

## Derleme

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2023;16(2):314-324

doi: 10.26559/mersinsbd.1260682

## Polikistik over sendromunda uterus değişiklikleri

 Ayla Batu Öztürk<sup>1</sup>,  İlker Kara<sup>1</sup>,  Savaş Aktaş<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

### Öz

Polikistik over sendromu, reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık %20'sini etkileyen metabolik endokrin bir hastalık olup bu hastalığın etiyopatogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu hastalarda hipotalamus-hipofiz-over aksındaki değişikliklerin subfertilite, infertilite ve erken gebelik kayıplarına yol açtığı raporlanmıştır. Literatürde, bu kompleks sendromda saptanan klinik bulguların overde gözlenen yapısal, fonksiyonel ve metabolik değişikliklerle ilişkisi üzerine çok fazla çalışma bulunmasına rağmen, hastalığın olası uterus disfonksiyonu üzerindeki mekanizmaları henüz net olarak açıklanamamıştır. Bunun yanı sıra, polikistik over sendromunda spontan, ovülasyon indüksiyon tedavileri ve yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebeliklerde spontan abortus ve erken gebelik komplikasyonlarının normal popülasyona göre fazla olduğu da bildirilmektedir. Bu nedenle polikistik over sendromunda meydana gelen uterin değişikliklerin tanımlanması ve buna yönelik farklı tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bu hastalarda yaşam kalitesinin iyileştirilmesi, reproduktif çağıdaki kadınlarda gebelik ve sağlıklı yeni doğan oranlarının artırılması açısından literatüre önemli katkılar sağlayacaktır. Bu derlemede, polikistik over sendromunda uterus dokusunda meydana gelen moleküler, fonksiyonel ve yapısal değişiklikler özetlenmeye çalışılmıştır. Ayrıca bu hastalarda subfertilite, infertilite ve erken gebelik komplikasyonlarının azaltılmasında uterin disfonksiyonun göz önüne alınması gereken, önemli bir konu olduğu vurgulanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Polikistik over sendromu, uterus, endometriyum, miyometriyum

---

**Yazının geliş tarihi:** 22.03.2023

**Yazının kabul tarihi:** 29.05.2023

**Sorumlu yazar:** Ayla Batu Öztürk, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji A.D., Çiftlikköy Kampüsü, 33110, Mersin, Türkiye, Tel: 0324 36100001/29132, E-posta: abatuozturk@mersin.edu.tr

## Uterine changes in polycystic ovary syndrome

### Abstract

Polycystic ovary syndrome is a metabolic endocrine disease which affects approximately 20% of women who are at reproductive age. However, the etiopathogenesis of this disease is still unclear. It has been reported that changes in the hypothalamus-pituitary-ovarian axis in the polycystic ovary syndrome patients lead to subfertility, infertility and early pregnancy loss. Although there are many studies in the literature about the connection between the clinical findings in this complex syndrome and the structural, functional and metabolic changes observed in the ovary, the mechanisms of the disease on possible uterine dysfunction is poorly understood. Besides, it has been reported that spontaneous abortion and early pregnancy complications are higher in spontaneous pregnancies and pregnancies with ovulation induction treatments and assisted reproductive techniques in polycystic ovary syndrome compared to the normal population. Therefore, the definition of uterine changes in polycystic ovary syndrome and the development of different treatment approaches for polycystic ovary syndrome will shed light to understand the etiopathogenesis of the disease. Particularly such contributions will help to understand how to improve the quality of life in these patients, increasing the pregnancy rates and healthy newborn rates in women of reproductive age. In this review, we summarized the molecular, functional and structural changes that occur in the uterine tissue in polycystic ovary syndrome. Moreover, it is emphasized that uterine dysfunction is an important matter which should be considered in reducing subfertility, infertility and early pregnancy complications in these patients.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, uterus, endometrium, myometrium

### Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık çağındaki kadınların %8,7-%17,8'ini etkileyen, hiperandrojenizm ve menstrüel anormallikler (anovulasyon veya oligoovulasyon) ile karakterize kompleks metabolik, endokrin bir hastalıktır.<sup>1,2</sup> Polikistik over sendromunun kadınlarda subfertilite-infertilite riskini arttırdığı öne sürülürken, hastalığın etiopatogenezi tam olarak bilinemediğinden mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomatik olarak yapılmaktadır.<sup>2-4</sup> Polikistik over sendromlu kadınlarda yaklaşık olarak %40 oranında görülen infertilite, sıklıkla oligo-anovulasyon ile ilişkilendirilmektedir.<sup>2-4</sup> Bu hastaların %67'sinde spontan gebelikler meydana gelirken, subfertil ve infertil hastalarda, hastaların yaşına ve hormonal düzeylerine bağlı olarak ovülasyon indüksiyon tedavileri ve yardımcı üreme teknikleri ile gebelikler oluşturulmaktadır. Ancak tüm bu gebeliklerde spontan abortus, ektopik gebelik olgularının ve preterm doğum oranlarının yüksek olduğu ve bu gebelik komplikasyonlarının hiperandrojenizm, hiperinsülinemi, insülin

rezistansı ve endometriyal değişikliklerle ilişkili olduğu raporlanmıştır.<sup>5-7</sup> Özellikle hipotalamus-hipofiz-over aksındaki değişikliklerin, bu hastalarda subfertilite, infertilite ve erken gebelik kayıplarına yol açtığı bilinmektedir, fakat bu klinik tablolarda, uterus endometriyum ve miyometriyumundaki değişikliklerin mekanizmaları henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu nedenle bu derlemede PKOS'ta uterus dokusunda meydana gelen moleküler, fonksiyonel ve yapısal değişiklikler özetlenmeye çalışılmıştır.

### Polikistik over sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda üreme, endokrin ve metabolik belirtileri olan karmaşık bir sendrom olup klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligo/anovulasyon ve yumurtalıkların polikistik paterni ile karakterizedir. Bu sendrom, subfertilite, infertilite, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, obezite erken başlangıçlı tip 2 diyabet, artmış kardiyovasküler hastalık riski, metabolik sendrom ve alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı dahil olmak üzere insülin direnci ile ilgili birçok metabolik değişiklik ile ilişkilidir.<sup>2,8,9</sup>

Polikistik over sendromunda tanı, esas olarak ultrasonda oligo veya anovulasyon, hiperandrojenizm (klinik veya biyokimyasal) ve polikistik over morfolojisi ile konulmakla birlikte insülin direnci, hiperinsülinemi ve obezite gibi diğer ortak özelliklerin de sendromu karakterize ettiği ve hastalığın şiddetini artırdığı bildirilmiştir.<sup>7-10</sup> Yapılan çalışmalarda, zayıf oosit kalitesinin ve bozulmuş endometriyal alıcılığa bağlı olarak uterusun disfonksiyonunun PKOS'ta olumsuz üreme sonuçlarına da katkıda bulunabileceği ileri sürülmüştür.<sup>8,9</sup> Polikistik over sendromlu hastalarda ayrıca endometriyal hiperplazi ve kanser geliştirme riski arttığı ve bunun da endometriyal alıcılığı ve/veya gelecekteki gebelik şansını değiştirebildiği raporlanmıştır.<sup>8-10</sup> Polikistik over sendromunda normal popülasyona göre özellikle spontan abortus ve infertilite oranlarının yüksek olması, hipotalamus-hipofiz-over aksındaki değişikliklere bağlı olarak uterus endometriyumunun fonksiyonel ve yapısal patofizyolojisi ile açıklanmaya çalışılsa da bu klinik tablolarla uterus miyometriyumunun olası moleküler ve fonksiyonel değişikliği arasındaki ilişkiyi açıklayan bilgilerin de yetersiz olduğu görülmektedir.

#### *Uterus histolojisi*

Uterus, kadın genital sisteminde menstruasyon, implantasyon, gebelik ve doğum gibi reproduktif fonksiyonların gerçekleşmesinde rol alan mürsküler bir organdır. Anatomik olarak superiyordan inferiyora doğru fundus, korpus, isthmus ve serviks olarak dört segmente ayrılan uterusun duvar kalınlığı ortalama 2,5 cm'dir. Histolojik olarak uterus duvarı internalden eksternale doğru endometriyum, miyometriyum ve perimetriyum olarak üç tabakaya ayrılır.<sup>11,12</sup>

Endometriyum tabakası, silyumlu hücreleri ve salgı hücrelerini içeren tek katlı prizmatik epitel ile döşelidir. Epitel altında endometriyal stroma olarak da adlandırılan, hücrelerden zengin ve bol miktarda ekstrasellüler ara madde ve çok sayıda basit tübüler yapıda endometriyal bez içeren lamina propria tabakası bulunur. Endometriyum yapısal ve fonksiyonel olarak iki tabakaya ayrılır. Endometriyumun

2/3'lük internal kısmını oluşturan tabaka endometriyum fonksiyonals (fonksiyonel tabaka) tabakasıdır. Bu tabaka östrojen ve progesteron düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak menstruasyon sırasında dökülür. Endometriyumun 1/3'lük eksternal kısmını oluşturan endometriyum bazals (bazal tabaka) tabakası ise menstruasyon sırasında dökülmez ve menstruasyon ile dökülen fonksiyonel tabakanın yenilenmesini sağlar. Miyometriyum tabakası uterusun en kalın tabakası olup düz kas demetleri ve bağ dokusundan oluşur. Miyometriyumda, internalden eksternale doğru birbirinden ayırt edilemeyen üç düz kas tabakası bulunur. İnternal ve eksternal tabaka longitudinal yerleşimli düz kas demetlerinden oluşur. Median tabaka ise kan damarları ve lenfatikleri içerdiği için stratum vaskülar olarak da isimlendirilir. Bu tabaka sirküler ve oblik yerleşimli düz kas demetlerini içerir ve miyometriyumun en kalın tabakasıdır. Perimetriyum tabakası uterusu kaplayan dış seröz tabakadır. Bu tabaka, ince bir gevşek bağ dokusu ve onu örten tek katlı yassı epitel hücrelerinden (mezotel) oluşmaktadır.<sup>12</sup>

#### *Polikistik over sendromunda endometriyal değişiklikler*

Uterus, üreme fizyolojisinde her birinin önemli role sahip olduğu, hormon bağımlı çeşitli doku tiplerini (epitel, bağ ve kas dokuları) içeren kompleks bir organdır. Menstrüel siklusun değişen hormon profiline göre bu dokuları oluşturan hücrelerde fizyolojik düzeyde metabolik ve yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Normal fizyolojik süreçte endometriyum fonksiyonu, uterus büyümesini modüle eden steroid hormonlar ile düzenlenmektedir. Endometriyal siklusun foliküler fazında östrojen artışı, hücrelerde DNA replikasyonunu uyarırken hücresel proliferasyon, endometriyum büyümesi ve yeniden şekillenmeyi sağlar. Sekretuar fazda ise progesteron artışı hücrelerde DNA sentezini, mitotik aktivasyonu ve farklılaşmayı inhibe ederek endometriyumda konseptus implantasyonu için gerekli şartların oluşmasını sağlar.<sup>8,11</sup>

Polikistik over sendromunun fizyopatolojik sürecinde hipotalamus-hipofiz-over aksında bozulmaya bağlı olarak ortaya çıkan hormonal dengesizlik normal endometriyal fonksiyonu etkileyen en önemli parametrelerden biridir.<sup>13,14</sup> Polikistik over sendromu ve uterin disfonksiyon ilişkisi olarak araştırıldığında, literatürde endometriyumun yapısal ve fonksiyonel değişikliğini ortaya koyan çalışmaların her geçen yıl artış gösterdiği aşikardır. Bu çalışmalarda PKOS'ta hücre zarı, hücre iskeleti ve ekstraselüler matriks dinamiği, hücre adezyonu ve proliferasyonu, hücre döngüsü, apoptoz, inflamasyon ve oksidatif stres gibi hücresele düzeyde birçok biyolojik süreçte önemli değişikliklerin olduğu bildirilmiştir.<sup>9,10,13</sup> Farklı çalışmalarda ise endometriyal luminal, glandular epitel kalınlığında, stromal kalınlıkta ve glandular yoğunlukta artış olduğu, stromal kollajen organizasyonu ve yeniden şekillenmesinde değişiklik olduğu morfolojik olarak tanımlanmıştır.<sup>15-17</sup>

Polikistik over sendromunda primer hormonal bozukluk, artmış androjen ve östrojen, azalmış progesteron düzeyleri ile karakterizedir.<sup>14</sup> Yapılan çalışmalar, PKOS'un endometriyal epitelyal ve stromal hücrelerde östrojen, progesteron ve androjen reseptörlerinin ekspresyonunda değişikliğe yol açtığını göstermektedir.<sup>8,11,18,19</sup> Polikistik over sendromlu hastalarda endometriyal steroid reseptörü ve koaktivatörlerinin ekspresyonundaki değişiklikler, östrojen etkisinin artması ve endometriyal reseptivitenin azalması ile ilişkilendirilmiştir.<sup>11</sup> Quezada ve ark.'nın<sup>18</sup> yaptığı bir çalışmada PKOS'lu hastaların endometriyal epitelyal hücrelerinde östrojen reseptörü  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) ve progesteron reseptörü (PR) protein ekspresyonunun arttığı, endometriyal stromal hücrelerde ise sadece PR protein ekspresyonunun arttığı dahası, epitelyal PR ekspresyonunun stromal kompartmandakinden fazla olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmaya benzer olarak Min Hu ve ark.'nın<sup>17</sup> sıçanlarda yaptığı bir çalışmada ER $\alpha$  ve östrojen reseptörü  $\beta$  (ER $\beta$ ) gen ve protein ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. Araştırmacıların yapmış olduğu başka bir çalışmada ise PKOS'lu

hastalarda endometriyal total PR ve progesteron reseptörü B (PRB) mRNA ekspresyonunun arttığı buna karşın PRB protein ekspresyonunun azaldığı, progesteron reseptörü A'nın (PRA) protein düzeyinin ise arttığı raporlanmıştır.<sup>19</sup> Polikistik over sendromlu hastaların endometriyumunun stromal kompartmanında artmış androjen üretimi ve serbest androjenin oluşturduğu bozulmuş steroid hormon mikroçevresi olduğu ileri sürülmektedir.<sup>9,20</sup> Bununla ilişkili olarak PKOS'ta artmış östrodiol ve androjen düzeylerinin endometriyal androjen reseptör (AR) ekspresyonunda artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>5,21</sup> Gisela ve ark.<sup>15</sup> da PKOS'lu sıçan endometriyumunda AR mRNA ekspresyonunda ve stromal hücrelerde AR protein ekspresyonunda artış olduğunu bildirmişlerdir.

Yapılan çalışmalarda PKOS'ta endometriyal reseptivite değişikliği ile ilişkili implantasyon yetersizliğine neden olabilecek olası moleküler mekanizma değişiklikleri raporlanmıştır.<sup>7-9</sup> Özellikle hiperandrojenizmin endometriyal hücrelerde, çeşitli proteinlerin ekspresyonunu değiştirmesinin endometriyal gelişim bozukluğu, endometriyal reseptivite azalması ve implantasyon yetersizliğinde en önemli faktör olduğu bildirilmiştir.<sup>13</sup> Polikistik over sendromlu hastalardan elde edilen endometriyal biyopsi örnekleri ile yapılan bir çalışmada, homeobox gen A (HOXA) ailesinin bir üyesi olan HOXA-10'un mRNA ekspresyonunda azalma ve bununla ilişkili olarak pinopod yoğunluğunda ve pinopod membranında eksprese olarak implantasyon mekanizmasını düzenleyen,  $\alpha\beta$ 3-integrin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup> Apparao ve ark.<sup>5</sup>  $\alpha\beta$ 3-integrinin pinopodlar dışında glandular epitelyal hücrelerde de ekspresyonunun azaldığını raporlamıştır. Ayrıca embriyo implantasyonunda etkili olan NOTCH sinyal yolağında da değişiklik olduğu ileri sürülmüş, bu yolda PKOS ile ilişkili olarak endometriyumda NOTCH1 mRNA ekspresyonunda azalma, NOTCH3 mRNA ekspresyonunda artışa bağlı olarak endometriyal reseptivitede değişiklik, Wilms tümör baskılayıcı gen (WT1) ve lösemi inhibitör faktör (LIF) gen ekspresyonunda

azalma ile implantasyon yetersizliği olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>13</sup> Bunlara ek olarak, Lopes ve ark.<sup>22</sup> endometriyal epitel hücrelerinde, implantasyon mekanizmasının önemli rol alan hücre adhezyon moleküllerinden E-cadherin protein ekspresyonunun arttığını, interselüler adhezyon molekülü-1'in (ICAM-1) protein ekspresyonunun ise azaldığını bildirmişlerdir. Başka bir çalışmada ise Margarit ve ark.<sup>23</sup> ise L-selektin ligandı olan Musin 1 (MUC1) protein ekspresyonunun ovulatuvar PKOS'lu hastaların endometriyal epitelinde arttığını, anovulatuvar PKOS'lu hastaların endometriyal epitelinde ise azaldığını raporlamıştır.

Polikistik over sendromunda önemli değişikliklerden biri de hücreler arası bağ doku komponentindeki anjiyogenez regülasyonundaki bozukluklardır. Önceki çalışmalarda PKOS'lu hastalarda, anjiyogenez disregülasyonunun dolaşımda anormal vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), çözünür vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1 (sVEGFR-1), angiopietin, platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF), plasental büyüme faktörü (PIGF),  $\beta$ -fibroblast büyüme faktörü ve dönüştürücü büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ile ilişkili olduğu ve bu hastalarda VEGF polimorfizmlerinin meydana geldiği ortaya konulmuştur.<sup>9,24,25</sup> Bacallao ve ark.<sup>26</sup> ise PKOS'ta endometriyal epitelial ve stromal hücrelerde, VEGF protein ekspresyonunun kontrol gruplarına göre arttığını göstermiştir.<sup>9,26</sup> Ayrıca, PKOS endometriyumunda sekretuvar fazda uterin doğal öldürücü (uNK) hücre sayısında saptanan azalmanın PKOS'lu hastalarda implantasyon ve plasantasyon süresince bozulmuş anjiyogenez ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür.<sup>9,27</sup>

Araştırmacılar PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizmin düşük dereceli kronik inflamasyona yol açtığını ve inflamasyonun bu hastalığın patagenezinde önemli bir rolünün olduğunu raporlamışlardır. Yapılan çalışmalar bu hastaların serumlarına C reaktif protein (CRP), bazı interlökinler (IL-6, IL-8, IL-16 ve IL-18), makrofaj kemotaktik protein-1 (MCP-1), Tümör Nekrozis Faktör-a (TNF-a), Nükleer Faktör Kappa  $\beta$  (NF- $\kappa$ B) gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığını

göstermektedir.<sup>9,28,29</sup> MCP-1 ve CC motif kemokin ligand-5 (CCL-5/RANTES) seviyelerinin PKOS'lu endometriyumda artmış olmasının CD14+ monositlerin ve CD4+ T hücrelerin artmış migrasyonu ve endometriyumdaki immün hücre popülasyonunun dağılımındaki değişikliklerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir.<sup>8,30</sup> Yapılan son çalışmalar mikroRNAların (miRNA) PKOS ilişkili inflamasyon oluşumunda ve gelişimindeki etkisini ortaya çıkarmıştır.<sup>31,32</sup> Wang ve ark.<sup>32</sup> miR-4651'in hedef genleri etkileyerek lökosit transendotelial migrasyonu üzerinden inflamatuvar yanıtı değiştirebileceğini raporlamışlardır. Koç ve ark.<sup>29</sup> PKOS'lu hastaların, endometriyal glandular ve luminal epitel sitoplazmasında NF- $\kappa$ B protein ekspresyonunun kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Piltonen ve ark.<sup>30</sup> ise PKOS'lu hastalardan izole ettikleri endometriyal stromal fibroblastlarda, in-vitro olarak granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve CCL-5 proteinlerinin ekspresyonunda artış olduğunu raporlamışlardır.

Polikistik over sendromunda TNF-a, IL-6, CCL-2 gibi pro-inflamatuvar faktörlerin artmasına bağlı olarak T helper 1 (Th1) yanıtının oluşması ve T helper 2 (Th2) yanıtının baskılandığı ileri sürülmüştür.<sup>8,14</sup> Araştırmacılar Th1/Th2 yolaklarındaki bozulmanın, sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin salgılanma düzensizliğine ve buna bağlı olarak endometriyal reseptivite yetersizliğine neden olabileceğini savunmaktadır.<sup>8,14,33</sup> Ayrıca Th1/Th2 yolakları arasındaki kritik dengenin bozulmasının PKOS endometriyumunda anormal makrofaj düzeylerine neden olduğu, özellikle CD8+ T hücre gibi immün hücrelerde, CD68+, CD163+, CD1a+ immatür dendritik hücrelerde, CD83+ matür dendritik hücrelerde fonksiyonel değişikliğe neden olabileceği de ileri sürülmektedir.<sup>8,14</sup>

Polikistik over sendromunda reaktif oksijen radikalleri (ROS) ve antioksidan kapasite arasındaki dengenin bozulduğu, ROS'un endometriyumda sitotoksik veya zararlı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.<sup>10</sup>

Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastaların serumlarında malondialdehit (MDA), total antioksidan kapasite (TAC), ksantin oksidaz (XO), superoksit dismutaz (SOD), ve nitrik oksit (NO) düzeylerinin arttığı, glutatyon peroksidaz (GPx) düzeyinin ise azaldığı gösterilmiş ve araştırmacılar PKOS'ta artmış oksidatif stresin steroidogenezdeki bozulma, infertilite ve erken gebelik kayıplarıyla ilişkili olabileceğini raporlamışlardır.<sup>34-36</sup>

Polikistik over sendromlu hastalarda sistemik hiperinsülinemi ve insülin direnci yaygın bulgulardan biri olup bu hastalarda, insülin sinyali ile ilgili genlerin endometriyumda değiştiği gösterilmiştir.<sup>9,37,38</sup> İnsülinin tek başına güçlü bir büyüme faktörü görevi gördüğü ve androjen yapımını artırarak hiperandrojenizmi uyardığı ileri sürülmüştür. Polikistik over sendromunun endometriyal glukoz taşıyıcı tip 4 (GLUT4) protein ekspresyonunu azaltarak, endometriyumda glukoz ve enerji metabolizmasını etkilediği ve endometriyal reseptiviteyi bozduğu gösterilmiştir.<sup>37</sup> Benzer olarak Kohan ve ark.<sup>38</sup> hücrelerde glukoz homeostazisinde rol alan, FOX-1 (forkhead box) protein düzeyinin, PKOS'lu hastaların endometriyal glandüler epitel hücrelerinde arttığını ve buna bağlı olarak endometriyal hücre proliferasyonda artış, GLUT4 gen ekspresyonunda ise baskılanma olduğunu bildirmişlerdir. Polikistik over sendromlu hastalarda, endometriyal GLUT4 ekspresyonu değişimlerinin, AR ekspresyon değişimi ve insülin reseptör/fosfoinositid 3 kinaz (PI3K)/alfa serin-treonin kinaz (Akt)/rapamisininin memeli hedefi (mTOR) sinyal ağındaki değişimleri de etkileyebileceği gösterilmiştir.<sup>10,21</sup> Buna ek olarak PKOS'lu hastalardan elde edilen endometriyal stromal hücrelerde hiperandrojenizmin glukozla düzenlenen protein 78 (GRP 78) ekspresyonunu değiştirdiği ve buna bağlı olarak bu hücrelerde glukoz alımının azaldığı raporlanmıştır.<sup>9</sup>

### Polikistik over sendromunda miyometriyal değişiklikler

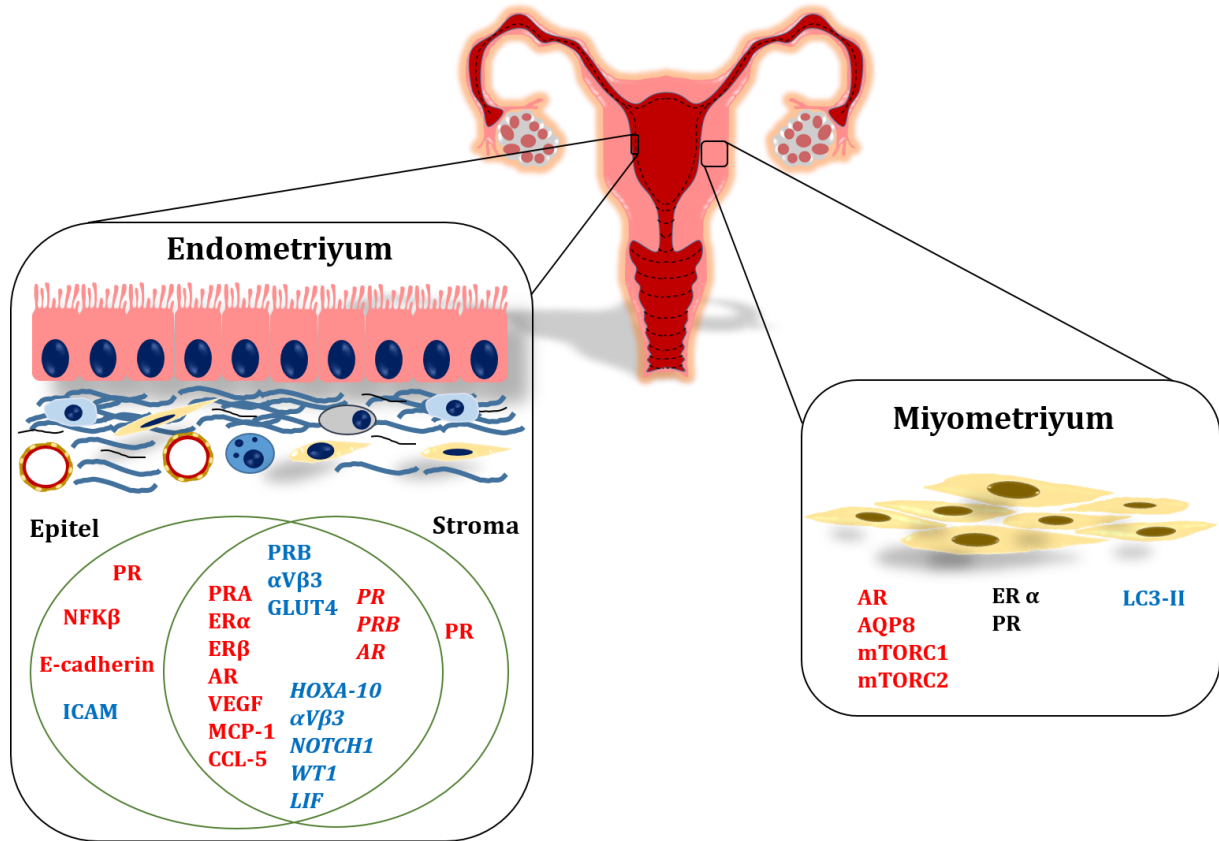
Kadınların reproduktif fonksiyonlarında, uterus miyometriyum tabakasının önemli rollere sahip olduğu bilinmektedir. Miyometriyum gebe olmayan kadınlarda normal menstrüel siklusun gerçekleşmesinde, gebe kadınlarda ise gebelik süresince ve doğum eyleminde normal fizyolojik süreçlerin tamamlanmasını sağlamaktadır.<sup>12</sup> Buna karşın miyometriyumun yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri pelvik ağrı, dismenore, sperm ve embriyo transportu yetersizliği, spontan gebelik kayıplarının artması gibi önemli klinik semptom ve bulguların ortaya çıkmasına yol açabilmektedir.<sup>11</sup>

Polikistik over sendromunda endometriyum patofizyolojisinin anlaşılmasına odaklanılmış birçok çalışma bulunmasına karşın miyometriyumun fonksiyonel önemine ilişkin oldukça sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu hastalarda, özellikle hipotalamus-hipofiz-over aksındaki değişikliklere bağlı olarak subfertilite, infertilite ve erken gebelik kayıplarının gözlemlendiği bildirilmesine rağmen PKOS'ta ortaya çıkabilen bu klinik tablolarla, miyometriyumun olası moleküler ve fonksiyonel değişikliği arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalar henüz açıklığa kavuşmamıştır. Polikistik over sendromu modeli oluşturulmuş kemirgenler üzerinde yapılan çalışmalarda, miyometriyumda ER $\alpha$  ve PR protein ekspresyonunun değişmediği ancak AR protein ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir.<sup>15,39</sup> (Şekil 1). Morfolojik değerlendirmeler sonucunda, miyometriyal ekstraselüler matriksteki kollajen liflerin organizasyonundaki değişikliğe bağlı olarak miyometriyum kalınlığının ve hacminin arttığı, hücre yoğunluğunun ise azalmış olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmalarda araştırmacılar, su alımında görevli olan akuaporin 8 (AQP 8) protein ekspresyonundaki artışa bağlı olarak dokuda su emiliminin arttığını ve doku kalınlığı artışının da bununla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir.<sup>15,32,40,41</sup>

Bu çalışmalarla uyumlu olarak, Aktas ve ark.<sup>42</sup> tarafından PKOS'lu sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada, miyometriyum duvar kalınlığının arttığı gösterilmiş ve bu artışın androjenlerin miyometriyal düz kas hücre proliferasyonunu uyarıcı etkisi ile ilişkili olabileceği raporlanmıştır. Buna karşın Leonhardt ve ark.'nın<sup>43</sup> PKOS'lu hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve ultrasonografi tekniği kullanarak yapmış olduğu bir çalışmada ise miyometriyum kalınlığında bir değişikliğin olmadığı ortaya konmuştur.

Polikistik over sendromu modeli oluşturulmuş sıçanların uterus dokuları üzerinde yapılan organ banyosu deneylerinde, miyometriyal spontan kasılmalarda frekans ve amplitüd değişiklikleri olduğu raporlanmıştır ve bu

değişikliğin düz kas hücrelerindeki kasılma mekanizmalarındaki farklılık ve miyometriyumun kalınlığındaki artışla ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>42,44</sup> Bu çalışmalarla benzer olarak, Leonhardt ve ark.<sup>43</sup> PKOS'lu hastalarda uterus peristaltik aktivitesinin değiştiğini bildirmişlerdir. Bu hastalarda miyometriyal kasılma paterni değişiklikleri ile ilgili ortaya konmuş net bir mekanizma bilinmemektedir. Wang ve ark.<sup>45</sup>, PKOS'lu sıçanların miyometriyal düz kas hücrelerinde otofagozom-apoptozis yolağında görev alan moleküllerden rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi 1 ve 2'nin (mTORC1 ve mTORC2) protein ekspresyonunun arttığını, mikrotübül-ilişkili protein 1A/1B-hafif zincir 3B-II'nin (LC3-II) ise azaldığını göstermiştir (Şekil 1).



**Şekil 1.** PKOS'ta uterusun endometriyum ve miyometriyum tabakalarında ekspresyon değişikliği gösteren bazı moleküller (artma kırmızı, azalma mavi, değişiklik olmaması siyah olarak renklendirilmiştir).

Son yıllarda yapılan diğer çalışmalarda ise miyometriyal düz kas hücrelerindeki apoptozis artışının ve kasılma mekanizmalarından olan Rho/Rho-kinaz sinyal yolağındaki olası değişikliklerin, miyometriyal kasılma farklılıklarına yol açabileceği ileri sürülmesine karşın bu konuda yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>15,42</sup>

Bu derleme kapsamında, uterus endometriyumu ve miyometriyumu ile ilişkili PKOS'lu hastalar, in-vivo ve in-vitro PKOS deney modelleri üzerinde son 20 yılda yapılan çalışmalar, morfolojik, fizyolojik, histokimyasal ve moleküler açıdan incelenmiştir. Çalışmalarda PKOS'ta, endometriyum ve miyometriyumda, steroid hormon miktarı, steroid hormon-reseptör etkileşimleri, anjiyogenez, kronik inflamasyon, inflamatuvar sitokinler ve immün hücreler zemininde patolojik olarak birçok değişimin meydana geldiği görülmektedir. Kadınlarda subfertilite ve infertilite ile ilişkili olabilen bu hastalığın tedavisinde, kullanılan terapötik ajanların, etki ettiği mekanizmaları ve molekülleri tanımlamak tedavi sürecinin başarısını ciddi şekilde etkilemektedir. Polikistik over sendromu ile ilişkili infertilitede, endometriyum ve miyometriyum değişiklikleri ile ilişkili çeşitli klinik fenotipteki PKOS'lu hastaları iyileştirmeye yönelik birçok stratejinin potansiyel etkinliği bulunmaktadır. Bu bağlamda metabolik ve reproduktif iyileşmenin sağlanması ve histopatolojik süreçlerin iyi anlaşılması birbirinden ayıramaz iki önemli yaklaşımdır. Özellikle PKOS'ta meydana gelen biyolojik değişiklikleri iyi tanımlayabilmek ve çalışmalardan elde edilen bilgilerle, yeni tedavi algoritmalarının geliştirilmesi, bu hastalarda yaşam kalitesinin iyileştirmesi, reproduktif çağdaki kadınlarda gebelik oranları ve sağlıklı yeni doğan oranlarını artırması noktasında şüphesiz büyük bir gelişme olacaktır. Bu sebeplerden dolayı, gelecekte, PKOS ile ilişkili metabolik ve patolojik olayların uterus mimarisi üzerindeki etkilerinin daha iyi araştırılması için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

**Yazar Katkısı:** Tüm yazarlar literatür taraması, metnin yazılması ve düzenlenmesi, şeklin oluşturulması ve düzenlenmesine katkı sağlamıştır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Mali Destek:** Çalışmada herhangi bir mali destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DIW, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod.* 2010;25(2):544-551. doi:10.1093/HUMREP/DEP399
2. Berger JJ, Bates GW. Optimal management of subfertility in polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health.* 2014;6(1):613-621. doi:10.2147/IJWH.S48527
3. Rajashekar L, Krishna D, Patil M. Polycystic ovaries and infertility: our experience. *J Hum Reprod Sci.* 2008;1(2):65. doi:10.4103/0974-1208.44113
4. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010;8. doi:10.1186/1741-7015-8-41
5. Apparao KBC, Lovely LP, Gui Y, Lininger RA, Lessey BA. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002;66(2):297-304. doi:10.1095/BIOLREPROD66.2.297
6. Jakubowicz DJ, Essah PA, Seppälä M, vd. Reduced serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in women with polycystic ovary syndrome during first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):833-839. doi:10.1210/JC.2003-030975



7. Shang K, Jia X, Qiao J, Kang J, Guan Y. Endometrial abnormality in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci.* 2012;19(7):674–683. doi:10.1177/1933719111430993
8. Pathare ADS, Hinduja I, Mahadik RC. Basic aspects of endometrial receptivity in PCOS patients. *Mol Biol Rep.* 2022;49(2):1519–1528. doi:10.1007/s11033-021-06976-9
9. Palomba S, Piltonen TT, Giudice LC. Endometrial function in women with polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. *Hum Reprod Update.* 2021;27(3):584–618. doi:10.1093/humupd/dmaa051
10. Ferreira SR, Motta AB. Uterine function: From normal to polycystic ovarian syndrome Alterations. *Curr Med Chem.* 2018;25(15):1792–1804. doi:10.2174/0929867325666171205144119
11. Hosseinzadeh P, Barsky M, Gibbons WE, Blesson CS. Polycystic ovary syndrome and the forgotten uterus. *F&S Rev.* 2021;2(1):11. doi:10.1016/J.XFNR.2020.12.001
12. H. RM, Wojciech P. *Histology: A Text and Atlas.* 7th baskı. Wolters Kluwer; 2016. doi:10.1016/s0046-8177(76)80066-4
13. Jiang NX, Li XL. The disorders of endometrial receptivity in PCOS and its mechanisms. *Reprod Sci.* 2022;29(9):2465–2476. doi:10.1007/s43032-021-00629-9
14. Hu C, Pang B, Ma Z, Yi H. Immunophenotypic profiles in polycystic ovary syndrome. *Mediators Inflamm.* 2020;2020. doi:10.1155/2020/5894768
15. Gisela S B, M Virginia A, Gabriela A A, vd. Androgen receptor and uterine histoarchitecture in a PCOS rat model. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;518:110973. doi:10.1016/J.MCE.2020.110973
16. Mirabolghasemi G, Kamyab Z. Changes of the uterine tissue in rats with polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate. *Int J Fertil Steril.* 2017;11(1):47. doi:10.22074/IJFS.2016.4794
17. Hu M, Zhang Y, Feng J, vd. Uterine progesterone signaling is a target for metformin therapy in PCOS-like rats. *J Endocrinol.* 2018;237(2):123–137. doi:10.1530/JOE-18-0086
18. Quezada S, Avellaira C, Johnson MC, Gabler F, Fuentes A, Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85(4):1017–1026. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.09.053
19. Hu M, Li J, Zhang Y, vd. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Transl Res.* 2018;10(8):2696. Erişim Şubat 16, 2023. /pmc/articles/PMC6129510/
20. Maliqueo M, Bacallao K, Quezada S, vd. Sex hormone-binding globulin expression in the endometria of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2007;87(2):321–328. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.06.038
21. Li X, Cui P, Jiang HY, vd. Reversing the reduced level of endometrial GLUT4 expression in polycystic ovary syndrome: a mechanistic study of metformin action. *Am J Transl Res.* 2015;7(3):574. Erişim Ekim 9, 2022. /pmc/articles/PMC4448196/
22. Lopes IMRS, Maganhin CC, Oliveira-Filho RM, vd. Histomorphometric analysis and markers of endometrial receptivity embryonic implantation in women with polycystic ovary syndrome during the treatment with progesterone. *Reprod Sci.* 2014;21(7):930–938. doi:10.1177/1933719113519169
23. Margarit L, Taylor A, Roberts MH, vd. MUC1 as a discriminator between endometrium from fertile and infertile patients with PCOS and endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(12):5320–5329. doi:10.1210/jc.2010-0603

24. Tal R, Seifer DB, Arici A. The emerging role of angiogenic factor dysregulation in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Med.* 2015;33(3):195–207. doi:10.1055/s-0035-1552582
25. Zhao J, Li D, Tang H, Tang L. Association of vascular endothelial growth factor polymorphisms with polycystic ovarian syndrome risk: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1). doi:10.1186/S12958-020-00577-0
26. Bacallao K, Plaza-Parrochia F, Cerda A, vd. Levels of regulatory proteins associated with cell proliferation in endometria from untreated patients having polycystic ovarian syndrome with and without endometrial hyperplasia. *Reprod Sci.* 2016;23(2):211–218. doi:10.1177/1933719115597762
27. Matteo M, Serviddio G, Massenzio F, vd. Reduced percentage of natural killer cells associated with impaired cytokine network in the secretory endometrium of infertile women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2222–2227.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.01.049
28. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, vd. Mesenchymal stem/progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(9):3765–3775. doi:10.1210/jc.2013-1923
29. Koc O, Ozdemirici S, Acet M, Soyurk U, Aydin S. Nuclear factor- $\kappa$ B expression in the endometrium of normal and overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol (Lahore).* 2017;37(7):924–930. doi:10.1080/01443615.2017.1315563
30. Piltonen TT, Chen JC, Khatun M, vd. Endometrial stromal fibroblasts from women with polycystic ovary syndrome have impaired progesterone-mediated decidualization, aberrant cytokine profiles and promote enhanced immune cell migration in vitro. *Hum Reprod.* 2015;30(5):1203–1215. doi:10.1093/humrep/dev055
31. Udesen PB, Sørensen AE, Svendsen R, vd. Circulating miRNAs in women with polycystic ovary syndrome: a longitudinal cohort study. *Cells.* 2023;12(7):1–16. doi:10.3390/cells12070983
32. Wang W, Ji J, Li J, vd. Several critical genes and microRNAs associated with the development of polycystic ovary syndrome. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020;81(1):18–27. doi:10.1016/j.ando.2019.10.002
33. Bai X, Zheng L, Li D, Xu Y. Research progress of endometrial receptivity in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2021;19(1):1–18. doi:10.1186/s12958-021-00802-4
34. Sulaiman MAH, Al-Farsi YM, Al-Khaduri MM, Saleh J, Waly MI. Polycystic ovarian syndrome is linked to increased oxidative stress in omani women. *Int J Womens Health.* 2018;10:763–771. doi:10.2147/IJWH.S166461
35. Palacio JR, Iborra A, Ulcova-Gallova Z, Badia R, Martínez P. Clinical and experimental immunology the presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. *Clin Exp Immunol.* 2006;144:217–222. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03061.x
36. Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. Published online 2019. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM\_576\_17
37. Piltonen TT. Polycystic ovary syndrome: endometrial markers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;37:66–79. doi:10.1016/j.bpobgyn.2016.03.008
38. Kohan K, Carvajal R, Gabler F, Vantman D, Romero C, Vega M. Role of the transcriptional factors FOXO1 and PPARG on gene expression of SLC2A4 in endometrial tissue from women with polycystic ovary syndrome. *Reproduction.* 2010;140(1):123–131. doi:10.1530/REP-10-0056
39. Hu M, Zhang Y, Feng J, vd. Uterine progesterone signaling is a target for

- metformin therapy in PCOS-like rats. *J Endocrinol.* 2018;237(2):123-137. doi:10.1530/JOE-18-0086
40. Lohrasbi P, Karbalay-Doust S, Tabei SMB, vd. The effects of melatonin and metformin on histological characteristics of the ovary and uterus in letrozole-induced polycystic ovarian syndrome mice: a stereological study. *Int J Reprod Biomed.* 2022;20(11):973. doi:10.18502/IJRM.V20I11.12365
41. Bracho GS, Altamirano GA, Kass L, Luque EH, Bosquiazzo VL. Hyperandrogenism induces histo-architectural changes in the rat uterus. *Reprod Sci.* 2019;26(5):657-668. doi:10.1177/1933719118783881/METR ICS
42. Aktas S, Un I, Omer Barlas I, Ozturk AB, Ilkay Karagul M. Evaluation of the Rho A/Rho-kinase pathway in the uterus of the rat model of polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol.* 2019;19(1):45-54. doi:10.1016/J.REPBIO.2019.01.005
43. Leonhardt H, Gull B, Kishimoto K, vd. Uterine morphology and peristalsis in women with polycystic ovary syndrome. <http://dx.doi.org/101258/ar2012120384>. 2012;53(10):1195-1201. doi:10.1258/AR.2012.120384
44. Sajadi M, Noroozadeh M, Bagheripour F, Tehrani FR. Contractions in the isolated uterus of a rat model of polycystic ovary syndrome compared to controls in adulthood. *Int J Endocrinol Metab.* 2018;16(2):63135. doi:10.5812/ijem.63135
45. Wang Q qing, Guo X cui, Li L, Gao Z hui, Ji M. Treatment with metformin and sorafenib alleviates endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis via synergically regulating autophagy. *J Cell Physiol.* 2019;235(2):1339-1348. doi:10.1002/JCP.29051