

BÖLÜM 11

POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA FOLİKÜLER ATREZİ VE GRANÜLOZA HÜCRE APOPTOZU İLİŞKİSİ

Erkan ERENER¹

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen en sık görülen hastalıklardan biri olup, etkileri üreme çağının sonrasında da devam edebilmekte ve üreme sağlığı dışında kadınların hayatının pek çok yönünü etkileyebilmektedir. PKOS genel olarak hiperandrojenizm, anovulasyon ve overlerde kistik görünüm ile karakterize bir hastalıktır. Over foliküllerini oluşturan temel hücrelerden olan granüloza hücreleri steroid hormon üretimi yapmaları yönü ile endokrin faaliyete de sahiptir ve bu hücrelerin apoptoza uğramaları PKOS'da kistik over görünümünün de sebebi olan foliküler atrezinin temelini oluşturur. PKOS'da granüloza hücrelerinde hayatta kalma ve apoptoz arasındaki denge bozulur ve olgunluğa ulaşamamış çok sayıda küçük folikülün varlığı kistik over görünümüne sebep olur. Granüloza hücre apoptozu üzerindeki kontrolün bozulması ve buna bağlı foliküler atrezi, diğer biyokimyasal ve endokrin etkilerle birlikte, PKOS'daki anormal foliküler gelişimin sebebidir ve bu sebeple bu mekanizmalar arasındaki ilişkinin anlaşılması PKOS patogenezinin anlaşılmasında önemlidir.

POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS) kadın infertilitesinin en sık sebeplerinden biri olarak kabul edilen ve kadınların hayatının pek çok yönünü uzun süreli olarak etkileyebilen bir hastalıktır. Polikistik yumurtalık görünümü bu hastalığa ismini vermiş olsa da, bu hastalarda geniş bir spektrumda klinik semptomlar ve biyokimyasal sonuçlar görülebilmektedir. Bu hastalıkta cinsiyet hormonlarının salgı-

¹ Arş. Gör. Dr., İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD.,
e.eren@hotmai.com, ORCID iD: 0000-0003-2550-8524

rinin ölümü ve hayatta kalması arasındaki denge ve buna bağlı olarak foliküler olgunlaşmanın doğru şekilde ilerleyebilmesi, gonadotropinlerin merkezi kontrolünün yanında oksidatif stres, büyüme faktörlerinin varlığı, insülin direnci ve androjen seviyesi gibi pek çok faktöre bağlıdır. Bu işlemlerde görülen patolojiler PKOS'da izlenen over morfolojisi değişiminin yanında endokrin ve biyokimyasal değişimlerin temelidir. Foliküler atrezi ve granüloza hücre apoptozunu anlaşılması PKOS'da izlenen semptomların temeline işaret etmekle birlikte bu hastalığın tedavisinin doğru yapılabilmesi için de önemlidir.

KAYNAKLAR

1. J. Pea, J. Bryan, C. Wan, vd., Ultrasonographic criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: a systematic review and diagnostic meta-analysis, *Hum Reprod Update*, 2024; 1 (30): 109–130. doi:10.1093/humupd/dmad027
2. M. Bahri Khomami, S. Shorakae, S. Hashemi, vd., Systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome, *Nat Commun*, 2024; 1 (15): 5591. doi:10.1038/s41467-024-49749-1
3. E.A.-S.P.C.W.G. Rotterdam, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril*, 2004; 1 (81): 19–25. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.10.004
4. D. Lizneva, L. Suturina, W. Walker, vd., Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril*, 2016; 1 (106): 6–15. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.05.003
5. D. Rachon, Differential diagnosis of hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome, *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2012; 4 (120): 205–9. doi:10.1055/s-0031-1299765
6. F.J. Broekmans, E.A. Knauff, O. Valkenburg, vd., PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors, *BJOG*, 2006; 10 (113): 1210–7. doi:10.1111/j.1471-0528.2006.01008.x
7. R. Azziz, E. Carmina, D. Dewailly, vd., Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline, *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 11 (91): 4237–45. doi:10.1210/jc.2006-0178
8. L.V. Belenkaia, L.M. Lazareva, W. Walker, vd., Criteria, phenotypes and prevalence of polycystic ovary syndrome, *Minerva Ginecol*, 2019; 3 (71): 211–223. doi:10.23736/S0026-4784.19.04404-6
9. M. Longo, F. Liuzzi, S. De Carlini, vd., The role of LH in follicle development: from physiology to new clinical implications, *Reprod Biol Endocrinol*, 2025; Suppl 1 (23): 22. doi:10.1186/s12958-025-01353-8
10. P. Kumar, S.F. Sait, Luteinizing hormone and its dilemma in ovulation induction, *J Hum Reprod Sci*, 2011; 1 (4): 2–7. doi:10.4103/0974-1208.82351
11. Y.L. Chu, Y.R. Xu, W.X. Yang, vd., The role of FSH and TGF-beta superfamily in follicle atresia, *Aging (Albany NY)*, 2018; 3 (10): 305–321. doi:10.18632/aging.101391
12. P.M. Hastie, W. Haresign, Expression of mRNAs encoding insulin-like growth factor (IGF) ligands, IGF receptors and IGF binding proteins during follicular growth and atresia in the ovine ovary throughout the oestrous cycle, *Anim Reprod Sci*, 2006; 3-4 (92): 284–99. doi:10.1016/j.anireprosci.2005.05.022
13. A. Rolaki, P. Drakakis, S. Millingos, vd., Novel trends in follicular development, atresia and corpus luteum regression: a role for apoptosis, *Reprod Biomed Online*, 2005; 1 (11): 93–103. doi:10.1016/s1472-6483(10)61304-1
14. K. Smolikova, A. Mlynarcikova, S. Scsukova, Role of interleukins in the regulation of ovarian functions, *Endocr Regul*, 2012; 4 (46): 237–53. doi:10.4149/endo_2012_04_237
15. Z. Liu, C. Feng, C. Li, vd., IGF-I protects porcine granulosa cells from hypoxia-induced apop-

- tosis by promoting homologous recombination repair through the PI3K/AKT/E2F8/RAD51 pathway, *FASEB J*, 2024; 1 (38): e23332. doi:10.1096/fj.202301464R
16. M. Reverchon, M. Cornuau, C. Rame, vd., Chemerin inhibits IGF-1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells, *Hum Reprod*, 2012; 6 (27): 1790–800. doi:10.1093/humrep/des089
 17. L. Wang, J. Tang, L. Wang, vd., Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction, *J Cell Physiol*, 2021; 12 (236): 7966–7983. doi:10.1002/jcp.30468
 18. L. Yang, Y. Chen, Y. Liu, vd., The Role of Oxidative Stress and Natural Antioxidants in Ovarian Aging, *Front Pharmacol*, 2020; (11): 617843. doi:10.3389/fphar.2020.617843
 19. M. Li, The role of P53 up-regulated modulator of apoptosis (PUMA) in ovarian development, cardiovascular and neurodegenerative diseases, *Apoptosis*, 2021; 5-6 (26): 235–247. doi:10.1007/s10495-021-01667-z
 20. A. Guzman, C.G. Hernandez-Coronado, C.G. Gutierrez, vd., The vascular endothelial growth factor (VEGF) system as a key regulator of ovarian follicle angiogenesis and growth, *Mol Reprod Dev*, 2023; 4 (90): 201–217. doi:10.1002/mrd.23683
 21. F. Matsuda-Minehata, N. Inoue, Y. Goto, vd., The regulation of ovarian granulosa cell death by pro- and anti-apoptotic molecules, *J Reprod Dev*, 2006; 6 (52): 695–705. doi:10.1262/jrd.18069
 22. N. Manabe, Y. Goto, F. Matsuda-Minehata, vd., Regulation mechanism of selective atresia in porcine follicles: regulation of granulosa cell apoptosis during atresia, *J Reprod Dev*, 2004; 5 (50): 493–514. doi:10.1262/jrd.50.493
 23. Y.H. Shen, S. Peng, T. Zhu, vd., Mechanisms of Granulosa Cell Programmed Cell Death and Follicular Atresia in Polycystic Ovary Syndrome, *Physiol Res*, 2025; 1 (74): 31–40. doi:10.33549/physiolres.935485
 24. J.M. Stringer, L.R. Alesi, A.L. Winship, vd., Beyond apoptosis: evidence of other regulated cell death pathways in the ovary throughout development and life, *Hum Reprod Update*, 2023; 4 (29): 434–456. doi:10.1093/humupd/dmad005
 25. D. Kaloni, S.T. Diepstraten, A. Strasser, vd., BCL-2 protein family: attractive targets for cancer therapy, *Apoptosis*, 2023; 1-2 (28): 20–38. doi:10.1007/s10495-022-01780-7
 26. A. Amsterdam, R. Sasson, I. Keren-Tal, vd., Alternative pathways of ovarian apoptosis: death for life, *Biochem Pharmacol*, 2003; 8 (66): 1355–62. doi:10.1016/s0006-2952(03)00485-4
 27. C. Tatone, F. Amicarelli, M.C. Carbone, vd., Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing, *Hum Reprod Update*, 2008; 2 (14): 131–42. doi:10.1093/humupd/dmm048
 28. G. Hua, J.W. George, K.L. Clark, vd., Hypo-glycosylated hFSH drives ovarian follicular development more efficiently than fully-glycosylated hFSH: enhanced transcription and PI3K and MAPK signaling, *Hum Reprod*, 2021; 7 (36): 1891–1906. doi:10.1093/humrep/deab135
 29. N.S. Macklon, B.C. Fauser, Follicle-stimulating hormone and advanced follicle development in the human, *Arch Med Res*, 2001; 6 (32): 595–600. doi:10.1016/s0188-4409(01)00327-7
 30. R.J. Chang, H. Cook-Andersen, Disordered follicle development, *Mol Cell Endocrinol*, 2013; 1-2 (373): 51–60. doi:10.1016/j.mce.2012.07.011
 31. D. Dewailly, C.Y. Andersen, A. Balen, vd., The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women, *Hum Reprod Update*, 2014; 3 (20): 370–85. doi:10.1093/humupd/dmt062
 32. S. Kumariya, V. Ubba, R.K. Jha, vd., Autophagy in ovary and polycystic ovary syndrome: role, dispute and future perspective, *Autophagy*, 2021; 10 (17): 2706–2733. doi:10.1080/15548627.2021.1938914
 33. J. Zhang, G. Zhu, X. Wang, vd., Apoptosis and expression of protein TRAIL in granulosa cells of rats with polycystic ovarian syndrome, *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2007; 3 (27): 311–4. doi:10.1007/s11596-007-0324-6
 34. M. Das, O. Djahanbakhch, B. Hachianefioglu, vd., Granulosa cell survival and proliferation are altered in polycystic ovary syndrome, *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; 3 (93): 881–7. doi:10.1210/jc.2007-1650
 35. J. Wang, R. Gui, Y. Li, vd., SFRP4 contributes to insulin resistance-induced polycystic ovary syndrome by triggering ovarian granulosa cell hyperandrogenism and apoptosis through the

- nuclear beta-catenin/IL-6 signaling axis, *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024; 7 (1871): 119822. doi:10.1016/j.bbamcr.2024.119822
36. B. Zhao, H. Wu, Q. Yao, vd., A ketogenic diet alleviates the apoptosis of granulosa cells by inhibiting the activation of cGAS-STING signaling pathway in PCOS mice, *Cell Commun Signal*, 2024; 1 (22): 568. doi:10.1186/s12964-024-01939-6
37. R. Salehi, H.L. Mazier, A.L. Nivet, vd., Ovarian mitochondrial dynamics and cell fate regulation in an androgen-induced rat model of polycystic ovarian syndrome, *Sci Rep*, 2020; 1 (10): 1021. doi:10.1038/s41598-020-57672-w
38. J. Avila, R. Gonzalez-Fernandez, D. Rotoli, vd., Oxidative Stress in Granulosa-Lutein Cells From In Vitro Fertilization Patients, *Reprod Sci*, 2016; 12 (23): 1656–1661. doi:10.1177/1933719116674077
39. Y. Li, H. Song, J. Xu, vd., TIGAR relieves PCOS by inhibiting granulosa cell apoptosis and oxidative stress through activating Nrf2, *Mol Cell Endocrinol*, 2024; (594): 112381. doi:10.1016/j.mce.2024.112381
40. Q. Weng, Z. Liu, B. Li, vd., Oxidative Stress Induces Mouse Follicular Granulosa Cells Apoptosis via JNK/FoxO1 Pathway, *PLoS One*, 2016; 12 (11): e0167869. doi:10.1371/journal.pone.0167869
41. Y. Gong, S. Luo, P. Fan, vd., Growth hormone activates PI3K/Akt signaling and inhibits ROS accumulation and apoptosis in granulosa cells of patients with polycystic ovary syndrome, *Reprod Biol Endocrinol*, 2020; 1 (18): 121. doi:10.1186/s12958-020-00677-x
42. Y. Li, Q. Zheng, D. Sun, vd., Dehydroepiandrosterone stimulates inflammation and impairs ovarian functions of polycystic ovary syndrome, *J Cell Physiol*, 2019; 5 (234): 7435–7447. doi:10.1002/jcp.27501
43. Y. Xiang, H. Wang, H. Ding, vd., Hyperandrogenism drives ovarian inflammation and pyroptosis: A possible pathogenesis of PCOS follicular dysplasia, *Int Immunopharmacol*, 2023; Pt A (125): 111141. doi:10.1016/j.intimp.2023.111141
44. H. Xue, Z. Hu, S. Liu, vd., The mechanism of NF-kappaB-TERT feedback regulation of granulosa cell apoptosis in PCOS rats, *PLoS One*, 2024; 10 (19): e0312115. doi:10.1371/journal.pone.0312115