüriner sistem bozuklukları incelendiğinde genetik ve endokrin bozuklukları, varikosel, immün faktörler ve enfeksiyonların erkeğin doğurganlığını azaltan diğer faktörler arasında yer aldığı görülmektedir (Dohle vd., 2010). İnfertilitenin seyri üzerinde etkili olan bazı durumlar bulunmaktadır. Bu durumlar semen analiz sonuçları, birincil veya ikincil infertilite, infertilite süresi ve kadın partnerin yaşı ve üreme sağlığı şeklinde sıralanabilmektedir (Haavaldsen vd, 2012).

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların yaklaşık olarak %10'unu etkilemektedir. Bu sendrom ile infertil kadınların %25'inde karşılaşılmaktadır. Bu nedenle polikistik over sendromu anovulatuar infertilite vakalarının %90'ından sorumlu olan bir sağlık sorunu olduğu belirtilmektedir. PCOS tanısı almış kadınların yarısında yüksek androjen seviyeleri bulunmaktadır. Bu grubun %50'si gebelikte zorluk yaşarken, hiperandrojenizmi olmayan PCOS hastalarında bu oran %20 seviyelerinde olmaktadır (Asuncion vd., 2000).

Literatür araştırmalarında PCOS'un etiyolojisi ve patogenezinin tam olarak aydınlatılamamış olduğu görülmüştür. Son dönemlerde yapılan araştırmalarda ise insülin direncinin bu durum üzerindeki önemli rolünü vurgulamıştır. Bu nedenle infertil kadınların tedavisinde hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, adet düzensizliklerini giderilmesi ve ovulasyonun sağlaması öncelikli hedefler arasında yer almaktadır. PCOS hastaları incelendiğinde oran olarak neredeyse yarısının obezite ile mücadele ettiği görülmüştür. Bu nedenle PCOS hastalarına uzun vadeli sağlık risklerini azaltmak ve kilo vermeyi teşvik etmek amacıyla yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir. Bu tür değişikliklerin kişinin yumurtalık fonksiyonlarını iyileştirmede etkili olduğu bilinmektedir (Kouli vd.,1999).

Artan androjen seviyeleri folikül gelişiminde duraklamaya neden olarak daha fazla androjen salgılanmasına ve bir kısır döngünün oluşmasına yol açmaktadır. Ayrıca

PCOS, hiperinsülinemi ile karakterize olması nedeni ile bu durum insüline karşı dirençle de ilişkilendirilmektedir. Hiperinsülineminin hücre proliferasyonunu teşvik etmesi sayesinde kişinin dolaylı yollarla seks hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) seviyelerini düşürerek serbest testosteron düzeylerini artırılabilmektedir. Bu durum metabolik sendromun bir parçası olarak görülmektedir. Aynı zamanda hastaları yüksek düzeyde kardiyovasküler hastalık riskiyle karşı karşıya bırakmaktadır (Scicchitano vd., 2012).

2.1.1. PCOS'un Fizyopatolojisi

PCOS fizyopatolojisi tarihsel olarak incelendiğinde yapılan çalışmalarda yer alan konular arasında genellikle ilgi çekici olmuştur. Leventhal ve Stein ilk raporlarında polikistik yumurtalıkların amenore ile ilişkili olduğunu ve bazı durumlarda akne veya hirsutizm gözlemlediklerini ancak belirtilen bu özelliklerin sendromda görülen ana özellikler arasında kabul etmediklerini belirtmişlerdir. Diğer araştırmalarda ise Antuitrin S (Apoidin ya da ön hipofiz benzeri seks hormonu) enjeksiyonu ile benzer polikistik yumurtalıkların üretilebileceğini göstermiştir. Araştırmacılar bilateral polikistik yumurtalıkların muhtemelen hormonal tetikleyiciler sonucu oluştuğunu ve bu hormonların büyük olasılıkla hipofiz bezinin ön lobu ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. İlerleyen çalışmalarda, Stein-Leventhal sendromuna sahip kadınların idrarlarında artmış LH aktivitesi saptanmıştır. Gerçekleşen bu aktivitenin belirlenmesinde olgunlaşmamış dişi farelerin yumurtalık tepkisi veya hipofizektomi yapılmış erkek farelerin idrar ekstraktlarına prostat tepkisini ölçen bir biyoanaliz yöntemleri kullanılmıştır. Sonrasında ise belirlenen bu hormon seviyeleri radyoimmünoassay ile doğrulanmıştır (Yen vd., 1970; Ingersoll ve McAkthur, 1959).

PCOS'un etyolojisinde ise aslında bir adrenal bileşen olabileceği belirtilmiştir. Adrenal neoplazma ya da konjenital adrenal hiperplazi gibi hastalıkları olan bireylere uygulanan steroid tedavilerine verdikleri yanıtları inceleyen bazı araştırmacılar tarafından bu teori öne sürülmüştür. Ancak günümüzde, PCOS'ta aşırı androjen üretiminin esas kaynağının yumurtalıklar olduğu kabul edilmektedir (Greenblatt, 1953; Kumar vd., 2005).

PCOS'un fizyopatolojisi günümüzde over foliküler gelişimindeki bozulmalar, insülin etkilerindeki ve sekresyonunda değişiklikler, enerji metabolizmasında gerçekleşen bozukluklar ve obezite, androjen etkileri ve sentezlerindeki değişiklikler, genetik predispozisyon, gonadotropin sekresyonu ve etkileri gibi birçok çevresel faktörün yer aldığı karmaşık bir mekanizma ile açıklanmaktadır.

İnsanlarda foliküler büyüme süreci, genellikle seçilen tek bir folikülün ovulasyon için hazırlanması amacıyla koordineli bir biçimde yönetilmektedir. Ortalama folikül sayısı başlangıçta yaklaşık 6-7 milyon arasında bulunmaktadır. Doğum esnasında ise bu sayı 2-3 milyon primordial foliküle kadar düşmektedir (Velde ve Pearson, 2002). Zaman içerisinde bu primordial foliküller sürekli olarak rezerv havuzundan çekilmektedir. Primordial foliküllerin büyüme havuzuna katılım hızlarını düzenlemesi için yer alan mekanizmalar, fertilite ve over rezervini koruma açısından kritik önemi bulunmaktadır. Foliküler büyümenin bu başlangıç aşamaları ise sahip olduğu gonadotropinlerden tamamen bağımsız olarak gerçekleşmektedir. Burada foliküllerin büyümesinde etkili olan ise yerel endokrin, autokrin ve parakrin faktörleridir.

Büyüyen ve uyku halindeki foliküller arasında sürekli bir denge hali sağlanmaktadır. PCOS durumunda folikül uyarıcı hormon (FSH), androjenler ve anti-Müllerian hormonu (AMH) arasında bulunan bu denge bozulmaktadır. Bunun sonucunda ise foliküler duraklama meydana gelmektedir. Yüksek LH seviyeleri teka hücrelerini androjen üretmeye yönlendirmektedir. Aynı zamanda FSH düzeyleri ve androjenlerin östradiole dönüşümü yetersiz kalmaktadır. Oluşan bu durum baskın folikülün seçilememesi ve sonuç olarak kronik anovülasyona yol açmaktadır. Granüloza hücreleri tarafından üretilen AMH ise kurulacak olan bu dengenin yönetilmesinin temelinde önemli bir role sahiptir. Bunun en önemli sebebi primordial folikülden primer foliküle geçişi inhibe edilmesinde etkin olmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle PCOS antral foliküllerin büyümesinde çalışmasına rağmen sonunda tipik polikistik yapıya yol açan foliküler duraklama ile karakterize edilmektedir. Bu nedenle çalışmalarda PCOS'taki foliküllerin sağlıklı bireylerin sahip oldukları foliküllerden fizyolojik olarak farklı olduğu öne sürülmüştür (Witchel vd., 2019).

Yapılan çalışmalar incelendiklerinde polikistik over sendromunun geçmişte androjen sekresyonunun düzensizliğine bağlı olarak fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmin bir sonucu olarak değerlendirildiği görülmüştür. Çalışmada incelenen PCOS vakalarının üçte ikisinde gonadotropin uyarımına karşı 17-hidroksiprogesteronun aşırı duyarlılık gösterdiği görülmüştür. Bu durum fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm ile karakterize edilmiş bir durumdur. Kalan üçte birlik kısımda ise adrenal androjen üretiminin baskılanmasını takiben testosteron seviyelerinde bir artış gözlemlenmiştir. Bu durum da fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm ile ilişkilendirilmiştir. İncelenen PCOS vakalarının yaklaşık %3'ünde ise yalnızca fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm saptanmıştır. Diğer PCOS vakaları ise daha hafif seyretmektedir. Bunlara ek olarak steroid salgılama bozukluklarına dair herhangi bir kanıt bulunmamıştır. Polikistik over morfolojisine (PCOM) sahip normal kadınların yarısında, subklinik fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm ile ilişkilendirilen steroidojenik kusurlar bulunmuştur. PCOS'lu hastaların polikistik overlerinden alınan teka hücrelerinde fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizme özgü steroidojenik anormallikleri açıklayabilecek içsel bir steroidojenik düzensizlik bulunmaktadır. Bu hücreler de özellikle sitokrom P450c17 olarak bilinen steroidojenik enzimleri aşırı düzeyde eksprese edilmektedir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016).

PCOS tanısı almış hastaların yaklaşık %60-80'inde androjen fazlalığı bulunmaktadır. Bu belirti sağlık sorununa sahip olanlarda karşılaşılan en belirgin bir özellik olarak ortaya çıkmaktadır. Bunun nedeni ise hiperandrojenizm ve hirsutizmin aşırı androjen üretiminin doğrudan sonuçları arasında yer almaktadır. Hiperandrojenizm, sendromun en yaygın görülen anormalliği olup çoğunlukla serbest testosteron düzeylerindeki artış ile belirlenmektedir. Çoğu vakada ovaryan kaynaklı androjen üretimi artmıştır. Ancak bazı durumlarda adrenal androjen üretimi de yüksek olabilmektedir. Kişilerde görülen yüksek androjen seviyeleri seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerinin baskılanmasına neden olarak daha yüksek serbest testosteron konsantrasyonlarının oluşmasına neden olmaktadır. Gerçekleştirilen immünohistokimyasal çalışmalar PCOS'lu teka hücrelerinde steroidogenezi içeren alternatif backdoor pathway proteini aktivasyonlarının daha yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır. Adrenal korteks ve özellikle zona retikülerinde ayrıca teka hücrelerinde çeşitli steroidojenik enzimler

aktive edilir. Zona retikülerin salgıladığı hormonlar arasında dehidroepiandrosteron (DHEA) ve androstenedion yer almaktadır. Adrenal ve teka hücrelerindeki steroidojenik aktiviteler, 11-ketotestosterona dönüşebilen hidroksiandrostenedion içermektedir. Bu sayede PCOS grubunda yer alan kadınların sağlıklı kadınlara kıyasla 11-oksiyenlenmiş androjenler olan 11-ketotestosteron 11β-hidroksitestosteron 11β-hidroksiandrostenedion ve 11-ketoandrostenedion, düzeyleri yüksektir (Witchel vd., 2019).

PCOS, üreme çağındaki kadınları etkilerken görülen durumlar; düzensiz âdet kanaması, eksik foliküller gelişimi, bozulmuş yumurtlama ve düşük orandaki fertilite ile sonuçlanan yaygın jinekolojik ve endokrin bozukluğu şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Bu semptomlara uygun olan ilaç ve yaşam tarzları ile yapılan müdahalelerin sayesinde yönetilebilmektedir. Hem etiyoloji hem de tedavi yöntemlerinde kısıtlılık durumu söz konusudur. İn vitro fertilizasyon (IVF) tedavisinde olduğu gibi kafa karışıklığına sebep olan sistematik etkilerden kaçınmak ve in vitro hücre modelleri aracılığıyla PCOS fizyopatolojisini araştırmak için hücresel yaklaşımlarda son gelişmelerinde dahil edilmesiyle birlikte kapsamlı bir çalışma yapılmaktadır. Granüloza hücrelerinin ve diğer ilgili hücrelerin anormal olan rollerine odaklanıp, PCOS ile ilişkisini folikülogenezdeki anormallikler ile birlikte anlaşılmasını sağlamaktadır. PCOS'ta değişen mekanizmaların ve sinyal yolaklarının mikro RNA ekspresyonları ve hedef genleri kapsamında analizlerini yapmak ve potansiyel tedavi olarak görülen farmakolojik yaklaşımlar üzerine araştırmaların yürütüldüğü bilinmektedir (Tsai vd., 2023).

2.1.2. PCOSve Fertilite Üzerine Etkileri

Kadın üreme sistemini oluşturan yapılar vücudun pelvik bölgesinde mesane ile rektum arasında konumlanmıştır (Gilroy, 2015). Bu sistem dış ve iç genital organlar olarak iki ana bölümde incelenmektedir. Dış genital organlar arasında mons pubis, klitoris, labium majorlar, labium minörler, vestibül ve vestibüler bezler yer almaktadır. İç genital organlar ise uterus, ovaryumlar, tuba uterinalar ve vajinadan oluşmaktadır (Berek vd., 2012).

Vajina bağ ve kas dokularından oluşan bir tüp bir yapıya sahiptir. Cervix uteri'den, perineum'daki dış açıklığa kadar uzanmaktadır. Bu yapının birden fazla görevi bulunmaktadır. İlk görevi doğum kanalının alt kısmını oluşturmaktır. İkinci görevi ise menstruasyon sıvısının atılma yolu ve cinsel ilişkinin gerçekleşmesi sırasında penisin alındığı bölge olarak işlev görmektir. Vajina mesane ve üretranın hemen arkasında rektumun önünde bulunmaktadır. Sahip olduğu bu anatomik konum kişinin genital hijyeni açısından büyük önem taşımaktadır (Taşkın, 2013).

Uterus konum olarak pelvisin ortası ile mons pubis hizasında ve mesane ile rektum arasında yer almaktadır. Uterusun yapısal olarak kalın duvarlı ve kaslı bir temeli bulunmaktadır. Bu bölümde döllenmiş ovumun yerleşmekte ve embriyo gelişim göstermektedir. Uterus corpus uteri ve cervix uteri olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Serviks uteri 'nin portio vaginalis kısmının, vajina ile bağlantısı bulunmaktadır. Bu durum oluşabilecek bir vajinal enfeksiyonun iç genital organlara yayılması açısından kritik bir rol oynamaktadır. Tuba Uterina ise uterusun yan üst köşelerinden başlayarak devam eden ve yapı olarak kas dokusundan oluşan bir çift tüptür. Döllenme tuba uterinalarda gerçekleşmektedir. Burada ovum ovaryumdan gelirken sperm ise cavitas uteriden gelmektedir. İnfundibulum kısmı periton boşluğuna açılmaktadır. Bu kısım fimbria uzantılarının ovaryumunu kapsamaktadır. Ovaryumlar uterusun her iki yanında, tubaların fimbrial uçlarına yakın konumda bulunmaktadır. Bu oval yapılar ovumlar ile aynı zamanda vücutta üreme ile ilgili hormonları üretmektedir (Gilroy, 2015).

Embriyoda cinsiyetin belirlenmesi döllenme anında genetik olarak gerçekleşmektedir. Ancak erken gelişim evrelerinde hem erkek hem de dişi genital sistemleri benzer yapıda olması nedeni ile bu dönem daha çok seksüel gelişimin diferansiye olmamış safhası olarak belirtilmektedir. Embriyonun anne karnında yer almasının üçüncü haftasında mezoderm, endoderm ve ektoderm olarak bilinen üç germ tabakası oluşmaktadır. Bu sürece gastrulasyon adı verilmektedir. Altıncı haftadan itibaren ise endoderm tabakasından türemiş üç bölümlü bir yapı görülmektedir. Bunlar hindgut, foregut ve midgut olarak adlandırılmaktadır. Orta bağırsaktan umbilikal korda doğru uzanan vitelline duct ve son bağırsaktan umbilikal korda doğru uzanan allantois adında

iki çıkıntısı bulunmaktadır. Vitelline duct'un sonunda yolc sack oluşmaktadır. Burada altıncı haftada primordiyal germ hücreleri yer almaktadır. Bu hücreler ilerleyen dönemlerde kadınlarda oositin erkeklerde ise spermin üretiminden sorumludur (Dansuk, 2011).

Mezoderm tabakası ise paraksiyel mezoderm, intermediate mezoderm ve lateral mezoderm olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Paraksiyel mezodermden somitler, intermediate mezodermden ürogenital sistem ve lateral mezodermden seröz zarlar ile kardiyovasküler sistem gelişmektedir. Primordiyal germ hücreleri mezodermden türeyen genital ridge yapısına göç etmektedir. Bu yapılar bir araya gelerek ovaryumun oluşumunu gerçekleştirmektedir. Intermediate mezodermden nefrojenik kordonlar türetilerek bu yapının mezonefroz kısmı ile genital sistem yollarını şekillendirmektedir. Yedinci haftadan itibaren embriyoda dişi ve erkek morfolojik özelliklerin belirginleşmesi gözlemlenmektedir. Genital kanallar embriyonun pelvik bölgesine doğru paralel bir gelişim sergilemektedir. Özellikle dişi üreme sistemi gelişiminde önemli olan paramezonefrik kanallar fallop tüpleri, serviks, uterus ve vajinanın üst üçte birlik kısmının gelişimini sağlamaktadır. Vajinanın alt iki üçte birlik kısmı ise ürogenital sinüsten gelişmektedir. Aynı zamanda bu süreçle eş zamanlı olarak mesane ve üretranın oluşumu başlamaktadır. Yedinci haftaya girilmesi ile dış genital sistem embriyolojisinin oluşumu başlamaktadır. Bu hafta içerisinde genital swellingden labia majör, genital tüberkülden klitoris ve genital foldan labia minör ve gelişimi de gerçekleşmektedir (Şamdan, 2015).

Genital bölgede yer alan mikroorganizma topluluğu genital mikrobiyota olarak adlandırılmaktadır. Yaygın bir kanıya göre vajina doğumun gerçekleşmesi sırasında steril bir ortamdır. Ancak doğum sonrasında anneden gelen östrojen hormonunun etkisi ile Lactobacillus türleri vajina içerisine yerleşmeye başlamaktadır. Kişide östrojen seviyesinin doğumun gerçekleşmesinden üç ile dört hafta sonrasında azalmaya başlaması enterik ve anaerobik türlerin artmasına aynı zamanda vajinal lactobacillus seviyesinin azalmasına yol açmaktadır. Yapılan araştırmalar lactobacillus türlerinin ergenlik öncesi menarş döneminde arttığını göstermiştir. Erişkin kadınlar bu bağlamda incelendiğinde lactobacillus türleri diğer bakterilerle

rekabet ederek vajinal epitele yerleştiği gözlemlenmiştir. Bu sayede östrojenin etkisiyle vajinada biriken glikojeni laktik aside dönüştüren enzimler aracılığıyla normal vajina pH'ını 3-4,5 arasında tutmaktadır. Dolayısıyla vajinada diğer bakterilerin çoğalmasını engellenmektedir. Ayrıca hidrojen peroksit ve bakteriosin gibi bileşikler salgılayarak kişinin enfeksiyonlara karşı bağışıklığının oluşmasında ilk basamağı oluşturmaktadır (Mirmonsef vd., 2016; Boris ve Barbés, 2000). Ancak sağlıklı olarak kabul edilen vajinal flora aslında başlangıçta düşünülenden çok daha farklı yapıda bulunmaktadır. Bazı sağlıklı kadınlarda Lactobacillus bulunmamaktadır. Ancak bu bakterilerin yerini laktik asit üreten Atopobium Vaginae, Megasphaera spp. Ya da Leptotrichia spp. gibi diğer bakteriler bulunmaktadır. Karşılaşılan bazı durumlarda herhangi bir semptom göstermeyen üreme çağına gelmiş kadınlarda Staphylococcus Aureus, Gardnerella vaginalis, Candida Albicans gibi potansiyel patojen türleri yerleşmiştir. Bu nedenle sağlıklı veya sağlıksız floranın temel özelliklerinin belirtilmesi oldukça karmaşık bir tanımlamadır (Drell vd., 2013; Huang vd., 2014).

Vajinal mikrobiyotanın yapısını etkileyen faktörler arasında enfeksiyonlar, hamilelik, hormonal değişiklikler, gebelik, bireyin yaşı, menstruasyon gibi içsel faktörler bulunmaktadır. Aynı zamanda kişinin uyguladığı hormon replasman tedavisi, hijyen uygulamaları ve antibiyotik kullanımı gibi dışsal faktörler de bu mikrobiyatanın yapısını değiştirebilmektedir. Kişilerde gerçekleşen menopoz sonrası vajinal atrofi ve azalan östrojen seviyelerinde lactobacillus türlerinin azalmasını sağlayabilmektedir. Bu durum ise vajinada bulunan diğer mikroorganizmaların sayısının artmasına neden olmaktadır. Vajinal mikrobiyotada baskın olan Lactobacillus türleri bu nedenle kadın genital kanalının sağlığını korunmasında ve yaşanabilecek potansiyel genitoüriner enfeksiyonlarının önlenmesinde hayati önemi bulunmaktadır (Borges vd., 2014).

Dünya Sağlık Örgütüne göre üreme sağlığının önemi bu süreçte kişilerin sadece hastalık yaşamamaları olarak sınırlandırılmamış aynı zamanda kişilerin sosyal, fiziksel ve zihinsel açıdan tam olarak iyi olma durumu olarak ifade edilmiştir. Bu tanım ilk kez 1994 yılında Kahire'de düzenlenen Uluslararası Nüfus ve Kalkınma Konferansında yapılmıştır. Tarih boyunca üreme sağlığı üzerine yapılan çalışmalar genellikle fertilite

kavramı ile değerlendirilmiştir. Bu nedenle fertilite kavramı üzerinde daha etkin olan kadınlar üzerine yoğunlaşarak kavram genelde çocuk ve anne sağlığı kavramları ile ele alınmıştır (United Nations, 2017).

Üreme sağlığında kritik bir yerde bulunan üreme hakları da yukarıda bahsi geçen konferansta tartışılmıştır. Bu bağlamda çiftlerin ve bireylerin çocuk sahibi olabilme hakları, sahip olacakları çocuk sayısı ve bu çocukların zamanlaması gibi kararların bilinçli ve özgür bir şekilde verebilmeleri vurgulanmıştır. Bu kararları alırken çiftlerin ayrımcılık, şiddet ve baskı görmeden en yüksek cinsel ve üreme sağlığı standartlarına erişebilmelerinin gerekliliği tartışılmıştır. Aynı zamanda adölesan döneminden başlayarak yaşlılık ve postmenopozal dönemlerine kadar çiftlerin üreme sağlığı hizmetlerinden faydalanmasının temelde sahip oldukları insan hakları çerçevesinde değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Özvarış ve Akın, 2015). Dolayısıyla üreme sağlığı bireylerin güvenli ve tatmin edici bir cinsel yaşam sürdürebilmeleri için kişilerin temelde üreme yetilerine sahip olmaları ve sahip oldukları bu üreme yetilerini de kullanmaları konusunda özgürce karar verebilmeleri anlamına gelmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2009).

Üreme sağlığı hem kadınları hem de erkekleri kapsayan geniş bir alanı ifade etmektedir. Ancak günümüzde üreme ile ilişkili karşılaşılabilen sağlık sorunlarının yükü toplumda genellikle cinsiyetler arasında dengesiz bir şekilde paylaşılmaktadır. Buna verilebilecek örnekler arasında gebelik ya da doğum sırasında gelişebilen potansiyel sorunların yalnızca kadınlar tarafından tecrübe edilmesi verilebilmektedir. Başka bir örnek vermek gerekirse cinsel yolla bulaşma riski bulunan hastalıklar ile karşılaşıldığında söz konusu hastalık durumunun toplumda genellikle kadınlar için daha şiddetli sonuçlara yol açtığı görülmektedir. İnfertilite her iki cinsiyeti de etkilemesine rağmen çoğu toplumda bu durumun sosyal ve psikolojik etkileri daha çok kadınlar tarafından hissedilmektedir. Kullanılan östrojen ve progesteron hormonlarının yapay versiyonlarını içeren yapay doğum kontrol yöntemlerinin kişinin sağlığının üzerinde oluşturduğu riskler kadınlar için daha ağır olmaktadır. Bu çerçevede değerlendirildiğinde dünya genelinde cinsellikle ilgili olarak erkekler ve kadınlar arasında büyük bir eşitsizlik bulunduğu görülmektedir. Bazı bölgelerde

kadınlara yapılan genital mutilasyon ise bulunan eşitsizliğin en belirgin örnekleri arasında yer almaktadır. Bu işlemin medikal olmayan koşullarda gerçekleştirilmesinden kaynaklı olarak içerdiği riskleri daha da artırmaktadır (Özvarış ve Akın, 2015; Sağlık Bakanlığı, 2009).

Yukarıda ifade edilenlere ek olarak üreme sağlığı hedefleri şu şekilde sıralanabilmektedir (Özvarış ve Akın, 2015):

- Bireylerin üreme sağlığı ve aile planlaması ihtiyaçlarına destek sağlamak,
- İstenmeyen gebelikleri, yüksek risk taşıyan gebelikler ve bunlara bağlı hastalık ile ölüm oranlarını düşürmek,
- Erkeklerin bu süreçlere katılımını güçlendirmek,
- Emzirmeyi özendirici politikalar geliştirmek,
- Cinsel yolla bulaşan hastalıkları ve bunların komplikasyonlarını önlemek, uygun tedavi yöntemlerini geliştirmek,
- Cinsel eşitliğe dayalı sağlıklı cinsel yaşamın gelişimini teşvik etmek,
- Kadınların ve erkeklerin cinsel sağlık, üreme hakları ve sorumlulukları konusunda bilgilenmelerini, eğitim ve hizmetlere erişimlerini sağlamak,
- Gençlere yönelik olarak bilinçli ve sağlıklı üreme ve cinsel davranışları destekleyici danışmanlık ve hizmetler sunmak,
- Erken yaşta gebelikleri azaltmak amacı taşımaktadır.

Yukarıda aktarılan hedefler çerçevesinde düşünüldüğünde üreme sağlığının temelinde kişilerin cinsel hayatlarını herhangi bir baskı altında kalmadan, özgürce yaşayabilmeleri ve bilinçli bir şekilde kendi kararları ile hamile kalarak çocuklarını sağlıklı bir şekilde dünyaya getirmeleri olduğu anlaşılmıştır. Aynı zamanda kişilerin cinsel yollar ile bulaşan hastalıklardan korunmaları da bu konunun içeriği arasında önemli bir yer aldığı görülmektedir.

Ovulasyon; karmaşık, sıralı, inflamasyon benzeri ve lüteinizan hormon (LH) ile indüklenen bir salınım süreci ile olgunlaşan oosit olarak karşımıza çıkmaktadır. Cumulus oosit kompleksi (COC), kompleks bir hyaluronan (HA) açısından zengin bir

hücre dışı matriks sağlamaktadır. Foliküller yumurtlama için oositin ve hücrelerinin (granüloza hücreleri) gelişimini ve çeşitliliğini tamamlaması gerekmektedir. Bu araştırma kapsamında hedeflenen durum, PCOS hastalarının ve normovulatuar kadınlarının kümülüs hücrelerinde yer alan olguları ve bu olguların oosit kalite ile olgunluğu arasındaki korelasyonu değerlendirmektedir. PR'lerin aşağı regülasyonları ADAMTS-1'de ve ADAMTS-9 gen ekspresyonunda meydana gelen düşüş ile bağlantılı olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte PCOS hastalarında görülen ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 ekspresyonu, bozulmuş olan oosit olgunluğu ile yakından ilişkilidir, bu durum da CC'nin içsel bozukluğunun olduğunu göstermektedir. Düşük miktarda olan ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 ekspresyonları oosit olgunluğu üzerinde etkili olabilmektedir ve oositin geri kazanım oranını düşürmektedir. Sonuç olarak daha düşük döllenme oranlarını ortaya çıkardığı bilinmektedir. Bu çerçevede, endokrin ve yumurtalık içi parakrin etkileşimlerinde düzensizliğin yansıtılması olağan bir durum olmuştur ve daha fazla çabanın gösterilme gerekliliği doğmuştur. ADAMTS-1 ve ADAMTS-9 arasındaki korelasyonun kesin olarak açığa kavuşturulması için oosit ve PR'lerin olgunlaşması gerekmektedir (Taban vd., 2018)

2.1.3. PCOS'ta Granüloza Hücrelerinde Yapısal ve Fonksiyonel Değişiklikler

Ovulasyon sürecinde, hipotalamus hipofiz overin teka ve granüloza hücreleri birlikte gelişerek folikül ile arasındaki etkileşimi ve uyumu gerçekleştirmektedir (Dumesic, 2015; 487-525).

PCOS halinde over fonksiyonun bozulmasıyla birlikte artış gösteren folikül aktivitesine rağmen foliküllerin yeterince olgunluğa erişememesi ve gelişimlerinin durarak tüm sürecin tamamlanması anlamına gelmektedir. Foliküller arrest yani foliküllerin duraklaması birden fazla seçenek sunan folikül olmasına rağmen baskın derecedeki foliküllerin saptanmasının zorluluğunu ifade etmektedir (Jonard vd., 2004; 107-117).

PCOS'ta erken gelişim gösteren folikül, normal overler ile karşılaştırıldığı zaman belirgin şekilde farklılıklar barındırır ve bu overin içsel bir anormalliğine bağlı olduğunu göstermektedir. Polikistik overlerde küçük preantral foliküllerin yoğun ilerleyişindeki artış fetal dönemdeki germ hücrelerinin yeterli düzeyde gelişim göstermemesine bağlı olarak puberte sonrası endokrin düzensizlikleri ile, overde folikül havuzunun artmasına ya da geç gebelik çocukluk ve adolesan dönemlerindeki oosit kaybının normal seviyeden az olarak ilişkilendirmek söz konusu olabilmektedir (Webber vd., 2003; 1017-1021).

Sağlıklı olan folikülde granüloza hücreleri androstenedion aromataz enzimi aracılığı ile östradiole dönüştürülmektedir. Fakat LF fazlalığını azaltarak granüloza hücrelerinin erken luteinizasyon sürecinin başlatılacağı düşünülmektedir. LF nin yüksek olmasında hiperinsülinizm ve insülin benzerindeki büyüme faktörü-1(IGF-1) seviyelerinin yüksekliği bu dönüşüm sürecinde bozulmalar oluşturabilir ve hirsutizm ile sonuçlanmış folikül gelişimin durmasına yol açabilmektedir. Atrezik ya da kist şeklinde oluşmuş foliküllerde yüksek androstenedion ile östradiol oranlarının tespiti sağlanmıştır. PCOS'lu kadınların serumda bulunun inhibin B ve Anti-Müllerian Hormon (AMH) seviyelerinin artmasıyla birlikte folikül gelişimindeki anormalliklerin katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. İnhibin androjen üretiminin teşvik edilmesinde etkinliğinin bulunması gibi androjenlerin de inhibin salgılanmasında artışı sağlayan unsur olmaktadır. Böylelikle overlerde folikül gelişimin engellenmesi için bir kısır döngü oluşturulabilmektedir (Balen vd., 2004; 685-706).

Granüloza hücrelerinin üretmiş olduğu AMH 'nın folikül gelişiminde etkin bir rolünün olduğu bilinmekte ve serumdaki AMH oranının overdeki folikül sayısı ile paralel bir biçimde ilerlediği bilinmektedir. Yüksek orandaki AMH seviyelerinin foliküller FSH duyarlılığını azaltarak primordial foliküllerinin gelişmesini baskılamakta ve aromataz enziminin inhibisyon yardımıyla hiperandrojenemiye zemin oluşturmaktadır (Broekmans, 2008; 340-347).

PCOS'lularda görülen oosit sayısının genellikle artış içinde olunsa da bunların kaliteleri genel itibari ile düşük seviyededir. Bu durumun in vitro fertilizasyon

işlemleri anında döllenmenin ve implantasyonun oran bakımından düşük seviyeye sahip olması ve düşük riskinde gözlemlenen, düşük riskine neden olmaktadır. Döllenmenin başarısızlık ile sonuçlanması hem yumurtalıkların içini (intraovaryan) hem de yumurtalıkların dışını (ekstraovaryan) etkili olan noktalardan sayılabilir. Over dışında kalan faktörlerin arasında bulunan gonadotropinler ve hiperinsülinemi yer alırken over içinde de etki eden etkenler arasında epidermal büyüme faktörleri fibroblast büyüme faktörleri insülin benzerindeki büyüme faktörleri nörotrofinler ve sitokinler yer almaktadır. Bu faktörler arasından ortaya çıkabilecek herhangi bir olumsuzluğu anormalliği granüloza hücreleri ile oosit arasında bulunan etkileşimin bozulabileceği oositin olgunlaşmamış olması ve embriyonun gelişiminde gösterdiği yetkinliği olumsuz açıdan etkilediği bilinmektedir (Qiao, 2011; 17-33).

Progesteron reseptörü, meme kanserindeki hormonal tepkileri belirlemede etkin bir biyolojik gösterge olarak kabul edilmektedir (Shah vd., 2014). PGR'nin temel olarak tüm primatlarda dominant folikülde ovulasyon sürecinin tetiklenmesini sağlayan P etkisini kontrol ettiği bilinmektedir (Bishop vd., 2016). Bu hormonun dişi üreme sistemindeki farklı progesteron reseptörleri kullanarak ürettiği sinyaller aracılığı ile gebelik ve adet döngüsünün düzenin sağlarken buna ek olarak gebelikten sonra doğumunda gelişimini düzenlemektedir (Medina-Laver vd., 2021). Buna ek olarak PGR'nin yumurtalıklarda yumurtlama ve oosit salınımını kontrol etmesi nedeni ile fertilite seviyesini de kontrol ettiği de düşünülmektedir (Robker vd., 2009).

Yapılan bir çalışmada granüloza hücrelerinde progesteron reseptörü oranının %20 olduğu gözlemlenmiştir. Bu hücrelerin yüksek konsantrasyon seviyelerine sahip olan RU486 bileşiğinin hücrelerinde en az %70 oranında programlı hücre ölümü sürecinin başlamasına yol açtığı belirtilmektedir. Ancak 5 mikromalar seviyelerde bulunan RU486'un ise bu sürecin başlamasında bir etkisinin bulunmadığı ya da 1 mikromalar progesteronun antiapoptotik etkisini azaltmadığı da bu çalışmada belirlenmiştir. Ayrıca insan granülosa/luteal hücrelerinde PGRMC1 ve bu proteinin bağlanma partneri olan plasminojen PAIRBP1'in varlıkları tespit edilmiştir. Bu proteinlere yönelik geliştirilen antikorların ise progesteronun potansiyel bütün etkilerini bloke edebildiği gözlemlenmiştir (Engmann vd., 2006).

PR proteinleri steroid ve lipid metabolizması, programlanmış hücre ölümü ya da hücre büyümesi gibi çeşitli hücresel işlevlerde rol oynayan genler aracılığı ile elde edilmektedir. Bu proteinlerin bir kısmı jinekoloji, meme ve beyin kanseri gelişimi ile ilişkilendirilmektedir (Valadez-Cosmes vd., 2016). Bu proteinlerin PR-A ve PR-B olmak üzere iki izoformu bulunmaktadır. Her biri farklı işlevleri bulunmaktadır.PR-B, bazı hücre türlerinde etkili bir transkripsiyon aktivatörü olarak görev almaktadır. PR-A ise PR-B'nin yanı sıra östrojen reseptörleri ve diğer steroid reseptörlerinin aktivitesini inhibe etmektedir (Jacobsen ve Horwitz, 2012).

Bir çalışmada ise progestoron hücrelerinde yer alan PGRMC1 ve PGRMC2 geni granüloza hücreleri ile etkileşime girerek bu hücrelerin mitotik olarak durdurduğu belirtilmiştir (Peluso vd., 2019). Ayrıca PGRMC1 geni insan granüloza ve luteal hücrelerinin canlılıklarını koruyan gen olarak da bilinmektedir (Will vd., 2017). Meme kanseri hücrelerinde bazı genler her iki izoform tarafından düzenlenebilmektedir ancak bu hücreler genellikle PR-B tarafından kontrol edilmektedir (McCormack vd., 2007). Aynı zamanda östrojen reseptörü negatif (ER-) ve progesteron reseptörü pozitif (PR+) olan tümörlerin östrojen ve progesteron reseptörlerinden her ikisinin de pozitif (ER+ ve PR+) olanlara kıyasla daha kötü klinik sonuçlara sahip olduğu tespit edilmiştir. Aynı çalışmada östrojen ve progesteron reseptörleri her ikisi de negatif (ER- ve PR-) olan tümörler ise en kötü prognostik değerlere sahip olduğu görülmüştür (Kim vd., 2014).

Yapılan literatür taramasında insan koryonik gonadotropini hCG, LH'nınkilere benzer biyolojik ve immünolojik özelliklerinin bulunduğu ayrıca foliküler gelişim ve ovulasyon sürecinde hormonal ve lokal faktörlerin düzenlenmesinde önemli görevlerinin olduğunu görülmüştür. hCG 'nin, PGR'nin kullandığı sinyal yollarında endokrin değişikliklerinin düzenlenmesinde merkezi rollünün olduğu anlaşılmıştır. (Choi vd., 2017).

Peluso vd. (2009)'nın yaptıkları çalışmada ise progesteron reseptör hücrelerinin progestin, adipoz ve PGRMC1'de P4 bağlama proteini olarak bulunabildiğini belirtmişlerdir. Çalışmanın bulgularından yola çıkarak araştırmacılar R5020 ve P4'ün

hücresel işlevler üzerinde farklı etkileri olabileceği ve PGRMC1'in bu etkileşimlerde önemli bir rolünün bulunabileceği öne sürülmüştür.

2.2. Granüloza Hücreleri ve Üreme Fonksiyonlarındaki Rolü

Ovaryumlar

Ovaryum dişi germ hücrelerindeki üretimin gelişimin ortaya çıkartılmasında sorumlu olan dişi gonadlardır. Bununla birlikte dişi seks hormonları olan östrojen ve progesteronu üretmektedirler. Ovaryumlar bir çift badem benzerliğinde bir organ olup 4x2cm ölçüsünde olduğu bilinmektedir. Pelvis içerisinde yer alan ovaryumlar mezovaryum (peritonun katmanları) sayesinde broad ligamente tutunduğu görülmüştür. Her ovaryumun peritondan köken alıp tek katmanlı kübik epitelle kaplanmıştır. Bu tabaka germinal epitel denmesine nazaran germ hücrelerini ortaya çıkarmadığı bilinir. Epitellerin altında olup beyaz kolejen lifleri sebebiyle oluşum gösteren tunika albuginea yer aldığı bilinmektedir. Ovaryum vasküler stromaya sahip olan küçük medulla ve çeşitli gelişim evrelerinde yer alan ovaryan folikülleri geniş dış kortekse sahip olmaktadır.

Puberte öncesinde yer alan ovaryan foliküller ovumun gelişimi kapsamında değerlendirildiğinde; fetal yaşamının erken bir seviyesinde primordial germ hücrelerinin vitellüs kesesi endoderminden ovaryumlara yerleştirilmesi için göç ettikleri bilinmektedir. Bu germ hücrelerinin sonrasında ovaryumların farklılaştığı görülmektedir. Üçüncü prenatal ayak kadar mitozla bölünebilen ovaryumlar kromozomal olarak diploid (46, 2n), DNA açısından tetraploid (4N) olan büyük primer oositlere karşı farklılaştığı görülmüştür. Bu seviyede primer oositler birinde mayoz bölünmesinin uzun zaman alan profaz evresine girerek dahil olur ancak puberteden sonraki süreçte her menstruel siklusta ovulasyonun öncesindeki bu evre tamamlanamaz.

Ovaryum folikülleri şunlardır:

1. Primordial foliküller:

Primordiyal folikül tek katmanlı yassı epitelyal folikül hücreleri ile sarılmış olan primer oositleri içinde barındırmaktadır. Primer oositler yaklaşık olarak 20-30cm çapında olmakta, sentrik yerleşime sahip, büyük ökromatik bir çekirdek, belirgin bir çekirdekçik ve soluk bir sitoplazma yapısına sahip olduğu bilinmektedir. İmmatur oosit bazal membran üzerine uzanmış olan tek katlı yassı biçimindeki foliküller granüloza hüre tabakası ile çevrilmektedir. Primer oositin sitoplazması büyük perinükleer golgi aygıtının birden fazla küçük yuvarlak mitokondri ve serbest ribozomları bulunmaktadır. Foliküller hücreler çok az sayıda organel bulundurmaktadır. Doğumda yumurtalıkların yaklaşık olarak 400.00-700.000 primordial folikül içermektedir. Bunlardan sadece 40.000 folikül ergenliğe kadar yaşamakta ve gerisi de dejenere olup atretik foliküllere dönüşmektedir.

Ergenlik sonrasında ovaryan foliküllerin ergenlik sürecinde hipotalamustaki nörosekretuar hücrelerinin, gonadotropin salgılatıcı hormonu (GnRH) sekrete edilmeye başlanması görülmektedir. Bu hormonun FSH salgılayan hipofizin pars distalisine hipotalamo hipofizer portal sisteminin sayesinde ulaştığı görülmektedir. Bu primordial foliküllerin büyümesinde tetikleyici görevi görmesi ve ovaryan siklusunun başlatılmasını sağlamaktadır.

2. Primer Foliküller:

Primer oosit (olgunlaşmamış ovaryum) yaklaşık 50cm boyutuna ulaşmaktadır. Açık biçimdeki sitoplazma, soluk bir çekirdek ve belirgin olan bir çekirdekçikten oluşmaktadır. Foliküller hücreler tarafından salgılanan glikoproteinden oluşarak zona pellucida isimli ince hiyalinli bir zarla çevrelendiği bilinmektedir. Foliküller hücrelerin çoğalması ile ve ovaryumun çevresinde membrana granüloza hücrelerinin adıyla bilinen bir tabakanın oluşturduğu görülmüştür. Bu hücrelerin çevrelerindeki stromal hücreler ince bazal membran ile ayrışmaktadır. Primer foliküllerin

çevresindeki stromal hücreler teka folikülün tabakarındaki farklılığı ortaya koymaktadır. Oosit belirgin bir golgi aygıtı ve birden fazla mitokondriye sahip olmaktadır. Yüzeyde küçük mikriviller bulunmaktadır. Foliküller granuloza hücrelerinin serbest bir biçimde ribozomlara ve ok sayıdaki düz endoplazmik retikuluma sahip olmaktadır.

3. Sekonder Foliküller:

Gelişmenin devam ettiği süreçte, FSH'nın etkisi ile birlikte primer oositlerin boyut olarak da fazla miktarda büyüdükleri ve etraflarında granüloza hücrelerinin 8-12 tabakaya kadar ulaştığını bilmekteyiz. Hyaluronik asit bakımından zengin bir sıvıyla dolmuş olan düzensiz kavite folikül hücrelerinin arasında görülmektedir. Bunların süreç içerisinde bir araya gelerek tek geniş bir kavite (folikül antrum) oluşturmaktadırlar. Folikülün çevresinde bulunan stromal hücrelerinin farkılaşmaya giderek iç kısımda sekretuar hücrelerini içeren damardan zengin bir teka interna ve dışta fibröz bağ dokusunun oluşmasıyla teka eksterna tabakaları oluşmaktadır.

4. Graaf Foliküller:

Primordial folikülün olgunlaşmaya başlayana kadar 10-14 günlük bir sürece ihtiyaç duymaktadır. Graaf folikül yaklaşık olarak 1,0 cm çapına sahip, oldukça büyük bir foliküldür. Ovaryumun yüzeyinde bombeleşme şekli görülmüştür. Primer oosit (birinci mayozun uzun profazında duraklamış) ulaşabileceği en büyük boyut olan 150 cm'ye ulaştığı görülmektedir. Sitoplazma soluk boyanmaktadır. Nükleusu belirgin bir nükleusa sahip olmakta ve büyük sentrik yerleşime sahiptir. Oosit folikülün bir tarafında yer değiştirdiği görülmektedir. Oosit, açık zona pellucida ve korona radiata olarak anılan prizmatik foliküller hücre tabakası tarafından etrafına sarılmıştır. Oosit kumulus oophorus taşeklinde bahsedilen foliküler hücrelerinde granüloza hücrelerine bağlanmıştır. Folikül antrum olgun folikülü doldurmakta ve bazal membranın üzerine oturtulmuş tabakanın membranına granüloza hücreleri ile oluşturmaktadır. Graaf folikülü sekretuar damarlı teka interna ve fibröz karakterli olan teka eksterna tabakaları ile etrafının sarılması söz konusu olmuştur.

5. Atretik Foliküller:

Kadınların puberteden (yaklaşık olarak 15 yaş) menopoza kadar (45-55 yaş) yalnızca 450 adet olgunlaşabilen foliküle ihtiyaç duymaktadır. Yani foliküllerin yaklaşık %99'u dejenerasyona uğrayarak atretik foliküllere dönüşmektedir.

5.a) Ovulasyon

Normal bir kadında (28 günlük menstruel döngüye sahip) ovulasyon menstrüasyonun başlamasından 14 gün sonrasında gerçekleşmektedir. Bu olay çerçevesinde olgun vaziyetteki folikülün yırtıldığını ve ovum salındığı bilinmektedir. Antrumdaki folikül sıvısı birikerek devamlılığını sürdürmesi ve teka eksternanın dejenarasyonu sonucunda yoğun bir graaf folikülünün yırtılması ovulasyonun gerçekleşmesi görülmektedir. Ovaryum duvarındaki küçük zayıf bir alan olan stigmadan sekonder oosit peritoneal boşluğa bırakılır ve zona pellucida ve korona radiatayla birlikte ovum kumulus oophorus'tan kademeli olarak ayrılır. Ovum ovaryum tarafından peritoneal boşluğa atılan ve tuba uterina tarafından yakalanan bu ovumlar, sekonder oositin 24 saat içinde döllenmemesi durumunda dejenere olmaktadır.

5.b) Ovulasyonun Hormonal Kontrolü

Foliküllerin gelişim sürecinde östrojen teka interna sekretuar hücrelerinden membran granüloza hücrelerinden ve ovaryumda dağınık biçimdeki interstisyel hücre adındaki stromal hücrelerde salgılanmaktadır. Siklusun 14. Gününe ulaşan yüksek östrojenler şunları yapmaktadır:

1. Negatif feedback mekanizmasıyla hipotalamustan salgılanan GnRH inhibe edilmiştir böylelikle hipofiz bezinden salgılanmış olan FSH miktarı azalmaktadır.

2. Hipotalamustan luteinize edici hormonların salgılanması uyarıcı faktörlerin (LHRF) simülasyonu ile anterior hipofizden LH'nın salgılanması gerçekleşmektedir. LH en son folikülün olgunlaşmasını kontrol etmektedir. Ovulasyonu tetikleyerek korpus luteumun oluşmasını ve devam etmesini sağlamaktadır.

5.c) Oositin Olgunlaşması

1.Primer oositn fetal gelişiminin üçüncü ayıda başlaması ve birinci mayozun bölünmesi ile ovulasyondan birkaç saat öncesinde tamamlandığı bilinmektedir. Birinci mayozun bölünmesinde oluşan hücrelerin kromatinleri eşit olarak bölünür fakat sitoplazma eşit olarak bölünememektedir. Hemen hemen tüm sitoplazmayı alan ilk hücre sekonder oosit adını almaktadır. Diğer hücre ise birinci kutup cisimciği şeklinde bir ifadeye karşılık gelmektedir ve sonrasında dejenere olmaktadır. Sekonder oosit haploid sayıda kromozon (23, 1n) ve diploid DNA'ya (2N) sahip olmaktadır.

2.Ovulasyondan kısa bir süre sonra sekonder oosit (23, 1n ve 2N) nükleer DNA duplike olmadan ikinci mayozun bölünmeye girdiği bilinmektedir. İkinci mayozun bölünmesi metafazda durmaktadır. Döllenme oluşması durumunda bölünmenin tamamlanıp olgun ovum ve ikinci kutup cisimciğinin oluşmasını görmek mümkün olmaktadır. Olgun yapıdaki ovum haploid sayışa kromozon (23, 1n) ve diploid DNA (1N) içermektedir.

6. Korpus Luteum:

Küçük sarı cisimcik ovulasyondan sonra ovaryumun korteksinde olgun folikülün kalıntısı olarak kalmaktadır. Folikül kollabe olur ve membran granüloza yırtılması sonucunda bir pıhtı ile içeriye doğru katlanma oluşturur. Korpus luteum LH'ın etkisi altında kalmaktadır. Korpus luteum granüloza lutein ve teka lutein hücre tabakalarından oluştuğu görülmektedir.

1.Granuloza lutein hücrelerinin membran granüloza hücrelerinden köken almaktadırlar. Işık mikroskobunda hücrelerin büyük ve soluk gözükmesini sağlarlar. Elektron mikroskobunda granüloza lutein hücrelerinin ise yaygın bir şekilde SER ve tübüler kristali mitokondriyonları içermektedir.

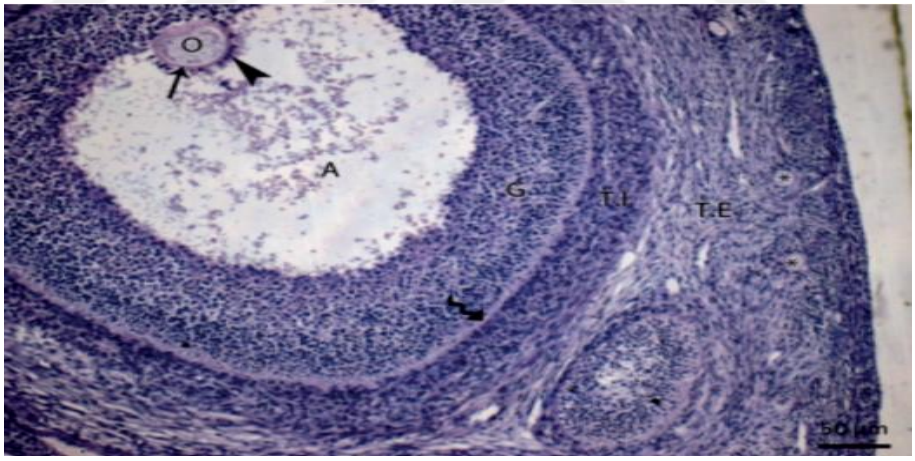
2.Teka lutein hücrelerinin teka interna sekretuar hücrelerinden oluştuğu bilinmektedir. Işık mikroskobunda küçük ve daha koyu boyanan hücreler biçiminde, elektron

mikroskobunda hücreler steroid salgılayan hücrelerin ultra-yapısal özellikleri gösterilmektedir. Teka lutein hücrelerinin östrojen salgıladıkları da bilinmektedir.

Korpus Luteum Türleri

Ovulasyondan bir süre sonra çatlama ile meydana gelen graaf folikülü ve teka folikülü duvarları, büzüşür ve katlanmalar yaşanır. Bu ilk oluşmuş olan yapıya korpus hemorajikum denmektedir. Eğer oosit fertilize olursa da korpus luteum gelişim göstererek gebelik korpus luteumunu oluşturulmaktadır. Oositin fertilize olmaması durumunda ovulasyondan 10-12 gün sonra korpus luteumda gerilmeler ve dejenerasyonlar gözlenmektedir. O zaman menstrüasyon korpus luteumu adını almış olmaktadır. Korpus luteum bunu takiben ovaryumdaki korpus albikans adındaki beyaz skar dokusuna dönüşmektedir.

Şekil 1 : Yetişkin insan ovaryumu fotomikrografisi



Asteriks: Primordial follikül, TE: Teka Eksterna, TI: Teka İnterna, G: Granüloza hücreleri, Kıvrık ok: Bazal membran, A: Antrum, Okbaşı: Korona radiata, ok: zona pellucida, O: oosit (Hematoksilen-Eozin, Bar: 100 µm).

2.2.1. Granüloza Hücrelerinin Oosit ile İlişkisi

Oositin gelişimi, yalnızca hücre içi mekanizmalarla değil, aynı zamanda onu çevreleyen granüloza hücreleriyle kurduğu yoğun etkileşimle şekillenir. Bu hücreler, oositin büyümesini destekleyen bir mikroçevre oluşturmakla kalmaz; onun olgunlaşmasını, mayozun kontrolünü ve gelişimsel zamanlamasını da yönlendirir. Granüloza hücreleri ve oosit arasındaki bu karmaşık biyolojik ilişki, çift yönlü moleküler sinyaller aracılığıyla yürütülür. Embriyonik dönemde farklılaşan granüloza hücreleri, primordial foliküllerin oluşum aşamasında oositleri çevreleyerek ilk temaslarını kurar. Bu hücrelerin oosite yakın pozisyonlanması, folikül aktivasyonunun temelini oluşturur. Özellikle granüloza hücreleri tarafından salgılanan KIT Ligand (KITL) ile oosit yüzeyindeki KIT reseptörleri arasındaki etkileşim, folikül gelişiminin başlamasında merkezi rol oynar. Bu sinyal eksikliğinde oosit gelişimi duraklar (Baumgarten ve Stocco, 2018).

Gelişim sürecinin ilerleyen aşamalarında, granüloza hücreleri ile oosit arasındaki iletişim, hücreler arası bağlantı kanalları (gap junction'lar) aracılığıyla sağlanır. Bu yapılar, granüloza hücrelerinden oosite glukoz türevleri, amino asitler, nükleotitler ve ikincil haberci moleküller (örneğin döngüsel adenozin monofosfat [cAMP] ve döngüsel guanozin monofosfat [cGMP]) gibi küçük moleküllerin doğrudan aktarılmasına olanak tanır. Bu iletim mekanizması, oositin enerji metabolizması ile mayoz bölünme sürecinin düzenlenmesi açısından yaşamsal öneme sahiptir (Eppig, 2001; Gilula vd., 1978). Oosit ise bu hücresel iletişimde yalnızca pasif bir hedef değildir. Büyüme ve Farklılaşma Faktörü 9 (GDF9) ile Kemik Morfogenetik Protein 15 (BMP15) gibi büyüme faktörlerini salgılayarak granüloza hücrelerinin farklılaşmasını ve işlevsel aktivitelerini yönlendirir. Bu faktörler, özellikle kümülüs hücrelerinde SMAD adlı sinyal iletim yolaklarını aktive ederek hücre çoğalmasını destekler ve erken luteinleşmenin önüne geçer (Baumgarten ve Stocco, 2018).

Granüloza hücrelerinden farklılaşan kümülüs hücreleri, oosite en yakın konumda bulunan hücre tabakasını oluşturur. Bu hücreler, yüzeylerinde bulunan Natriüretik Peptid Reseptörü 2 (NPR2) aracılığıyla cGMP üretir. Üretilen bu molekül, gap

junction'lar yoluyla oosite aktarılır ve burada cAMP düzeyinin korunmasını sağlar. Hücre içinde cAMP düzeyinin yüksek kalması, oositin mayotik olarak bekleme durumunda (profaz I evresinde) kalmasını mümkün kılar. Bu sinyal mekanizması, oositin mayoz bölünmeye geçiş zamanlamasının doğru şekilde ayarlanmasında temel bir rol oynar (Gilula vd., 1978).

2.2.2. PCOS'ta Folikül Gelişimi ve Granüloza Hücreleri

Granüloza hücreleri, oositin beslenmesi, olgunlaşması ve hormonal sinyallerin iletiminde merkezi bir rol oynar. Bu hücreler ile oosit arasında sıkı bir iletişim ağı bulunur ve bu etkileşim gap junctionlar aracılığıyla gerçekleşir (Li vd., 2025). Söz konusu iletişimin bozulması, folikülün normal gelişimini olumsuz etkileyerek oosit kalitesinin düşmesine yol açabilir. Granüloza hücreleri, over foliküllerinde gelişmekte olan oositleri çevreleyerek overlerin gelişimine destek sağlar. Granüloza hücresi apoptozu, foliküllerin normal gelişimini bozmakta ve PCOS hastalarında over kistlerinin oluşumunu teşvik etmektedir (Dong vd., 2021). Polikistik Over Sendromunda sıkça gözlenen çok sayıda foliküler kistin, granüloza hücrelerinin fonksiyonel bozulması sonucu folikül olgunlaşma sürecinin aksamasına bağlı olarak geliştiği ve bu durumun over mikrosisteminin dengesini etkilediği düşünülmektedir (Li vd., 2025).

Bu gözlemler, PCOS'ta folikül gelişimindeki bozulmaların sadece hormonal dengesizliklere bağlı olmadığını, granüloza hücrelerinin işlevsel bozukluklarının da önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Granüloza hücreleri ve oosit arasındaki bağlantıların detaylı incelenmesi, PCOS'un mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasına ve potansiyel tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

2.2.3. Luteinizasyon Sürecinde Granüloza Hücreleri

Luteinizasyon, yumurtlamayı (ovulasyon) takip eden dönemde granüloza hücrelerinin morfolojik ve işlevsel olarak farklılaşarak progesteron üreten luteal hücrelere dönüşmesiyle tanımlanan karmaşık bir biyolojik süreçtir. Bu dönüşüm, başta

luteinleştirici hormon (LH) olmak üzere çeşitli hormonal ve hücre içi sinyallerin etkisiyle düzenlenir. Sürecin temel amacı, döllenme gerçekleştiği takdirde gebeliğin sürdürülebilmesi için gerekli olan progesteron hormonunu salgılayan *korpus luteum*un (sarı cisim) oluşumunu sağlamaktır (Kotsugji vd., 1990).

Yumurtlamadan hemen önce artan östrojen seviyeleri, hipotalamus-hipofiz eksenini aktive ederek LH salgılanmasını artırır. LH, granüloza hücrelerinin yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre içinde halkasal adenozin monofosfat (cAMP) aracılığıyla protein kinaz A (PKA) yolunu aktive eder. Bu sinyal aktarımı, hücre çekirdeğindeki genetik düzenleyicileri etkileyerek steroid hormon sentezinde rol oynayan başlıca genlerin (örneğin StAR, CYP11A1, 3β-HSD) üretimini artırır. Bu sayede granüloza hücreleri östrojen üretiminden progesteron sentezine geçiş yapar. Bu biyokimyasal değişimlerin yanı sıra, hücresel düzeyde de önemli yapısal dönüşümler yaşanır. LH'nin etkisiyle, granüloza hücreleri terminal farklılaşmaya uğrayarak mitoz yetilerini kaybederler. Sitoplazmaları lipid ve glikojen yönünden zenginleşir ve tipik olarak büyük, granüler yapılı luteal hücrelere dönüşürler. Bu dönüşüm sürecinde bazı yerel düzenleyici moleküller de görev yapar. Özellikle siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi, epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri moleküller ve prostaglandinler gibi mediatörler, hem ovulasyonu kolaylaştıran enzimatik süreçleri tetikler hem de luteinizasyonun ilerlemesini sağlar (Ferrero vd., 2012).

Granüloza hücreleriyle birlikte teka interna hücreleri de farklılaşarak luteal yapıyı oluştururlar. Böylece, korpus luteum adı verilen geçici endokrin yapı meydana gelir. Bu yapı, döllenme gerçekleştiği takdirde, embriyo kaynaklı insan koriyonik gonadotropini (hCG) hormonu aracılığıyla desteklenir ve progesteron üretimini sürdürür. Ancak gebelik oluşmazsa, korpus luteum fonksiyon kaybına uğrar ve luteoliz süreci başlar. Bu evrede, granüloza-lutein hücreleri programlı hücre ölümü (apoptoz) ile elimine edilir. Bu süreçte Bcl-2 ailesi proteinleri ve kaspaz enzimleri merkezi rol oynar (Murphy, 2000).

2.3.Progesteronun Granüloza Hücreleri Üzerindeki Etkileri

Granüloza hücrelerinin nükleer progesteron reseptörü içermemelerine rağmen, progesteronun etkisi ile apoptozisten korundukları bildirilmiştir. Granüloza hücreleri, progesteron reseptörünü ovulasyondan kısa bir süre önce eksprese etmeye başladığı hatta periovulator döneminde progesteronun antiapoptotik etkilerini granüloza hücreleri üzerinde etkinliği bulunmaktadır (Svensson vd., 2000). Progesteronunu bu etkisi intraselüler kalsiyum iyon seviyesini bazal düzeyde tutarak, membrana bağımlı olan olayların başlamasını da engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (Peluso vd., 2003).

Gestasyonel altıncı hafta itibariyle farklılaşmanın gerçekleşmediği evre tamamlanmaktadır. Eğer XY kromozomuna sahip bir fetus varsa Y kromozomu üzerindeki SRY geninin aktivitesi ile testis yönünde gonadal farklılaşma başlamaktadır. Gestasyonel altı ile dokuzuncu haftalar arasında testiküler farklılaşma meydana gelmektedir. Ancak XX kromozomuna sahip bir dişi fetus varsa o zaman SRY geninin yokluğunda WNT4 ve RSPO1 genlerinin aktivitesi ile ovaryal farklılaşma gerçekleşmektedir. Folikulogenez, fetal dönemde başlayan ve oositler ile bunları saran granüloza hücrelerinin gelişimini ve çoğalmasını içeren bir süreçtir. Bu süreç oositlerin büyümesi, granüloza hücrelerinin bölünmesi ve teka tabakasının oluşumu ile devam etmektedir (Mescher, 2015). Germ hücreleri olan oogoniumlar, somatik hücreler tarafından çevrelendiğinde primordiyal folikülleri oluşturmaktadır. İlk mayoz bölünmenin gerçekleşmesinden sonra bu hücreler primer oosit adını alır ve ovulasyona dek mayozun diploten evresinde dinlenik halde kalmaktadır (Liu, 2016). Granüloza hücreleri inhibe edici maddeler üreterek mayozun birinci bölünmesindeki duraklamayı sağlamaktadır. Oositin iki mayotik bölünmesi sonucunda bir ovum oluşmaktadır.

Polikistik over sendromu olan anovulatuar kadınlarda antral foliküllerin büyümesi nedeni ile genellikle foliküllerin çapı 10 mm'ye ulaşamadan durmaktadır. Bu durumun oluşması folikülün belirginleşmesinden önceki görülen son aşamayı temsil etmektedir. Foliküler duraklama hiperandrejenik bir ortamda bulunan insülinin LH'nın ya da her

ikisi ile folikülleri aşırı derecede uyarmasıyla ortaya çıkmaktadır. İnsülin, granüloza hücrelerinin LH'ye yanıtını güçlendirmektedir. Polikistik over sendromu olan hiperinsülinemik kadınlarda bu durum foliküllerin erken luteinizasyon göstermesinin bir işareti olarak kabul edilmektedir. Polikistik over sendromu bulunan kadınlardan elde edilen granüloza hücreleri ayrıca seçici olarak insüline karşı dirençli olduğu görünmektedir. Bu durum ise insülinin glikoz metabolizmasını uyarabildiğini ancak steroidogenez üzerindeki normal etkisini koruduğu anlamına gelmektedir, Folikül içinde yetersiz enerji olması sebebiyle mobilizasyonunun anovülasyona katkı sağladığı düşünülmektedir (Sekulovski vd., 2020).

PCOS değerlendirilirken genellikle anovülasyon, infertilite ve obezite ile sıkça ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle sendroma sahip kadınlarda genellikle infertilite tedavisinde hormonal tedaviler uygulanmaktadır. Dolayısıyla risk faktörünün bu kanser türlerinde belirlenmesi güç olmaktadır (Schildkraut vd., 1996). Granüloza hücrelerindeki progesteron ve östrojen seviyelerindeki düşüşün, bu hücrelerdeki olgunlaşma sırasında meydana gelen kusuru ya da foliküler arrest gibi durumları işaret edebileceği de düşünülmektedir (Artimani vd., 2015). PCOS'ta aşırı androjen aktivesi olması nedeni ile over kanseri riski artabilmektedir. Hiperandrojenizm aynı zamanda over malignitesi riskini artıran faktörlerden biri olarak da yer almaktadır (Ciampelli vd., Lanzone, 1996). PCOS'ta meme kanseri riski ise tartışmalı bir konular arasında yer almaktadır. Ancak yüksek androjen seviyeleri olan kadınlarda plazma SHBG düzeylerindeki düşme ile serum testosteron ve serbest östrojen düzeylerindeki artış gözlenmekte, bu da meme kanseri riskinin yüksek olabileceğine işaret etmektedir (Dokras vd., 2018).

2.3.1. Luteinizasyon Sürecinde Progesteron Reseptörleri

Luteinizasyon, ovulasyonu izleyen dönemde granüloza hücrelerinin farklılaşarak progesteron üreten luteal hücrelere dönüşmesiyle tanımlanan fizyolojik bir süreçtir. Bu dönüşümde yalnızca progesteron sentezi değil, aynı zamanda bu hormonun hücre içindeki etkilerinin iletilmesini sağlayan progesteron reseptörlerinin (PR) üretimi ve aktivasyonu da merkezi öneme sahiptir. PR’ ler, hem ovulasyonun tamamlanmasında

hem de korpus luteumun fonksiyonel hale gelmesinde temel düzenleyici öğelerdir. Bu süreçte ana tetikleyici unsur, luteinleştirici hormon (LH) dalgasıdır. LH, granüloza hücrelerinde progesteron reseptör geninin (PGR) ifadesini artırır. Bu hormonun etkisiyle aktifleşen hücre içi sinyal yolları—özellikle halkasal adenozin monofosfat (cAMP) ve protein kinaz A (PKA) yolakları—Sp1 ve Sp3 gibi transkripsiyon faktörlerini harekete geçirir. Bu faktörler, PGR geninin düzenleyici bölgelerine bağlanarak reseptör sentezini uyarır ve böylece progesteronun biyolojik etkileri için gerekli olan sinyal ağı kurulmuş olur (Sriraman vd., 2003).

Luteinizasyonla birlikte yalnızca progesteron üretimi değil, aynı zamanda bu hormonun hedeflediği genlerin aktivasyonu da gerçekleşir. Nükleer progesteron reseptörlerine bağlanan hormon, inflamasyonu baskılayan, apoptozu önleyen ve hücre farklılaşmasını teşvik eden genlerin ifadesini başlatır. Bu düzenlemeler, hem ovulasyonu kolaylaştıran enzimlerin üretimini artırır hem de yeni oluşan korpus luteumun fonksiyonel bütünlüğünü sağlar (Lydon vd., 1995). Granüloza hücrelerinde yalnızca nükleer PR izoformları (PR-A ve PR-B) değil, aynı zamanda hücre zarına bağlı membran reseptörü olan progesteron reseptör membran bileşeni 1 (PGRMC1) da önemli işlevler üstlenir. PGRMC1, progesterona bağlı hızlı yanıtların iletilmesinde rol oynar; mitokondriyal stabiliteyi destekler, hücre ölümünü (apoptoz) baskılar ve steroid hormon sentezine katılan enzimlerin işlevini güçlendirir (Peluso vd., 2012).

Deneysel çalışmalar, PR ifadesindeki bozulmaların ovulasyon başarısını olumsuz etkilediğini ve folikül yapısında doku düzenlenmesinde yetersizlik oluşturduğunu göstermektedir. Ayrıca progesteron sinyal iletiminin zayıflaması, inflamatuar yanıtların artmasına ve luteal yapıların sağlıklı gelişiminin engellenmesine neden olmaktadır. Bu bulgular, progesteron reseptörlerinin hem ovulasyon hem de korpus luteumun sürdürülebilirliği açısından vazgeçilmez olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Park vd., 2004).

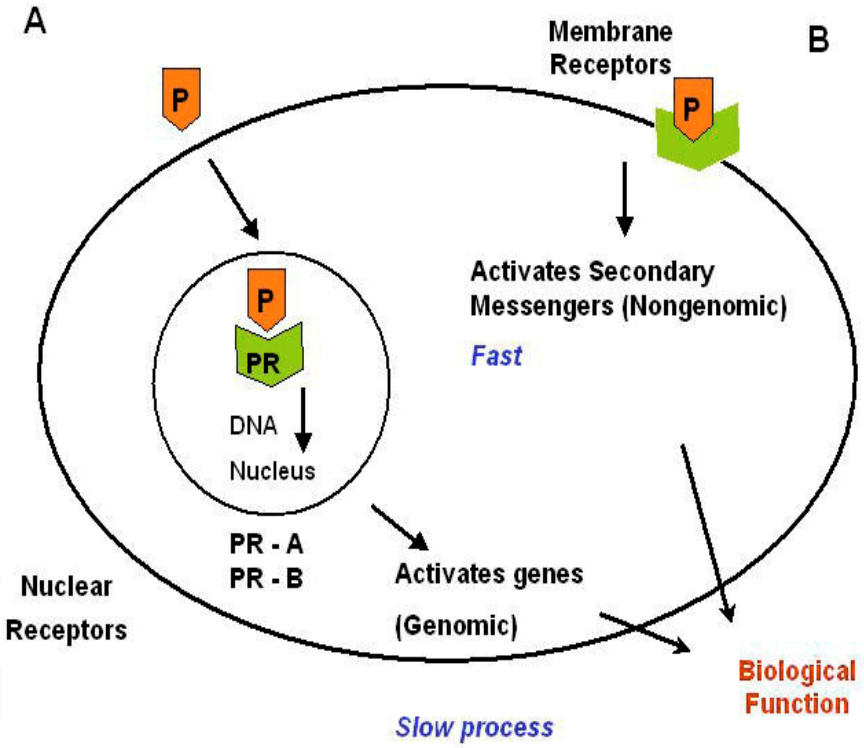
2.4.Progesteron Reseptörleri (PRA, PRB, PGRMC1, PGRMC2) ve İşlevleri

Progesteron reseptörü (PR) intraselüler bir protein olup, konsantrasyondaki değişimine bağlı bir şekilde dolaşımdan hücre içerisine geçen progestoron hormon molekülüne seçici olarak bağlandığı görülür ve hormon reseptör kompleksinin oluşturulmasına imkân vermektedir. Aktivite olan bu hormon-reseptör kompleksi intranükleer hormon yanıt elementlerini isimlendiren kısa DNA sekanslarına bağlanır ve fizyolojik hormon aktivitesini sağlayarak transkripsiyonunu gerçekleştirmiştir (Çalıkapan, 2004).

Beta ve alfa zincirlerinde oluşan PR'nin hücre içerisindeki nükleus ve sitoplazmada lokalize olduğu ve hücre proliferasyonuna uyarıda bulunduğu bilinmektedir. PR'nin ultrastrüktürel ve immünohistokimyasal olarak nükleus içerisindeki kromatin serpintileri arasında veya nükleus membranının yakın çevresinde yerleştiği görülmektedir (Leong vd., 1999; 163-164, 283,284).

Başta meme ve endometriumun endometrioid karsinomu olmak üzere plevral soliter fibröz tümör, hepatosellüler karsinom ve menenjiom gibi grupların neoplastik hastalıklarda PR'nin prognostik önemi belirleyerek ortaya çıkarmıştır. PR pozitif tümörler hormonal sağaltıma yanıt vererek ve daha iyi bir prognoz göstererek meydana gelmektedir (Neşe vd., 2009; 126-131).

Progesteron hormonunun hücresel düzeydeki etkilerini gerçekleştiren progesteron reseptörleri, iki ana gruba ayrılır: klasik nükleer reseptörler (PR-A ve PR-B) ve membrana bağlı reseptörler (PGRMC1 ve PGRMC2). Bu reseptörler, progesteronun hem genomik hem de hızlı non-genomik yanıtlarını düzenleyerek çeşitli fizyolojik süreçlerin dengelenmesinde kritik bir rol oynamaktadırlar. Üreme sağlığından bağışıklık sistemine kadar geniş bir etki yelpazesine sahip olan bu reseptörler, her biri kendine özgü yapısal ve işlevsel özellikler taşıyan farklı türleri temsil etmektedir (Conneely ve Lydon, 2000; 571; Thomas ve Pang, 2012; 82). Şekil 2'de Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli sunulmaktadır.



Şekil 2 : Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli. P-progesteron, PR progesteron reseptörü (Gadkar-Sable vd., 2005).

PRA (Progesteron Reseptör A)

PRA, progesteron reseptör geninden türetilen iki ana izoformdan biridir ve PRB'ye göre daha kısa bir amino asit dizisine sahiptir. Bu izoform, progesteronun hedef genleri üzerindeki transkripsiyonel etkinliğini sınırlandırarak, gen ekspresyonunu baskılayıcı bir rol oynamaktadır (Mulac-Jericevic ve Conneely, 2004; 140). Ayrıca, östrojen reseptörü gibi diğer steroid hormon reseptörlerinin işlevlerini olumsuz yönde etkileyerek hormonal dengeyi korumaktadır. Özellikle doğum anında uterus kasılmalarının başlamasında PRA'nın baskılayıcı etkisinin kritik olduğu ortaya konulmaktadır. Benzer şekilde, endometriumun sekresyon fazına geçiş sürecinde ve embriyo implantasyonuna hazırlık aşamasında da PRA'nın düzenleyici rolü belirgin bir şekilde gözlemlenmektedir (Conneely ve Lydon, 2000; 575). Başlıca işlevleri aşağıda yer almaktadır;

- Gen ekspresyonunun baskılanması, PR-A'nın progesteron üzerinde hedef genler üzerinde inhibitör bir etki göstermesiyle gerçekleşir. Bu mekanizma, üreme organlarında istenmeyen genetik değişikliklerin önlenmesine yardımcı olmaktadır (Kalkan ve Aydın, 2017; 45).
- Uterus kasılmalarının kontrolü açısından, PR-A doğumun başlama sürecinde uterus kasılmalarını tetikleyerek oldukça önemli bir rol üstlenmektedir (Conneely ve Lydon, 2000; 573).
- Endometrial fazların düzenlenmesi: Progesteronun etkisiyle endometrial fazlar arasında geçiş sağlanır; bu durum embriyonun implantasyonunu kolaylaştırmaktadır (Mulac-Jericevic ve Conneely, 2004; 142).

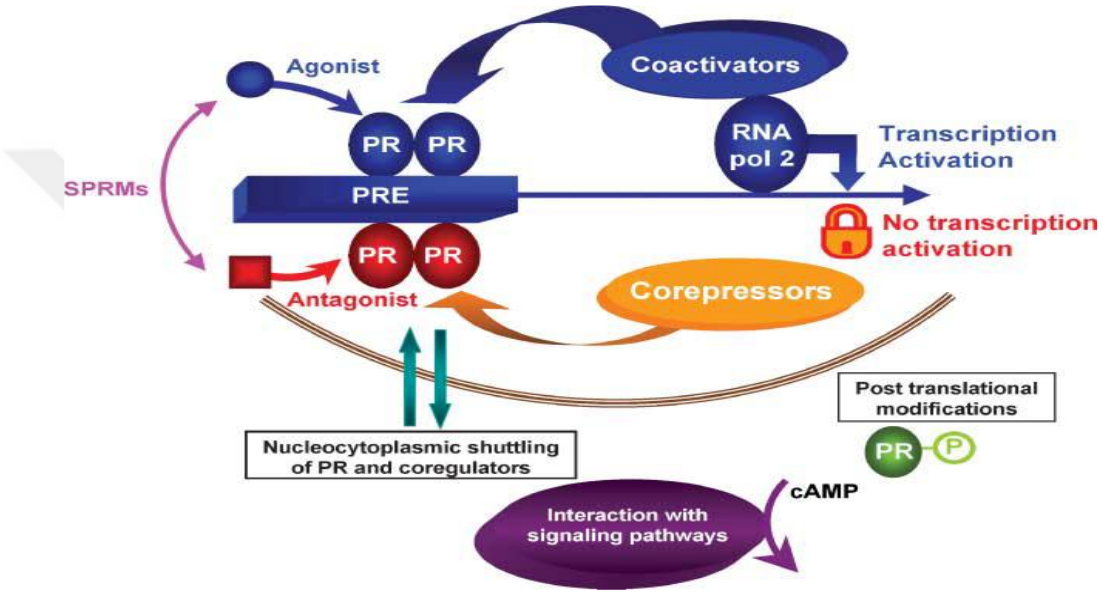
PRB (Progesteron Reseptör B)

PR-B izoformu, PR-A'ya kıyasla ek bir transaktivasyon alanı bulundurmakta olup, bu özellik progesteronun hedef genler üzerindeki aktivasyon potansiyelini artırmaktadır (Kastner vd., 1990; 1604). PR-B, özellikle gebelik döneminde uterusun gevşek kalmasını destekleyerek, gebeliğin sürdürülebilirliğine olanak tanıyan endometrial destek mekanizmalarını aktif hale getirmektedir. Ayrıca, meme bezlerinin doğum öncesi hazırlık sürecinde lobüloalveolar gelişimini teşvik etmektedir. PR-B'nin immun sistemin inhibisyonuna katkıda bulunması, fetüsün immün koruma mekanizmalarında hayati bir işlev taşımaktadır (Mulac-Jericevic ve Conneely, 2004; 142). Başlıca işlevleri aşağıda yer almaktadır;

- Gen ekspresyonunun aktive edilmesi: PR-B, progesteronun etkisini artırarak hedef genlerin transkripsiyonunu başlatarak, üreme organlarının işlevlerini düzenlemektedir (Çolak vd., 2021; 89).
- Gebelik sürecinin devamlılığı: PR-B, uterusun gevşek kalmasını sağlayarak embriyonun gelişimi için elverişli bir ortam oluşturur ve gebeliğin sürdürülebilirliğini güvence altına almaktadır (Zhou vd., 2003; 112).
- Meme bezlerinin gelişimini düzenleyen mekanizmalar: PR-B, memedeki gelişimsel süreçlerin düzenlenmesinde kritik bir rol üstlenirken, laktasyon için gerekli hazırlıkları da sağlamaktadır (Bourguignon vd., 2003; 59).

- Bağışıklık sisteminin modülasyonu: PR-B, bağışıklık sistemi üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir ve fetüsün anne bağışıklık sistemi tarafından dışlanmasını önlemektedir (Mulac-Jericevic ve Conneely, 2004; 144).

Şekil 3'te Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli sunulmaktadır. P- progesteron, PR progesteron reseptörü Progesteron reseptörünün (PR) progesteron reseptör ligandları tarafından aktivasyonunu göstermektedir.



Şekil 3 : Genomik (A) ve nongenomik (B) yollarla progesteron etki şekli. P-progesteron, PR progesteron reseptörü Progesteron reseptörünün (PR) progesteron reseptör ligandları tarafından aktivasyonu (Chabbert-Buffet vd., 2005).

PGRMC1 (Progesteron Reseptör Membran Bileşeni 1)

PGRMC1, klasik nükleer reseptörlerin aksine, hücre zarında ve endoplazmik retikulumda bulunan bir membran proteini olarak işlev görmektedir. Yapısındaki sitokrom b5 benzeri ligandı, onu hücresel metabolik süreçlerde etkin kılan bir bağlayıcı alan oluşturmaktadır (Losel ve Wehling, 2003; 48). PGRMC1, progesteronun hızlı etkilerini ileterek hücre proliferasyonunu teşvik eder, apoptozu engeller ve hücresel stres yanıtlarının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlenmektedir. Özellikle overlerde folikül gelişimi ile oosit olgunlaşması evrelerinde hayati bir rol

oynamaktadır. Bununla birlikte, bazı araştırmalar PGRMC1'in kanser hücrelerinin proliferasyonunu teşvik edebileceğini öne sürmektedir (Peluso, 2013; 99).

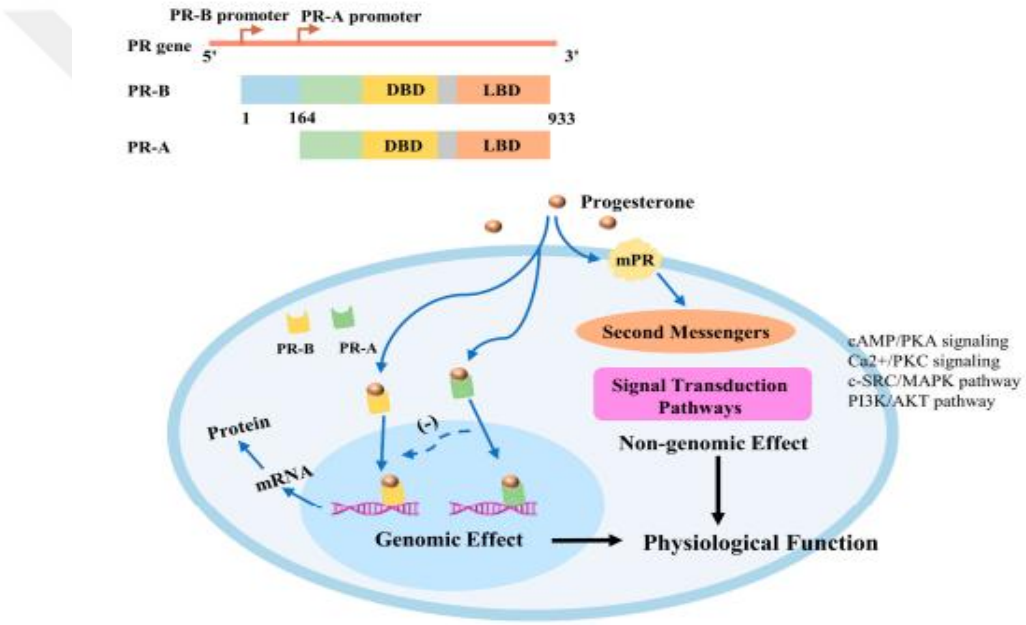
Oosit olgunlaşmasının düzenlenmesi, PGRMC1'in ovaryumlardaki foliküllerin olgunlaşmasını desteklemesi sayesinde gerçekleşmektedir. Bu durum, gebeliğin başarılı bir şekilde oluşabilmesi için önemli bir aşamadır (Peluso, 2013; 100). Ayrıca, PGRMC1, hücresel proliferasyonu teşvik ederek hücrelerin büyüme ve bölünme sürecini hızlandırır. Bu, üreme organlarının işlevselliğinin devamını sağlamak için kritik öneme sahiptir (Losel ve Wehling, 2003; 48). PGRMC1 aynı zamanda apoptozu inhibe ederek, hücre ölümünü engeller. Bu süreç, sağlıklı hücresel gelişimi destekleyerek foliküllerin düzgün bir şekilde olgunlaşmasına katkı sağlamaktadır. Bununla birlikte, PGRMC1'in bazı hormonlara duyarlı kanser türleriyle ilişkilendirildiği ve bu kanser hücrelerinin büyümesine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir (Peluso, 2013; 100).

PGRMC2 (Progesteron Reseptör Membran Bileşeni 2)

PGRMC2, yapı bakımından PGRMC1 ile benzerlik gösterse de özellikle farklılaşma, hücre döngüsü kontrolü ve doku yeniden yapılanması gibi spesifik işlevlerde belirgin bir öncelik taşımaktadır. Üreme sisteminde yüksek seviyelerde ifade edilen bu reseptör, endometriyumun embriyonik implantasyona elverişli hale getirilmesinde ve hücresel motilitenin artırılmasında kritik bir işlev üstlenmektedir. Ayrıca, hücresel mikro çevrenin yeniden yapılandırılması ve doku yenilenme mekanizmalarında da önemli bir rol oynadığı ortaya konmaktadır. PGRMC2 eksikliğinin, fertilite sorunları ve gebelik başarısızlıkları ile bağlantılı olduğu saptanmaktadır (Thomas ve Pang, 2012; 86) Başlıca işlevleri aşağıda yer almaktadır;

- Endometrial Hücre Döngüsünün Kontrolü: PGRMC2, endometriyal hücrelerin döngüsünü düzenleyerek embriyonun implantasyonu için uygun bir ortam oluşturmaktadır (Thomas ve Pang, 2012; 83).

- Doku Onarımının Düzenlenmesi: PGRMC2, hasar görmüş dokuların iyileşmesini hızlandırarak gebeliğin erken dönemlerinde sağlıklı doku gelişimini desteklemektedir (Thomas ve Pang, 2012; 84).
- Embriyo İmplantasyonunun Desteklenmesi: PGRMC2, embriyonun endometriyumda tutunmasını teşvik eder; böylece gebeliğin ilk evrelerinde başarılı bir gelişim süreci mümkün hale gelmektedir (Feng vd., 2012; 186).
- Fertiliteyi İyileştirme: PGRMC2, üreme sağlığını destekleyerek fertiliteyi artırır ve bu sayede sağlıklı bir gebelik süreci için gereken zemin hazırlanmaktadır (Thomas ve Pang, 2012; 85).



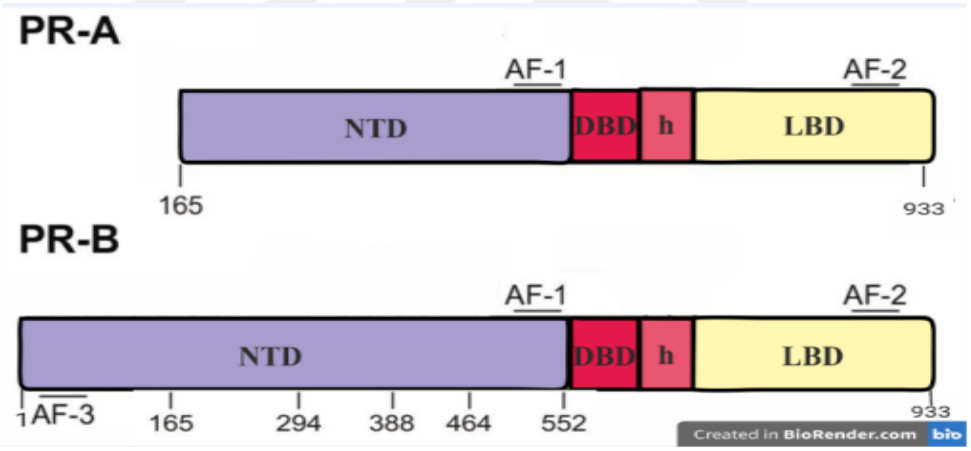
Şekil 4 : Progesteron Etki Mekanizması (Zhang ve Wang, 2023). (DBD: DNA bağlama alanı; LBD: ligand bağlama alanı)

Şekil 4'te görüldüğü üzere progesteron etkileri, progesteron reseptörlerinin ligandı bağlayıp daha sonra çekirdeğe taşındığı klasik sinyal yolu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Burada ligandla aktive olan transkripsiyon faktörleri olarak işlev görürler ve progesteron yanıt veren genlerin transkripsiyonunu başlatmaktadır. Progesteron ayrıca hücre zarı reseptörleri, sitoplazmik PGR veya reseptörden bağımsız hücre içi sinyal kaskadları aracılığıyla hızlı, genomik olmayan etkilere sahiptir. PRA

ve PRB ortak yapısal ve işlevsel unsurlara sahip olmaktadır, ancak PR-A, PR-B'nin transkripsiyonel aktivitesini baskılayabildiği görülmektedir.

2.5. Progesteron Reseptörlerinin Genomik ve Non-Genomik Etki Mekanizmaları

Progesteron, steroid reseptör bütününün bir parçası olan progesteron reseptörü (PR) aracılığı ile sinyal iletiminin uyarılarak normal meme gelişiminde kritik düzeyde bir düzenleyici olmuştur ve reseptörü ifade eden (PR'lerin) hücrelerin üzerinde etkileri bulunan hormonlar olmuştur (Brisken C. vd., 2013). Ayrıca PR meme dokusuyla kadın üreme dokularının gelişmesinde, farklılaşmasında ve korunmasında ciddi roller üstlenmektedir (Li ve O'malley, 2003). PR'nin protein organizasyonunda; C-terminalinde ligand bağlayıcısı olan domain (LBD), merkezi DNA'ya bağlanmış olan (DBD) ve etkileşim paternleri kontrolünde aracılık yaparak amino terminal domain (NTD) yer almaktadır.

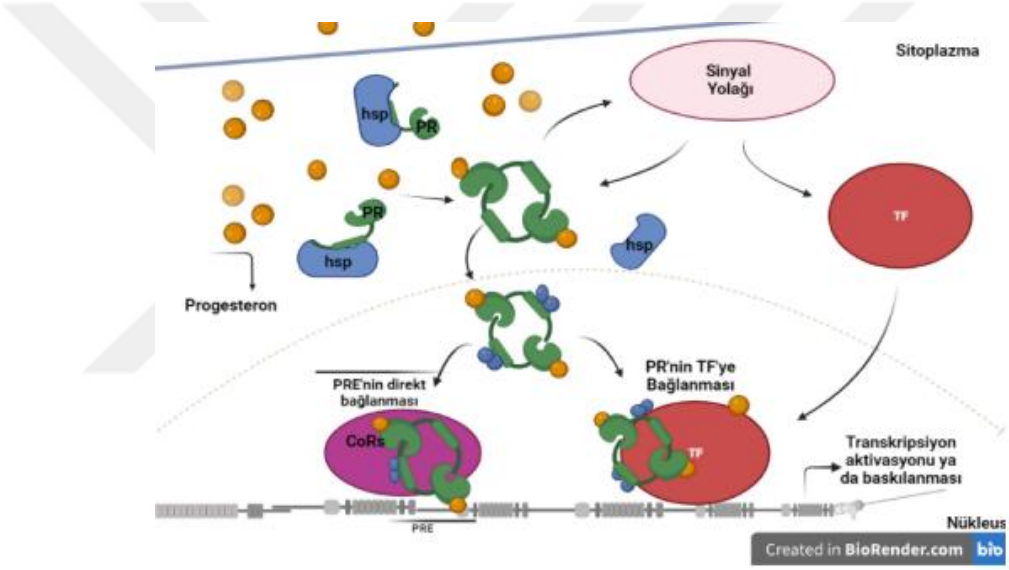


Şekil 5 : Progesteron Reseptörü A ve B'nin protein yapısı (Cenciarini ve Proietti, 2019).

PR izoformları, PR-A ve PR-B, alternatif olarak promotörler kullanmış ve tek bir genden eksprese elde edilmiştir. Her iki PR'in formu C-terminal ligand-bağlama alanı (LBD), bir DNA-bağlanma alanı (DBD), bir menteşe bölgesi (h: hinge), bir amino-terminal alanı (NTD) ve NTD'de yer almış olan ko-regülatör proteinler için etkileşim yüzeylerini sağlayan iki adet transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonunun (AF-1 ve AF-2) bölgelerini içermektedir. PR-B ise PR-A'dan farklı olarak uzayarak amino terminal

uzantısının içinde bulunan üçüncü bir transkripsiyonel aktivasyon fonksiyonu (AF-3) bölgesini de bünyesinde barındırmaktadır (Cenciarini ve Proietti, 2019).

PR'nin DNA ile bağlanması protein-protein etkileşimleri ile birlikte transkripsiyonel olarak aktivasyon veya baskılamayı gerçekleştirebilmektedir. Bu seviyede nükleik asit-protein ve protein-protein etkileşimlerin kolaylaştırılmak için ko-regülatör proteinlerin de katılım sağlamasıyla hedeflene genlerin ifadeleri kromatin yapısını yeniden düzenlemesi ve transaktive veya transsuprese olabileceği bilinmektedir. PR aynı zamanda bir diğer transkripsiyonel faktörlere (TF) bağlanarak hedeflenen genlerin transkripsiyonunu klasik olmayan bir bicide düzenleyebilmektedir (şekil 6).



Şekil 6 : Meme kanseri hücrelerinde progesteron reseptörünün genomik ve genomik olmayan etki mekanizması (Cenciarini ve Proietti, 2019).

Ligand ile uyarılması mümkün olan PR, ligandın etkileşimi sonrasında allosterik değişimler geçirmesine bağlı olarak saperon kompleksinden (hsp90) ayrışmış ve dimerize olarak nükleusa özelleşmesi ile birlikte transkripsiyonel sürecinin başlatmak üzere translokasyonu gerçekleştirmesinin ardından hedef olan genlerin düzenleyici bölgelerinde bulunan özgül progesteron yanıt elemanlarına (PRES) bağlanmıştır. DNA ile etkileşimde bulunması PR transkripsiyon aktivasyonuna ya da

baskılanmasına aracılık ederek ko-regülatör proteinleriyle etkileşimlerini sürdürmüş ve hedef genlerin ifadeleri düzenlenmiştir. Ayrıca PR diğer transkripsiyon faktörlerin (TF) ile etkileşimini de genomik olmayan hedef genlerle transkripsiyonunu sağlayarak düzenlemektedir.

2.6. PCOS Olgularında Progesteron Reseptör Ekspresyonundaki Değişiklikler

Uterus, üreme fizyolojisinde önemli rollere sahip olan, hormon bağımlı çeşitli doku tiplerinin (epitel, bağ ve kas dokuları) içerdiği kompleks organıdır. Menstrüel siklusun değişen hormon profiline uygun olan bu dokuların oluşturulmasında etkinliği bulunan hücrelerde fizyolojik düzeyde metabolik ve yapısal değişikliklerim ortaya çıktığı görülmektedir. Normal fizyolojik süreçte endometriyum fonksiyonunun, uteris büyümesinde modüle edilen steroid hormonları ile düzenlenmektedir. Endometriyal siklusun foliküler bazındaki östrojen artışı, hücrelerdeki DNA replikasyonunu uyarırken aynı zamanda da hücresel proliferasyon, endometriyum büyümesi ve şekillenmesini sağlamaktadır. sekretuvar bazda ise progesteron artışının hücrelerde DNA sentezini, mitotik aktivasyonunu ve farklanmayı inbibe ederek endometriyumda konseptus implantasyonu için gereken durumların oluşmasını sağlamaktadır (Pathare vd., 2022; 1519-1528).

Polikistik over sendromunda primer hormonal bozuklukları artış olan androjen ve östrojen, azalma gösteren progesteron düzeyleriyle karakterizedir. Yapılan araştırmalar, PCOS'un endometriyal epitelyal ve stromal hücrelerinde östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin ekspresyonunda değişikliklere uğradığı görülmektedir (Hosseinzadeh vd., 2021; 11-20).

Quezada ve ark.'nın (Quezada vs., 2006; 1017-1026) yapmış oldukları çalışmada PCOS'lu hastaların endometriyal epitelyal hücrelerindeki östrojen reseptörü α (ERα) ve progesteron reseptörü (PR) protein ekspresyonunun artış göstermesi, endometriyal stromal hücrelerde ise yalnızca PR protein ekspresyonunun artışı, epitelyal PR ekspresyonunun stromal kompartımanındakinden oldukça fazla olması da gösterilenler arasındadır. Bu araştırmaya yakın olan bir başka araştırma ise; Min Hu

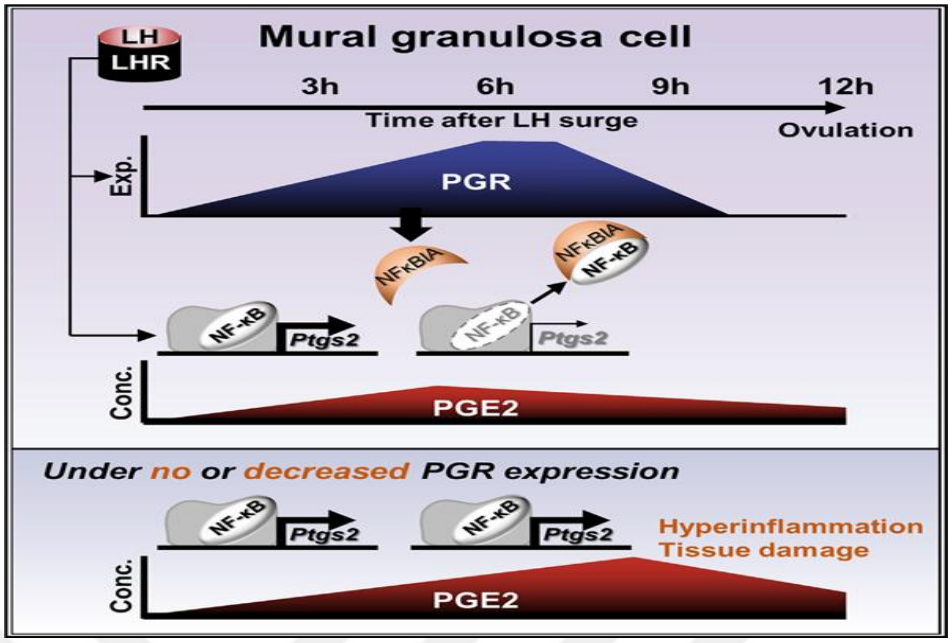
ve ark.'nın (Hu vd., 2018; 123-137) sıçanlar üzerinde yaptığı çalışması çalışmada ERα ve östrojen reseptörü β (ERβ) gen ve protein ekspresyonunun artış gösterdiği bilinmektedir.

Araştırmacıların yaptıkları bir başka çalışmada; PCOS'lu hastalarda endometriyal total PR ve progesteron reseptörü B (PRB) mRNA ekspresyonunun artış göstermesi ve buna karşılık olarak PRB proteinin ekspresyonunda azalmaların olduğu, progesteron reseptörü A'nın (PRA) protein düzeyinin ise artış gösterdiğini raporlamıştır (HU vd., 2018; 10(8), 2696).

Polikistik over sendromunun görüldüğü hastalarda endometriyumun stromal kompartımanında artış gösteren androjen üretimi ve serbest androjenin oluşturulduğu bozulmuş steroid hormon mikroçevresi olduğunun görüşü ileri sürülmüştür (Palomba vd., 2021; 584-618).

2.7. PGRMC1 ve PGRMC2'nin Granüloza Hücrelerindeki Rolü ve PCOS ile İlişkisi

Ovulasyon öncesi öncesi LH artışı, granüloza ve kümulus hücrelerinde Progesteron Reseptör (PGR) ekspresyonunu ve proinflamatuar bir prostaglandin olan PGE2 üretimini tetikler. PGR'nin daha sonra PTGS2 ekspresyonunu azaltarak PGE2 sentezini baskıladığını göstermiştir. PGR kaynaklı bu tür bir sonlandırma, yumurtlama inflamasyonunu kısa bir süre içinde geçici olarak sınırlamaktadır (Park vd., 2020).



Şekil 7 : Mural granüloza hücrelerinde progesteron reseptörü (PGR) aracılı ovulasyon sürecinin şematik gösterimi

PGRMC1 / PGRMC2 (Progesterone Receptor Membrane Component 1/2)

Tek transmembranlı proteinlerdir. Özellikle PGRMC1, progesteronla bağlanarak hücre sinyalizasyonunu modüle edebilir. Mitoz kontrolü, hücre proliferasyonu ve ilaç metabolizması ile ilişkilidir. Bu reseptörler, klasik progesteron reseptöründen yapısal ve işlevsel olarak farklıdır, fakat progesteronla etkileşebilir. Özetle; Granüloza hücrelerinde hem klasik progesteron reseptörleri (PR-A, PR-B) hem de membran progesteron reseptörleri (özellikle mPRα ve PGRMC1) ifade edilir.

2.7.1. Granüloza Hücrelerinde Progesteron Reseptörleri

2.7.1.1. Klasik (Nükleer) Progesteron Reseptörü – PR-A ve PR-B

Özellikle ovulasyon öncesi LH piki sonrası artış gösterir. PR ekspresyonu, LH'nın uyardığı transkripsiyonel bir cevaptır. Bu reseptörler: Folikül rüptürünü (yumurtlamayı) başlatan genleri aktive eder. Örneğin: ADAMTS-1, cathepsin L,

endotelin 2 gibi genler PR tarafından düzenlenir. Deneysel olarak farelerde PR geninin silinmesi, yumurtlamayı tamamen engeller.

2.7.2.2. Membran Progesteron Reseptörleri (mPR'ler, PAQR ailesi)

Granüloza hücrelerinde gösterilenler: mPRα (PAQR7), mPRβ (PAQR8), mPRγ (PAQR5). Bunlar: Hızlı progesteron yanıtları (non-genomik) üretir. Hücre içi Ca^{2+} mobilizasyonu, MAPK, ERK1/2, PI3K/AKT yolları aktivasyonu, folikül büyümesi, ovulasyon ve luteinizasyon süreçlerine katkı sunar.

2.7.3.3. PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component 1)

Granüloza hücrelerinde yüksek düzeyde bulunur. Progesterona bağlanabilir ve hücre çoğalması, apoptoz, steroidogenez gibi süreçlerde rol oynar. Ayrıca FSH sinyaliyle etkileşebilir ve folikül gelişimini destekler.

Tablo 2 : Granüloza hücrelerinde tanımlanan progesteron reseptör tipleri ve temel işlevleri

Reseptör Türü	Granüloza Hücresinde Var mı?	İşlevi
PR-A, PR-B (nükleer)	Var	Ovulasyon, gen regülasyonu
mPRα / mPRβ (membran)	Var	Hızlı yanıt, kalsiyum ve kinaz aktivasyonu
PGRMC1 (membran)	Var	Proliferasyon, steroidogenez, apoptoz kontrolü
PGRMC2	-	??

Düşük PGRMC1 ekspresyonu, over rezervi azalmış kadınlarda saptanmıştır (örneğin: düşük AMH ile ilişkilidir). Polikistik over sendromlu kadınlarda, granüloza hücrelerinde progesteron reseptörlerinin (özellikle PGRMC1 ve mPRα/β) düzeylerinde azalma görüldüğüne dair güçlü bilimsel kanıtlar vardır. Bu durum, PCOS'un folikül gelişimi, ovulasyon bozukluğu ve hormonal dengesizlikleriyle doğrudan ilişkilidir. PGRMC2 ile ilişkili insan çalışması ve ilişkiler henüz bilinmemektedir.

2.8. PCOS’ta Granüloza Hücrelerinde Progesteron Reseptör Durumu

PGRMC1, granüloza hücrelerinde hücrelerin canlılığını korumada ve mitotik süreçlerin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar; bu sayede gonadotropin uyarımıyla gerçekleşen folikül gelişimi düzgün bir şekilde ilerler ve olgun folikül ile sağlıklı oosit oluşumunu dolaylı olarak destekleyerek kadın üreme kapasitesinin korunmasına katkıda bulunur (Elassar vd., 2012).

2.8.1. PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component 1)

PCOS'lu kadınlarda granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonu azalmıştır. Bu azalma, foliküler atreziyi artırır, FSH yanıtını bozar, hücre proliferasyonu ve sağkalımını azaltır.

2.8.2. mPRα ve mPRβ (membran progesteron reseptörleri)

PCOS granüloza hücrelerinde bu reseptörlerin mRNA ve protein düzeyleri düşüktür. Bu durum, progesteronun hızlı (non-genomik) etkilerine yanıtı zayıflatır, özellikle; Ca^{2+} sinyallemesi, Akt ve ERK yolakları, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu gibi mekanizmalar etkilenir.

2.8.3. Nükleer PR-A ve PR-B durumu

PCOS’ta klasik PR-A ve PR-B ekspresyonu değişken olabilir. Bazı çalışmalar PR düzeyinin arttığını, bazıları azaldığını bildirmiştir. Ancak PR sinyalizasyonunun bozulduğu kesindir. Bu bozulma, LH piki sonrası ovulasyonun gerçekleşmemesine katkı sunar.

Fonksiyonel Sonuçlar

Tablo 3 : PCOS'ta progesteron reseptör disfonksiyonunun foliküler süreçler üzerindeki etkileri

Etki Alanı	PCOS'taki Durum	Sonuç
PGRMC1	Azalmış	Folikül atrezisi ↑, ovulasyon ↓
mPRα/β	Azalmış	Progesteronun hızlı yanıtı zayıf
PR-A/PR-B	Bozulmuş	Ovulasyon yanıtı yetersiz
Genel etki	Disregüle sinyal	Anovulasyon, kistleşme, infertilite

Klinik Açıdan Ne Anlama Geliyor?

- PCOS'lu hastalarda progesteron hassasiyeti düşüktür.

Bu nedenle: Ovulasyon indüksiyonunda (örn. letrozol, klomifen) başarı düşebilir. Luteal faz desteği gerekebilir. Progesteron-reseptör ilişkili sinyalleme hedefli tedaviler (örneğin PGRMC1'ı modüle eden moleküller) gelecekte potansiyel tedavi alanı olabilir.

Bu çalışmada PGRMC1'in endikasyona bağımlı ekspresyonunu tetikleyen hormonal faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Bu kapsamda bazal hormon seviyeleri, (AMH, FSH ve LH) ile ekspresyon düzeylerinin araştırılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı

Bu çalışma, IVF/ICSI sikluslarında elde edilen granüloza hücre örneklerinin prospektif olarak toplandığı ve immünohistokimyasal yöntemlerle analiz edildiği gözlemsel bir çalışmadır. Oosit toplama (OPU) işlemleri İstanbul Memorial Şişli Hastanesi Tüp Bebek Merkezi'nde gerçekleştirilmiş, elde edilen folikül sıvılarından izole edilen kümülüs granüloza hücrelerinin immünohistokimyasal analizleri İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Histoloji–Embriyoloji Laboratuvarı'nda yürütülmüştür. Çalışma kapsamında tüm örnekler 2025 yılı içerisinde prospektif olarak toplanmıştır.

Çalışmada, OPU sırasında elde edilen folikül sıvılarından izole edilen kümülüs granüloza hücrelerinde PGRMC1 (Progesterone Receptor Membrane Component-1) protein ekspresyonunun immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmesi ve bu ekspresyonun PCOS ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı alan hastalar ile infertilite nedeni yalnızca erkek faktörü olan kontrol olguları dahil edilmiştir.

Tüm örneklerde kümülüs granüloza hücreleri izole edilmiş, analiz edilene kadar uygun koşullarda dondurularak saklanmış ve daha sonra yayma preparatlar hazırlanarak PGRMC1 ekspresyon düzeyleri H-skoru yöntemi kullanılarak değerlendirilmiştir.

Çalışmanın deneysel iş akışı şu aşamalardan oluşmaktadır:
Hasta seçimi → Ovaryen stimülasyon → OPU → Folikül sıvısı toplanması → Kümülüs hücre izolasyonu → Preparat hazırlanması → Antijen geri kazanımı → İmmünohistokimyasal boyama → Mikroskobik değerlendirme → H-skorlama → İstatistiksel analiz.

3.2. Örneklem Seçimi ve Dahil Edilme Kriterleri

Bu çalışma, toplam 30 kadın hastadan oluşan iki grubu kapsamaktadır: Polikistik Over Sendromu tanısı alan 15 hasta (n=15) ve infertilite nedeni yalnızca erkek faktörüne bağlı olan kontrol grubunda yer alan 15 hasta (n=15). PCOS grubuna dahil edilen olguların, Rotterdam kriterlerinden en az ikisini karşılaması ve 20–40 yaş aralığında olması temel dahil edilme koşulları olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunda ise kadın partnerin hormonal profili, ovaryen fonksiyonları ve over rezervinin normal olması; infertilite durumunun yalnızca erkek faktörüne bağlı olduğunun klinik değerlendirme, semen analizi ve laboratuvar bulguları ile doğrulanması şartı aranmıştır.

Bu örneklem yapısı, çalışma ve kontrol gruplarının klinik açıdan homojen ve karşılaştırılabilir olmasını sağlamayı amaçlamaktadır.

3.2.1. Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, 20–40 yaş aralığında, IVF veya ICSI tedavisi planlanmış kadın hastalar dahil edilmiştir. Oosit toplama işlemi sırasında folikül sıvısı ve kümülüs granüloza hücre örneklerinin eksiksiz şekilde elde edilebilmesi, çalışmaya dahil edilmenin temel kriterlerinden biri olarak kabul edilmiştir. PCOS grubunda yer alan olgular için tanının Rotterdam kriterlerine göre doğrulanmış olması, kontrol grubunda ise infertilite nedeninin yalnızca erkek faktörü ile sınırlı olması zorunlu tutulmuştur.

3.2.2. Hariç Tutma Kriterleri

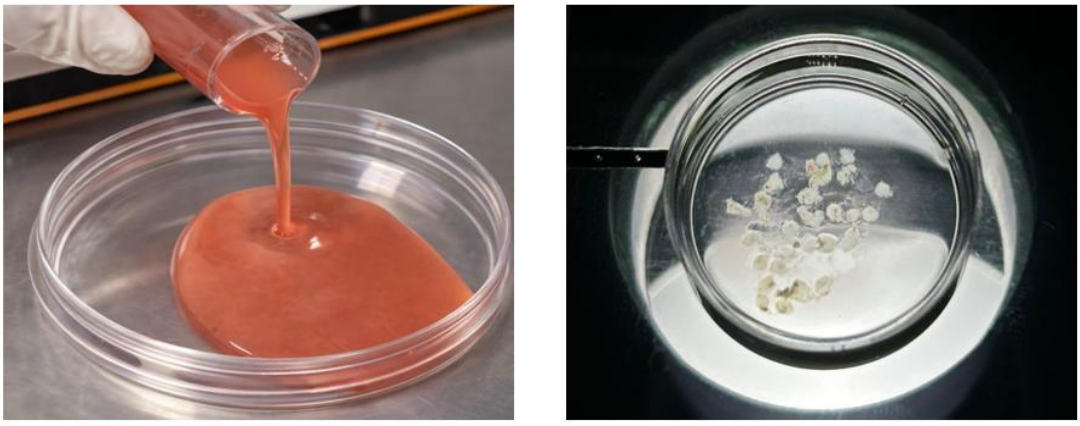
Çalışmaya, evre III–IV endometriozis, sistemik inflamatuar veya otoimmün hastalık, tiroit fonksiyon bozukluğu, hiperprolaktinemi ve fertiliteyi etkileyebilecek pelvik cerrahi öyküsü bulunan hastalar dahil edilmemiştir. Ayrıca, aktif sigara kullanımı olan olgular ile oosit toplama işlemi sırasında yeterli hücresel materyal elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu dışlama kriterleri, örneklem grubunun homojenliğini sağlamak ve sonuçlar üzerinde potansiyel karıştırıcı etkileri en aza indirmek amacıyla belirlenmiştir.

3.3.Kontrollü Ovaryen Stimülasyon Protokolü

Her iki gruptaki hastalarda standardize edilmiş kontrollü ovaryen stimülasyon protokolleri uygulanmıştır. Ovaryen stimülasyon, bireysel klinik özellikler ve over rezervi dikkate alınarak planlanmış; temel olarak Rekombinant Folikül Uyarıcı Hormon (rFSH) ve/veya Human Menopausal Gonadotropin (hMG) kullanılarak başlatılmıştır. Stimülasyon süresince folikül gelişimi, transvajinal ultrasonografi ve serum estradiol (E2) düzeylerinin düzenli takibi ile izlenmiştir.

Foliküllerin yeterli olgunluğa ulaşmasının ardından, ovülasyon tetiklemesi amacıyla Human Koryonik Gonadotropin (hCG) veya Rekombinant hCG (r-hCG) uygulanmıştır. Tetikleme işleminden 36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirilmiş ve elde edilen oositler embriyoloji laboratuvarına alınmıştır. Bu protokol, her iki grupta da kontrollü, güvenilir ve karşılaştırılabilir bir ovaryen yanıt elde edilmesini sağlamak amacıyla uygulanmıştır.

Şekil 8 : OPU işlemi sırasında folikül sıvısının aspirasyon ve petri kabına aktarım aşaması, HEPES tamponlu medyum



3.4.Folikül Sıvılarının Toplanması ve Kümülüs Hücre İzolasyonu

Oosit toplama işlemi sırasında aspire edilen folikül sıvıları steril 10 ml'lik tüplere alınarak derhal laboratuvara transfer edilmiştir. Toplanan folikül sıvıları stereo mikroskop altında incelenmiş ve oositler dikkatlice tespit edilmiştir.

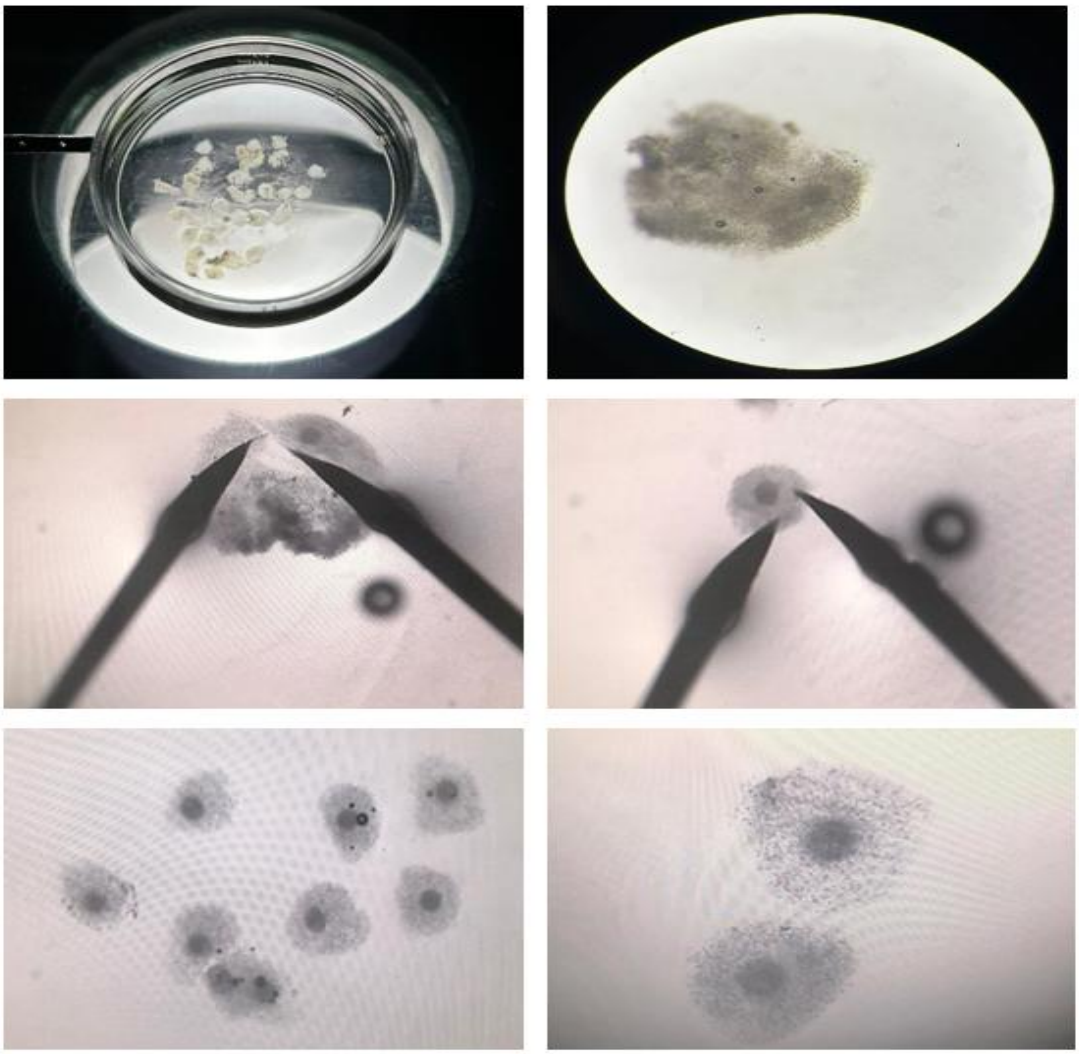
Şekil 9 : Çalışmada kullanılan stereo mikroskobun genel görünümü (İstanbul Memorial Şişli Hastanesi IVF Laboratuvarına ait fotoğraflar kullanılmıştır.)



Her bir oositi çevreleyen kümülüs granüloza hücreleri, hücresel bütünlüğün korunması amacıyla yalnızca mekanik yöntemler kullanılarak ince uçlu pipetler ile manuel olarak ayrıştırılmıştır. İzole edilen kümülüs hücreleri, hücre canlılığını ve morfolojik yapıyı korumak amacıyla %8 (v/v) gliserol içeren fosfat tamponlu salin (PBS) bazlı kriyoprotektan içeren uygun bir saklama medyumu ile süspanse edilmiş ve immünohistokimyasal analiz yapılana kadar −80°C'de depolanmıştır. Bu süreç

boyunca hücrelerin protein ekspresyonunu ve yapısal bütünlüğünü etkileyebileceği için enzimatik ayrıştırma yöntemi kullanılmamıştır.

Şekil 10 : Kümülüs–oosit kompleksinin izole edilme aşamaları (İstanbul Memorial Şişli Hastanesi IVF Laboratuvarına ait fotoğraflar kullanılmıştır)



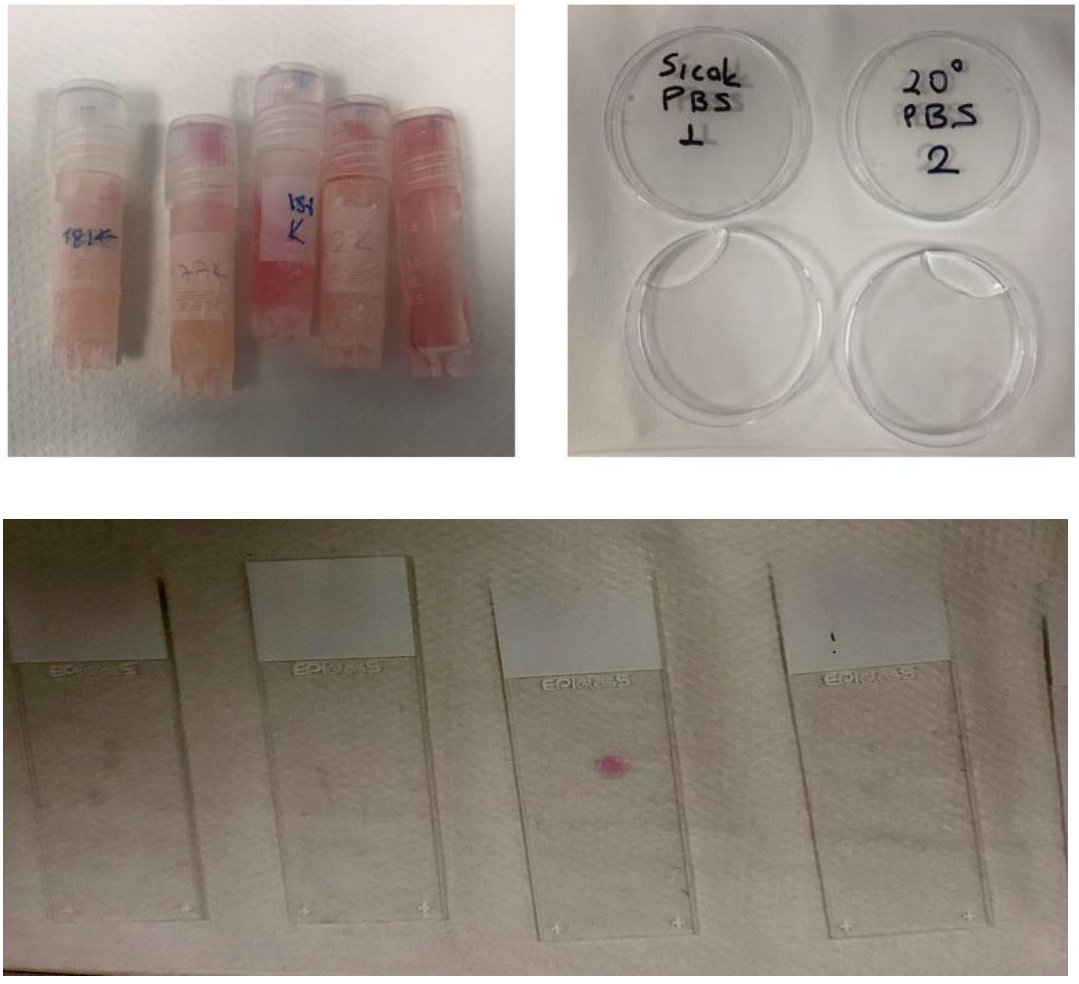
3.5.Yayma Preparatların Hazırlanması

Dondurulmuş hücre örnekleri buz kristali hasarını minimize etmek amacıyla 37°C'ye önceden ısıtılmış PBS içerisinde hızlı ve kontrollü şekilde çözdürülmüş, ardından oda sıcaklığındaki PBS' e aktarılmıştır. Her örnekten 10–20 µL alınarak temiz cam lam üzerine yayma tekniği ile homojen ve ince bir hücre tabakası hazırlanmıştır. Yayma

işlemi sonrası preparatlar oda ısısında tamamen kurutulmuş ve hücresel yapının korunması amacıyla %4 paraformaldehit ile 10 dakika süreyle fikse edilmiştir.

Fiksasyonun ardından lamlar, hücre ortamında kalan artık maddelerin uzaklaştırılması ve boyamaya hazırlık amacıyla üç kez, beşer dakika süreyle Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi (PBS) ile yıkanmıştır. Daha sonra immünohistokimyasal boyamada yanlış pozitif sonuçlara yol açabilecek endojen peroksidaz aktivitesini inhibe etmek amacıyla preparatlar %3 hidrojen peroksit (H_2O_2) çözeltisi ile 10 dakika inkübe edilmiştir. Bu işlem sonrası lamlar tekrar üç kez PBS ile yıkanarak immünohistokimyasal boyama protokolünün sonraki basamakları için hazır hâle getirilmiştir.

Şekil 11 : Granüloza hücrelerinin lam üzerine yayma preparat olarak hazırlanması



3.6.Antijen Geri Kazanımı

İmmünohistokimyasal boyamada antijenik bölgelerin görünürlüğünü artırmak ve sinyal yoğunluğunu güçlendirmek amacıyla antijen geri kazanımı işlemi uygulanmıştır. Bu işlem kapsamında preparatlar, pH 6.0 sitrat tamponu içerisinde mikrodalga banyosunda 5 + 5 dakika süreyle ısıtılarak antijenik epitopların açığa çıkarılması sağlanmıştır. Isıtma işleminin ardından lamlar kontrollü bir şekilde oda sıcaklığında soğutulmuş ve immünohistokimyasal boyama protokolünün sonraki aşamaları için hazır hâle getirilmiştir.

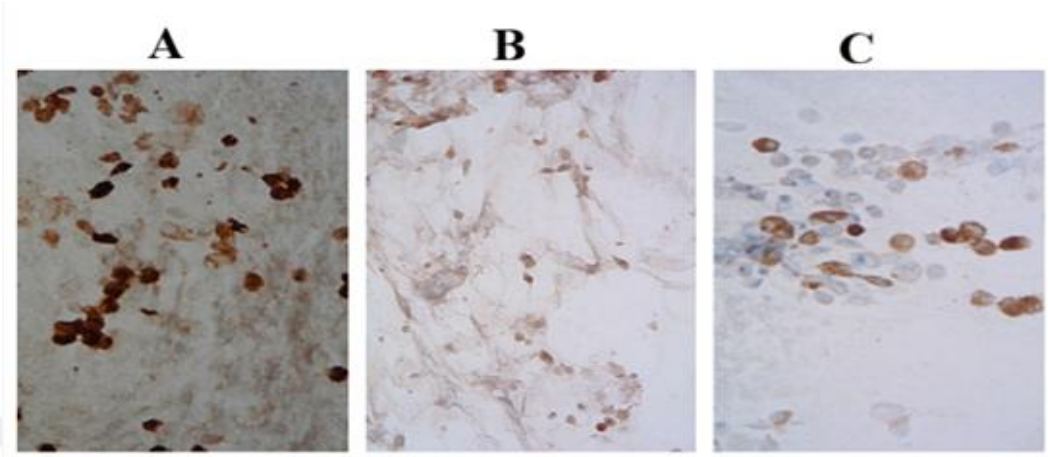
3.7.İmmünohistokimyasal Boyama

İmmünohistokimyasal boyama işleminde, preparatlar nonspesifik bağlanmayı azaltmak amacıyla PBS içinde %5 Bovine Serum Albumin (BSA) ile 30 dakika bloke edilmiştir. Blokaj işleminin ardından preparatlara yalnızca PGRMC1 primer antikoru uygulanmıştır. Bu amaçla Anti-PGRMC1 (Cell Signaling Technology, CST #13856S, D6M5M klonu; 1:200 dilüsyon) primer antikoru kullanılmış ve lamlar 4°C'de bir gece inkübe edilmiştir.

Primer antikor inkübasyonunu takiben lamlar üç kez, beşer dakika PBS ile yıkanmış ve ardından Horseradish Peroxidase (HRP) konjuge polimer bazlı sekonder antikor ile 30 dakika oda sıcaklığında inkübe edilmiştir. Kromojenik reaksiyonun oluşturulması amacıyla 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) substratı uygulanmış ve 2–5 dakika içerisinde kahverengi reaksiyon oluşumu gözlemlendikten sonra reaksiyon distile su ile yıkanarak sonlandırılmıştır.

Boyama işleminin tamamlanmasının ardından preparatlar Mayer hematoksilen ile 30–60 saniye karşı boyanmış, musluk suyu altında maviye döndürülmüş, artan konsantrasyonlarda alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edilmiş, ksilen ile şeffaflaştırılmış ve son olarak Entellan kullanılarak lamellenmiştir.

Şekil 12 : Granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunun immünohistokimyasal olarak değerlendirildiği 40× büyütmede fotomikrograflar



Gruplara göre boyama örnekleri: **A** (PCOS grubu), **B ve C** (kontrol grubu).

3.8.PGRMC1 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi ve H-Skorlama

İmmünohistokimyasal boyama sonrası preparatlar, PGRMC1 ekspresyonunun değerlendirilmesi amacıyla ışık mikroskobunda 40× büyütmede incelenmiştir. Her preparatta hücresel dağılımın objektif biçimde değerlendirilebilmesi için rastgele seçilmiş farklı alanlar analiz edilmiştir. Değerlendirme süreci, gözlemci yanlılığını en aza indirmek amacıyla iki bağımsız araştırmacı tarafından, hasta grupları bilinmeden (blinded) gerçekleştirilmiştir.

Boyanma şiddetinin yarı-kantitatif olarak değerlendirilmesinde H-skorlama yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde boyanma yoğunluğu dört kategoriye ayrılmıştır.

Tablo 4 : İmmünohistokimyasal boyanma yoğunluğunun H-skoru derecelendirmesi

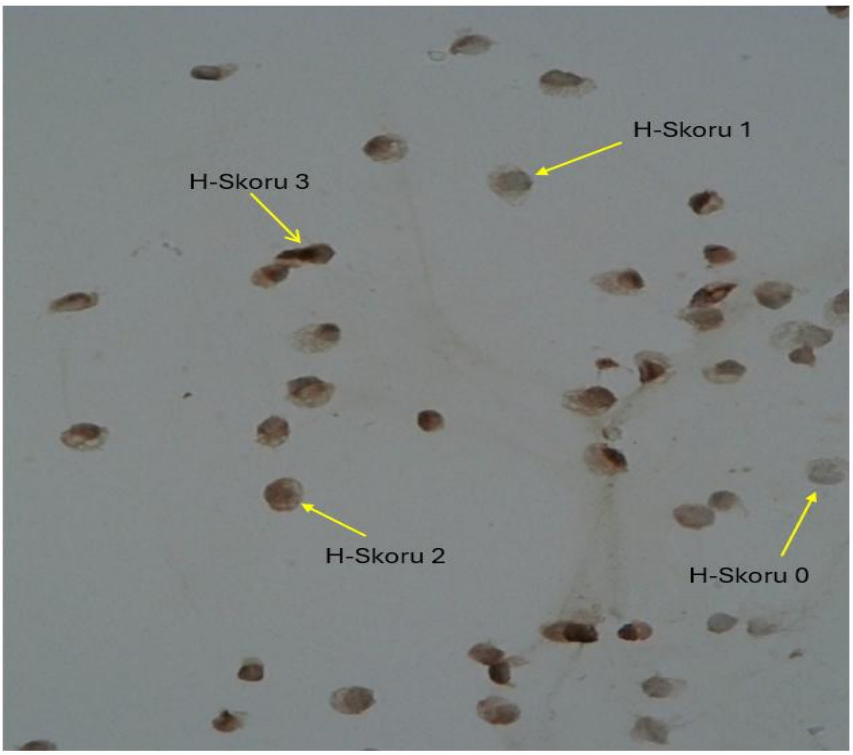
Boyanma Skoru	Boyanma Düzeyi
0	Boyanma yok
1+	Zayıf boyanma
2+	Orta boyanma
3+	Kuvvetli boyanma

H-skoru, her boyanma şiddetinin yüzdesinin kendi katsayısı ile çarpılıp toplanmasıyla hesaplanmıştır:

H-skoru = (1 × %1+) + (2 × %2+) + (3 × %3+)

Bu formül doğrultusunda elde edilen skorun aralığı **0 ile 300** arasında değişmektedir.

Şekil 13 : Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör boyanmasının H-skoru (0–3) derecelendirilmesi



3.9. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics for Windows (versiyon 26, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sürekli değişkenlerin dağılım özellikleri Shapiro–Wilk normallik testi ile değerlendirilmiş ve değişkenlerin büyük çoğunluğunun normal dağılım göstermediği belirlenmiştir. Bu nedenle sürekli değişkenler, tabloların sunumunda ortalama ± standart sapma veya ortanca (25–75 persentil) değerleri ile ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (%) olarak sunulmuştur.

İki bağımsız grup arasındaki sürekli değişken karşılaştırmalarında Mann–Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında, Ki-kare testi uygulanmış; beklenen hücre sayısının 5'in altında olduğu durumlarda Fisher'in kesin testi tercih edilmiştir.

Granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonu, yarı-kantitatif H-skoru yöntemi ile değerlendirilmiş ve H-skoru ile klinik, hormonal ve embriyolojik parametreler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon analizi ile incelenmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. PCOS Kontrol Grubunda Granüloza Hücrelerinde PGRMC1 Ekspresyonu

PCOS ve kontrol grubuna ait granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemle değerlendirilmiştir. Boyanma şiddeti 0 (boyanma yok) ile 3 (şiddetli boyanma) arasında derecelendirilmiş ve her olguda en az 100 hücre sayılarak boyanma yüzdeleri hesaplanmıştır.

Grupların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 5, 6 ve 7'de sunulmuştur. PCOS grubunda AMH düzeyleri, kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Ayrıca OPU günü estradiol (E2) düzeyleri de PCOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bazal LH ve BMI değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Foliküler yanıt ve embriyolojik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 8'de, folikül ve oosit parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmaları ise Tablo 9'da gösterilmiştir. PCOS grubunda 17 mm altı ve 17 mm üzeri folikül sayıları, toplam COC sayısı ve matür oosit sayıları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (tümü için $p<0,001$).

Granüloza hücrelerinde PGRMC1 H-skoru, PCOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır (Mann–Whitney U testi, $p<0,001$). Boyanma yoğunluklarının yüzdesel dağılımı ve H-skoru karşılaştırmaları Tablo 10'da sunulmuştur.

4.2. PGRMC1 H-Skoru ile Klinik ve Hormonal Parametreler Arasındaki İlişkiler

PCOS grubunda PGRMC1 H-skoru ile hormonal parametreler arasındaki ilişkiler Spearman sıra korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Buna göre H-skoru ile AMH ($\rho=0,768$; $p=0,001$) ve OPU günü E2 ($\rho=0,581$; $p=0,022$) arasında pozitif yönde, bazal

FSH ile ise negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (ρ=−0,694; p=0,004) (Tablo 11).

Kontrol grubunda H-skoru ile hormonal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 12).

Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde, H-skoru ile AMH (ρ=0,712; p<0,001) ve OPU günü E2 (ρ=0,502; p=0,005) arasında pozitif, bazal FSH ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır (ρ=−0,631; p<0,001) (Tablo 13).

Tablo 5 : Grupların demografik ve bazal klinik özelliklerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	**PCOS (n=15)**				**KONTROL (n=15)**			
	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	**Minimum**	**Maksimum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**
Erkek Yaşı	28,00	44,00	34,20	5,12	24,00	50,00	37,33	6,70
Kadın Yaşı	22,00	38,00	32,07	4,18	29,00	42,00	35,93	4,40
Bazal FSH	3,70	7,10	5,40	1,03	5,90	15,00	8,59	2,37
Bazal LH	1,50	15,30	5,52	3,08	2,60	14,20	5,98	2,61
E2 (OPU Günü)	2500,00	6722,00	4251,80	1213,95	504,00	4297,00	2378,20	1179,99
Tedavi Dozu	112,50	450,00	200,00	86,34	150,00	300,00	217,50	44,77

PCOS ve kontrol gruplarına ait erkek yaşı, kadın yaşı, bazal FSH, bazal LH, E2 (OPU günü) düzeyi ve uygulanan tedavi dozu değerlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler olarak sunulmuştur (Tablo 5).

Tablo 6 : Grupların hormonal ve klinik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	PCOS (n=15)				KONTROL (n=15)			
	Minimum	**Maksimum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**	**Minimum**	**Maksimum**	**Ortalama**	**Standart Sapma**
LH (OPU Günü)	0,60	3,60	1,86	0,91	1,20	4,90	2,68	0,96
FSH (Bazal)	3,70	7,10	5,40	1,03	5,90	15,00	8,59	2,37
PRL	8,60	30,40	12,70	5,86	3,0	36,80	13,17	9,01
E2 (OPU Günü)	2500,00	6722,00	4251,80	1213,95	504,00	4297,00	2378,20	1179,99
TSH	0,39	4,50	2,11	0,90	1,05	3,50	1,84	0,64
BMI	12,1	35,30	25,68	5,41	19,10	30,40	23,65	2,93
AMH	1,90	15,00	6,06	4,26	0,93	3,92	1,84	0,92

PCOS ve kontrol gruplarına ait erkek yaşı, kadın yaşı, bazal FSH, bazal LH, E2 (OPU günü) düzeyi ve uygulanan tedavi dozu değerlerinin minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler olarak sunulmuştur (Tablo 6).

Tablo 7 : Grupların hormonal ve klinik parametrelerin karşılaştırılması

Değişken	PCOS (n=15)	KONTROL (n=15)	p
LH (Bazal)	5.53 ± 3.08	5.99 ± 2.62	0,2449
FSH (Bazal)	**5.40 ± 1.03**	**8.59 ± 2.37**	**0,0001**
AMH	**6.07 ± 4.27**	**1.84 ± 0.92**	**0,0001**
E2 (OPU Günü)	**4251.80 ± 1213.95**	**2378.20 ± 1180.00**	**0,0002**
LH (OPU Günü)	**1.86 ± 0.92**	**2.68 ± 0.96**	**0,024**
BMI	25.69 ± 5.42	23.65 ± 2.94	0,2119

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 8 : Grupların embriyolojik parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri

Değişken	PCOS (n=15)				KONTROL (n=15)			
	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart Sapma
17 mm altı folikül sayısı	7,00	34,00	18,33	7,87	1,00	10,00	4,80	2,98
Matür oosit sayısı	6,00	28,00	16,80	7,01	1,00	15,00	5,40	4,01
Fertilize oosit	5,00	26,00	13,80	6,17	1,00	15,00	5,00	3,82
D3 Gr1-2	3,00	21,00	11,54	5,87	1,00	13,00	4,20	3,14
D3 Gr3-4	0,00	9,00	3,00	2,42	0,00	4,00	0,87	2,25
D4 Gr1-2	2,00	19,00	10,00	5,40	0,00	10,00	3,67	2,55
D4 Gr3-4	0,00	6,00	3,07	2,18	0,00	4,00	0,93	1,16
D5-6 Blast	4,00	19,00	10,27	5,17	0,00	9,00	3,33	2,52

PCOS ve kontrol gruplarına ait 17 mm altı folikül sayısı, matür oosit sayısı, fertilize oosit sayısı, D3 embriyo kalite grupları, D4 embriyo kalite grupları ve D5–6 blastokist sayılarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri gösterilmiştir. Veriler tanımlayıcı istatistikler olarak sunulmuştur (Tablo 8).

Tablo 9 : Grupların folikül ve oosit parametrelerinin karşılaştırılması

Değişken	PCOS (n=15)	Kontrol (n=15)	p
17 mm altı folikül sayısı	18.33 ± 7.87	4.80 ± 2.98	**<0.001**
17 mm üzeri folikül sayısı	14.40 ± 6.29	5.80 ± 3.63	**<0.001**
COC sayısı	20.33 ± 8.73	6.27 ± 4.62	**<0.001**
Matür Oosit Sayısı	16.80 ± 7.01	5.40 ± 4.01	**<0.001**

Veriler ortalama ± standart sapma olarak sunulmuştur. PCOS ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmalar Mann–Whitney U testi ile yapılmıştır. Koyu yazılan p değerleri istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0,05) (Tablo 9).

Tablo 10 : Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör boyanma dağılımı ve H-skoru karşılaştırması

Grup	%0 (ortalama±SS)	%1 (ortalama±SS)	%2 (ortalama±SS)	%3 (ortalama±SS)	H-skoru (ortanca [25-75])
PCOS (n=15)	14,0±5,4	21,7±7,0	31,0±8,1	33,3±8,2	**190,0 (180,0-190,0)**
Kontrol (n=15)	44,0±13,5	21,7±6,7	16,0±6,9	18,3±10,1	105,0 (80,0-135,0)

Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör boyanma yoğunluk dağılımı ve H-skorları PCOS ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır (Tablo 10). H-skoru değerleri normal dağılım göstermediği için gruplar arası karşılaştırma **Mann–**

Whitney U testi ile yapılmıştır. **Progesteron reseptör H-skoru PCOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur** ($p<0.001$). Veriler boyanma yüzdeleri için ortalama ± standart sapma, H-skoru için ortanca (25–75 persentil) olarak sunulmuştur (Tablo10).

Tablo 11 : PCOS grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasındaki korelasyon analizi (n=15)

Değişken	Spearman ρ	p
AMH	**0.768**	**0.001**
LH (Bazal)	-0.118	0.673
LH (OPU günü)	-0.204	0.466
FSH (Bazal)	**-0.694**	**0.004**
E2 (OPU günü)	**0.581**	**0.022**
PRL	0.191	0.499
TSH	0.154	0.585
BMI	0.221	0.428

PCOS grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasındaki ilişki Spearman sıra korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. H-skoru, H-skoru = $(1\times\%1^{+}) + (2\times\%2^{+}) + (3\times\%3^{+})$ formülü kullanılarak hesaplanmış olup skor aralığı 0–300'dür. Analizde AMH ve E2 (OPU günü) ile H-skoru arasında pozitif; bazal FSH ile H-skoru arasında negatif ve istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır. Koyu yazılan değerler istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$) (Tablo 11).

Tablo 12 : Kontrol grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasındaki korelasyon analizi (n=15)

Değişken	Spearman ρ	p
AMH	0.284	0.305
LH (Bazal)	-0.164	0.560
LH (OPU günü)	-0.192	0.496
FSH (Bazal)	-0.241	0.389
E2 (OPU günü)	0.318	0.247
PRL	0.210	0.452
TSH	0.133	0.639
BMI	0.176	0.532

Kontrol grubunda H-skoru ile hormon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Analizler Spearman sıra korelasyon testi ile yapılmıştır (Tablo 12).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, IVF/ICSI sikluslarında elde edilen kümülüs granüloza hücrelerinde immünoreaktivitesi H-skoru yöntemi ile değerlendirilmiş ve PCOS grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek H-skoru saptanmıştır ($p<0,001$). Bu bulgu, PCOS'ta progesteron sinyallemesinin granüloza hücreleri düzeyinde farklı bir regülasyon paterni sergileyebileceğini düşündürmektedir. Progesteronun folikülogenez, oosit maturasyonu ve luteinizasyon süreçlerindeki merkezi rolü göz önüne alındığında, PCOS'a özgü hormonal ve metabolik ortamın progesteron reseptör ekspresyonunu etkilemesi beklenen bir durumdur.

Literatürde PCOS'ta progesteron yanıtının sıklıkla "progesteron direnci" kavramı ile tanımlandığı, bu durumun reseptör düzeyindeki azalmadan ziyade reseptör sonrası sinyal iletimi, ko-regülatör proteinler veya reseptör izoform dağılımındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği bildirilmektedir. Bu bağlamda çalışmamızda gözlenen artmış PGRMC1 H-skoru, PCOS'ta progesteron reseptör ekspresyonunun telafi edici bir adaptif yanıtı veya granüloza hücre farklılaşmasında değişmiş bir regülasyon örüntüsünü yansıtıyor olabilir. Progesteron Reseptör Membran Bileşeni 1 (PGRMC1), hem oosit hem de ovaryum somatik hücrelerinde ifade edilir ve mitotik iğ aparatı da dahil olmak üzere birden fazla hücresel alt bölmede bulunduğu L. Terzaghi ve arkadaşları tarafından belirtilmiştir (2016). Bizim çalışmamızda da immüno lokalizasyonun nükleus çevresinde bulunduğu görülmektedir (şekil 12). Fare ve sıçanlarda yapılan çalışmalar PRMC1'in granüloza hücre mitozunu, progesteronun anti apoptotik etkisini düzenlediği, ancak bu açıdan moleküler mekanizmaların tam olarak açıklanamadığı görülmüştür. Günümüze kadar yapılan hayvan çalışmalarından elde edilen veriler aşağıda belirtilmiştir;

Kümülüs hücrelerinde PGRMC1 protein ekspresyonu ve hücresel dağılımı luteinizasyon sürecinde artmaktadır (Kempisty ve ark. 2015). Mevcut veriler, sığır korpus luteumunda progesteron reseptör membran bileşeni 1 ve 2 ve serpin mRNA bağlayıcı protein 1 mRNA ve proteininin değişken ekspresyonunu göstermekte ve progesteronun membran reseptörleri aracılığıyla korpus luteum fonksiyonunu

düzenleyebileceğini düşündürmektedir. Gebelik sırasında yükselen endometriyum mRNA seviyesi, östrus döngüsü boyunca değişmeden kalır (Kovalik ,2013).

PGRMC1 ve/veya AURKB lokalizasyonundaki değişiklikler, antral folikül sayısı azalmış yumurtalıklardan elde edilen oositlerin artmış anöploidisi ve düşük gelişim yeteneğinin kısmen nedeni olduğu ileri sürülmektedir (Luciano 2013).

Veriler, sığır fallop tüpünde PGRMC1 ekspresyonunun öncelikle lümen epitelyumunda ve esas olarak sitoplazmik olduğunu göstermektedir. PR (progesteron reseptörü), PGRMC1 ve PGRMC2 ekspresyonunun gebelik veya korpus luteum varlığından etkilenmediği anlaşılmaktadır (Saint –Dizier ve ark 2012).

Östrus döngüsü ve erken gebelik sırasında sığır miyometriyumunda progesteron reseptör membran bileşeni 1, serpin mRNA bağlayıcı protein 1 ve nükleer progesteron reseptör izoformları A ve B'nin ekspresyonunun analizi yapıldığında korpus luteum hariç, PGRMC1 lokalizasyonunun östrus döngüsünün farklı aşamalarında benzer bir patern gösterdiği anlaşılmıştır (Slonina D.,2012).

PGRMC1 sığır oositlerinde eksprese edilir ve lokalizasyonu oosit olgunlaşmasının belirli aşamalarında değişir; bu, kromozomların ayrışma mekanizmasıyla özel olarak ilişkili olabilir (Luciano 2011).

PGRMC1 mRNA'sı sığır korpus luteumunda eksprese edilir ve bu ekspresyon luteal faz boyunca değişir. PGRMC1'in, P (4)'ün luteal hücreler üzerindeki genomik olmayan etkisinde rol oynayabileceği varsayılmaktadır (Luciano M.2010).

PCOS patofizyolojisinin temel bileşenleri arasında yer alan hiperandrojenizm, insülin direnci ve kronik düşük dereceli inflamasyon, granüloza hücrelerinin transkripsiyonel programını etkileyerek steroidogenez ve hormon reseptör ekspresyon profillerinde değişikliklere yol açabilmektedir (Su, P.2025). Çalışmamızda PCOS grubunda AMH düzeylerinin ve foliküler yanıtın (COC ve matür oosit sayıları) anlamlı derecede yüksek bulunması, büyüyen folikül havuzunun genişlediğini ve granüloza hücre

kitlesinin arttığını düşündürmektedir. Bu biyolojik zemin, PGRMC1 ekspresyonunda saptanan artışa katkıda bulunmuş olabilir.

PCOS'ta artmış AMH düzeyleri yalnızca folikül sayısındaki artışı değil, aynı zamanda FSH' ye karşı foliküler duyarlılığın azalmasını da yansıtmaktadır. AMH' nın granüloza hücrelerinde FSH reseptör ekspresyonunu ve aromataz aktivitesini baskılayabildiği bilinmektedir. Buna paralel olarak bazal FSH düzeylerinin relatif olarak düşük seyretmesi ve LH/FSH oranındaki artış, granüloza hücre farklılaşması ve luteinizasyon sürecini olumsuz etkileyebilmektedir. Çalışmamızda PGRMC1 H-skoru ile bazal FSH arasında negatif, AMH ile pozitif korelasyon saptanmış olması, progesteron reseptör ekspresyonundaki değişimin PCOS'a özgü bozulmuş AMH–FSH dengesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu durum, granüloza hücre progesteron yanıtının yalnızca ekspresyon düzeyinde değil, aynı zamanda gonadotropin duyarlılığı bağlamında da yeniden düzenlenmiş olabileceğine işaret etmektedir.

Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, PGRMC1 H-skoru ile hormonal parametreler arasındaki ilişkilerin korelasyon analizi ile gösterilmiş olmasıdır. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde H-skoru ile AMH ve OPU günü E2 arasında pozitif, bazal FSH ile negatif yönde anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bu ilişkilerin yalnızca PCOS grubunda anlamlı olması, PGRMC1 ekspresyonundaki artışın PCOS'a özgü bir biyolojik mekanizmayı yansıtabileceğini düşündürmektedir. Kontrol grubunda anlamlı korelasyon saptanmamış olması, progesteron reseptör regülasyonunun normal fizyolojide daha stabil bir patern izlediğini desteklemektedir.

Progesteron, ovulasyonun tetiklenmesi, kumulus-oosit kompleksinin genişlemesi, folikül rüptürü ve luteal farklılaşma gibi süreçlerde kritik bir düzenleyicidir. Granüloza hücrelerinde progesteron reseptör aktivasyonu, ekstrasellüler matriks yeniden şekillenmesi, hücre proliferasyonu ve apoptoz dengesi ile ilişkili birçok hedef genin ekspresyonunu kontrol eder. Bu çalışmada PCOS grubunda artmış foliküler yanıt ile PGRMC1 H-skorunun yüksek bulunması, granüloza hücre progesteron

sinyallemesinin PCOS'ta nicel olarak artmış ancak fonksiyonel olarak farklı bir regülasyon paternine sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bununla birlikte progesteron reseptörünün fonksiyonel etkisi yalnızca toplam ekspresyon düzeyi ile sınırlı değildir; PR-A/PR-B izoform oranı, membran ilişkili reseptörler (PGRMC1/PGRMC2) ve ko-regülatör proteinler progesteron yanıtının biyolojik sonucunu belirleyen önemli bileşenlerdir. Dolayısıyla PCOS'ta artmış PGRMC1 H-skoru, progesteron sinyalinin fonksiyonel olarak arttığı anlamına gelmeyebilir; reseptör sonrası sinyal iletim yollarının ayrıca değerlendirilmesi gereklidir.

Çalışmanın güçlü yönleri arasında olguların iki eşit grupta (n=15 PCOS, n=15 kontrol) değerlendirilmiş olması, örneklerin prospektif olarak toplanması ve immünohistokimyasal boyamanın standart bir yarı-kantitatif yöntem olan H-skoru ile değerlendirilmesi yer almaktadır. Her olguda sabit büyütmede (40×) ve en az 100 hücre sayılarak değerlendirme yapılması, gözlemci kaynaklı varyasyonun azaltılmasına katkı sağlamıştır. Bununla birlikte örneklem büyüklüğünün sınırlı olması ve tek bir belirteç üzerinden değerlendirme yapılması, çalışmanın sınırlılıkları arasında yer almaktadır. Ayrıca H-skoru yöntemi yarı-kantitatif olup boyanmanın optik yoğunluğunu tam nicel olarak yansıtmaz.

Gelecek çalışmalarda daha geniş örneklemli tasarımlar ile PGRMC1/PGRMC2 ve PR-A/PR-B izoformlarının birlikte değerlendirilmesi, ayrıca immünohistokimyasal bulguların qPCR, Western blot veya nicel görüntü analizleri ile desteklenmesi önerilmektedir. Progesteron reseptör ekspresyonunun IVF/ICSI siklus sonuçları ile çok değişkenli modellerde analiz edilmesi, PCOS'ta progesteron sinyal bozukluklarının klinik yansımalarının daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Sonuç olarak, bu çalışma granüloza hücrelerinde PGRMC1 ekspresyonunun PCOS'ta arttığını ve hormonal parametrelerle istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler sergilediğini göstermektedir; bu bulgular, PCOS'ta ovaryan mikroçevrede progesteron yanıt mekanizmalarının yeniden değerlendirilmesi gerekliliğine işaret etmektedir.

6. KAYNAKLAR

Almahbobi, Ghanim, Aileen Misajon, Paul Hutchinson, Nicholas Lolatgis, ve Alan O Trounson. 1998. "Hyperexpression of Epidermal Growth Factor Receptors in Granulosa Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome". Fertility and Sterility 70 (4): 750-58. https://doi.org/10.1016/S0015-0282(98)00252-0.

Apridonidze, T., Essah, PA, Iuorno, MJ, & Nestler, JE (2005). Polikistik over sendromlu kadınlarda metabolik sendromun yaygınlığı ve özellikleri. *Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi* , *90* (4), 1929-1935.

Artimani, Tayebeh, Massoud Saidijam, Reza Aflatoonian, Iraj Amiri, Mahnaz Ashrafi, Nooshin Shabab, Nooshin Mohammadpour, ve Mehdi Mehdizadeh. 2015. "Estrogen and Progesterone Receptor Subtype Expression in Granulosa Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome". Gynecological Endocrinology 31 (5): 379-83. https://doi.org/10.3109/09513590.2014.1001733.

Asuncion, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *85*(7), 2434-2438.

Azziz, Ricardo. 2018. "Polycystic Ovary Syndrome". Obstetrics & Gynecology 132 (2): 321-36. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002698.

Balen, A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. Best practice & research clinical obstetrics & gynaecology, 18(5), 685-706.

Baumgarten, S. C., & Stocco, C. (2018). Granulosa Cells. In *Encyclopedia of Reproduction* (2nd ed., Vol. 2, pp. 6–12). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.64623-8

Berek, JS, Crum, C. ve Friedlander, M. (2012). Yumurtalık, fallop tüpü ve periton kanseri. *Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* , *119* , S118-S129.

Bishop, Cecily V., Jon D. Hennebold, Christoph A. Kahl, ve Richard L. Stouffer. 2016. "Knockdown of Progesterone Receptor (PGR) in Macaque Granulosa Cells Disrupts Ovulation and Progesterone Production1". Biology of Reproduction 94 (5). https://doi.org/10.1095/biolreprod.115.134981.

Bourguignon, J. P., et al. (2003). Role of progesterone receptor isoforms in reproductive physiology. *Reproductive Biology*, 2(1), 55–61.

Broekmans FJ, Visser JA, Laven JS, Broer SL, Themmen AP, Fauser BC. Anti-Müllerian hormone and ovarian dysfunction. Trends Endocrinol Metab. 2008;19(9):340-7.

Cenciarini, M. E., & Proietti, C. J. (2019). Molecular mechanisms underlying progesterone receptor action in breast cancer: Insights into cell proliferation and stem cell regulation. Steroids, 152, 108503.

Chabbert-Buffet, N., Meduri, G., Bouchard, P., & Spitz, I. M. (2005). Selective progesterone receptor modulators and progesterone antagonists: mechanisms of action and clinical applications. *Human reproduction update*, 11(3), 293-307.

Chang, RJ ve Coffler, MS (2007). Polikistik over sendromu: ergenlikte erken teşhis. *Klinik obstetrik ve jinekoloji* , *50* (1), 178-187.

Choi, Yohan, Kalin Wilson, Patrick R. Hannon, Katherine L. Rosewell, Mats Brännström, James W. Akin, Thomas E. Curry, ve Misung Jo. 2017. "Coordinated Regulation Among Progesterone, Prostaglandins, and EGF-Like Factors in Human Ovulatory Follicles". The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 102 (6): 1971-82. https://doi.org/10.1210/jc.2016-3153.

Collura, B., Hayward, B., Modrzejewski, K., Mottla, G. L., Richter, K. S., & Catherino, A. B. (2019). Insights into infertility patient discontinuation of care: results of a nationwide survey. *Fertility and Sterility*, *112*(3), e397-e398.

Conneely, O. M., & Lydon, J. P. (2000). Progesterone receptors in reproduction: functional impact of the A and B isoforms. *Steroids*, 65(10-11), 571–577.

Çalıkapan M. Meme kanserinde prognostik faktorlerin hastanemiz olgu serisindeki sağkalıma etkisi. Uzmanlık tezi, İstanbul, 2004.

Çolak, G., et al. (2021). Progesteron reseptörleri ve üreme sağlığı. *İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi*, 48(3), 85–90.

Damone, A. L., Joham, A. E., Loxton, D., Earnest, A., Teede, H. J., & Moran, L. J. (2019). Depression, anxiety and perceived stress in women with and without PCOS: a community-based study. *Psychological medicine*, *49*(9), 1510-1520.

Dohle, GR, Diemer, T., Giwercman, A., Jungwirth, A., Kopa, Z. ve Krausz, C. (2010). Guía kliniği erkek kısırlığını ifade ediyor. *Avrupa Üroloji Derneği* , 1-69.

Dokras, A. (2012). PKOS'lu kadınlarda ruh hali ve anksiyete bozuklukları. *Steroidler* , *77* (4), 338-341.

Dokras, A., Stener-Victorin, E., Yildiz, BO, Li, R., Ottey, S., Shah, D., ... & Teede, H. (2018). Androgen Fazlalığı-Polikistik Over Sendromu Derneği: Polikistik over sendromunda depresyon, anksiyete, yaşam kalitesi ve yeme bozuklukları üzerine pozisyon bildirisi. *Fertilite ve infertilite* , *109* (5), 888-899.

Dumesic, D. A., Oberfield, S. E., Stener-Victorin, E., Marshall, J. C., Laven, J. S., & Legro, R. S. (2015). Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. Endocrine reviews, 36(5), 487-525.

Dunaif, A., Segal, KR, Futterweit, W., & Dobrjansky, A. (1989). Polikistik over sendromunda obeziteye bağlı olmayan derin periferik insülin direnci. *Diyabet* , *38* (9), 1165-1174.

Emanuel, R. H., Roberts, J., Docherty, P. D., Lunt, H., Campbell, R. E., & Möller, K. (2022). A review of the hormones involved in the endocrine dysfunctions of polycystic ovary syndrome and their interactions. *Frontiers in endocrinology*, *13*, 1017468.

Emanuel, Rebecca H. K., Josh Roberts, Paul D. Docherty, Helen Lunt, Rebecca E. Campbell, ve Knut Möller. 2022. "A Review of the Hormones Involved in the Endocrine Dysfunctions of Polycystic Ovary Syndrome and Their Interactions". Frontiers in Endocrinology 13 (Kasım):1017468. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1017468.

Engmann, Lawrence, Ralf Losel, Martin Wehling, ve John J. Peluso. 2006. "Progesterone Regulation of Human Granulosa/Luteal Cell Viability by an RU486-Independent Mechanism". The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 91 (12): 4962-68. https://doi.org/10.1210/jc.2006-1128.

Eppig, J. J. (2001). Oocyte control of ovarian follicular development and function in mammals. *Reproduction, 122*(6), 829–838. https://doi.org/10.1530/rep.0.1220829

Ergun, B., Şen, S., & Kuru, O. (2011). İn vitro Fertilizasyon Sürecinde Gerçekleşen Siklus İptalleri. *İn vitro*, *8*(3), 188-194.

Esteves, SC, Roque, M., Sunkara, SK, Conforti, A., Ubaldi, FM, Humaidan, P. ve Alviggi, C. (2019). Oosit miktarı ve oosit kalitesi, bir POSEIDON kriteri hastasının kümülatif canlı doğum oranında önemli bir rol oynar. *İnsan Üremesi* , *34* (12), 2555-2557.

Feng, J., et al. (2012). Membrane progesterone receptor component-1 (PGRMC1) in ovarian function. *Fertility and Sterility*, 97(1), 183–188.

Ferrero, H., Delgado-Rosas, F., Garcia-Pascual, C. M., Monterde, M., Zimmermann, R. C., Simón, C., Pellicer, A., & Gómez, R. (2012). Efficiency and purity provided by the existing methods for the isolation of luteinized granulosa cells: A comparative study. *Human Reproduction, 27*(6), 1781–1789. https://doi.org/10.1093/humrep/des096

Gadkar-Sable, S., Shah, C., Rosario, G., Sachdeva, G., & Puri, C. (2005). Progesterone receptors: various forms and functions in reproductive tissues. *Front Biosci, 10*(2118), 30.

Gilula, N. B., Epstein, M. L., & Beers, W. H. (1978). Cell-to-cell communication and ovulation: A study of the cumulus-oocyte complex. *The Journal of Cell Biology, 78*(1), 58–75. https://doi.org/10.1083/jcb.78.1.58

GohariTaban, Sepide, Iraj Amiri, Sara Soleimani Asl, Massoud Saidijam, Mahnaz Yavangi, Elham Khanlarzadeh, Nooshin Mohammadpour, Nooshin Shabab, ve Tayebe Artimani. 2018. "Abnormal Expressions of ADAMTS-1, ADAMTS-9 and Progesterone Receptors Are Associated with Lower Oocyte Maturation in Women with Polycystic Ovary Syndrome". Archives of Gynecology and Obstetrics 299 (1): 277-86. https://doi.org/10.1007/s00404-018-4967-2.

GoLDzIEHER, J. W., & GREEN, J. A. (1962). The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *22*(3), 325-338.

Haavaldsen, C., Tanbo, T., & Eskild, A. (2012). Placental weight in singleton pregnancies with and without assisted reproductive technology: a population study of 536 567 pregnancies. *Human reproduction*, *27*(2), 576-582.

Hashemian, Zohreh, Parvaneh Afsharian, Parvaneh Farzaneh, Poopak Eftekhari-Yazdi, Faezeh Vakhshiteh, Abdolreza Daneshvar Amoli, ve Ahmad Nasimian. 2020. "Establishment and Characterization of a PCOS and a Normal Human Granulosa Cell Line". Cytotechnology 72 (6): 833-45. https://doi.org/10.1007/s10616-020-00426-3.

Hogdall EVS, Christensen L, Hogdall CS et al. Prognostic value of estrogen receptor and progesterone receptor tumor expression in Danish ovarian cancer patients: from the 'MALOVA' ovarian cancer study. Oncol Rep 2007;18(5):1051-9.

Ingersoll, F. M., & McAkthur, J. W. (1959). Longitudinal studies of gonadotropin excretion in the Stein-Leventhal syndrome. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *14*(4), 581-584.

Jonard, S., & Dewailly, D. (2004). The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest. Human reproduction update, 10(2), 107-117.

Kalkan, F., & Aydın, G. (2017). Progesteron reseptörlerinin membran ve nükleer etkileri. *GATA Tıp Dergisi*, 39(4), 44–49.

Kastner, P., et al. (1990). Two distinct estrogen-regulated promoters generate transcripts encoding the two functionally different human progesterone receptor forms A and B. *EMBO Journal*, 9(5), 1603–1614.

Kempisty B, Ziółkowska A, Ciesiółka S, Piotrowska H, Antosik P, Bukowska D, Brüssow KP, Nowicki M, Zabel M. Expression and cellular distribution of estrogen and progesterone receptors and the real-time proliferation of porcine cumulus cells. Zygote. 2015 Dec;23(6):836-45. doi: 10.1017/S0967199414000495. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25319710.

Kotsuji, F., Kamitani, N., Goto, K., & Tominaga, T. (1990). Bovine theca and granulosa cell interactions modulate their growth, morphology, and function. *Biology of reproduction*, *43*(5), 726-732.

Kowalik MK, Slonina D, Rekawiecki R, Kotwica J. Expression of progesterone receptor membrane component (PGRMC) 1 and 2, serpine mRNA binding protein 1 (SERBP1) and nuclear progesterone receptor (PGR) in the bovine endometrium during the estrous cycle and the first trimester of pregnancy. Reprod Biol. 2013 Mar;13(1):15-23. doi: 10.1016/j.repbio.2013.01.170. Epub 2013 Jan 22. PMID: 23522067.

Leong SYA, Cooper K, Leong WMJF. Manual of Diagnostic Antibodies forImmunohistology. London: Oxford University Pres. 1999;163-164, 283-284.

Lodde V, Peluso JJ. A novel role for progesterone and progesterone receptor membrane component 1 in regulating spindle microtubule stability during rat and human ovarian cell mitosis. Biol Reproduction 2011; 84:715-22; http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.110.088385

Losel, R., & Wehling, M. (2003). Nongenomic actions of steroid hormones. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 4(1), 46–56.

Luciano AM, Lodde V, Franciosi F, Ceciliani F, Peluso JJ. Progesterone receptor membrane component 1 expression and putative function in bovine oocyte maturation, fertilization, and early embryonic development. Reproduction. 2010 Nov;140(5):663-72. doi: 10.1530/REP-10-0218. Epub 2010 Aug 25. PMID: 20739377.

Luciano AM, Corbani D, Lodde V, Tessaro I, Franciosi F, Peluso JJ, Modina S. Expression of progesterone receptor membrane component-1 in bovine reproductive system during estrous cycle. Eur J Histochem. 2011;55(3):e27. doi: 10.4081/ejh.2011.e27. Epub 2011 Aug 27. PMID: 22073374; PMCID: PMC3203473.

Luciano AM, Franciosi F, Lodde V, Tessaro I, Corbani D, Modina SC, Peluso JJ. Oocytes isolated from dairy cows with reduced ovarian reserve have a high frequency of aneuploidy and alterations in the localization of progesterone receptor membrane component 1 and aurora kinase B. Biol Reprod. 2013 Mar 7;88(3):58. doi: 10.1095/biolreprod.112.106856. PMID: 23325810; PMCID: PMC4435055.

Lydon, J. P., DeMayo, F. J., Funk, C. R., Mani, S. K., Hughes, A. R., Montgomery, C. A., Shyamala, G., Conneely, O. M., & O'Malley, B. W. (1995). Mice lacking progesterone receptor exhibit pleiotropic reproductive abnormalities. Genes & Development, 9(18), 2266–2278. https://doi.org/10.1101/gad.9.18.2266

Medina-Laver, Yassmin, Cristina Rodríguez-Varela, Stefania Salsano, Elena Labarta, ve Francisco Domínguez. 2021. "What Do We Know about Classical and Non-Classical Progesterone Receptors in the Human Female Reproductive Tract? A Review". International Journal of Molecular Sciences 22 (20): 11278. https://doi.org/10.3390/ijms222011278.

Medina-Laver, Yassmin, Cristina Rodríguez-Varela, Stefania Salsano, Elena Labarta, ve Francisco Domínguez. 2021. "What Do We Know about Classical and Non-Classical Progesterone Receptors in the Human Female Reproductive Tract? A Review". International Journal of Molecular Sciences 22 (20): 11278. https://doi.org/10.3390/ijms222011278.

Mulac-Jericevic, B., & Conneely, O. M. (2004). Reproductive tissue selective actions of progesterone receptors. *Reproduction*, 128(2), 139–146.

Murphy, B. D. (2000). Models of luteinization. *Biology of Reproduction, 63*(1), 2–11. https://doi.org/10.1095/biolreprod63.1.2

Nergiz, Y. (2017) Erkek ve Dişilerde Üreme Sistemi Histolojisi. *Puberte*, 21.

Neşe N, Yaldız S, Ovalı G, Isısağ A. Plevranın dev soliter fibröz tümörü ve immunohistokimyasal profili. Turk Pat Derg 2009;25 (3):126-131.

Park, J. Y., Su, Y. Q., Ariga, M., Law, E., Jin, S. L. C., & Conti, M. (2004). EGF-like growth factors as mediators of LH action in the ovulatory follicle. Science, 303(5658), 682-684.

Peluso, J. J. (2003). Progesterone as a regulator of granulosa cell viability. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology, 85(2-5), 167-173.

Peluso, J. J. (2013). Progesterone receptor membrane component-1 and its role in ovarian follicle growth. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 99.

Peluso, JJ, Lodde, V. ve Liu, X. (2012). Progesteron reseptör membran bileşeni 1'in (PGRMC1) sumoilasyonunun ve kendiliğinden ölümsüzleştirilmiş granüloza hücrelerindeki transkripsiyonel aktivitesinin progesteron düzenlenmesi. Endokrinoloji , 153 (8), 3929-3939.

Peluso, John J, Cindy A Pru, Xiufang Liu, Nicole C Kelp, ve James K Pru. 2019. "Progesterone Receptor Membrane Component 1 and 2 Regulate Granulosa Cell Mitosis and Survival through a NFKB-Dependent Mechanism†". Biology of Reproduction 100 (6): 1571-80. https://doi.org/10.1093/biolre/ioz043.

Peluso, John J., Xiufang Liu, Anna Gawkowska, ve Erika Johnston-MacAnanny. 2009. "Progesterone Activates a Progesterone Receptor Membrane Component 1-Dependent Mechanism That Promotes Human Granulosa/Luteal Cell Survival But Not Progesterone Secretion". The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 94 (7): 2644-49. https://doi.org/10.1210/jc.2009-0147.

Polson, DW, Wadsworth, J., Adams, J., & Franks, S. (1988). Polikistik overler - normal kadınlarda sık görülen bir bulgu. *The Lancet* , *331* (8590), 870-872.

Qiao, J., & Feng, H. L. (2011). Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Human reproduction update, 17(1), 17-33.

Robker, Rebecca L., Lisa K. Akison, ve Darryl L. Russell. 2009. "Control of Oocyte Release by Progesterone Receptor-Regulated Gene Expression". Nuclear Receptor Signaling 7 (1): nrs.07012. https://doi.org/10.1621/nrs.07012.

Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*, *37*(5), 467-520.

Sağlık Bakanlığı. (2009). Üreme sağlığına giriş katılımcı rehberi. *Cinsel Sağlık/Üreme Sağlığı*, *1*(5).

Saint-Dizier M, Sandra O, Ployart S, Chebrout M, Constant F. Expression of nuclear progesterone receptor and progesterone receptor membrane components 1 and 2 in the oviduct of cyclic and pregnant cows during the post-ovulation period. Reprod Biol Endocrinol. 2012 Sep 7;10:76. doi: 10.1186/1477-7827-10-76. PMID: 22958265; PMCID: PMC3447726.

Scicchitano, P., Dentamaro, I., Carbonara, R., Bulzis, G., Dachille, A., Caputo, P., ... & Ciccone, M. M. (2012). Cardiovascular risk in women with PCOS. *International journal of endocrinology and metabolism*, *10*(4), 611.

Siddiqui, S., Mateen, S., Ahmad, R., & Moin, S. (2022). A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Journal of assisted reproduction and genetics*, *39*(11), 2439-2473.

Sieh W, Köbel M, Longacre TA et al. Associations between hormone receptor expressin and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. Lancet Oncol 2013;14(9):853-62.

Slonina D, Kowalik MK, Kotwica J. Expression of progesterone receptor membrane component 1, serpine mRNA binding protein 1 and nuclear progesterone receptor isoforms A and B in the bovine myometrium during the estrous cycle and early pregnancy. J Reprod Dev. 2012;58(3):288-94. doi: 10.1262/jrd.11-052t. Epub 2012 Jan 25. PMID: 22277931.

Sriraman, V., Sharma, S. C., & Richards, J. S. (2003). Transactivation of the progesterone receptor gene in granulosa cells: evidence that Sp1/Sp3 binding sites in the proximal promoter play a key role in luteinizing hormone inducibility. Molecular Endocrinology, 17(3), 436-449.

Stein, IF ve Leventhal, ML (1935). İki taraflı polikistik overlerle ilişkili amenore. *Amerikan obstetrik ve jinekoloji dergisi* , *29* (2), 181-191.

Su, P., Chen, C. & Sun, Y. Physiopathology of polycystic ovary syndrome in endocrinology, metabolism and inflammation. J Ovarian Res 18, 34 (2025). https://doi.org/10.1186/s13048-025-01621-6

Svensson, E. C., Markstrom, E., Andersson, M., & Billig, H. (2000). Progesterone receptor-mediated inhibition of apoptosis in granulosa cells isolated from rats treated with human chorionic gonadotropin. Biology of reproduction, 63(5), 1457-1464.

Te Velde, E. R., & Pearson, P. L. (2002). The variability of female reproductive ageing. *Human reproduction update*, *8*(2), 141-154.

Terzaghi,L, Tessaro,I, Raucci,F, Merico,V., Mazzini,G., Garagn,S., Zuccotti,M., Franciosi F., and V. Lodde , PGRMC1 participates in late events of bovine granulosa cells mitosis and oocyte meiosis Cell Cycle 2016, VOL. 15, NO. 15, 2019–2032http://dx.doi.org/10.1080/15384101.2016.1192731

Thomas, P., & Pang, Y. (2012). Membrane progesterone receptors and reproduction. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 707, 81–100.

Tsai, Yi-Ru, Yen-Nung Liao, ve Hong-Yo Kang. 2023. “Current Advances in Cellular Approaches for Pathophysiology and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome”. Cells 12 (17): 2189. https://doi.org/10.3390/cells12172189.

Valadez-Cosmes, Paulina, Edgar Ricardo Vázquez-Martínez, Marco Cerbón, ve Ignacio Camacho-Arroyo. 2016. “Membrane Progesterone Receptors in Reproduction and Cancer”. Molecular and Cellular Endocrinology 434 (Ekim):166-75. https://doi.org/10.1016/j.mce.2016.06.027.

van der Meer, M., Hompes, PG, de Boer, JA, Schats, R., & Schoemaker, J. (1998). Polikistik over sendromunda yumurtalık duyarlılığını folikül uyarıcı hormon eşik seviyesi yerine kohort boyutu belirler. *Klinik Endokrinoloji ve Metabolizma Dergisi* , *83* (2), 423-426.

Vander Borght, M. ve Wyns, C. (2018). Fertilite ve infertilite: Tanım ve epidemiyoloji. *Klinik biyokimya* , *62* , 2-10.

Vireque, Alessandra Aparecida, Jacira Ribeiro Campos, Daniel Blasioli Dentillo, Marcelo Picinin Bernuci, Carolina Oliveira Campos, Marcos Felipe Silva-de-Sá, Rui Alberto Ferriani, Altacílio Aparecido Nunes, ve Ana Carolina Japur De Sá Rosa-e-Silva. 2015. “Driving Human Granulosa-Luteal Cells Recovered From In Vitro Fertilization Cycles Toward the Follicular Phase Phenotype”. Reproductive Sciences 22 (8): 1015-27. https://doi.org/10.1177/1933719115570909.

Webber, L. J., Stubbs, S., Stark, J., Trew, G. H., Margara, R., Hardy, K., & Franks, S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. The Lancet, 362(9389), 1017-1021.

Will, Erica Anspach, Xiufang Liu, ve John J. Peluso. 2017. “AG 205, a progesterone receptor membrane component 1 antagonist, ablates progesterone’s ability to block oxidative stress-induced apoptosis of human granulosa/luteal cells†”. Biology of Reproduction 96 (4): 843-54. https://doi.org/10.1093/biolre/iox013.

Williamson, K., Gunn, AJ, Johnson, N., & Milsom, SR (2001). Etnik kökenin polikistik over sendromunun sunumu üzerindeki etkisi. *Avustralya ve Yeni Zelanda Kadın Hastalıkları ve Doğum Dergisi* , *41* (2), 202-206.

Witchel, S. F., Teede, H. J., & Peña, A. S. (2020). Curtailing pcos. *Pediatric research*, *87*(2), 353-361.

Yanıkkerem, E., Kavlak, O., & Sevil, Ü. (2008). İnfertil çiftlerin yaşadiklari sorunlar ve hemşirelik yaklaşimi. *Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi*, *11*(4), 112-121.

Yen, S. S. C., Vela, P., Rankin, J., & Littell, A. S. (1970). Hormonal relationships during the menstrual cycle. *Jama*, *211*(9), 1513-1517.

Zaluodek CJ, Hendricson MR, Soslow R. Mesenchymal Tumors of the Uterus. Kurman R (editor). Pathology of the Female Genital Tract, 6th edition. New York, Springer-Verlag, 2011:455-516.

Zhang, P., & Wang, G. (2023). Progesterone resistance in endometriosis: current evidence and putative mechanisms. *International journal of molecular sciences*, *24*(8), 6992.

Zhou, X., et al. (2003). Progesterone receptor expression and its role in the maintenance of pregnancy. *Endocrinology*, 144(4), 112–117.

Dong, H., Wang, Q., Wang, Z., Wu, X., Cheng, L., Zhou, Z., Yang, L., Yi, P., & Huang, D. (2021). Impact of Low Frequency Electro-acupuncture on Glucose and Lipid Metabolism in Unmarried PCOS Women: A Randomized Controlled Trial. Chinese Journal of Integrative Medicine, 27(10), 737-743. https://doi.org/10.1007/s11655-021-3482-z

Elassar, A., Liu, X., Scranton, V., Wu, C. A., & Peluso, J. J. (2012). The relationship between follicle development and progesterone receptor membrane component-1 expression in women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*, *97*(3), 572-578.https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.026

Li, Y., Peng, Y., Yang, Y., Xu, N., Shi, T., Liu, R., Luan, Y., & Yin, C. (2025). Fundamental mechanisms of cell death for polycystic ovary syndrome. *Biochemistry and Biophysics Reports*, *43*, 102043. https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.102043

Park, C. J., Lin, P.-C., Zhou, S., Barakat, R., Bashir, S. T., Choi, J. M., Cacioppo, J. A., Oakley, O. R., Duffy, D. M., Lydon, J. P., & Ko, C. J. (2020). Progesterone Receptor Serves the Ovary as a Trigger of Ovulation and a Terminator of Inflammation. *Cell Reports*, *31*(2), 107496. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.060