



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA EGZERSİZİN İNSÜLİN DİRENCİ, İSKELET
KASININ FONKSİYONEL, BİYOKİMYASAL VE HİSTOLOJİK
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Seda KOÇAK

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Metin BAŞTUĞ

ANKARA

2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLUŞTURULMUŞ
SIÇANLARDA EGZERSİZİN İNSÜLİN DİRENCİ, İSKELET
KASININ FONKSİYONEL, BİYOKİMYASAL VE HİSTOLOJİK
PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Seda KOÇAK

**FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof.Dr. Metin BAŞTUĞ

**Bu araştırma Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'nün
21L0230006 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ANKARA

2022

Etik Beyan

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Doktora tezi olarak hazırlayıp sunduğum “POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARDA EGZERSİZİN İNSÜLİN DİRENCİ, İSKELET KASININ FONKSİYONEL, BİYOKİMYASAL VE HİSTOLOJİK PARAMETRELERİ ÜZERİNE ETKİSİ” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Seda KOÇAK

Tarih: 20.04.2022

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Fizyoloji Anabilim Dalında Seda Koçak tarafından hazırlanan “Polikistik Over Sendromu Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin İnsülin Direnci, İskelet Kasının Fonksiyonel, Biyokimyasal ve Histolojik Parametreleri Üzerine Etkisi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından DOKTORA TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY

ÇOKLUĞU ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 11 Mayıs 2022

Prof.Dr. Metin BAŞTUĞ
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı

Dr.Öğr.Üyesi Emel Güneş
Ankara Üniversitesi
Üye

Dr. Öğr.Üyesi Dilek Kuzay
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Üye

Dr.Öğr.Üyesi Sevil Kestane
Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi
Üye

Dr.Öğr. Üyesi Fırat Akat
Ankara Üniversitesi
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Unvanı Adı ve Soyadı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	x
Çizelgeler	xi
1.GİRİŞ	1
1.1. Çalışmanın Amacı	2
1.2. Çalışmanın Hedefleri	3
1.3. Çalışmanın Hipotezleri	3
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1. Polikistik Over Sendromu	5
2.2. Evrimsel Süreçte Polikistik Over Sendromu	6
2.2.1. Gıda Yoksunluğu Hipotezi	8
2.2.2. Yeniden Beslenme Hipotezi	9
2.2.3. Ara Kuşak Yoksunluk Hipotezi	9
2.3. Polikistik Over Sendromu Belirtileri	10
2.4. Polikistik Over Sendromu Prevalansı	13
2.5. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi	14
2.5.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı (HPA Aksı) Bozukluğu	15
2.5.2. İnsülin Direnci	18
2.5.3. Oksidatif Stres	23
2.5.4. Kardiyometabolik Sistem	25
2.5.5. İnflamasyon	28
2.6. Egzersiz ve İnsülin Direnci	32
2.7. Miyokinler	34
2.7.1. İnterlökin- 6 (IL-6)	36
2.7.2. Meteorin Benzeri Peptid (METRNL)	39
2.7.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF21)	40
2.7.4. Anjiopietin Benzeri Peptid 4 (ANGPTL4)	43

3.GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1.Deney Hayvanları	46
3.2. PKOS Modeli Oluşturma	47
3.3. Antrenman Programı	48
3.4. Kas Fonksiyonları in vivo Testleri	50
3.4.1. Ön Ayak Fleksiyon Testi (Forelimb Flexion Test)	50
3.4.2. Arka Ayak Fleksiyon Testi (Hindlimb Flexion Test)	50
3.4.3. Görsel Olarak Tetiklenmiş Yerleştirme Testi (Visually Triggered Placing Test)	51
3.4.4. Temasla Tetiklenmiş Yerleştirme Testi (Contact Triggered Placing Test)	51
3.4.5. Arka Pençe Kavrama Testi (Hindpaw Grasping Reflex Test)	51
3.4.6. Kondziela Ters Ekran Testi (Kondziela Invert Screen Test)	51
3.4.7. Ağırlık Testi	52
3.4.8. Yürüme Yolu Testi (Walking track analysis) ile Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi Hesaplanması	52
3.5. Deney Hayvanlarının Hemodinamik Parametrelerinin Ölçülmesi	53
3.6. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması	54
3.7. Kas Fonksiyonları in vitro Testleri	54
3.8. Soleus Kası Fizyolojik Kesit Alanı Hesaplanması	57
3.9. Biyokimyasal Analizler	57
3.10. Histolojik İncelemeler	59
3.11. İstatiksel Değerlendirme	59
 4.BULGULAR	 61
4.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri	61
4.2. Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Deney Sonunda Karşılaştırılması	62
4.3. Oksidan Stres ve Antioksidan Parametreler	64
4.4. Biyokimyasal ve Hormon Analizleri	65
4.5. Soleus Kasının Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi	67
4.6. Soleus Kası Kontraktilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi	69
4.6.1. Soleus Kası En Yüksek Gerime Ulaşma Zamanı ve Yarı Gevşeme Zamanı	69
4.6.2. Soleus Kası Spesifik Güç	70
4.6.3. Soleus Kası Yorgunluk Değerleri	71
4.7. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi	72
4.8. Kondziela Ters Ekran Testi (Kondziela Invert Screen Test)	72
4.9. Ağırlık Testi	73
4.10. PıkVO ₂ Değerleri	74
4.11. Soleus Kası Miyokin Analizleri	75

4.12. Ovaryum Dokusu Histolojik Değerlendirilmesi	76
5. TARTIŞMA	78
5.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri Değerlendirilmesi	78
5.2. Kardiyovasküler Parametrelerin Değerlendirilmesi	79
5.3. Oksidan Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi	80
5.4. Biyokimyasal ve Hormon Analizleri Değerlendirilmesi	82
5.5. Soleus Kasının Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi	84
5.6. PikVO_2 Değerleri Değerlendirilmesi	85
5.7. Soleus Kası Miyokin Analizleri Değerlendirilmesi	85
5.7.1. FGF21	85
5.7.2. ANGPTL4	86
5.7.3. METRNL	87
5.7.4. IL-6	87
5.8. Ovaryum Dokusu Histolojik Değerlendirilmesi	88
5.9. Soleus Kası Kontraktilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi	89
5.10. Kondziela Ters Ekran Testinin Değerlendirilmesi	90
5.11. Ağırlık Testinin Değerlendirilmesi	91
5.12. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksinin Değerlendirilmesi	92
5.13. Çalışmanın Kısıtlılıkları	92
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	94
ÖZET	95
SUMMARY	97
KAYNAKLAR	99
EKLER	131
EK 1: ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ	131
ÖZGEÇMİŞ	132

ÖNSÖZ

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen endokrin ve metabolik bir hastalıktır. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci yaygındır. PKOS'lu kadınlarda insülin direncine ek olarak, iskelet kası glukoz alımı mekanizmalarının bozulması da önemlidir, insülin aracılı glukoz transportunda yer alan yollarda patofizyolojik değişiklikler bulunmuştur. PKOS tedavisi için kontraseptifler ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlar yanında diyet ve egzersiz gibi yaşam stilini değiştirmeye yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır.

Doktora eğitimim sürecinde fikri öneri ve yönlendirmelerini benden esirgemeyen, desteğini hem akademik anlamda hem sosyal anlamda hissettiğim, bilgi birikimiyle çalışmama farklı açılardan bakmamı sağlayan değerli danışman hocam Prof.Dr. Metin Baştuğ'a,

Çalışmanın uygulama sürecinde yardımlarını esirgemeyen ve yol gösteren değerli hocam Doç.Dr. Deniz Billur ve Araş.Gör.İrem İnanç'a,

Tez izleme komitemde yer alan hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Emel Güneş ve Dr.Öğr.Üyesi Dilek Kuzay Aksoy'a ve tez jürimde yer alan hocalarım Dr.Öğr. Üyesi Fırat Akat ve Dr.Öğr. Üyesi Sevil Kestane'ye,

Doktora eğitimim sürecinde bana bilgileriyle ışık tutan Ankara Üniversitesi Fizyoloji Anabilim dalı öğretim üyelerine,

Tez sürecimin uygulama kısımlarında bana fikren öncülük eden, akademik bilgilerine bilgi katan ve desteklerini dostluk anlamında da hep hissettiğim Araş.Gör.Hasan Çalışkan, Araş.Gör.Pınar Tayfur, Seçil Çaşkurlu ve Aysun Kazak'a,

Tez sürecimin uygulama kısımlarında bana destek olan Fizyoloji anabilim dalı asistanlarına ve emeği geçen herkese,

Son olarak da varlıklarını hep yanımda hissettiğim, mensubu olmaktan mutluluk ve gurur duyduğum Koçak ailesine ve en küçük üyesi Mete'ye;

En içten dileklerimle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik Hormon
AMH	Anti Mülleryen Hormon
ANGPTL4	Anjiopoietin Benzeri Peptid 4
Atg7	Otofaji ile ilgili protein 7
CRP	C Reaktif Protein
CYP17A1	Sitokrom P450 17A1
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DTNB	Sodyum Bordohidridin Ditionit 2
	Nitrobenzoik
ET-1	Endotelin-1
FAP	Fibroblast aktivasyon protein alfa
FGF21	Fibroblast Büyüme Faktörü 21
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GLUT4	Glukoz Taşıyıcı Tip 4
GlycA	Glikoprotein A
GlycB	Glikoprotein B
GnRH	Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
HIIT	Yüksek Aralıklı Yoğunluklu Egzersiz
HOMA-IR	İnsülin homeostaz modeli
	değerlendirmesi
HPA	Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal aksı
IFN- γ	İnterferon Gama
IGFBP-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
	Bağlayıcı Protein-1
IL-1ra	IL-1 reseptör antagonisti
IL-6	İnterlökin 6
IRS	İnsülin Reseptör Substrat
LC3	Mikrotübül Hafif Zincir Protein 3
LH	Lüteinize Edici Hormon
LPS	Lipopolisakkarit
MAPK	Mitojenle Aktive olan Protein Kinaz
MDA	Malondialdehit
METRNL	Meteorin Benzeri Peptid
MÖ	Milattan Önce
MS	Milattan Sonra
NF- κ B	Nükleer Faktör Kappa Beta
OSI	Oksidatif Stres İndeks
PI3K	Fosfatidilinositol 3-kinaz
PI3Kp85 α	Fosfatidilinositol-3 kinaz 85 alfa
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PPAR γ	Peroksizom Proliferatör Aktive
	Reseptör Gamma

RAR β	Retinoik Asit Reseptör Beta
ROR α	Orphan Reseptör alfa
ROS	Reaktif Oksijen Ürünleri
StAR	Steroidojenik Akut Regulator Protein
T2DM	Tip 2 Diyabetes Mellitus
TAS	Total Antioksidan Kapasite
TBC1D1	TBC1 domain ailesi elemanı 1
TLR	Toll Like Reseptör
TNF- α	Tümör Nekrozis Faktör- α
TOS	Total Oksidan Kapasite
UCP1	Uncoupling protein 1
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VLDL	Hepatik Düşük Yoğunluklu Lipoprotein



ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	İki Hücre İki Kompartman Teorisi	17
Şekil 2.2.	PKOS'ta insüline bağlı androjen üretimi ve folliküler atreziye neden olan faktörler	21
Şekil 3.1.	Deney hayvanlarından alınan HE ile boyanmış vajinal sürüntü görüntüleri.	48
Şekil 3.2.	Hızı, eğimi kontrol edilebilen ve ceza uygulamasına olanak veren küçük deney hayvanları koşu bandı.	49
Şekil 3.3.	Yürüme Yolu Testi (Walking track analysis) ile Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) Formülü	53
Şekil 3.4.	Deney hayvanlarının kuyruktan tail-cuff pletismografisi (MAY NIBP250 Ankara Türkiye) kullanılarak hemodinamik parametrelerinin ölçülmesi.	54
Şekil 4.1.	Deney hayvanlarının ağırlık değerleri dağılımı	62
Şekil 4.2.	Gruplar arası sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı değerlerinin dağılımı	63
Şekil 4.3.	Gruplar arası kalp frekansı dağılımı	63
Şekil 4.4.	Gruplar arası oksidan ve antioksidan parametre dağılımları	65
Şekil 4.5.	Gruplar arası insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri dağılımı	66
Şekil 4.6.	Gruplar arası FSH ve LH değerleri dağılımı	66
Şekil 4.7.	Gruplar arası soleus kası morfolojik ve histolojik değerlendirme dağılımları	67
Şekil 4.8.	HE boyalı kesitlerde soleus kasına ait ışık mikrograflar	68
Şekil 4.9.	Soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı (TPT) ve yarı gevşeme süresi (HRT) dağılımları	69
Şekil 4.10.	Gruplar arası soleus kası spesifik güç değerleri dağılımı	70
Şekil 4.11.	Gruplar arası soleus kası yorgunluk değerleri dağılımı	71
Şekil 4.12.	Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) değerleri	72
Şekil 4.13.	Gruplar arası Kondziela Ters Ekran testi değerleri dağılımları	73
Şekil 4.14.	Gruplar arası Ağırlık testi değerleri dağılımları	74
Şekil 4.15.	Egzersiz grupları PikVO ₂ değerleri	75
Şekil 4.16.	Gruplar arası soleus kası miyokin değerleri dağılımı	76
Şekil 4.17.	H-E boyalı kesitlerde ovaryum dokusuna ait ışık mikrograflar	77

ÇİZELGELER

Çizelge 2.1.	Polikistik Over Sendromu Tanısı için Hazırlanmış Uluslararası Yönergeler	10
Çizelge 2.2	Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Tanımlama Kriterleri	13
Çizelge 4.1.	Deney Hayvanlarının Başlangıç, DHEA Uygulaması sonrası 15 gün aralıklarla (g) ağırlıkları.	61
Çizelge 4.2.	Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması	62
Çizelge 4.3.	Grupların Oksidan ve Antioksidan Parametreleri	64
Çizelge 4.4.	Grupların Biyokimyasal ve Hormon Analiz sonuçları	65
Çizelge 4.5.	Grupların Soleus Kası Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi	67
Çizelge 4.6.	Soleus Kası En Yüksek Gerime Ulaşma Zamanı ve Yarı Gevşeme Zamanı	69
Çizelge 4.7.	Farklı frekanslarda soleus kası güç değerleri	70
Çizelge 4.8.	Gruplar arası soleus yorgunluk değerleri dağılımı	71
Çizelge 4.9.	Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) ortalamaları	72
Çizelge 4.10.	Kondziela Ters Ekran Testi Değerleri	73
Çizelge 4.11.	Deney hayvanlarının Ağırlık testi değerleri	73
Çizelge 4.12.	Egzersiz Grupları PkVO ₂ Değerleri	74
Çizelge 4.13.	Soleus Kası Miyokin Düzeyleri	75

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) kullanılan tanı kriterleri ve değerlendirilen popülasyona bağlı olarak üreme çağındaki kadınların %18'ine varan oranlarda etkilendiği en yaygın endokrin ve metabolik hastalıklardan birisidir (March ve ark., 2010). Yaşam boyunca kısa ve uzun vadeli, sistemik, metabolik, duygusal ve psikolojik önemli etkileri vardır (Teede ve ark.,2018).

PKOS'un en önemli metabolik etkilerinden birisi insülin direncidir. İnsülinin anahtar rolü iskelet kası ve adipositler dahil olmak üzere, hedef dokularda glukoz alımını uyarmak, hepatik glukoz üretimini baskılamak suretiyle glukoz homeostazını düzenlemektir (Cho ve ark. 2011). İnsülin direnci iskelet kası, adipositler ve karaciğerde glukoz alımını, glikojen sentezini ve lipolizin inhibisyonunu içeren, glukoz homeostazını sağlamak için telafi edici hiperinsülinemi ile sonuçlanan metabolik bozukluktur (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). PKOS'lu kadınlarda vücut kitle indeksinden bağımsız olarak, insüline karşı periferik duyarlılıkta yaklaşık %27'lik azalma bildirilmiştir. Ek olarak, meta-analiz verileri vücut kütleindeki artışın insülin duyarlılığında yaklaşık %8'lik daha azalmayla ilişkili olduğunu göstermektedir (Cassar ve ark. 2016).

PKOS'u incelemek için sıçanlar, fareler, maymunlar ve koyunlar kullanılmaktadır. Bu deney hayvanlarında PKOS'u indüklemek için kullanılan yöntemler arasında androjenlerin, östrojenlerin, antiprogesteronun, letrozolün subkutan enjeksiyonu veya implantasyonu ile aşırı androjenlere doğum öncesi maruz kalma ve sabit ışığa maruz kalma vardır. En çok kullanılan modeller sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir (Shi ve Vine, 2012). Çalışmamızda bu amaçla dehidroepiandrosteron (DHEA) hormonu kullanılmıştır.

PKOS için mevcut tedaviler semptomları düzenlemeye yöneliktir. Tedavi hedefleri artmış androjen sekresyonunu inhibe etmek, menstrüel disfonksiyonu

iyileştirmek, endometriyumu korumak, fertilitiyi teşvik etmek ve insülin direncini hafifletmektir (Eshre/Asmr group, 2003). Bunun için kontraseptifler ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlar kullanılsa da diyet ve egzersiz gibi yaşam stilini değiştirmeye yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar da ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu kadınlarda egzersizin kardiyometabolik ve kardiyorespiratuar durumu, vücut kompozisyonunu ve üreme özelliklerini iyileştirdiği bildirilmiştir (Legro ve ark., 1999; Hutchison ve ark., 2012). PKOS'lu kadınlarda egzersizin insülin duyarlılığını artırdığı da bilinmektedir (Aghaie ve ark., 2016; Benham ve ark., 2018). Bilinmeyen nokta ise PKOS'ta insülin direncinin etkilediği en büyük doku olan kas dokusunda egzersizle birlikte ortaya çıkan fonksiyonel, biyokimyasal ve histolojik sonuçların insülin direncine, insülin direncinin de bu yanıtlara etkisidir.

Düzenli egzersiz sadece egzersiz kapasitesini artırmaz, tüm vücudu etkileyerek, metabolizmada önemli rol oynayan faktörlerin doku ve organlarda salgılanmasını artırarak hastalıkların seyrini etkiler. PKOS, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) gibi metabolik hastalıkların egzersiz ve beslenme düzeni değişiklikleri gibi farmakolojik olmayan tedavi yöntemleriyle yakından ilişkili olduğuna dair çalışmalarda son yıllarda artış gözlenmektedir (Adams, 2013; Bae, 2018; Benham ve ark., 2018). PKOS'ta egzersiz insülin direncine, oksidatif strese, hormonal dengeye ve iskelet kasında değişikliklere sebep olur (Breyley-Smith ve ark., 2022; Cao ve ark., 2017; Dantas ve ark., 2017; Dos Santos ve ark., 2020). Ancak PKOS'ta yüksek yoğunluklu aralıklı egzersiz (HIIT) tipi egzersizin iskelet kasına, insülin direncine, oksidatif strese ve hormonal dengeye etkisini bir arada inceleyen çalışmaya rastlanmamıştır.

1.1. Çalışmanın Amacı

DHEA ile PKOS oluşturulmuş sıçanlarda, HIIT tipi egzersizin insülin direnci, oksidatif stres, iskelet kası fonksiyonları ve miyokin düzeyleri üzerindeki etkisini incelemektir.

1.2. Çalışmanın Hedefleri

Çalışmamızda HIIT tipi protokolü uygulamasının PKOS'lu hayvanlarda:

- 1) İnsülin direnci parametrelerinde iyileşme,
- 2) Luteinizan hormon (LH) düzeyinde ve LH/FSH oranında azalma,
- 3) Vücut kitle indeksinde azalma,
- 4) Ovaryum histolojisi ve östrus siklusunda düzelme,
- 5) İskelet kası miyokin değerlerinde farklılaşma,
- 6) İskelet kası histolojik yapısı, in vivo ve in vitro fonksiyonlarında değişme,
- 7) Oksidatif stres ve antioksidan savunma parametrelerinde düzelme olup olmadığı incelenecektir.

1.3. Çalışmanın Hipotezleri

-PKOS oluşmuş hayvanlarda glukoz intoleransı gelişecektir ve egzersiz uygulaması ile insülin duyarlılığını artacaktır.

-PKOS oluşmuş hayvanlarda serum LH ve Follikül Stimulan Hormon (FSH) değerleri artacaktır ve egzersiz uygulamasıyla hormon dengesi sağlanacaktır.

-PKOS oluşmuş hayvanlarda ovaryumda PKOS belirtileri gözlemlenecektir ve egzersiz uygulaması ile birlikte belirtiler hafifleyecektir.

-PKOS oluşmuş hayvanlarda oksidatif stres bulguları görülecektir ve egzersiz uygulamasıyla birlikte oksidatif stres azalacaktır.

-Gruplar arasında egzersiz ve PKOS'a bağlı olarak soleus kası miyokin değerleri farklılaşacaktır.

-Gruplar arasında soleus kası morfolojik ve histolojik bulguları farklılaşacaktır.

-Gruplar arası soleus kası kontraktilite parametreleri değerlendirilmesi farklılık gösterecektir.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

Mısır papirüslerinde polikistik over sendromu (PKOS) hakkında bazı bilgiler bulunmaktadır. Daha sonraki yıllara ait tıbbi kayıtların incelenmesi sonucunda PKOS hakkında ipuçları ortaya çıkmıştır. Hipokrat (MÖ 460-MÖ 377) “Menstrüasyonu üç günden daha az olan kadınlar erkeksi görünüşleri ile çocuk doğurmaktan korkmuyorlar fakat hamile kalmıyorlardı” demiştir (Hanson, 1975) Efesli Soranus (MÖ 98-138) " Hiç menstrüasyon döngüsüne sahip olmamak bedeni eril olan kişilerde doğaldır. Adet görmeyenlerin çoğunun erkek görünümüne olduğunu gözlemliyoruz.” demiştir (Temkin ve Eastman, 1991). İlerleyen zamanlarda orta çağ doktoru Moises Maimonides (MS 1135-1204), “... teni kuru ve sert olan ve tabiatı bir erkeğin tabiatına benzeyen kadınlar var. Ancak, herhangi bir kadının doğası bir erkeğin doğasına dönüşme eğilimindeyse bu ilaçlardan kaynaklanmaz, ancak uzun menstrüel döngü aktivitelerinden kaynaklanır” demiştir (Rosner ve Muntner, 1970). Ünlü rönesans cerrahı ve doğum uzmanı Ambroise Pare (MS 1510-1590) ‘‘Gözyaşları da olmayan şişman ve erkeksi kadınlar Viragines olarak tanımlanırlar. Dolayısıyla sesleri erkek gibi yüksek, vücutları iridir ve sakallı olurlar’’ şeklinde yorum yapmıştır (Paré , 1972)

Stein ve Leventhal PKOS’u tanımlayan ilk bilim insanları olarak kabul edilmekle birlikte İtalyan tıp bilimcisi hekim ve doğa bilimci Vallisneri 1721’de evli, kısır bir kadını beyaz yüzeyli parlak yumurtalıklara sahip olmakla tanımlamıştır (Insler ve Lunenfeld, 1990). 1882’de Lawson Tait ovaryumlarda semptomatik, kistik dejenerasyonun tedavisi için iki taraflı ooferektomi ihtiyacını ortaya koymuştur (Tait, 1882). John A. McGlinn 1915’te ovaryum rezeksiyonu yerine yüzeyde yer alan kistlerin delinmesini önerdi (McGlinn, 1916). 1935’te Stein ve Leventhal ortak özelliklere sahip yedi kadından oluşan bir grup tanımladı: Menstrüasyon bozuklukları, hirsutizm ve genişlemiş ovaryumlarda birçok küçük follikülün varlığı. Stein and Leventhal ayrıca kadınlarda menstrüasyon eksikliğini ovaryum hacminin artması olarak ilk tanımlayan ve yumurtalık kama (wedge) rezeksiyonunu öneren bilim

insanlarıdır. Önerilen cerrahi müdahaleden sonra yedi hastanın hepsinde düzenli menstrüasyon döngüsü görüldü ve ikisi hamile kaldı. Bu tür hastalarda ilerleyen zamanlarda bilateral over rezeksiyonu sonrası, kadınların neredeyse %90'ında menstrüasyon görülmeye başlandı ve %65'i hamile kaldı (Stein ve ark., 1949) 1958 yılında iki taraflı kistik yumurtalıkları olan kadınların idrarında LH'nın ve 17-ketosteroidlerin artan seviyesi tanımlandı (McArthur ve ark., 1958; Axelrod ve Goldzieher ark, 1962). 1961'de PKOS'lularda plazma testosteron seviyesinin artmış olduğu gösterildi (Stein ve Cohen , 1939; Dignam ve ark., 1964) 1990'a kadar literatürde PKOS'a birçok farklı isim atfedildi: Polikistik over bozukluğu, fonksiyonel ovaryum androjenizmi, hiperandrojenik kronik anovulasyon, ovaryum dismetabolik sendromu gibi (Szydlarska ve ark., 2017). 1991'de ABD Ulusal Sağlık Enstitüsünün (NIH) düzenlediği konferansta birincil diagnostik kriterler sunuldu ve daha sonraki zamanlarda bu kriterler genişletildi. Bu kriterlere göre PKOS açıklanamayan hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlandı ve şu kriterlerin varlığında tanısının konulması öngörüldü: Androjen artışı semptomları, benzer klinik semptomları dışlanmış nadir ovulasyon (Zawadzski, 1992). Daha sonraki birçok araştırmanın ışığında başka bir tanımlamanın gerekli olduğu görüldü ve 2004'te Hollanda Rotterdam'da düzenlenen konferansta yeni tanımlama açıklığa kavuşturuldu. Rotterdam kriterleri olarak anılan kriterlerde PKOS diagnozuna ovaryum boyutları ve ultrason görüntüleri gibi kriterler eklendi (ESHRE Group, 2004). Rotterdam kriterleri genişletildi, klinik hiperandrojenizme sahip hastalar da dahil edildi. Oysaki NIH'ın kriteri sadece biyokimyasal hiperandrojenizm içeren hastalardı. 2006'da Androjen Fazlalığı Derneği (Androgen Excess Society (AES)) hiperandrojenizmi olmazsa olmaz kriter olarak tanımlandı (Azziz ve ark., 2009)

2.2. Evrimsel Süreçte Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu anovulatuvar kısırlık ile benzerlik gösterirken semptomları androjen artışı ile ilgilidir. PKOS'ta lipid ve glukoz metabolizması bozuklukları görülmektedir. PKOS'un ailesel genetik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir ve katkıda bulunan gen henüz bulunamamıştır (Shaw ve Elton,

2008). Evrimsel teori PKOS prevalansını şekillendirir ve PKOS'un kökenini anlamamızı sağlar. Yüksek prevalans ve kalıtsallık PKOS'u elimine eden güçlü bir seleksiyon olmadığını gösterir. Doğurganlığı azaltan bir sendrom olarak neden PKOS popülasyon dışına atılamamıştır (Charifson ve Trumble, 2019)? Bu durum genler üzerinde pozitif ya da nötr seçilim olabileceği ile açıklanabilir (Hartl ve Clarke, 1989). Eğer pozitif seçilim var ise ilgili allellerin bazı çevrelere ve hayat safhalarına uyum sağlamak için pleiotropik etkileri bulunurdu. Alternatif olarak nötr seçilimde insanın evrimsel geçmişinde farklı ortamlarda PKOS ve azaltılmış doğurganlık arasındaki ilişki var olmazdı (Charifson ve Trumble, 2019).

PKOS'un genetik temelli olduğu düşünülmektedir. PKOS'un ırklar arası fenotipik ifadesinin frekansı değişmektedir ve sendrom aileseldir (Prapas ve ark., 2009). PKOS tek yumurta ikizlerinde çift yumurta ikizlerine göre daha yaygındır (Vink ve ark., 2006). PKOS'ta insülin duyarlılığı ve hiperandrojenizmi ile ilişkili birçok genetik polimorfizm bulunmaktadır. PKOS'taki genetik varyantlar hastalık riskinin metabolik belirteçlerinden hipotalamus-hipofiz-gonad eksenine kadar çeşitli aralıklarda rol alır (Day ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda PKOS ve androjen senteziyle ilişkili olan DENNIDA ve CYP71A genleri arasında ilişki bulunmuştur (Rosenfield ve Ehrmann, 2016). Ayrıca PKOS'lu kadınların %50'sinde ovaryumlardaki insülin reseptörlerinde bozukluk bulunmaktadır (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif, 2012). FTO, ADIPOQ, INSR, IRS1, IRS2, PPARG, CAPN10 gibi aleller kişileri insülin direncine ve adipoz doku birikimine eğilimli hale getirir (Nandi ve Poretsky, 2013). PKOS ile bu genlerin ilgisi bulunmaktadır (Thangavelu ve ark., 2017). İnsülin direnci veya hiperandrojenizm için sayısız genetik yatkınlıklar nedeniyle PKOS'un muhtemelen pleiotropik etkileri olan bağımsız genetik değişimlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (Charifson ve Trumble, 2019).

Besin ulaşılabilirliği normal veya fazla olduğunda PKOS'lu kadınlar obez ve anovulatuvar olmaya yatkındır. Besin azaldığı zaman kilo kaybıyla birlikte fertilitede artış olmuştur (Gleicher ve Barad, 2006). Modern batı toplumlarında besine ulaşılabilirlik ve fiziksel aktivite azlığı bulunmaktadır. Fakat sürüklenen genler her çevresel koşulda faydalı olmayabilir (Holte, 1998) Sürüklenen genler kıtlığa dirençli

glukoz metabolizmasını kodlayabilir. Avcı toplayıcı toplumlarda besine ulaşma olanakları mevsimsel olarak değişiklik göstermekteydi. Bu yüzden evrimsel avantaj anabolik metabolizma ve yağ depolaması üzerine olmaktadır (Shaw ve Elton, 2008). Wood'un yaptığı çalışmada belirttiği üzere kolesistokinin, leptin ve ghrelini etkileyen genler tarafından kodlanan genetik yatkınlık az besinin olduğu durumlarda evrimsel avantaj sağlar (Wood, 2006).

PKOS'un evrimsel sürecinde öne sürülen üç hipotez bulunmaktadır (Shaw ve Elton, 2008)

- Gıda yoksunluğu hipotezi
- Yeniden beslenme hipotezi
- Nesiller arası yoksunluk hipotezi

2.2.1. Gıda Yoksunluğu Hipotezi

Obez ve amenoreik PKOS'lu kadınlar kilo kaybettiklerinde menstrüasyon ve ovulasyon döngülerinde iyileşme sağlanabilir. Yapılan bir çalışmada, obez ve %80'i PKOS olan kadınların ortalama 10 kilo kaybetmesi altı ay içinde hamile kalmalarına neden olmuştur (Clark ve ark., 1998). İlk bakışta besin kıtlığı dezavantaj gibi görülebilir. Fakat mevsimsel kıtlık ve hızlı kilo kaybı obez PKOS'lu kadınlarda ovulasyon ile sonuçlanabilir (Shaw ve Elton, 2008). Yapılan bir çalışmada, Avustralya'da yağışlı mevsimde besinsel kıtlık sonucu o dönemde hamile kadınların düşük doğum ağırlığına sahip çocukları dünyaya getirmesi düşük neonatal mortalite ile sonuçlanmıştır (Ulijaszek, 2001). Dolayısıyla mevsimsel besin kıtlığı PKOS'lu kadınlarda üreme avantajı sağlayabilir (Shaw ve Elton, 2008). Ayrıca obezogenik çevre koşulları çok eski zamanlarda yoktu. Bugün bu çevre koşullarının varlığı PKOS ile ilgili metabolik yolları kötüleştirmiş, yüksek prevalansla birlikte semptomların şiddetlenmesine neden olmuştur (Charifson ve Trumble , 2019).

2.2.2. Yeniden Beslenme Hipotezi

Gelişmekte olan ekonomilerde yaşayan insanlarda gelişmiş ekonomilerde yaşayanlara göre obeziteye daha az rastlanır. Dolayısıyla obez PKOS'lu kadınların prevalansı düşüktür (Shaw ve Elton, 2008). Anoreksik kadınların yeniden beslenmeye geçmesi leptin hormonuyla ilişkilidir (Holtkamp ve ark., 2003). PKOS'lu kadınlarda dolaşımdaki leptin vücut kitle indeksi ile ilgilidir ve gonadotropinler veya insülininden etkilenmez (Chapman ve ark., 1997). Dolayısıyla leptin besin varlığından etkilenir. PKOS'lu kadınlar PKOS'u olmayan kadınlar gibi yeniden beslenme koşullarında metabolik tetikleyicilerin etkisi altındadır. Fakat PKOS daha androjenik bir metabolizma ile oluşur. PKOS'lu kadınlarda anabolik mekanizmaların daha fazla yer alması yeniden beslenme ile birlikte obezite eşiğine daha çabuk ulaşmaya ve leptinin etkinliğinin artmasına neden olur (Shaw ve Elton, 2008).

2.2.3. Ara Kuşak Yoksunluk Hipotezi

Gıda yoksunluğu ve yeniden beslenme hipotezi kişinin hayat döngüsünde PKOS açısından avantaj sağlamaktadır. Ara kuşak yoksunluk hipotezine göre annelerin ve hatta büyükannelerin beslenmesi gelecek kuşakların yetişkinlik dönemlerine ciddi düzeyde etkide bulunur. Bir popülasyon şiddetli bir besin kıtlığı geçiriyorsa, androjenik ve anabolik metabolizma yolları besinin protein sentezi ve yağ olarak depolanmasına yönelik fayda sağlar. Besin kıtlığı olan çevre koşullarında yüksek androjene sahip erkekler hamile kalamayacakları için desteğe kadınlar kadar ihtiyaç duymaz. PKOS'lu kadınlar yüksek androjen seviyesine sahip olduklarından optimum koşullarda besin varlığına sahip olamayan çevre koşullarına daha kolay adaptasyon sağlayabilirler (Shaw ve Elton, 2008). PKOS'lu olmanın avantajı protein ve karbonhidratın kullanımından fayda sağlamak iken yağ depolama yeteneğine sahip olan yavruların doğması dolaylı bir etki olarak ortaya çıkar (Jaquet ve ark., 2001). Doğan yavrular PKOS benzeri özelliklere sahip olurlar, çünkü gebelik döneminde androjene maruz kalmışlardır. Bu nedenle yavrular yetişkinliklerinde besin varlığı ve yokluğu ile ilgili dalgalanmaları yaşarlarsa erken ovulasyon geçirirler. Uygun çevresel

koşullarda bu durum gelecek kuşaklarda daha fazla etkiye neden olabilir (Shaw ve Elton, 2008)

2.3. Polikistik Over Sendromu Belirtileri

PKOS'un klinik teşhisinde uluslararası kuruluşlar tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır. 1990'da NIH tarafından yapılan uluslararası konferansta belirlenen kriterler, Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (the European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (The American Society for Reproductive Medicine, ASRM) kuruluşları tarafından belirlenen ve Rotterdam kriterleri olarak adlandırılan kriterler ile Androjen Fazlalığı ve PKOS derneği'nin (Androgen Excess Society & PCOS Society, AE-PCOS) 2006'da belirlediği kriterler olarak sıralanabilir (Zawadzski, 1992; ESHRE, 2004; Azziz ve ark., 2009). Son olarak, 2018 Uluslararası PKOS Yönergeleri (International PCOS Guidelines 2018)'nde Rotterdam kriterleri birkaç değişiklikle onaylanmıştır. Bu kriterlerde hastanın düzensiz menstrüasyon döngüleri ve hiperandrojenizmi mevcut ise ultrason gerekli tutulmamıştır, sadece tavsiye edilmiştir (Teede ve ark., 2018). Her bir kriter kümesi, PKOS'un varlığı veya yokluğunun belirlenmesi için biraz farklı klinik, biyolojik ve görüntü tabanlı bulgulara sahiptir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Polikistik Over Sendromu Tanısı için Hazırlanmış Uluslararası Yönergeler

NIH/NICH 1990	ESHRE/ASRM 2003	AES-PCOS 2006	International PCOS Guidelines 2018
Hiperandrojenizmin klinik ve / veya biyokimyasal belirtileri	Menstürel disfonksiyon	Hiperandrojenizmin klinik ve / veya biyokimyasal belirtileri	Hiperandrojenizm
	Oligo-ovulasyon ya da anovulasyon	Ovaryum disfonksiyonu	Oligo ve/veya anovulasyon
	Polikistik overler	Polikistik overler	Polikistik overler
	Kriterlerin ikisini taşımak yeterlidir	Kriterlerin hepsini taşımalıdır	Kriterin ikisini taşımak yeterlidir

Rotterdam kriterleri en geniş tanımlamadır. Bu kriterler hiperandrojenizmin klinik veya biyokimyasal bulgularının olmasının, oligo-anovülasyonun ve polikistik over morfolojisinin tüm kombinasyonlarını kapsar (Wang ve Mol, 2017). ESHRE klinisyenlere PKOS'u tanımlamak için 2003 Rotterdam kriterlerini kullanmalarını tavsiye etmiştir. Rotterdam kriterlerine göre hiperandrojenizm, yumurtlama disfonksiyonu ve polikistik yumurtalıklar olarak üç bulgudan en az ikisinin varlığı PKOS göstergesidir. Teşhis genellikle dikkatli bir şekilde fizik muayene ve temel laboratuvar sonuçları ile ultrasonografiye gerek duymadan da yapılabilir. Hiperandrojenizm klinik olarak aşırı akne, androjenik alopesi veya hirsutizm ile fiziki olarak ya da serbest testosteron veya dehidroepiandrosteron sülfatın yüksek olması durumunda biyokimyasal olarak teşhis edilebilir (Wang ve Mol, 2017). Ovulatuvar disfonksiyon, oligomenore veya amenore olarak ifade edilebilir. Oligomenore seyrek menstrüasyon için yaygın olarak kullanılan bir terimdir ve genellikle 35 günden uzun, ancak 6 aydan kısa aralıklarla menstrüasyon döngüleri olarak tanımlanır. Amenore genellikle 6 veya 12 aydan uzun süre menstrüasyon olmaması olarak tanımlanır. Polikistik bir ovaryum 12 veya daha fazla follikül (2-9 mm çapında) içeren ya da hacmi 10 ml'den fazla olan ovaryum olarak tanımlanır (Dewailly ve ark., 2014). PKOS'un değerlendirilmesi iki önemli amacı içerir: PKOS'u taklit eden diğer hastalıklardan ayırmak ve uzun vadeli metabolik komplikasyonları önlemek ve tedavi etmek (Escobar-Morreale, 2018). Gebelik, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, non-klasik konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu veya akromegali dışlanmalıdır (Legro ve ark., 2013). PKOS belirtileri yönergelerde polikistik görünüm, hiperandrojenizm ve menstrüasyon düzensizliği olarak belirtilmiş olsada, PKOS'a birçok metabolik ve metabolik olmayan hastalıklar eşlik edebilmektedir. Bunlar hipertansiyon, insülin direnci, obezite, T2DM, anksiyete, depresyon olarak sayılabilir (Goodarzi ve ark., 2011). PKOS'ta insülin direnci ve obezite yaygın olmakla birlikte, tanı kriterleri olarak kabul edilmemektedir. Aynı şekilde, gonadotropin sekresyonundaki değişiklikler de sendromun hiçbir tanımına dahil edilmemiştir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016).

Araştırmalarda PKOS'lu yetişkin veya adolesanların %80 veya daha fazlasında androjen fazlalığı olduğu gösterilmiştir (Rosenfield ve ark., 2000; Sanchez-Garrido,

Tena-Sempere ve ark., 2020). Androjen ve androjen öncüleri normalde ovaryumlar ve adrenal korteksler tarafından sırasıyla LH ve Adrenokortikotropik Hormon (ACTH)'ye yanıt olarak yaklaşık eşit miktarlarda üretilir. Testosteronun yaklaşık yarısı karaciğer, deri ve yağdan sekrete edilen öncüllerin periferdeki metabolizmasından kaynaklanır. Buralardaki dönüşümleri düzenleyen faktörler çok net olarak bilinmemektedir. İnsülinin ise adipoz dokuda testosteron oluşumunu uyardığı bilinmektedir. Androjenlerin nöroendokrin negatif geri besleme kontrolü çok sıkı değildir. Daha ziyade, ovaryumların LH'ye androjenik tepkisi folliküler olgunlaşmayı teşvik etmek ile androjen ve östrojen oluşumunu optimize etmek için normalde intraovaryan mekanizmalar tarafından düzenleniyor gibi görünmektedir. Çünkü androjenler östradiol oluşumu için gerekli substratlar olmasına rağmen, fazla miktarda olduklarında yumurtlamayı engellerler. Aşırı insülin yumurtalık androjen üretimini kontrol eden normal intraovaryan aşağı doğru düzenleme mekanizmalarını geçersiz kılan ovaryum dışı bir modülatördür. PKOS hiperinsülinizm tarafından indüklendiğinde ovaryum teka hücreleri, ovaryum hiperandrojenizmini şiddetlendiren LH'ye daha duyarlı hale gelir (Rosenfield ve Ehrmann, 2016).

PKOS doğurganlık çağında tüm kadınları etkilemektedir. Yetişkinlerde kullanılan Rotterdam kriterleri adolesanlar için uygun olmayabilir, çünkü PKOS genellikle puberte döneminde başlar. Normal pubertal gelişim ve PKOS özellikleri üst üste örtüşebilir (Milczarek ve ark., 2019) Ergenlerde anovulatuvar döngüler sıktır. Yetişkin hiperandrojenizminin yaygın belirtileri ergenlerde yetişkinlere göre farklıdır. Gelişimsel aşamada hirsutizm ve akne vulgaris yaygındır. Anovulatuvar sikluslar sırasında testosteron serum seviyeleri yüksektir. Ayrıca yetişkin standartlarına göre polikistik over morfolojisi normal ergenlerde yaygındır (Rosenfield, 2015). Pediatri, yetişkin ve üreme endokrinolojisi, adolesan tıbbi ve adolesan jinekoloji alt uzmanlık dernekleri, adolesan dönemde PKOS tanısı için uygun kriterleri belirlemek üzere yönergeler öne sürmektedirler. Çizelge 2.2'de özetlendiği gibi, yaşa ve evreye uygun standartlara dayalı kalıcı hiperandrojenik oligo-anovulatuvar menstrüel anormallik kriterleri öne sürülmektedir (Witchel ve ark., 2015).

Çizelge 2.2 Adölesanlarda Polikistik Over Sendromu Tanımlama Kriterleri

Adolesanlarda PKOS tanısı için aşağıdaki kriterlerin birleşimi:	
1.	Anormal uterus kanama görüntüsü
a.	Biyolojik ve jinekolojik yaş için anormallik
b.	1-2 yıl boyunca devam eden semptomlar
2.	Hiperandrojenizm
a.	Yetişkin normlarının üzerinde kalıcı testosteron yüksekliği
b.	Orta ya da şiddetli hirsutism
c.	Orta ya da şiddetli inflamatuvar akne vulgaris

2.4. Polikistik Over Sendromu Prevalansı

PKOS tanı kriterlerindeki değişiklikler, PKOS prevalansını değerlendirmeyi büyük ölçüde etkiler. Yaygınlık oranları üç kriterin aynı anda kullanılmasıyla %1,6 olarak hesaplanırken, Rotterdam kriterleri uygulandığında %18'lere kadar yükselmektedir (Okoroh ve ark., 2012; March ve ark., 2010; Azziz ve ark., 2004) PKOS'lu kadınların %50-75'i bu sendroma sahip olduklarını bilmemektedir. Tanı kriterleri arasındaki tutarsızlık ve netlik eksikliği tüm klinik tedavilerin karşılaştırılabilirliğini, standardizasyonunu ve PKOS ile ilgili araştırma bulgularını etkiler (Futterweit, 1999).

PKOS prevalansına baktığımızda tanı kriterleri farklılığının yanında coğrafik farklılıklar da göze çarpmaktadır. ABD'de yapılan bir araştırmada tanımlamak için bütün kriterler kullanılmış ve sonuçta PKOS'un ABD içi bölgesel dağılımı incelenmiştir. 12 milyon 18-45 yaş arası PKOS'lu kadınlar incelendiğinde en fazla prevalans güney bölgelerde görülürken, en az kuzey batıda gözlemlenmiştir. Tüm ABD'ye bakıldığında kadınların %1,6'sı PKOS ile ilgili en az bir kriter taşımaktadır (Okoroh ve ark., 2012).

Çeşitli çalışmalar dünya çapında PKOS prevalansının benzer olduğunu göstermektedir. İspanya'da yapılan çalışmada NIH kriterlerine göre PKOS prevalansı %6,5 bulunmuştur (Asunción ve ark., 2000). Avustralya'da yapılan bir çalışmada NIH, Rotterdam ve AES kriterlerine göre prevalans sırasıyla, %8,7, %11,9 ve %10,2 olarak belirlenmiştir (March ve ark., 2010).

Asya’da etnik grupların çok çeşitli olması nedeniyle, PKOS prevalansının veya semptomlarının bireylerin etnik kökenleri doğrultusunda farklılıklar gösterdiği gözlemlenmiştir. Çinli kadınlar Rotterdam kriterlerine göre Kafkas asıllılar, Amerikalılar ve Siyahi Amerikalılar ile karşılaştırıldığında %5,6 ile en düşük prevalansa sahip etnik gruptur (Ding ve ark., 2017). Güney Çin’de yapılan bir diğer çalışmada ise NIH kriterlerine göre prevalans %2,2 bulunmuştur (Chen ve ark., 2008).

Meksida yapılan bir çalışmada NIH kriterlerine göre %6, Rotterdam kriterlerine göre %6,6 prevalans bulunmuştur. ABD’de yaşayan Meksikalılarda yapılan bir çalışmada ise prevalans %13 bulunmuştur (Goodarzi ve ark., 2005).

Siyahi Amerikalılarda yapılan çalışmalarda ise NIH kriterlerine göre Kafkas asıllı kadınlar ile Siyahi kadınlar arasında benzerlik bulunmuştur. Bu oranlar %3,4 ve %4,7’dir. ABD, Birleşik Krallık, İspanya, Yunanistan, Avustralya, Asya ve Meksika arasında yapılan çalışmalarda NIH kriterlerine göre PKOS prevalansı %6-%9 arasında değişmektedir (Azziz ve ark., 2011).

PKOS ile ilgili yapılan prevalans çalışmalarında, seçilen grupların küçüklüğü, biaslı grup seçimleri ve farklı kriterlerin uygulanması çalışmalar arası karşılaştırmayı zorlaştırmaktadır (Wolf ve ark., 2018). Bu yüzden PKOS ile ilgili daha fazla prevalans çalışmalarına ihtiyaç vardır.

2.5. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi

PKOS patofizyolojisinin altında genetik ve çevresel faktörler bulunmaktadır (Mykhalchenko ve ark., 2017; McAllister ve ark., 2015). Reaktif oksijen ürünleri, embriyonik dönemde yüksek androjene maruz kalma, insülin direnci, bağışıklık sistemi bozuklukları, inflamasyon, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks (HPA aksı) bozuklukları bu nedenler arasında sayılabilir (Balen, 2004).

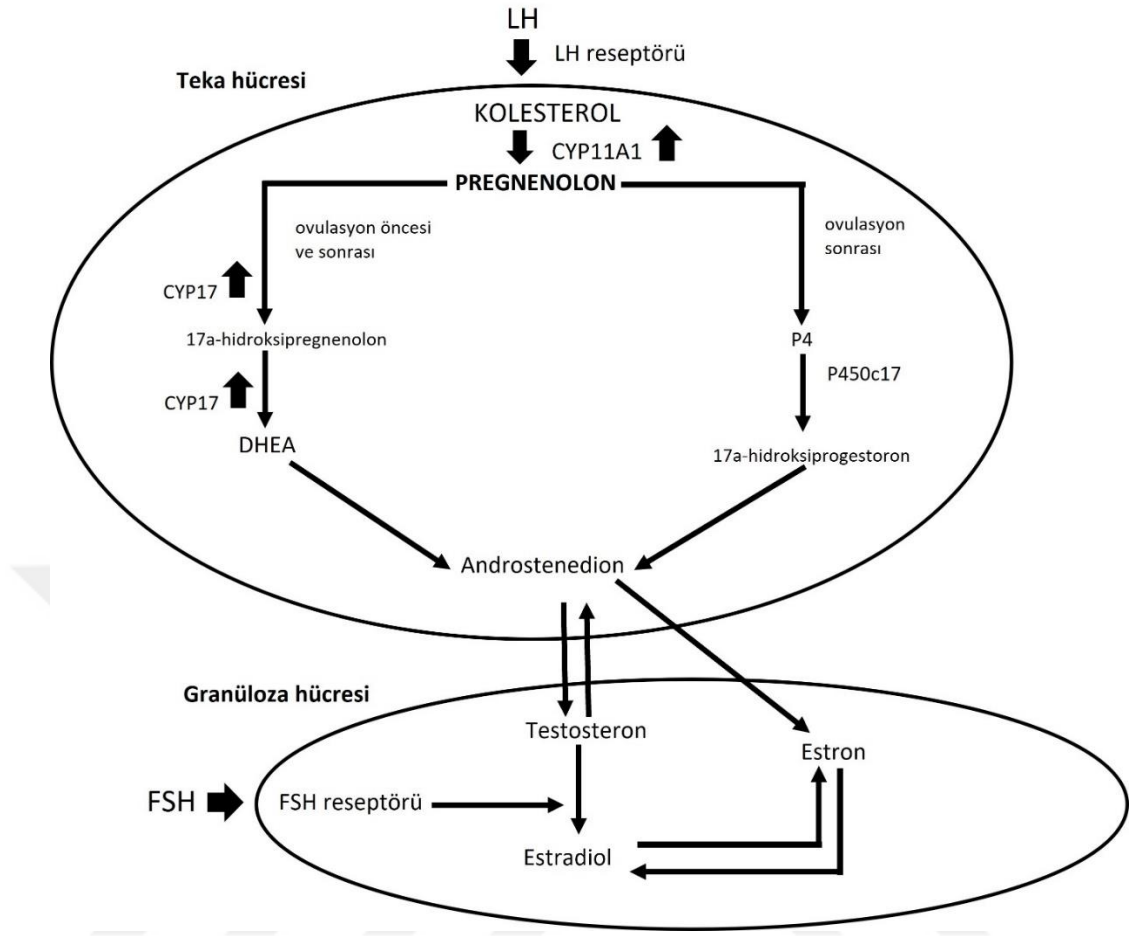
2.5.1. Hipotalamus-Hipofiz-Adrenal Aksı (HPA Aksı) Bozukluğu

PKOS normal veya sönümlenmiş FSH dalgalanma frekansı ile LH genliği ve dalgalanma frekansı artışı ile ilişkilidir. PKOS'lu annelerin ergenlik çağında olan kız çocuklarında yapılan çalışmalarda HPA aksında yer alan anormallikler gözlemlenmiştir. Gece boyunca görülen LH dalgalanmasının olağan artışı yerine, öğleden sonra LH dalgalanmasında artış gözlemlenmiştir. Bu nedenle Gonadotropin Salgılayıcı Hormonu (GnRH) dalgalanma mekanizmasının PKOS'ta çok erken dönemde bozulduğu açıktır (Marx ve Mehta, 2003). LH reseptörleri sadece folliküllerin teka hücreleri üzerinde bulunur. LH bu hücrelerin kolesterolü androstenedion ve testosterona dönüşümünü uyarır. Bu androjenler primordial folliküllerin pre-antral folliküllere dönüşmesini sağlayarak bu folliküllerden Anti-Mülleryen Hormonun (AMH) fazla üretilmesine sebep olurlar. PKOS'lu kadınlarda AMH 'nın yüksek salgılanması FSH hormonunun da inhibisyonuna neden olur (Pellatt ve ark., 2011). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda olan LH dalgalanma frekansı, normal yumurtlama döngüsünde olan kadınlardaki döngüsel varyasyonları göstermemektedir. Bunun nedeni HPA aksında ve periferik mekanizmalarda yatmaktadır (Palomba, 2018).

Ovaryumlar üç çeşit cinsiyet steroidini üretir; östrojenler, progestinler, androjenler. Ovaryumlarda böbreküstü bezinden farklı olarak 21 α -hidroksilaz veya 11 β -hidroksilaz enzimleri yoktur, dolayısıyla glukokortikoid veya mineralokortikoid üretilemez. Ovaryum tarafından iki çeşit androjen üretilir: Androstenedion ve DHEA. LH'nin etkisi altındaki ovaryumların stromal ve tekal hücreleri tarafından androstenedion üretilir. Kadınlarda androstenedion üretiminin yarısı ovaryumdan, yarısı adrenal bezdendir. DHEA esas olarak adrenal bezden üretilir. Androstenedion genel olarak östradiole dönüştürülür. Bu dönüşüm FSH ile indüklenen bir aromataz enzim olan 17 β -hidroksi dehidrogenaz ile gerçekleşir. Bu enzim aktivitesi PKOS'lu kadınlarda azalmıştır. Ovaryumdaki fazla androstenedion östrona ve testosterona dönüştürülür. Ovaryum ayrıca androstenedionu kana verir, perifer dokular bu androstenedionun bir kısmını testosterona dönüştürür. PKOS'lu kadınlarda androstenedion, DHEA, östron ve testosteron artmıştır (Goodman ve ark., 2015). Bu

bozulmuş steroid fizyolojisi adrenal korteks ve ovaryumda fonksiyon bozukluğına yol açar (Qu ve ark., 2010). Adrenal hiperandrojenizmin prevalansı PKOS'lu kadınlarda %15-45 arasındadır (Louwers ve ark., 2013; Wang ve ark., 2019).

Ovaryumdaki hem folliküler teka hücreleri hem de folliküler granüler hücreler steroid hormonu sentezini gerçekleştirirler. Granüler hücreler bu görevi sinüs follikülleri gelişim safhasında gerçekleştirir. Granüler hücreler menstrüel döngüde ilk olarak FSH'ye daha sonra LH'ye cevap verirler. Folliküler hücreler ise sadece LH'ye cevap verirler. Her iki hücre tipi de androjen üretiminde rol alır. Bu durum iki hücre iki gonadotropin kompartman teorisine göre şekillenmiştir. LH'nin etkisiyle ovaryum membran hücreleri üç enzim sentezler: CYP11A, 3 β -HSD ve CYP17. Bu enzimler steroid prekürsörü kolesterolden androjen üretimini sağlar. CYP11A kolesterolü pregnenolona dönüştürür. Daha sonra pregnenolon CYP17 enzimi ile ya 17 α -hidroksipregnenolona ya da P4'e dönüşür. CYP17 enzimi 17 α -hidroksipregnenolonu DHEA'ya dönüştürür. DHEA androstenedion prekürsörüdür ve 3 β -HSD bu dönüşümü gerçekleştirir. Androstenedion folliküler teka hücrelerinden salgılanan dihidrotestosteron ve testosteron prekürsörüdür. Androstenedion granüler hücrelere geçer ve CYP19 testosteronu östradiole dönüştürür. Östradiol östrona 17 β -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi aktivitesi ile dönüşür (Sørensen ve ark., 2016). CYP11A1 ve CYP17 ekspresyonu PKOS'lu kadınlarda androjen sentezini artırmış olabilir (Luque-Ramírez ve Escobar-Morreale, 2016)



Şekil 2.1. İki Hücre İki Kompartman Teorisi (Wang ve ark., 2019)

İki hücre iki kompartman teorisine göre PKOS'lularda GnRH'nin frekans yukarı doğru düzenlenmesi hipofizin artmış duyarlılığına neden olur ve bunun sonucunda hipofizdeki insülin reseptörlerine bağlanan insülinde artış gerçekleşir. LH salgılanması artışı olur ve ovaryum stroması ve folliküler membrandan androjen üretimi artışı gerçekleşir. Ayrıca insülin direnci androjenlerin adrenal sekresyonunu artırır, cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin inhibe edilir ve serbest testosteron artar. Tüm bu değişikliklerle ovaryumdaki artmış androjenler follikül olgunlaşmasını inhibe eder ve dominant follikül oluşumunu önler. Bu sırada ovaryumdaki küçük folliküllerin salgıladığı östradiol miktarı erken folliküler fazla benzerdir. Ayrıca androstenedion periferel dokulardaki CYP19 aktivasyonu ile östrona dönüşür ve östron fazlalığı oluşur. Devam eden östron sekresyonu LH sekresyonu genişliği ve frekansını artırır.

Bu değişikliklere ek olarak, östrojen negatif geri bildirimi FSH sekresyonunu azaltır ve LH/FSH oranı artar. Yüksek LH salgılanması ovaryumdaki androjenlerin salgılanmasını artırır. Az salgılanan FSH küçük folliküllerin gelişimini durdurur ve dominant follikül oluşumu gerçekleşmez. PKOS kısır döngüsü tekrar başlar (Wang ve ark., 2019)

2.5.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci, eksojen veya endojen insülinin glukoz alımını ve kullanımını artırma konusunda yetersizliği olarak tanımlanır (Lebovitz, 2001). PKOS ve insülin direnci arasındaki bağlantı ilk olarak 1980'de PKOS'lu obez kadınların oral glukoz tolerans testine insülin yanıtının sağlıklı obez kadınlara göre daha yüksek olduğunun gözlemlenmesi ile ortaya çıkmıştır (Burghen ve ark., 1980). Bu durumun kısmen PKOS fenotipinde ve etnik kökünde farklılıklardan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (Bil ve ark., 2016). İnsülin duyarlılığını belirlemek için en iyi yöntem hiperinsülinemik öglisemik insülin klemp testidir. Fakat bu yöntem pahalı, invaziv, özel ekipman ve bu konuda deneyimli personel gerektirdiğinden açlık insülini ve insülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi (HOMA-IR) sıklıkla kullanılır (Pisprasert ve ark., 2013).

PKOS, insülin direnci ve T2DM arasındaki ilişkiye bakıldığında PKOS'lu kadınlarda T2DM'nin sağlıklı kadınlara göre daha fazla oranda olduğu görülmüştür (Kakoly ve ark., 2018; Moran ve ark., 2010). İnsülin toleransının üreme çağı yıllarında bozulmuş olması ilerleyen yıllarda, perimenopoz ve menopoz dönemlerinde T2DM olma riskinin dört kat artırdığına işaret edilmiştir (Celik ve ark., 2014). İnsülin direnci zayıf PKOS'lu kadınların %75'inde, obez veya kilolu kadınların %95'inde görüldüğü bildirilmiştir (Stepito ve ark., 2013). İnsülin direnci geliştiğinde karaciğer gibi insüline duyarlı dokular insüline daha az duyarlı hale gelir, pankreas kompensasyon sağlayarak daha fazla insülin üretir ve hiperinsülinemi oluşur (Abdul-Ghani ve ark., 2007). Gelişen hiperinsülinemi ile artmış androjen üretimi gerçekleşir (Geffner ve ark., 1986; Diamanti-Kandarakis ve ark., 1995).

İnsülin direncinin hiperandrojenizme katkısı üzerine farklı hipotezler bulunmaktadır. İnsan ve hayvan çalışmalarında insülinin ovaryum androjen sekresyonunu ve LH ile indüklenen androjen sekresyonunu uyardığı (Barbieri ve ark., 1984; Hernandez ve ark., 1988), GnRH ile indüklenen LH dalgalanma genişliğini artırdığı (Adashi ve ark., 1981), karaciğer kaynaklı cinsiyet hormonu bağlayıcı globülini azalttığı, böylece insülin reseptör substrat (IRS)-1 ve 2, GLUT-4 ve Fosfatidilinositol-3 kinaz 85 alfa (PI3Kp85 α) ekspresyonlarının inhibe olduğu (Teede ve Stuckey, 2007), insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)'i azalttığı ve dolayısıyla serbest insülin benzeri büyüme faktörü artarak androjen üretiminin arttığı gösterilmiştir (De Leo ve ark., 2000). İnsülin ve LH arasındaki etkileşimden dolayı steroidojenik akut regülatuar protein (StAR) ve Sitokrom P450 17A1 (CYP17A1) mRNA ifadesi yukarı doğru düzenlenir ve androjen seviyesi artar (Cadagan ve ark., 2016; Zhang ve ark., 2000). İnsülin ayrıca insan koryonik gonadotropin ile birlikte hareket ederek 17 alfa hidroksilaz (CYP17) ve Kolesterol yan zinciri parçalayıcı enzim (p450scc) düzeylerini artırarak hiperandrojenizme yol açmaktadır (Li ve ark., 2013). İnsülin direnci teka hücrelerinde CYP17A1 aktivitesini artırarak androstenedion ve testosteron seviyesini artırır (Ashraf ve ark., 2019).

Kız bebeklerde doğum öncesi hiperinsülinemi ile birlikte görülen androjen fazlalığı glukoz metabolizması sekelleri ve gelecekteki bazı metabolik aksaklıkların habercisi olabilir (Sørensen ve ark., 2016). Ayrıca, androjen adipoz hücre hipertrofisini uyarabilir. Bu bebeklerde ortalama pankreas adacık büyüklüğünün azaldığı, sayısının arttığı ve beta hücre proliferasyonu bildirilmiştir (Nicol ve ark., 2014). İnsülinin ovaryum teka hücrelerinde direkt ve indirekt olarak androjen sekresyonunu artırdığı da bilinmektedir (Garg ve Tal, 2016).

Ovaryum fonksiyonu da insülin direnci ve hiperandrojenizmden etkilenir. Dominant follikülün granüler hücreleri normal folliküler fazda yüksek miktarda insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-II)'yi folliküler sıvıya salgılar. Folliküler sıvıdaki IGF-II seviyesi folliküler çap ve estradiol düzeyi ile pozitif, androjen seviyesiyle negatif korelasyon gösterir. Dominant olmayan folliküllerdeki IGF-II seviyesi düşüktür. Hiperandrojenizmle birlikte PKOS'lu kadınlarda folliküler sıvıda

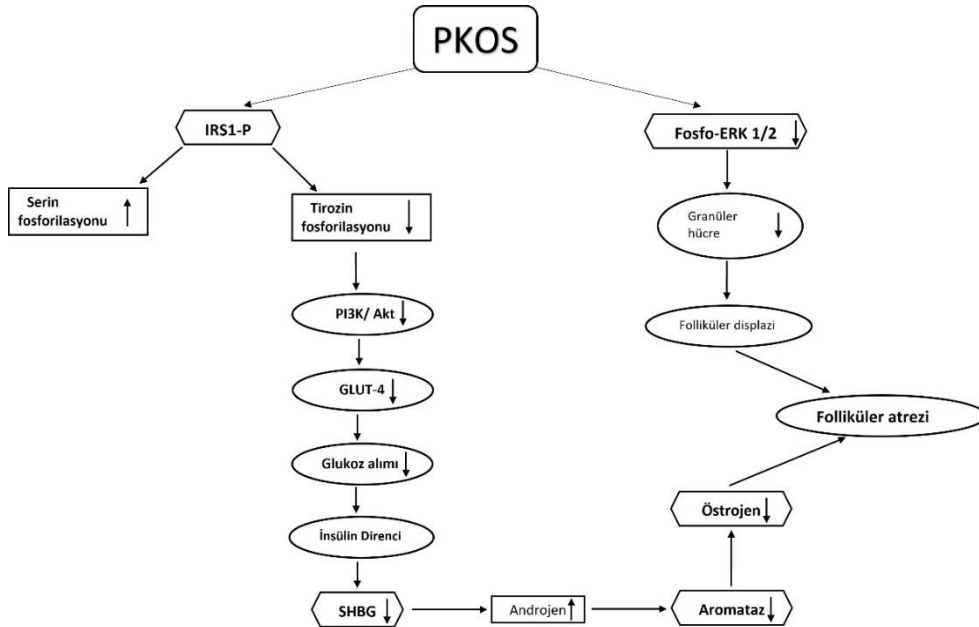
IGF-II seviyesi düşük bulunmuştur. Çoklu folliküller tarafından üretilen östrojen teka hücrelerinin apoptozunu engelleyebilir, büyüme sırasında sinüs follikül büyümesinde durgunluk yaratabilir. PKOS'lu kadınlarda yüksek LH ovaryum teka hücrelerinin androjen üretmesine ve FSH düzeyinin düşüklüğüne, follikülojenizde azalmaya ve anovulasyona yol açar (Wang ve ark., 2019). Hiperinsülinemi IGFBP'yi azaltabilir. Bu durum dihidrotestosteron ile indüklenen granüler hücrelerde miRNA-323-3p'nin aşağı doğru düzenleme mekanizmalarının ve IGF-I'in yukarı doğru düzenleme mekanizmalarının aktifleşmesine neden olur. Azalmış miRNA-323-3p granüler hücre apoptozuna yol açar (Wang ve ark., 2019). Ayrıca luteinizasyon sürecine giren granüler hücrelerde insülin ve IGF'ler vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) artırabilir. Teka internanın anormal büyümesi ile yüksek damarlanmaya yol açarak androjen steroidogenezini artırır ve hiperandrojenizm oluşur (Stanek ve ark., 2007).

LH koriyonik gonadotropin hormon reseptörleri genlerindeki değişimler ile PKOS'ta ovaryum disfonksiyonuna neden olur (Thathapudi ve ark., 2015). Ovaryumda kollajen fibrozisine neden olabilir, bu da tunika albuginea'nın anormal kalınlaşması, folliküllerin yırtılmaya daha az eğilimli hale gelmesi ve Luteinize Rüptüre Olmamış Follikül Sendromuna yol açar (Butts ve ark., 2019). PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ve hiperinsülinemi ovaryum ve adrenal bezlerde androjen sentezine neden olur. Bu durum folliküler olgunlaşmayı kötüleştirir ve anovulatuvar infertiliteye neden olur (Laganà ve ark., 2016). İnsülin sinyal yolağındaki proteinler ve aktiviteleri (IRS-1/AS160/PKC ζ gibi) azalır, bu da hücre yüzeyindeki GLUT4 translokasyonlarının sayısında bir azalmaya yol açar ve böylece hücreler tarafından glukoz alımı azalır. Pro-inflamatuar moleküller de serin rezidülerini fosforilleyerek insülin sinyal yolağında değişikliklere yol açabilirler (Oróstica ve ark., 2020). Oksidatif stres ve inflamasyon arasındaki yakın ilişki ve bunların PKOS'a katkıları çok detaylı bilinmemekte olup, inflamasyon veya oksidatif stres ile indüklenen insülin direnci mekanizmalarının etkisi incelenmeye açıktır.

İnsülin, iki ana moleküler sinyal yoluna aracılık eder: Metabolik etkileri olan fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) /Akt yolu (Munir ve ark., 2004) ve hücre büyümesi ve çoğalmayı teşvik eden mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK) yolu (Zhang ve

ark., 2016). İnsülin PI3K ve MAPK sinyal yolları aracılığıyla PKOS'u etkiler. PKOS'luların folliküler hücrelerinde PI3K inhibisyonu 17 α -hidroksilazı azaltır, bu da insülinin PI3K yoluyla steroid sentezini teşvik etmesi olarak bilinir (Munir ve ark., 2004).

Normal fizyolojik süreçlerde IRS-1'in tirozin fosforilasyonu PI3K ve Akt'yi aktifleştirebilir. Akt GLUT-4 translokasyonunu aktifleştirir ve glukoz alımını artırır. Fakat PKOS'ta IRS-1'in serin fosforilasyonu artışı ve tirozin fosforilasyonu azalışı görülmektedir. IRS-1'in artmış serin fosforilasyonu IRS-1'in tirozin fosforilasyonunu inhibe eder ve PI3K yolağı bloke olur. Böylece insülin direnci oluşur ve cinsiyet hormonu bağlayıcı globülini inhibe ederek androjen artışına yol açar. Artmış androjen granüler hücrelerde FSH ile stimüle olan aromataz aktivitesini inhibe ederek androjenin östrojene dönüşümünü engeller ve folliküler atrezi oluşturur. Diğer taraftan MAPK-ERK1/2 (Ras bağımlı hücre dışı sinyalle düzenlenen kinaz) yolağı aşağı doğru düzenlenir ve granüler hücre çoğalmasını engelleyerek folliküler atrezi oluşturur. Şekil 2.2'de PKOS'ta insülin aracılı androjen üretimi şematik olarak gösterilmiştir (Zeng ve ark., 2020).



IRS1-P: IRS1 fosforilasyonu SHBG: Cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin Fosfo-ERK1/2: ERK1/2 yolağı fosforilasyonu

Şekil 2.2. PKOS'ta insüline bağlı androjen üretimi ve folliküler atreziye neden olan faktörler (Zeng ve ark., 2020).

PKOS'ta dislipidemi en yaygın metabolik bozukluktur. PKOS'ta daha çok aterojenik dislipidemi göstergesi hipertrigliseridemi, azalmış HDL ve artmış LDL seviyeleri görülür (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2007; Dokras ve ark., 2016; Macut ve ark., 2008). PKOS'luların adipoz hücreleri hipertroftiktir (Wikiera ve ark., 2017). Zayıf PKOS'lularda HSD11B1 genindeki varyasyonlar kortizol metabolizmasında değişmeye ve daha düşük LDL-kolesterol seviyelerine neden olur (Smit ve ark., 2007). Adipoz dokudaki artmış kortizol dönüşümü adiposit farklılaşmasının artmasına ve visceral adiposite ile insülin direncine neden olur (Dunaif ve ark., 1992; Carmina ve ark., 2007; McNelis ve ark., 2013; Saponaro ve ark., 2007). Diğer taraftan abdominal adipoz dokunun klinik olarak PKOS'lu kadınlarda artıp artmadığı tartışmalıdır. İnsülin direnciyle korelasyon gösteren düşük adiponektin seviyeleri ve subkutan adipoz doku artışı bilinmektedir (Mannerås-Holm ve ark., 2011). Karaciğer, iskelet kası ve perimuskuler dokuda yağ toplanması PKOS'ta insülin direncine katkı sağlayabilir (Shulman 2014; Morrison ve ark., 2017). Ayrıca insan ve hayvan çalışmalarında PKOS'lularda sağlıklılara göre fosfatidilkolin, serbest yağ asidi ve çoklu doymamış yağ asitleri seviyeleri yüksek bulunmuştur. Dolayısıyla insülin ve androjen seviyeleri PKOS lipid profiline etki edebilmektedir (Li ve ark., 2013).

PKOS'lu kadınlarda periferik, yani daha çok iskelet kası insülin direncini yansıtan postprandial disglisemi görülür (Legro ve ark., 1999). Ayrıca insülin reseptör β alt ünitelerinin visceral yağ dokuda azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak PKOS'ta subkutanöz doku adipositlerinde GLUT4 azalması da bildirilmiştir (Seow ve ark., 2007).

PKOS'ta insülin direncinin kardiyovasküler risk faktörleri ile de ilgisi vardır. İnsülin direnci arterlerin endotel hücrelerinde nitrik oksit sentazın salgılanmasının azalması, sonrasında inaktivasyonu ile ilişkilidir. Tüm bunlar vasküler sertleşmeye ve insülinin vazodilatasyon etkisinin bozulmasına yol açar (Kelly ve ark., 2002). Ayrıca hiperinsülinemi vasküler endotelde ve vasküler düz kas hücrelerinde hipertrofik etki gösterir. İnsülin direnci endotelin-1 üretimini stimüle eder ve dolayısıyla endotelial disfonksiyona neden olur (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2006). Karotid arterin intima-

media kalınlığının artması gibi vasküler duvarların erken fonksiyonel bozulmaları PKOS’lu genç kadınlarda yaygındır (Bajuk Studen ve ark., 2013).

PKOS’lu kadınlarda yüksek insülin direnci prevalansı ve hiperinsülinemi östrojenden bağımsız olarak endometriyal kanser için de yüksek risk faktörü oluşturur (Gunter ve ark., 2008). PKOS’ta endometriyal kanser gelişimine neden olan insülin reseptörü ve IGF-1 reseptörü ekspresyonlarının arttığı bildirilmiştir (Li ve Shao, 2014).

2.5.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres genellikle serbest radikallerin üretimi ve vücudun antioksidanlar tarafından korunması arasındaki dengesizliği ifade eden genel bir terim olarak kullanılır. Hücrelerin normal oksidasyon reaksiyonu sırasında serbest radikaller ve peroksitlerin üretimi hücreye zarar veren toksik etkilere neden olabilir (Lennon ve ark., 1991).

Reaktif oksijen ürünleri (ROS) aerobik organizmalarda oksijen metabolizmasından türetilmiş bir molekül sınıfını temsil eder (Allen ve Tresini, 2000). ROS’u oluşturan birkaç kaynak vardır. İnsanlarda ROS kaynaklarından biri normal koşullar altında reaktif oksijenin oksidatif fosforilasyon sırasında mitokondriden aktif sızmasıdır. Diğer endojen ROS kaynakları: P- 450 enzim sistemi, peroksizomal oksidazlar (Dvorakova ve ark., 2000), NAD(P)H oksidazlar (Lu ve Cederbaum, 2018) veya ksantin oksidazlardır (Dorsam ve ark., 2000; Rahal ve ark., 2014). Antioksidanlar serbest radikallere bir elektron vererek onların reaktivitelerini bozarlar (Mohammadi, 2019).

PKOS patogenezinde katkıda bulunan oksidatif stres ve düşük seviye inflamasyon PKOS ile ilişkilidir. ROS birçok fizyolojik süreçte yer alan MAPK sinyal yolağını etkiler (Runchel ve ark., 2011). Bu sinyal yolağı oksidatif strese cevap olan gen transkripsiyonu sinyal yollarının ana düzenleyicisidir. Birçok çalışma

sonucunda artmış oksidatif stres ile birlikte çeşitli protein kinazların ve IRS'nin serin/treonin fosforilasyonunun aktifleştiği, IRS'nin tirozin fosforilasyonunun inhibisyona uğradığı ve IRS'nin parçalandığı gösterilmiştir (Diamanti-Kandarakis ve Dunaif , 2012; Pollak, 2012).

ROS'un artması sonucu endoplazmik retikulum ve diğer intraselüler kalsiyum (Ca^{+2}) kaynaklarından Ca^{+2} salımı artar (Runchel ve ark., 2011). PKOS'lu kadınlarda Ca^{+2} disregülasyonu artan folliküler havuzdan baskın bir follikül seçilememesine ve sonuçta üreme ve menstruasyon disfonksiyonuna neden olur (Rashidi ve ark., 2009).

Lipid peroksidasyonu hücre ya da organel membranının çoklu doymamış yağ asitlerinde oksidasyon ile gerçekleşen ve sonuçta peroksil radikallerinin oluştuğu bir reaksiyondur (Abuja ve Albertini, 2001). PKOS'lularda sağlıklılara göre lipid peroksidasyonunun belirteçleri olan tiobarbiturik asit reaktif maddelerinin, oksitlenmiş düşük ağırlıklı lipoprotein, malondialdehit (MDA) ve serum lipid peroksit konsantrasyonunun anlamlı derecede arttığı bildirilmiştir (Torun ve ark., 2011).

MDA çoklu doymamış yağların lipid peroksidasyonundan meydana gelir ve oksidatif stres ile ilgili önemli bir biyobelirteçtir (Ayala ve ark., 2014). PKOS'ta MDA seviyeleri incelenmiş ve bir meta-analiz çalışmasına göre dolaşımda yer alan MDA konsantrasyonlarının PKOS'lularda yaşa ve vücut kitle endeksine göre %47 arttığı bulunmuştur (Murri ve ark., 2013).

PKOS'lularda MDA seviyesi sağlıklı sağlıklılara göre obeziteden bağımsız olarak arttığı bulunmuştur (Kuşçu ve ark., 2003). Yapılan bir çalışmada serum MDA seviyelerinin PKOS'lularda ve sağlıklılarda benzer olduğu (Dursun ve ark., 2006), PKOS'lularda eritrosit MDA seviyesinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Palacio ve ark., 2006; Sabuncu ve ark., 2001).

Total antioksidan kapasite (TAS) serbest radikalleri temizleme yeteneğidir. Yapılan bir meta-analiz çalışmasında PKOS ve sağlıklılar arasında TAS açısından fark

olmadığı gösterilmiştir (Zuo ve ark., 2016). PKOS'lular ve sağlıklılar arasında karşılaştırma yapıldığında PKOS'lularda TAS değerlerinin daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Fenkci ve ark., 2003). Fakat başka bir çalışmada ise PKOS'lularda sağlıklılara göre TAS yüksek bulunmuştur (Verit ve Erel, 2008). Dolayısıyla PKOS'lularda TAS ile ilgili çalışma sonuçları çelişkilidir.

Total oksidan kapasite (TOS) genellikle vücudun genel oksidatif stres durumunu belirtmek için kullanılır (Erel, 2005). TOS'un TAS'a oranı olan oksidatif stres indeksi (OSI) vücuttaki oksidatif stresin bir indeksi olabilir. Çünkü TAS ve TOS'un kapsamlı bir ölçümüdür. TOS, TAS ve OSI vücuttaki genel oksidatif stres durumunu değerlendirmek için kullanılan oksidatif stres parametreleridir (Wu ve ark., 2017). PKOS'lularda sağlıklı kontrollere göre TOS seviyesi yüksek bulunmuşken, OSI seviyesi düşük bulunmuştur (Kırmızı ve ark., 2020). Bir başka çalışmada ise PKOS'lularda sağlıklı kontrollere göre TOS ve OSI seviyesi yüksek bulunmuştur (Sak ve ark., 2018).Yapılan bir hayvan çalışmasında ise sıçanların ovaryumunda TOS ve OSI yüksek bulunmuştur (Gong ve ark., 2015). Literatür verileri PKOS patogenezinde oksidatif stres ile ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

2.5.4. Kardiyometabolik Sistem

Androjenler metabolizma, adipoz doku, endotelial hücre fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalıklar üzerinde önemli bir etkiye sahip olmakla birlikte visceral yağ doku ve kronik inflamasyonu artırabilirler. Kronik inflamasyon ve adiposit disfonksiyonu endotelial fonksiyonu etkileyebilir ve hipertansiyona yola açabilir (Moretti ve ark., 2017). PKOS'ta LH sekresyonu artışı ve FSH azalması sonucu hormon dengesizlikleri oluşur ve androjenik hormonlar ovaryum follikülerinden salınır ve hiperandrojenizm gelişir (Duică ve ark., 2021).

Hayvan çalışmaları bulgularına göre androjenler proksimal tübüllerdeki sodyum reabsorpsiyonunu ya da böbreklerdeki renin sentezini artırarak hipertansiyona yol açar (Kienitz ve Quinkler , 2008; Chen ve ark., 1992).

PKOS insülin direnci, dislipidemi, santral obezite gibi birçok risk faktörü sonucunda gelişen kardiyovasküler hastalıklara neden olur (Lobo ve Carmina, 2000). Sonuç olarak hipertansiyon riskinin artması farklı mekanizmalarla gelişen metabolik disfonksiyonlara atfedilebilir (Moretti ve ark., 2017). Bir meta-analiz çalışmasında PKOS'lularda hipertansiyon sağlık insanlara göre daha yaygındır. Çalışmada üreme çağı ve menopoz sonrası dönemdeki kadınlar değerlendirilmiş, diyabet ve vücut kitle indeksi düzeltmeleri sonrasında bile üreme çağındaki PKOS'lu kadınların hipertansiyon geliştirme olasılığı daha yüksek bulunmuştur (Amiri ve ark., 2020). PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon renin-anjiyotensin sisteminin aktifleşmesi sonucu hiperaldosteronizmden gelişir (Cascella ve ark., 2006). Ayrıca kompensatuar hiperinsülinemi hipertansiyon oluşumunu tetikler, renal sodyum reabsorpsiyonunu artırır ve nitrik oksit üretimini azaltır (Marchesan ve Spritzer, 2019).

Dislipidemi insülin direnciyle birlikte PKOS'ta en sık görülen metabolik olgudur. Androjen fazlalığı PKOS'ta aterojenik risklere neden olur (Elting ve ark., 2001). PKOS'ta adipoz doku hipoksi ile indüklenen yolakların düşük seviye inflamasyonuna yol açar ve sitokinler ile kemokinler salgılanır. Ayrıca adiponektin salgılanmasının azalmasına neden olur. Bu pro-inflamatuar durum periferik ve sistemik insülin direncine ve kardiyovasküler hastalıkların oluşumuna yol açar (Macut ve ark., 2020). Sistemik inflamasyonla birlikte mitokondriyal disfonksiyon oluşumu kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir (Marchesan ,Spritzer ve ark., 2019). C reaktif protein (CRP) kronik inflamasyona neden olan ve PKOS'lu kadınlarda dolaşımda yüksek miktarda bulunan biyobelirteçtir (Escobar-Morreale ve ark., 2011). Homosistein, oksidatif stresin iyi bilinen bir belirteçidir. ROS üretimini teşvik eder ve yüksek konsantrasyonda endotelial disfonksiyona neden olabilir (Sever ve ark., 2019). PKOS'lularda oksidatif stres parametreleri ile birlikte homosistein seviyesi de yüksek bulunmuştur (Murri ve ark., 2013). Homosistein CRP ifadesini artırır. Homosistein ve CRP arasındaki ilişki aterosklerotik hastalıkları artırır (Marchesan ve Spritzer, 2019; Nägele ve ark., 2020). CRP, fibrinojen, lökosit sayısı yüksekliği ve akut faz reaktanlarının VO_{2max} ile ilişkisi gösterilmiş olup, PKOS'ta kardiyopulmoner kapasitedeki bozulmanın düşük seviyede inflamasyonla ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Giallauria ve ark., 2009). Ayrıca bir diğer hipertansiyon

nedeni de PKOS'ta artmış reaktif oksijen ürünlerinin nitrik oksiti azaltıp, kardiyak fonksiyonu etkilemesi olabilir. Çünkü artan reaktif oksijen ürünleri aterosklerotik plak formasyonu oluşturabilme potansiyeline sahiptir (Senoner ve Dichtl, 2019; Godo ve Shimokawa, 2017).

Karotis intima-media duvar kalınlığı (cIMT) ultrason ile arterlerin tunika medyası ve tunika intiması kalınlığının ölçülmesi ile belirlenir. cIMT aterosklerozun saptanması ve progresyonu ile ilişkilidir (Kasliwal ve ark., 2014). Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda cIMT'nin arttığı gözlemlenmiştir (Meyer ve ark., 2012). Koroner arter kalsiyum skoru ani kardiyak ölüm ve miyokardiyal infarktüs için bağımsız bir risk faktörüdür (Neves ve ark., 2017). PKOS'lularda koroner arter kalsiyum skoru yüksek bulunmuştur (Christian ve ark., 2003). Erken yaşta gelişen endotel hasarın belirlenmesinde brakiyal arterin dilatasyonu takip edilebilir (Christian ve ark., 2003). PKOS'lu kadınlarda karotid arterlerde media kalınlığı artışı, brakiyal arterdeki akışın anormal olması ve plazma endotelin-1 seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (Orio Jr ve ark., 2004). PKOS'lu kadınlarda sağlıklılara göre kardiyovasküler belirteçlerden biri olan arteriyel sertleşme de artmıştır (Armeni ve ark., 2013).

İnsülin yolaklarının bozulması lipolizisi baskılar ve adipoz dokudan serbest yağ asitlerinin karaciğere mobilizasyonunu artırır. Bu durum hepatik düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) insülin aracılı inhibisyonunu engeller (Brunzell ve Ayyobi, 2003). İnsülin direnci ise VLDL'nin hepatik sekresyonunu artırır. VLDL ve şilomikronların dolaşımdan eliminasyonu azalır. İnsülin direnci HDL'nin ana bileşeni olan apolipoprotein A klirensini artırır (Savage ve ark., 2007). Ayrıca PKOS'lu kadınların üçte birinden fazlasında LDL'nin göstergelerinden biri olan apolipoprotein B ve lipoprotein-a yüksek bulunmuştur (Essah ve ark., 2008). İnsülin direnci ayrıca apolipoprotein B içerikli VLDL'nin üretimi ile de ilgilidir. Testosteron androjen reseptör aracılı insülin direncini indükler ve HDL katabolizmasında yer alan genlerin yukarı doğru düzenlenmesini sağlar (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2007).

PKOS vücut kitle indeksi ile ilişkisiz olarak kardiyovasküler risk faktörü oluşturur (Osibogun ve ark., 2020). Uluslararası PKOS yönergelerine göre PKOS'ta rutin olarak kardiyovasküler riskler değerlendirilmelidir (Teede ve ark., 2018). Obezite, bozulmuş glukoz tolerans öyküsü, gestasyonel diyabet, ailede diyabet öyküsü veya hipertansiyon gibi risk faktörleri olan kişiler oral glukoz testi ile taranmalıdır. Ayrıca lipid profilleri, kan basıncı ve kilo değişimi yıllık olarak izlenmelidir (Dokras, 2019).

2.5.5. İnflamasyon

İnflamasyon travma veya travma sonrası ortaya çıkan doğuştan gelen savunma tepkileridir. Aktif bağışıklık hücreleri enfeksiyon sonrası çeşitli pro-inflamatuar sitokinler salgılar. Bu sitokinler hücreler arası sinyal yollarının uyarılmasında yer alır. Ayrıca ilgili genlerin ifadesi söz konusu olduğunda apoptoz mekanizmalarını düzenler (Sapochnik ve ark., 2017; Varfolomeev ve Vucic, 2018). PKOS ovaryumlarında follikül kalitesini azaltan ve oosit maturasyonu disfonksiyonuna ve sonuçta infertiliteye neden olan bir sendromdur (Feodor Nilsson ve ark., 2014). İnflamasyon oosit olgunlaşması, ovulasyon, zigot implantasyonu ve doğum gibi üremenin birçok aşamasında gözlenir (Weiss ve ark., 2009). Üreme ile ilgili hastalıklar açısından inflammatuar yanıt kronik düşük dereceli klinik manifestasyonlar göstermekte olup, PKOS'ta da kronik düşük dereceli inflammatuar yanıt gözlemlenir (Yang ve ark., 2020).

PKOS'lularda hiperandrojenizm etkisiyle adipoz dokudan inflammatuar mediyatörler salgılanır. (Lee ve Pratley, 2005). Abdominal obezite PKOS'lu kadınlarda yaygındır. Visceral adipoz doku inflammatuar cevaba neden olur ve adipoz dokuda inflammatuar yanıt oluşturur (Deligeoroglou ve ark., 2012; Furat Rencber ve ark., 2018). İnsülin direncine bağlı glukoz alımı nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonunu ve oksidatif stresi artıran inflammatuar yanıtlara neden olur. Oksidatif stres kronik düşük dereceli inflamasyonda önemli rol oynar ve pro-inflamatuar sitokinlerin ifadesi ile daha da artar (Park ve ark., 2009). Ovulasyon sürecinde ROS

artışı ovaryum dinamiklerini değiştirir ve üreme fonksiyonlarını etkiler. ROS artışı inflamasyon sinyal yolaklarını uyarır ve ovaryumlarda kistik görünümünün oluşmasını sağlayarak normal ovulasyonun başarısız olmasına neden olur (Boots ve Jungheim , 2015).

Kronik düşük dereceli inflamasyonda çeşitli mediyatörler rol alır. Bu mediyatörlerden birisi IL-6'dır. IL-6 akut ve kronik inflamasyonda rol alır (Kaplanski ve ark., 2003). PKOS'ta IL-6 serum seviyesi sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur. Obez PKOS'lularda obez olmayanlara göre de yüksek IL-6 seviyesi gözlemlenmiştir. Dolayısıyla vücut kitle endeksi IL-6'yı PKOS'ta etkilemiştir. Ayrıca IL-6 insülin direnci ve androjen ile de ilgilidir (Lin ve ark., 2011). Ayrıca PKOS'ta insülin direncini artıran IL-6 gen polimorfizmlerinin rol aldığı gösterilmiştir (Fernández-Real ve ark., 2000).

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) epitel hücreleri, endotel hücreler, fibroblast hücreleri, monositler ve makrofajlar gibi birçok hücre tarafından üretilen pro-inflamatuar sitokindir. Fakat çoğunlukla adipoz doku makrofajlarından üretilir. Dolayısıyla visceral adipoz doku artışıyla TNF- α sekresyonu artar (Fernández-Real ve Ricart, 2003). PKOS'luların plazmalarında sağlıklılara göre TNF- α yüksek bulunmuştur (Franik ve ark., 2020). Ayrıca PKOS'luların folliküler sıvılarında da TNF- α seviyesi sağlıklı kadınlara göre yüksektir (Amato ve ark., 2003).

IL-1 β , inflammatuar bir sitokindir. Ovulasyon ve fertilizasyonda rol aldığı bilinmektedir. Steroidogeneizde de rol oynar ve monosit, makrofaj ve epitel hücrelerden salgılanır (Sims ve ark., 2001). PKOS'ta IL-1 β ve reseptörü artışı söz konusudur (Kolbus ve ark., 2007).

IL-18 inflammatuar hastalıkların patofizyolojisinde rol alan ve T helper 1 (Th1) cevabını indükleyen ve Th1 cevabı ile IFN- γ (interferon gama) üretimini sağlayan bir pro-inflamatuar sitokindir (Olee ve ark., 1999). IL-18 PKOS'ta, diyabette ve obezitede artış göstermiştir (Günther ve ark., 2016).

IL-17 inflamatuvar bir sitokindir ve IL-17A ve IL-17F'nin de bulunduğu altı üyeli bir ailedir (Shabgah ve ark., 2014). IL-17, IL-1 β , TNF- α ve IL-6 sekresyonunu uyarır ve inflamatuvar yanıtın gelişiminde rol oynar (Shin ve ark., 2009). PKOS'ta IL-17A ve IL-17F seviyeleri yüksek bulunmuştur. TNF- α artışı IL-17A üretimini artırır. Ayrıca PKOS'lularla sağlıklılar karşılaştırıldığında IL-17E seviyesinin azaldığı tespit edilmiştir. PKOS'lularda IL-17A'nın pro-inflamatuvar sitokin olarak infertilite ile ilgili olabileceği ileri sürülmüştür (Özçaka ve ark., 2012).

IL-33 PKOS patogenezinde rol alan oksidatif stres ile ilgili olan bir diğer sitokindir (Moussion ve ark., 2008). Folliküler dinamiklerde ve fertilizasyonda rol oynar. IL-33 seviyesi PKOS'lularda yükselmiştir ve hiperandrojenizm görülen PKOS'lularda daha yüksek bulunmuştur (Karakose ve ark., 2016).

Adipositler endokrin organlar olarak kabul edilmekte olup, leptin, adiponektin, rezistin, vaspin, visfatin, omentin-1, chemerin, lipokalin-2 ve pro-inflamatuvar sitokinler gibi birçok adipokini salgırlar (Rostamtabar ve ark., 2021). Leptin çoğunlukla beyaz yağ dokusundan salgılanır ve pro-inflamatuvar özellik gösterir. PKOS'lularda leptin seviyesi sağlıklı kontrollere göre vücut kitle indeksine bağlı olarak yüksek bulunmuştur (Sepilian ve ark., 2006). Adiponektin inflamatuvar mediyatörlerin salımını azaltan bir adipokindir ve anti-inflamatuvar özellik gösterir (Ouchi ve Walsh., 2007). Bazı çalışmalarda PKOS'lularda adiponektin seviyesi sağlıklı kontrollere göre düşük bulunmuştur (Carmina ve ark., 2008). Vaspin anti-inflamatuvar etkisi olan bir başka adipokindir (Rostamtabar ve ark., 2021). Vaspin de insülin duyarlılığında rol oynayan ve insülin direncini azaltan özelliklere sahiptir (Li ve ark., 2008). PKOS'lularda yapılan çalışmalarda vaspin seviyesinin artış gösterdiği veya değişmediği gözlemlenmiştir (Cakal ve ark., 2011; Guvenc ve ark., 2016). Rezistin adipoz dokudan, monositlerden ve makrofajlardan salınan bir adipokindir. Çalışmalarda androjen seviyesi ile rezistin pozitif korelasyon göstermiştir (Rostamtabar ve ark., 2021). Zayıf PKOS'lular ile obez veya kilolu PKOS'lular karşılaştırıldığında obez veya kilolularda rezistin daha yüksek bulunmuştur (Escobar-Morreale ve ark., 2006). Visfatin inflamatuvar mediyatörleri etkileyen ve düşük derece inflamasyonla ilgili olan bir adipokindir. Visfatin adipoz doku ve vücut kitle indeksi

ile ilişkilidir ve artmış visfatin seviyesi obezitede, metabolik sendromda ve PKOS'ta görülür (Rostamtabar ve ark., 2021) Omentin adipositlerden ovaryumlardan ve kalpten salınır. Plazma omentin seviyesi obezite ile ilgili hastalıklarda azalmıştır. PKOS'lularda omentin seviyesi azalmıştır (Fizelova ve ark., 2017). Chemerin pro-inflamatuar etkileri olan bir adipokindir. Chemerin daha çok adipositlerden salınır (Fizelova ve ark., 2017). Serum chemerin seviyeleri PKOS'ta artış göstermiştir (Wang ve ark., 2012).

ET-1 birçok biyolojik aktiviteye sahiptir ve PKOS patogenezinde rol alır (Yoshioka ve ark., 1998). ET-1 endotel hücreler üzerindeki intraselüler adezyon molekül-1'in ifadesi artışını gerçekleştirerek inflammatuar yanıt oluşumunda rol alır. PKOS'lularda vücut kütesinden bağımsız olarak ET-1 konsantrasyonu arttığı bildirilmiştir (Diamanti-Kandarakis ve ark., 2006).

NF- κ B, PKOS'ta pro-inflamatuar yanıtı oluşturan transkripsiyon faktörüdür ve ifadesinin PKOS'ta artış gösterdiği bulunmuştur. NF- κ B sinyal yolağı oksidatif stres, hiperglisemi, hiperinsülinemi, hormonlar ve inflammatuar sitokinler tarafından uyarılır (González ve ark., 2006). Ayrıca obezite özellikle visceral adipoz doku NF- κ B yolağının aktifleşmesinde önemli rol oynar (Kriketos ve ark., 2004). Bir diğer transkripsiyon faktörü olan peroksizom proliferatör aktive reseptör gamma (PPAR γ), adipogenezde, lipid metabolizmasında ve inflamasyonda rol alır. PPAR γ genellikle adipoz dokudan salgılanır (Yoshioka ve ark., 1998). Son çalışmalara göre PPAR γ 'nın PKOS'lularda sağlıklı kontrollere göre daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur. LH ve testosteron seviyesi artışının ovaryum granuloza hücrelerinde PPAR γ düzeyini azalttığı gösterilmiştir (Cao ve ark., 2019).

PKOS'un kronik inflamasyon yanıtında rol alan bir diğer faktör T hücreleridir. Yapılan çalışmalara göre Th1 hücreleri ve Th1/Th2 oranı PKOS'lularda yüksek bulunmuştur ve bunun nedeninin abdominal obezite olduğu düşünülmektedir (Gong ve ark., 2018).

Glikoproteinler inflamasyon sürecinde rol alırlar ve inflamasyon ile bazı proteinlerde yapısal değişikliğe neden olurlar (Fuertes-Martín ve ark., 2020). GlycA ve GlycB inflamasyon, insülin direnci ve obezite belirteçleridir ve PKOS ile ilgilidirler (Fuertes-Martín ve ark., 2019). PKOS ve kronik düşük dereceli inflamasyon arasındaki ilişkinin aydınlatılması açısından daha fazla bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

2.6. Egzersiz ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci olan bireylerde tüm vücut glukoz alımı azalmıştır. Bu durum yükselmiş kan glukozu, bozulmuş glisemik kontrol, pankreatik β hücrelerinin fonksiyonlarını yerine getirememesi ve ilerleyen safhada T2DM ile sonuçlanır. Prediyabetik hasta olanların prevalansı gelişmiş ülkelerde %15-20 civarındadır (Bird ve Hawley, 2016). Dolayısıyla PKOS gibi prediyabetik durumları oluşturan hastalıkların önlenmesi, tanısı ve tedavisi önemlidir.

İnsülin direncinin tedavisinde düzenli fiziksel aktivite hem insülin direncini hem de hastalıkla gelişen başka metabolik sorunları yenmede anahtar rol oynayabilir (Roberts ve ark., 2013). Yapılan meta-analiz çalışmalarında insülin direnci ve egzersiz arasında bir bağlantı bulunmuştur (Umpierre ve ark., 2011; Snowling ve Hopkins, 2006). Bazı çalışmalarda insülin direncinde gelişme gözlemlenirken, bazılarında tamamen iyileşme söz konusudur (Hawley ve Lessard, 2008; Conn ve ark., 2014). Amerikan Spor Hekimliği Koleji (American College of Sports Medicine, ACSM) yetişkinlerin orta yoğunlukta kardiyorespiratuar egzersizi en az 30 dk/gün olarak beş gün boyunca toplam 150 dk/hafta, ya da şiddetli yoğunlukta kardiyorespiratuar egzersizi en az 20 dk/gün olarak üç gün boyunca toplam 75 dk/hafta olacak şekilde yapmasını önermektedir (Garber ve ark., 2011).

Fiziksel aktivitenin insülin direnci üzerine hem akut hem de kronik etkileri bulunmaktadır. Akut etkiler tek set egzersiz sonucunda oluşur. Setler tekrarlanırsa insülin direnci üzerine kronik etkiler oluşmaya başlar. İnsülin direnci ve glisemik kontrol üzerine egzersiz ile indüklenen moleküler mekanizmalar bulunmaktadır (Bird

ve Hawley, 2016). İskelet kasında glukoz sarkolemma ve T tübüllerinde yer alan GLUT4'lerden difüzyon gradiyenti boyunca hareket eder. Akut egzersiz iskelet kasında glukoz alımını egzersiz sırasında ve egzersizden birkaç saat sonra artırır. Bu artışın nedeni GLUT4'ün hücre içi alanlardan sarkolemma ve T tübüllerine transloke olmasıdır. Böylece glukozun difüzyona uğradığı alanların genişlemesi söz konusudur (Richter ve Hargreaves, 2013). Ayrıca egzersiz sırasında kas kontraksiyonundan kaynaklanan glukoz alımının çeşitli yolları etkilediği de bildirilmiştir. Bu yollardan biri AMPK yolağıdır. Adenozin monofosfat ile aktive olan protein kinaz artışı TBC1 domain ailesi elemanı 1 (TBC1D1)'in fosforillenmesine yol açar ve TBC1D1 inaktif olur. İnaktif TBC1D1 GTP'nin Rab proteini ile reaksiyonunu uyarır ve GLUT4 translokasyonu artışı gerçekleşir (Cartee, 2015). Dinlenimde TBC1D4 (AS160) miyositlerde GLUT4 translokasyonu ve insülin aracılı glukoz alımından sorumludur. İnsülin TBC1D4 fosforilasyonunu indükler ve onu inaktif hale getirir. Böylece GLUT4 aktivitesi artar. Egzersiz sonrasında da TBC1D4 fosforilasyonu söz konusudur. TBC1D4 ve TBC1D1 benzer etkiler gösterir (Deshmukh ve ark., 2008). TBC1D4 TBC1D1'in aksine egzersizin geç cevabından sorumludur. Düzenli egzersizle TBC1D4 fosforilasyonu artar ve bazal insülin duyarlılığı gelişir (Cartee ve ark., 2015) Egzersizle birlikte GLUT4 konsantrasyonu metabolik sendrom ve T2DM'de arttığı ve bu durumun insülin direncini etkilediği bildirilmiştir (Stuart ve ark., 2013).

Yapılan bir çalışmada egzersizle iskelet kası kapillerizasyonunun arttığı gözlemlenmiştir. Bozulmuş glukoz toleransı olan yaşlılarda kapillerizasyon ile birlikte insülin direncinin azaldığı ve kilo kaybının gerçekleştiği bildirilmiştir. Bu çalışmada iki haftalık egzersiz yaptırılmadan geçirilen ara sonrası insülin duyarlılığı ve kapillerizasyon yine artış olduğu gösterilmiştir (Malin ve ark., 2013).

HIIT kan glukozu ve insülin duyarlılığı üzerine sabit şiddette uzun süreli egzersizden daha avantajlıdır (Adams, 2013). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında HIIT uygulanan insanlarda insülin direncinin egzersiz yapanlarda sedanter sağlıklı insanlara göre azaldığı gözlemlenmiştir. Ayrıca açlık glukoz seviyesi metabolik sendrom ve T2DM hastalarında sağlıklılara göre azalma göstermiştir (Jelleyman ve

ark., 2015). HIIT birçok metabolik süreci etkiler. Bunlar iskelet kası glukoz alımı (Etgen Jr ve ark., 1993), GLUT 4 içeriği (Etgen Jr ve ark., 1997) ve kas glikojeni tükenmesiyle indüklenen insülin duyarlılığı (Hood ve ark., 2011) olarak sıralanabilir. T2DM hastalarında vastus lateralis kasında altı seanslık HIIT sonrası GLUT 4 içeriğinin %369 arttığı saptanmıştır (Little ve ark., 2011). Başka bir çalışmada T2DM hastalarında 16 haftalık HIIT sonrası GLUT4 mRNA indüklenirken orta derecede ılımlı egzersizde bu etki görülmediği bildirilmiştir (Karstoft ve ark., 2014). İskelet kasında azalmış mitokondriyal içerik, mitokondriyal fonksiyon ve mitokondriyal biyogenez metabolik hastalıklarda gözlemlenir ve insülin direncine katkıda bulunur (Stephenson ve Hawley, 2014). T2DM hastalarda iki haftalık HIIT sonrası mitokondriyal kapasitenin arttığı bildirilmiştir (Little ve ark., 2011). Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama koaktivatör 1 alfa (PGC-1 α) kas mitokondriyal biyogenezini düzenler (Wu ve ark., 1999). HIIT sonrası vastus lateralis kasında PGC-1 α seviyesinin arttığı, fakat bu artışın orta ılımlı egzersizde gözlemlenmediği rapor edilmiştir. Ayrıca HIIT sarkoplazmik retikuluma kalsiyumun geri alınmasını ve kasın çalışma kapasitesini artırır (Tjønnå ve ark., 2008). Akut HIIT'in glukoz kontrolünde etkili olduğu bildirilmiştir (Gillen ve ark., 2012). HIIT'in insülin direncini geliştirme nedenlerinden biri orta ılımlı egzersize göre kas liflerinin daha fazlasının kullanılmasını sağlanması olarak bildirilmiştir (Cassidy ve ark., 2017; Gollnick ve ark., 1974). Akut ve kronik HIIT sonrası ölçülen serum glukoz seviyelerinin egzersiz sonrası genellikle 24 ile 72 saat arasında düşük seyrettiği bildirilmiştir (Karstoft ve ark., 2014; Earnest ve ark., 2013). Ancak bir çalışmada egzersiz sonrası açlık glukoz seviyesinin 96 ile 120 saat arasında değişim gösterdiği bildirilmiştir (Karstoft ve ark., 2013). Bununla birlikte HIIT'in insülin direnci ve mekanizmaları üzerine etkisi hakkında daha kapsamlı çalışmalar yapılması gereği bulunmaktadır.

2.7. Miyokinler

Egzersiz T2DM gibi birçok metabolik hastalığın tedavisinde farmakolojik olmayan tedavi seçeneklerinden biridir (Nunan ve ark., 2013). Egzersizin metabolik

hastalıklar için etkisi toplam enerji tüketimini artırmaktır ve sonuçta yağ kitlesi ve vücut ağırlığını azaltıcı etki yapar (Lancaster ve Febbraio, 2014). Son yıllarda metabolik hastalıkların tedavisinde egzersizin önleyici etkisinde iskelet kaslarının rolüne dikkat çekilmektedir (Pedersen, 2013; Pedersen ve Febbraio, 2012). İskelet kası lipid oksidasyonu ile enerji metabolizmasında enerji üretim ve tüketim dengelerini yürüten bir organ olarak kabul edilmektedir (Iizuka ve ark., 2014). 2013 yılında iskelet kaslarının endokrin bir organ olarak miyokin adlı sitokin benzeri molekülleri salgıladıkları ileri sürüldü (Pedersen, 2013). Miyokinler kas gelişimi, anjiyogenez ve metabolizma üzerine etkileri olan lokal ajanlardır ve organlar ile sistemler üzerine etkileri bulunmaktadır (Febbraio ve Pedersen, 2005). İskelet kası egzersizden etkilenen bir organdır. Sadece iskelet kası değil adipoz doku da egzersizden etkilenir. Miyokinlerin iskelet kası ve adipoz doku arasında çapraz iletişim sağlayıp tüm metabolik sağlığı etkilediği bildirilmiştir (Leal ve ark., 2018). Son yıllarda yapılan birçok çalışmada aerobik egzersizin sistemik anti-inflamatuar cevap oluşturduğu gösterilmiştir. IL-10, TNF- α , TNF2 ve IL-1 reseptor antagonisti (IL-1ra) gibi sitokinlerin aerobik egzersiz sonrası artarak anti-inflamatuar etki gösterdikleri bildirilmiştir (Pedersen ve Pedersen, 2005). PKOS gibi bazı patolojik koşullarda bu anti-inflamatuar etkinin daha belirgin olduğu görülmüştür (Dantas ve ark., 2019). Egzersiz öncesi ve sonrası sitokin üretiminin sağlıklı olmayanlarda birçok faktöre bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu faktörler kişilerin durumu (sedanter vb.), egzersizin yoğunluğu ve süresi, ayrıca diyetle glukoz varlığı ile örnek toplama zamanı olarak sıralanabilir (Flynn ve ark., 2007).

İskelet kas dokularının salgıladığı miyokinler birçok aileye aittir ve farklı egzersiz tipleri ile ifadeleri değişir. Örneğin konsentrik kas kasılması IL-6 ve IL-8 mRNA'larının ifadesini etkilerken, güç antrenmanları IL-15'i indükler. IL-6, IL-1ra, IL-8 ve IL-10 akut egzersiz ile indüklenirken, TNF- α 'nın çok yoğun egzersizde indüklendiği bildirilmiştir (Lombardi ve ark., 2019). 600'den fazla miyokin bulunmuştur, ancak çoğunun biyolojik aktivitesi ve fonksiyonu bilinmemektedir (Lee ve Jun, 2019)

2.7.1. İnterlökin- 6 (IL-6)

Fiziksel inaktivite ve metabolik hastalıklar sonucunda plazmada proinflamatuvar moleküllerin artışı gözlemlenmiştir (Petersen ve Pedersen, 2005; Flynn ve ark., 2007). IL-6, IL-1a ve TNF- α gibi sitokinlerin hastaların plazma seviyelerinde 2-3 kat artışı kronik düşük seviyeli sistemik inflamasyon olarak tanımlanmıştır (Pedersen ve Fischer, 2007). PKOS da düşük seviyeli inflamasyon hastalıklarından biri olarak kabul görmektedir (Fuertes-Martín ve ark., 2019). Düşük seviyeli inflamasyon görülen hastalıklara sahip insanlarda IL-6 seviyesinin artışı olumsuz metabolik reaksiyonların habercisi olabilir (Pedersen ve ark., 2007).

IL-6 1989'da keşfedilmiştir. İmmün hücreler, kondrositler, osteoblastlar, endotelial hücreler, iskelet kası hücreleri, düz kas hücreleri, pankreatik β hücreleri ve birçok diğer hücre tipleri tarafından üretilir (Kamimura ve ark., 2003). Ayrıca IL-6 bir adipokindir (De Rossi ve ark., 2000). IL-6 sekresyonu farklı uyaranlar tarafından uyarılır. İskelet kası kasılması sırasında sitozolik Ca^{+2} artışının, P38 mitojen aktive protein kinaz aktivasyonunun ve kalsinörin'in IL-6'yı uyardığı öne sürülmüştür (Hojman ve ark., 2019). IL-6 biyolojik etkilerini iki farklı yolak üzerinden gerçekleştirir: Klasik sinyal yolağı ve trans sinyal yolağı. Klasik sinyal yolağında IL-6 hedef hücredeki reseptörlerine bağlanır. IL-6 ve onun reseptör kompleksi transmembran sinyal proteini olan glikoprotein 130'u etkinleştirir ve alt sinyal kaskadları aktiveleşir (Kamimura ve ark., 2003). Trans sinyal yolağında ise IL-6 çözünebilir reseptörüne (sIL-6R) ve birlikte kompleks glikoprotein 130'a bağlanır (Rose-John ve ark., 2012). IL-6'nın bu kompleksi birçok dokuda sinyal oluşturabilir. IL-6'nın görev aldığı yolaklar JAK-STAT3, JAK-SHP-2-MAPK ve PI3K intraselüler sinyal yolaklarıdır (Heinrich ve ark., 2003). IL-6'nın egzersiz süresine ve görev alan kas kitlesine göre dolaşımdaki seviyesinin arttığı bildirilmiştir (Fischer, 2006). Egzersiz ile indüklenen IL-6, pro-inflamatuar sitokinler TNF-a ve IL-1'in ifadesini engelleyerek anti-inflamatuar etki gösterir (Starkie ve ark., 2003; Steensberg ve ark., 2003).

IL-6 silinmiş farelerde obezite ve glukoz intoleransı geliştiği gösterilmiştir (Wallenius ve ark., 2002). Epidemiyolojik çalışmalar, hücre kültürü çalışmaları ve bazı hayvan çalışmaları göz önüne alındığında IL-6 glukoz homeostazisi çerçevesinde genellikle olumsuz etkileri olan bir sitokin ve kronik inflamasyon göstergesi olarak kabul edilir (Pedersen ve Febbraio , 2012). Düşük dereceli inflamasyonla birlikte seyreden IL-6 artışı adaptif bir mekanizmanın göstergesi olabilir. Fare modellerinde insülinin yükseldiği ve glukoz intoleransı geliştiği bildirilmiştir (Lehrskov ve Christensen, 2019). IL-6 uygulamasının miyotüplerde lipolizisi ve β oksidasyonunu artırdığı bildirilmiştir (Carey ve ark., 2006; Petersen ve ark., 2005). Ayrıca miyotüplerde GLUT4'ün translokasyonunun uyarıldığı da gösterilmiştir (Carey ve ark., 2006). Yapılan bir PKOS çalışmasında sağlıklı ve PKOS gruplarında egzersiz sonrası hem plazma hem kas IL-6 seviyesi arttığı gözlemlenmiştir (Dantas ve ark., 2019).

Uzun süren yorucu egzersizlerde dolaşımdaki IL-6 konsantrasyonu artışının IL-10 ve IL-1ra gibi sitokinlerin artışını takip ettiği bildirilmiştir (Steensberg ve ark., 2003). Egzersiz sırasında IL-6 seviyesi artar (Fischer ve ark., 2006). Egzersiz ile birlikte dolaşımdaki IL-6 artışının transkripsiyonel mekanizmaların yukarı doğru düzenlenmesi ile kontrol edildiği gösterilmiştir. IL-6'nın egzersiz sonrası da dolaşıma yüksek miktarlarda salınan bir miyokin olduğu ileri sürülmüştür (Keller ve ark., 2001). Egzersiz sırasında salgılanan IL-6'nın akut faz reaktanları üzerine etkisinin daha az olduğu bulunmuştur (Pedersen ve Hoffman-Goetz, 2000). IL-6'nın salgılanması kas glikojen varlığına bağlıdır (Steensberg ve ark., 2001). Egzersiz öncesi intramusküler glikojen azalması iskelet kasında IL-6 mRNA transkripsiyonunu ve plazma IL-6 konsantrasyonunu artırır (Keller ve ark., 2001; Chan ve ark., 2004). Kas kaynaklı IL-6 özellikle glikojen depolarını tüketen uzun süreli aerobik egzersize hassastır. Aslında dolaşımdaki IL-6'nın %50'den fazlasının kas kaynaklı IL-6 olduğu ve bunun egzersiz süresini etkilediği ileri sürülmüştür. Bağışıklık hücresi kaynaklı IL-6 eksantrik direnç egzersizi gibi egzersiz modalitelerinde anlamlı doku hasarı oluştuğunda yüksek seviyeye ulaşır. Egzersiz sırasında ve sonrasında IL-6'nın salgılanması için her ne kadar kas hasarı gerekli değilse de hücre ve kas kaynaklı IL-6'nın birbirinden bağımsız olmadığı ileri sürülmüştür (Fischer ve ark., 2006). Egzersiz sonrası yüksek

konsantrasyondaki kas kaynaklı IL-6, kas hasarını göstermektedir ve bu durum immün hücrelerin infiltrasyonuna, doku tamiri ve rejenerasyonuna neden olabilir. Birçok kas grubunun yer aldığı eksantrik ve yorucu egzersizlerin uzun süreli yapılması halinde sitokin ve miyokin olarak IL-6 üretiminin fazla olduğu bildirilmiştir (Hennigar ve ark., 2017).

Egzersiz sırasında salgılanan IL-6'nın çeşitli etkileri bulunmaktadır. Egzersiz süresi ve stres dozu belirli sınırlar içerisinde olduğunda ve egzersizin ardından dinlenme periyodu geldiğinde egzersizden kaynaklı faydalı adaptasyonlar gelişir. Egzersizin yeterli beslenmeyi ve dinlenmeyi takip etmediğinde ve egzersiz dozu ile süresi fazla olduğunda ise IL-6'nın zararlı etkileri görülür (Hennigar ve ark., 2017).

Kas kaynaklı IL-6 hepatik lipitleri etkileyerek non-alkolik yağlı karaciğer hastalığını önler. Kafein non-lakolik yağlı karaciğer hastalığını baskılayan önemli bir moleküldür. Kafein hepatositleri ya da makrofajları etkilemez, kas üzerine etkilidir. Kafein ile uyarılmış miyositler IL-6 üretir. Ayrıca bu miyositlerde otofaji ile ilgili proteinler olan mikrotübül hafif zincir protein 3 (LC3) ve otofaji ile ilgili protein 7 (Atg7) ifadesi artışı gözlemlenmiştir (Fang ve ark., 2019). Yapılan bir çalışmada IL-6 üretiminde egzersizle birlikte kafein alımının yalnızca egzersiz yapılmasından daha fazla IL-6 üretimi sağlandığı gözlemlenmiştir (Rodas ve ark., 2020).

Sonuç olarak IL-6 hem pro-inflamatuar, hem anti-inflamatuar etki göstermektedir. IL-6 akut inflamasyon sırasında enfeksiyon uyarılarını kontrol ederken anti-inflamatuar sitokinleri ve akut faz reaktanlarını etkileyerek önemli bir rol üstlenmektedir. PKOS gibi kronik düşük dereceli inflamasyon hastalıklarında IL-6, TNF- α ve IL-1 β gibi sitokin seviyeleri yükselmektedir. IL-6 glukoz metabolizmasında önemli bir düzenleyicidir ve bazı durumlarda insülin duyarlılığı geliştirirken bazen kötüleştirebilmektedir. IL-6 ayrıca lipolitik bir faktördür (Lehrskov ve Christensen, 2019) IL-6'nın miyokin ve sitokin olarak egzersizle birlikte rollerinin daha detaylı araştırılması gerekmektedir.

2.7.2. Meteorin Benzeri Peptid (METRNL)

METRNL fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol alan protein yapılı bir miyokindir. Aerobik egzersiz kasta METRNL salgılanmasını artırır. Obezite riskinin azalmasına yardımcı olur ve obezite merkezli hastalıkların patofizyolojisini etkiler (Bae, 2018). METRNL akut soğuk maruziyetinde artar ve kahverengi yağ dokusundaki termogenezis ile ilgili genlerin ifadesini artırır (Rao ve ark., 2014). İnsülin duyarlılığında da rol alır. Yapılan bir çalışmada yüksek yağ diyeti uygulanan fare modelinde insülin duyarlılığını PPAR γ yolağı ile etkilediği bulunmuştur (Li ve ark., 2015). Farede yüksek serum METRNL seviyelerinin insülin duyarlılığını artırmak suretiyle enerji kullanımında artışa neden olduğu bildirilmiştir (Bae ve ark., 2018). METRNL'nin intravenöz uygulaması CD4+, CD25+, Foxp3+ ve Treg hücrelerini artırıp lenfosit infiltrasyonunu azaltarak β adacık hücre inflamasyonunu önlediği gözlemlenmiştir. Ayrıca TNF- α , IL-17, IL-12 ve IL-4 sitokinlerinin de azaldığı bildirilmiştir (Yao ve ark., 2021). Serumda düşük METRNL seviyesinin glukoz intoleransı, endotel disfonksiyon ve ateroskleroz parametreleriyle ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (El-Ashmawy ve ark., 2019). Sedanter ve antrene olmayan atletlerde METRNL bazal değerleri benzer bulunmuştur. Fakat METRNL/HOMA-IR oranı düzeltilmesi yapıldığında antrene olmayan atletlerde sedanterlere göre bu değerler daha yüksek bulunmuştur (Alizadeh ve Alizadeh, 2020). Yapılan bir çalışmada PKOS'lularda serum METRNL seviyeleri sağlıklılara göre düşük bulunmuştur. En düşük METRNL değerleri obez infertililerde görülmüştür (Fouani ve ark., 2020). Yapılan başka bir çalışmada obez farelere egzersiz yaptırılarak soleus kasında ve kanda METRNL seviyesi ölçülmüş, soleus kası METRNL seviyesinde değişiklik olmazken kan METRNL seviyesinin egzersiz yaptırılan gruplarda artış gösterdiği bildirilmiştir (Bae ve ark., 2018). İnsanlarda yapılan bir çalışmada akut HIIT tarzında egzersizin vastus lateralis kasında egzersizden üç saat sonra METRNL seviyeleri yükselmesine neden olduğu, 20 gün HIIT uygulama sonrasında dinlenim durumuna göre METRNL seviyesinin yükseldiği saptanmıştır (Eaton ve ark., 2018). 12 haftalık diyet ve egzersiz programı uygulanan bir çalışmada ise gruplar arası serum METRNL seviyelerinde değişiklik gözlemlenmemiştir (Tok ve ark., 2021).

T2DM ve insülin direnci çalışmalarında serum METRNL seviyeleri çelişkilidir. Sağlıklılarda serum METRNL seviyesinin yeni diyabet teşhisi konulan ve uzun zaman önce diyabet teşhisi konulmuş hastalardan yüksek çıktığı gözlemlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada METRNL'nin insülin seviyesi ve HOMA indeksi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Önalın ve ark., 2020).Yapılan bir başka çalışmada ise T2DM'lilerde ve prediyabetlilerde serum METRNL değerlerinin sağlıklılara göre yüksek olduğu bulunmuştur (Wang ve ark., 2019). Bir başka çalışmada ise T2DM'lilerde METRNL sağlıklılara göre düşük bulunurken vücut kitle indeksi, IL-6, insülin direnci ve TNF- α ile negatif korelasyon göstermiştir (Dadmanesh ve ark., 2018).Bir çalışmada 8 haftalık egzersiz sonrası yüksek yağlı diyetle beslenen grupta sıçan gastroknemius kasında METRNL seviyesi kontrol grubuna göre düşük gözlemlenirken, yüksek yağlı diyet+egzersiz yapan grupta ise yüksek yağlı diyet yapan gruba göre yüksek gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada adipoz doku METRNL sonuçları gastroknemius ve plazma sonuçlarıyla benzerlik göstermiştir Plazma METRNL seviyesinden kas ve adipoz doku sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. (Bae, 2018). METRNL'nin egzersizde veya PKOS'ta aldığı roller daha detaylı araştırılmalıdır.

2.7.3. Fibroblast Büyüme Faktörü (FGF21)

FGF21 karaciğer, pankreas, adipoz doku ve iskelet kasından salgılanan ve kan beyin bariyerini geçen bir miyokindir (Patel ve ark., 2015). Bazı çalışmalar FGF21 uygulamasının farelerde ve insanlarda diyet ile indüklenen obezite ve insülin direncini önlediğini göstermiştir (Staiger ve ark., 2017). Obezite, diyabet, mitokondriyal bozukluklar ve yaşlanma gibi durumlarda kas kaybı oluşur ve FGF21 serum seviyeleri yükselir (Staiger ve ark., 2017; Tezze ve ark., 2019). FGF21 bazı patofizyolojik süreçlerde rol alır. Bunlar kas atrofisi ve kemik mineral dansitesi kaybıdır (Oost ve ark., 2019; Wei ve ark., 2012). Yapılan bir çalışmada FGF21 anti-diyabetik ilaç olarak kullanılmış, obez ve diyabetik farelerde FGF21 uygulamasıyla plazma glukozu ve trigliseritinin normal seviyelere kadar azaldığı gözlemlenmiştir (Kharitonov ve ark., 2005). FGF21'in ana sekresyon merkezi karaciğer olarak düşünülmektedir.

Ketojenik diyet uygulanan farelerde ve aralıklı yiyen farelerde FGF21 ifadesinin arttığı ve FGF21 promoterinin farklı bölgelerinde PPAR α 'nın görev aldığı bilinmektedir (Badman ve ark., 2007; Inagaki ve ark., 2007). Steatosizi olan hastalarda, obezite ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı fare modellerinde FGF21'i ifadesi Protein Kinaz RNA Benzeri ER Kinaz (PERK)- ökaryotik başlatma faktörü (eIF2 α)-aktivasyon transkripsiyon faktörü (ATF4) yollarına bağlı olarak karaciğerde artar (Kim ve ark., 2015). Ayrıca FGF21'in C2C12 hücre hatlarında yapılan çalışmalarda ifadesinin retinoik asit reseptör beta (RAR β) yolağı ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür. Çünkü yapılan çalışmalarda FGF21'in retinoik asit (RAR β) ligandı olduğu gözlemlenmiştir. Retinoik asit gibi vücut ağırlığı kaybında ve glukoz ve lipid metabolizmasında rol alır (Li ve ark., 2013). FGF21 ifadesinin düzenlenmesinde Retinoik asit reseptör ile ilgili orphan reseptör alfa (ROR α) görev alır ve C2C12 miyotüplerde endoplazmik retikulum stresini uyarır (Hirai ve ark., 2019). İskelet kasında FGF21, ATF4 ve PI3K–Akt sinyal yolları ile düzenlenir (Kim ve ark., 2013; Izumiya ve ark., 2008).

FGF21 aktivasyonu ve salgılanması endoplazmik retikulum stresi, mitokondriyal disfonksiyon ve soğuk stresi gibi farklı koşullarda, farklı şekillerde olur (Tezze ve ark., 2019). FGF21'in serum seviyeleri çeşitli hayvan modellerinde farklı bulunmuştur. Herhangi bir uyarı olmadan FGF21'in yarılanma süresi 1-2 saattir (Hecht ve ark., 2012) Bunun nedeni enzimatik degradasyon ve renal klirenstir (Tezze ve ark., 2019). Fibroblast aktivasyon protein alfa (FAP) yeni tanımlanan bir protein olup FGF21'i parçalar ve inaktive eder (Zhen ve ark., 2016). FAP egzersizle birlikte artar (Parmar ve ark., 2018). İskelet kasında FGF21 bazal durumlarda minimum düzeydedir (Tezze ve ark., 2019; Izumiya ve ark., 2008). Birçok fizyolojik veya patolojik süreçler iskelet kasındaki ifadesini ve kastan kana salınan FGF21 düzeyini etkiler (Tezze ve ark., 2019; Izumiya ve ark., 2008). Obezite ve yüksek yağlı diyet sonucu FGF21 seviyesinde artış gerçekleşir ve iskelet kaslarındaki otofajinin inhibe olmasına neden olur. Sonuç olarak otofajideki inhibisyon kaslarda disfonksiyonel mitokondriye ve endoplazmik retikulum stresine, katlanmayan protein cevabına ve ATF4 transkripsiyon faktörü dolayısıyla FGF21 indüklenmesine neden olur (Kim ve ark., 2013). İskelet kasına özgü Rapamisin kompleksi 1'in memeli hedefi

(mTORC1)'in aktivasyonu ile farelerde FGF21 salgılanması gerçekleşir. Sağlıklı farelerle karşılaştırıldığında bu farelerin artan yağ asidi oksidasyonu nedeniyle daha az vücut kütlesine ve daha düşük plazma glukoz ve insülin konsantrasyonlarına sahip olduğu gözlemlenmiştir. Böylece iskelet kasından salınan FGF21'in tüm vücut metabolizmasındaki değişikliklere aracılık edebileceği bildirilmiştir (Guridi ve ark., 2015). İskelet kasında sonuç olarak mitokondriyal disfonksiyon ile miyofibrillerin küçülmesi ve FGF21 artışı beyaz yağ dokusunun kahverengileşmesine neden olur (Keipert ve ark., 2014) Kas spesifik optik atrofi 1 (OPA1) eksik farelerde kas atrofisi ve endoplazmik retikulum stresi geliştiği gösterilmiştir. Ayrıca FGF21'in kasta ve serumda artışı gözlemlenmiştir (Tezze ve ark., 2019).Yapılan sağlıklı insan çalışmasında hiperinsülinemik-öglisemik klemp uygulamasıyla insülinin hem muskuler FGF21 ifadesini, hem de plazma FGF21 düzeyini anlamlı derecede artırdığı gösterilmiştir (Hojman ve ark., 2009).

FGF21 serum seviyesi insan mitokondriyal DNA mutasyonlarında artar (Tezze ve ark., 2019). FGF21 mitokondriyal miyopatilerde iskelet kasındaki mitokondriyal disfonksiyon biyobelirteçi olarak kullanılabilir (Suomalainen ve ark., 2011). Obez insanlarda kronik egzersiz sonrası vastus lateralis FGF21 seviyesi değişmemiştir (Besse-Patin ve ark., 2014). Bunun sebebi FAP olabilir.

FGF21 birçok dokuda ROS oluşumunun baskılayıcısıdır. Rekombinant FGF21 ile önceden inkübe edilen insan umbilikal damar endotel hücrelerinde glukoz kaynaklı ROS üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca FGF21 vasküler endotel hücrelerde oluşan mitokondriyal reaktif oksijen ürünü üretimini durdurmuştur (Guo ve ark., 2018). FGF21 tedavisi antioksidan yollarında rol alan genlerin ifadesini kardiyomiyositlerde artırmıştır (Planavila ve ark., 2015). Ayrıca FGF21 beyin mikrovasküler endotel hücrelerinde hipoksi aracılı ROS üretimini azaltmıştır ve antioksidan aktivitelerini düzenlemiştir (Wang ve ark., 2019). FGF21'in iskelet kasında yer alan oksidatif stres yollarında aldığı roller henüz tam olarak bilinmemektedir.

FGF21 ve PKOS çalışmalarına baktığımızda az sayıda çalışma olduğu ve yer alan çalışmaların serum FGF21 seviyesiyle ilgili olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada serum FGF21 seviyelerinin PKOS grubunda sağlıklılara göre yüksek olduğu bulunmuştur. FGF21 vücut kitle indeksi, LH ve testosteron artışıyla pozitif korelasyon göstermiştir (Gorar ve ark., 2010). Yapılan bir çalışmada FGF21 seviyesinin PKOS'lularda sağlıklılarla benzer olduğu (Sahin ve ark., 2014) başka bir çalışmada ise yüksek olduğu gözlemlenmiştir. (Bednarska ve ark., 2020).

Tüm bu çalışmalar ışığında muskuler FGF21'in glukoz ve lipid metabolizmasında rol alabileceği öne sürülebilir. Ayrıca FGF21'in egzersizde veya PKOS'ta aldığı roller daha detaylı araştırılmalıdır görüşüne ulaşılmıştır.

2.7.4. Anjiopietin Benzeri Peptid 4 (ANGPTL4)

Anjiopietin benzeri peptidler iskelet kası, adipoz doku, bağırsak ve karaciğer tarafından salgılanan bir grup protein yapılı miyokindir (Ingerslev ve ark., 2017). Enerji metabolizmasında rol alırlar ve kan glukoz seviyelerini düzenlerler (Popova ve ark., 2018). Anjiopietinler PPAR üzerinden serum trigliserit seviyelerini düzenlerler. Anjiopietinlerin bu yeteneği lipoprotein lipaz aktivitesi ile adipoz dokuda lipolizisi artırma ve glukoz toleransını geliştirme şeklindedir (Ingerslev ve ark., 2017). Özellikle plazma ANGTL4'ün miyotüpler üzerinde etkili olduğu ve kas kontraksiyonu ile birlikte kaslardan salgılandığı bildirilmiştir (Raschke ve Eckel, 2013). ANGPTL4 insülin duyarlılığı, lipid metabolizması ve adipogenez yollarında görev almaktadır. ANGPTL4 dolaşımdaki yağ asitlerini artırır. Bu durum genelde kalori kısıtlaması, açlık ve aerobik fiziksel antrenman sonrası gerçekleşir (Raschke ve Eckel., 2013; Cinkajzlová ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada elektriksel uyaran kullanılarak kas kasılması oluşturulduğunda 4 saat sonra ANGPTL4'ün gen ifadesinde bir artış olduğu ve 8 saatlik stimülasyondan sonra süpernatant proteinlerinde bir yükselme gerçekleştiği bildirilmiştir (Scheler ve ark., 2013). Yapılan başka bir çalışmada ise sedanter bacakta ANGPTL4 ifadesinin akut endurans yapan bacakta göre daha fazla olduğu gözlemlenmiştir (Catoire ve ark., 2014) Fiziksel egzersizle birlikte

aralıklı yeme uygulaması ANGPTL4 ifadesinin önemli bir uyarıcı olarak belirtilir (Ingerslev ve ark., 2017). T2DM olan ve olmayan obez hastalarda serum ANGPTL4'ünde bir artış gözlemlenmiştir (Cinkajlová ve ark., 2018).

ANGPTL4 50 kilo dalton (kDa) ağırlığında, 15 kDa N-terminal alfa heliks sarmallı (nANGPTL4) ve 35 kDa C-terminal fibrinojen benzeri alt birimlerden (cANGPTL4) oluşan bir proteindir. Bağlayıcı bölgesinden protein konvertaz enzimiyle proteolitik olarak ayrılır (Ge ve ark., 2004) Proteolitik ayrılmadan önce ANGPTL4 oligomerleri oluşur. Bu oligomerler nANGPTL4'te sistein kalıntıları oluşturan disülfid bağları tarafından düzenlenir. Ayrılmadan sonra ANGPTL4 hücrelerden salgılanır, nANGPTL4 oligomerize kalırken cANGPTL4 monomerlere ayrılır. ANGPTL4'ün görevlerini yerine getirmesi için proteolitik ayrılmanın gerekli olup olmadığı henüz bilinmemektedir (Fernández-Hernando ve Suárez, 2020).

ANGPTL4'ün glukoz metabolizmasındaki rolü tam aydınlatılamamıştır. ANGPTL4'ün ifadesinin fazla olmasının glukoz metabolizması üzerine etkisi tartışmalıdır (Xu ve ark., 2005; Okamoto ve ark., 2017; Wang ve ark., 2016). ANGPTL4 eksik fareler yüksek yağlı diyetle beslendiklerinde lipolizis ve serbest yağ asidi oksidasyonunda artma gözlemlenmiştir. Ayrıca PGC1 α ve Uncoupling protein 1 (UCP1) aktivitesinde artış ile serbest yağ asit sentaz aktivitesinde azalma gözlemlenmiştir. Dolayısıyla triaçilgliserol ve diaçilgliserollerin azalışı ve iskelet kası ile karaciğer dokularında insülin duyarlılığının artışının söz konusu olduğu bildirilmiştir (Aryal ve ark., 2018).

Toll like reseptörlerin (TLR) ANGPTL4'ün düzenleyicisi oldukları düşünülmektedir. Lipopolisakkarit (LPS) uygulaması sonrası farelerin hipotalamus, hipofiz, kortikal ve adipoz dokularında ANGPTL4 artışı gözlemlenmiştir (Brown ve ark., 2009). Ayrıca başka bir çalışmada LPS uygulaması sonrası kalpte, kasta ve adipoz dokuda ANGPTL4 artışı gözlemlenmiştir (Lu ve ark., 2010). Zymosan (TLR2 aktivatörü) uygulanan bir çalışmada ANGPTL4 ifadesinin kasta, kalpte, karaciğer ve adipoz dokularda arttığı bulunmuştur (Rummel ve ark., 2008).

Soleus kası gibi tip 1 lifleri daha çok içeren ve yavaş kasılan kaslar yorgunluğa karşı dirençlidir ve serbest yağ asidi oksidasyonu için daha uygundurlar. Tip 1 lifleri içeren kasların lipoprotein lipaz seviyesinin hızlı kasılan kaslara göre daha fazla olduğu bilinmektedir (Ong ve ark., 1994). Egzersiz ile birlikte soleus kasında lipoprotein lipaz aktivitesi artar. Böylece soleus kasının plazma trigliserit alma ve okside etme kapasitesi artmaktadır (Borensztajn ve ark., 1975). İskelet kasında insülin ile uyarılan glukoz alımındaki ve IRS-1 ile ilişkili PI3K aktivitesinin azalması intraselüler yağ asidi metabolitlerinin artması ile sonuçlanır (Kim ve ark., 2001). PKOS'lularda insülinle uyarılan IRS-1 ile ilişkili PI3K aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir (Corbould ve ark., 2005). Ayrıca PKOS'lularda lipoprotein lipaz gen ifadesinin iskelet kasında bozulduğu gösterilmiştir (Manti ve ark., 2020). Dolayısıyla PKOS'lularda iskelet kaslarında lipoprotein lipaz gen ifadesinin bozulması sonucu hem yağ asidi birikimi, hem insülin direnci mevcut olabilir ve bu durumdan ANGPTL4 seviyesi etkilenebilir.

PKOS'lularda yapılan bir çalışmada obez ve obez olmayan PKOS'luların serumlarında ANGPTL4 artışı gözlemlenmiştir (Güneş ve Bukan, 2015). Başka bir çalışmada ise normal vücut kitle indeksine sahip PKOS'lularda sağlıklılara göre serum ANGPTL4 seviyesinde fark gözlemlenmemiştir (Rahmani ve ark., 2018). PKOS'lularda ovaryum granuloza hücrelerinde ANGPTL4 seviyesinin sağlıklılara göre fazla olduğu gözlemlenmiştir (Jiang ve ark., 2021). ANGPTL4'ün PKOS'ta ve egzersizde etkilerinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Deney Hayvanları

Çalışma Ankara Üniversitesi (A.Ü.) Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul’undan alınan 01/07/2020 tarih ve 2020-12-106 karar numaralı etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanları T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından hayvan barındırma ruhsatı verilen A.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı Deney Hayvanı Bakım Ünitesinde, hayvan refahı gözetilerek uluslararası etik kurallara uygun şekilde barındırılmıştır.

Çalışmada, A.Ü Tıp Fakültesi Deney Hayvanı Yetiştirme ve Temini Laboratuvarı’nda üretilen 60 adet, 21 günlük, dişi Wistar albino türü (*Rattus norvegicus*) sıçanlar kullanıldı. Hayvanlar, deneyler başlamadan iki hafta önce A.Ü Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı’nda egzersiz programının uygulanacağı laboratuvara getirilerek adapte olmaları sağlandı. Hayvanlar 12 saat aydınlık/karanlık döngüsünde, 22-24°C sıcaklık ve %50-55’lik bağıl nemli ortamda barındırıldı. Standart sıçan yemi ve musluk suyuna serbest şekilde (*ad libitum*) erişimleri sağlandı. Güç analizi hesaplamalarında istatistiksel güç (Power) 0.95 olarak alındığında 135 deney hayvanı hesaplanmış olmakla birlikte, etik kurullar asgari sayıda deney hayvanı öngördüklerinden dolayı 60 sıçan kullanılmıştır. İstatistik yapabilmek için asgari sayı altıdır. Deney hayvanlarından elde edilecek soleus kas örneklerinde fonksiyonel, histolojik ve miyokin-sitokin düzeyleri 6’şar örnekte belirleneceğinden en az 12 hayvana ihtiyaç duyulmaktadır. Deney sırasında olası kayıplar da göz önüne alındığında gruptaki hayvan sayısının en az 15 olması kararlaştırılmıştır. Laboratuvara adaptasyon dönemini takiben hayvanlar rastgele gruplara ayrıldı:

A. Kontrol grupları

Kontrol grubu (K, n=15)

Egzersiz grubu (Egz, n=15)

B. Polikistik over sendromu (PKOS) oluşturulmuş gruplar

PKOS grubu (PKOS, n=15)

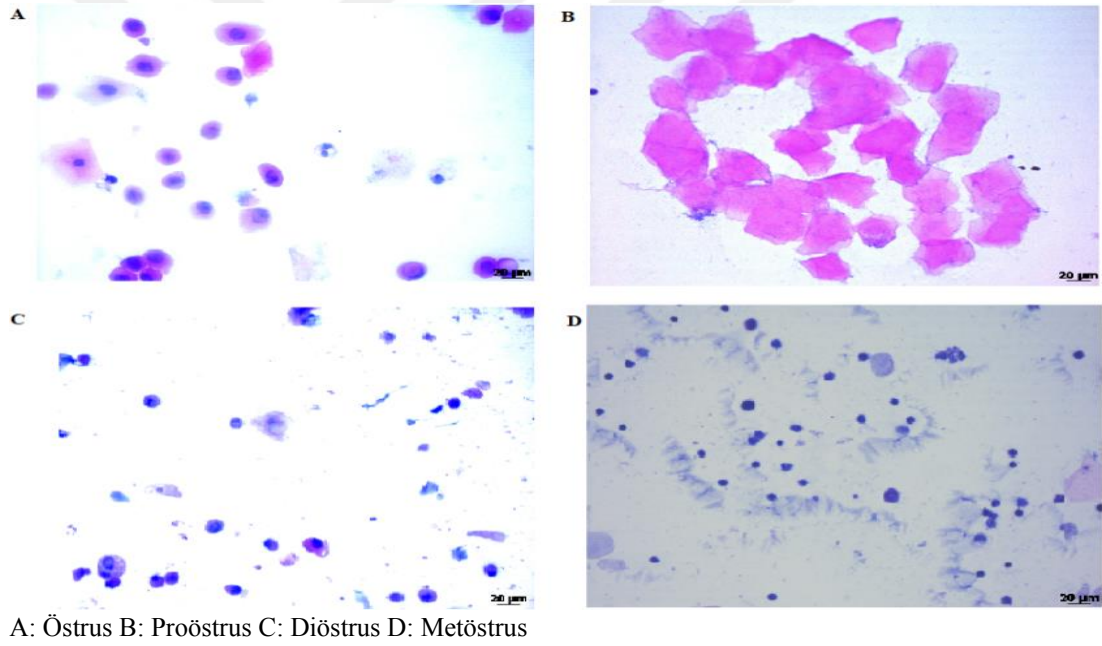
PKOS+Egzersiz grubu (PKOS+Egz, n=15)

3.2. PKOS Modeli Oluşturma

PKOS tanısında sıklıkla Rotterdam tanı kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre PKOS tanısı aşağıdaki üç karakteristik özellikten en az ikisini karşılamalıdır. Bunlar; klinik/biyokimyasal hiperandrojenizm, ovulatuvar disfonksiyon ve polikistik ovaryum morfolojisidir (ESHRE/ASMR group, 2003). Planlanan çalışmada kriterlerin oluşturulması için 21-23 günlük dişi Wistar albino sıçanlara 21 gün boyunca günlük 6 mg/100 g vücut ağırlığı kadar DHEA 0,2 mL susam yağında çözülerek subkutan uygulanmıştır. Kontrol ve egzersiz grubuna ise aynı miktarda susam yağı subkutan verilmiştir (Anderson ve ark., 1992).

PKOS tanısı koyabilmek için hayvanların östrus siklus fazlarını belirleyebilmek amacıyla vajinal sürüntü örnekleri iki hafta boyunca alınarak incelendi. Dişi sıçanların üreme döngüsüne östrus siklusu denir ve östrus siklusu ortalama 4-5 gün sürmektedir. Siklus dört dönemi kapsar; proöstrus, östrus, metöstrus ve diöstrus. Her siklus fazında hormon salgılanması değişmektedir ve ovaryum morfolojisi ona göre şekillenmektedir. Düzenli östrus siklusunda dört faz birden yaşanırken düzensiz östrus siklusunda aynı fazda 4-5 gün kalınabilmektedir. Östrus siklus fazlarını tanımlamak için üç tip hücre bulunup bulunmadığı belirlenmektedir. Bunlar yuvarlak ve nükleuslu hücreler (epitelyal hücreler), düzensiz nükleussuz hücreler (boynuzlu hücreler) ve küçük yuvarlak lökositlerdir. Proöstrus fazı daha çok nükleuslu epitelyal hücreleri içerirken, östrus fazı genellikle nükleussuz boynuzlu hücreleri, metöstrus fazı lökosit, boynuzlu ve epitelyal hücreleri benzer oranlarda

içerir. Diöstrus fazında ise daha çok lökosit hücreleri görülür (Marcondes ve ark., 2002). PKOS modelinin kontrolü için sıçanlardan her gün aynı saatte bir hafta boyunca vajinal sürüntü alınmıştır. Pastör pipetine yaklaşık 0,2 mL serum fizyolojik çekildikten sonra sürüntü alınacak sıçan karnı yukarı bakacak şekilde tutulmuştur. Pipet ucu yaklaşık 5-10 mm kadar vajinaya yerleştirildikten sonra serum fizyolojik içeri verilmiştir. Pipet ucunu dışarı çıkarmadan vajinaya püskürtülen sıvı tekrar pipetin içine çekilip, daha önceden hazırlanmış olan temiz lamın üzerine alınarak takip edilmiştir. Boyamaya gerek olmadan, ışık mikroskopunda incelenerek östrus fazları kaydedilmiştir. Vajinal sürüntülerden elde edilen görüntüler Şekil 3.1’dedir. Bir östrus fazı 4-5 gün kadar sürerse sıçana PKOS tanısı konulur. Çalışmamızda PKOS grubunda bulunan bütün hayvanlara ikinci haftanın sonunda PKOS tanısı konuldu.



Şekil 3.1. Deney hayvanlarından alınan HE ile boyanmış vajinal sürüntü görüntüleri.

3.3. Antrenman Programı

Egzersiz gruplarındaki hayvanlar 21 günlük DHEA uygulamasını takiben iki hafta süresince antrenman protokolünün uygulanacağı deney hayvanları koşu bandında adaptasyon programına alındı. Ardından egzersiz gruplarında bulunan

hayvanlara belirlenen bireysel egzersiz protokolüne göre 12 hafta süresince antrenman yaptırıldı. Sedanter gruptaki hayvanlar ise bu süre boyunca kafeslerinde bekletildi. Antrenman protokolü, A.Ü Mühendislik Fakültesi Elektronik Mühendisliği Bölümü tarafından imal edilmiş olan hız, eğim ve ceza kontrolüne olanak veren küçük deney hayvanı koşu bandında 09.00-15.00 saatleri arasında gerçekleştirildi (Şekil 3.2).

Uygulanacak antrenman protokolünün belirlenmesi için hayvanlara 1. (antrenman protokolünün ilk günü), 2., 5., 8. ve 11. haftalarda artımlı yük testi uygulanarak VO_{2max} 'a karşılık geldiği öngörülen maksimum iş yükü değerleri ($PikVO_2$) belirlendi. Deney hayvanları artımlı yük testinin yapıldığı günden önceki ve sonraki günlerde dinlendirildi. Antrenman programında HIIT egzersizleri için $PikVO_2$ 'nin %50'sine karşılık gelen hızda 25° eğimde 6 dakika ısınma ile başlandı, takiben 4 dakika $PikVO_2$ 'nin %85-95 arası hızda koşturuldu, sonra 2 dakika %50 hızda devam edildi (aktif dinlenme periyodu). Tanımlanan siklus 5 kez tekrarlandı. Son aktif dinlenme periyodu 10 dakikaya tamamlandı. Her hayvan için maksimum iş yükü ayrı ayrı hesaplandı. 12 hafta boyunca, haftada beş gün, günde 38 dakika egzersiz yaptırıldı.



Şekil 3.2. Hızı, eğimi kontrol edilebilen ve ceza uygulamasına olanak veren küçük deney hayvanları koşu bandı.

3.4. Kas Fonksiyonları in vivo Testleri

Nöroskor testler olarak da adlandırılan beş farklı kas davranış testini içeren kısa nörolojik değerlendirmeler ve bunlara ek olarak kondziela ters ekran testi, ağırlık testi ve yürüme yolu analizinden oluşmaktadır. Kas fonksiyonlarının in vivo belirlenmesi amacıyla kullanılan nöroskor testler olan ön ayak fleksiyon testi (forelimb flexion test), arka ayak fleksiyon testi (hindlimb flexion test), görsel olarak tetiklenmiş yerleştirme testi (visually triggered placing test), temasla tetiklenmiş yerleştirme testi (contact triggered placing test) ve arka pençe kavrama testi (hindpaw grasping reflex test) genel kas refleks gözlemleri amacıyla gerçekleştirilmiştir (Hausser ve ark., 2018). Kondziela ters ekran testi ile dört ayak kuvveti (Kondziela, 1964), ağırlık testi ile ön ayak kas kuvveti (Deacon, 2013) ölçülmüştür. Bu testler egzersiz protokolüne başlamadan önce, bir ay sonra ve bitiminde tekrarlanmıştır. Tibial sinir fonksiyonu ise yürüme yolu testi (Walking track analyzing test, de Medinaceli ve ark., 1982) kullanılarak sadece antrenman programının sonunda değerlendirilmiştir.

3.4.1. Ön Ayak Fleksiyon Testi (Forelimb Flexion Test)

Sıçan kuyruğundan kaldırıldı ve 15-30 cm kadar masa yüzeyinin üzerinde tutuldu. Sıçanın ön ayaklarının ekstansiyon veya fleksiyon yapıp yapmadığı gözlemlendi. Fleksiyonun varlığı patolojik olarak değerlendirilmekte olup, varlığı (1), yokluğu (0) olarak puanlandı.

3.4.2. Arka Ayak Fleksiyon Testi (Hindlimb Flexion Test)

Sıçan kuyruğundan kaldırıldı ve 15-30 cm kadar masa yüzeyinin üzerinde tutuldu. Sıçanın arka uzuvlarını ekstansiyon veya fleksiyon yapıp yapmadığı gözlemlendi. Fleksiyonun varlığı patolojik olarak değerlendirilmekte olup, varlığı (1), yokluğu (0) olarak puanlandı.

3.4.3. Görsel Olarak Tetiklenmiş Yerleştirme Testi (Visually Triggered Placing Test)

Sıçanı kuyruğundan kaldırdıktan sonra, sıçan burun kenarından yaklaşık 10 cm uzakta olana kadar masanın kenarına doğru yavaşça indirildi ve ardından yavaşça masa kenarına doğru hareket ettirildi (bıyıklarının kenara dokunmamasına dikkat edildi). Sıçanın ön pençelerini masaya doğru uzatıp uzatmaması gözlemlendi. Uzanan ön pençelerin varlığı (0), yokluğu (1) olarak puanlandı.

3.4.4. Temasla Tetiklenmiş Yerleştirme Testi (Contact Triggered Placing Test)

Sıçan gövdesi elimizde, masa kenarına paralel ve ön ayakları serbest olacak şekilde tutuldu. Bir taraftaki bıyıkları masanın kenarına değene kadar yavaşça indirildi. Sıçanın bıyıkları masaya temas eder etmez ön ayaklarını masa kenarına doğru uzatıp uzatmadığı gözlemlendi. Masaya doğru uzatmasının varlığı (0), yokluğu (1) olarak puanlandı.

3.4.5. Arka Pençe Kavrama Testi (Hindpaw Grasping Reflex Test)

Sıçan bir elimizin başparmağı ve işaret parmağı ile ön ayaklarının altından göğsün etrafından tutuldu. Bir arka pençesinin avucuna diğer işaret parmağımızla hafifçe dokunuldu. Sıçanın işaret parmağımızı kavrayıp kavramadığı gözlemlendi. Kavramanın varlığı (0), yokluğu (1) olarak puanlandı.

3.4.6. Kondziela Ters Ekran Testi (Kondziela Invert Screen Test)

Kondziela tarafından geliştirilen bu test sıçanların dört uzvunu kullandığı bir kas kuvvet testidir. Sıçanlar kavrayabilecekleri düz metal bir telin merkezine

yerleştirilir, kronometreye basılır ve tel ters çevrilir. Böylece sıçan tel üzerinde ters olarak baş aşağı dört uzuv üzerinde durmuş olur. Sıçanın tutunduğu tel yumuşak bir yüzeyin 40-50 cm yukarısında tutulur. Sıçanın yumuşak zemine düşüş anı ile birlikte kronometre durdurulur. Bütün gruptaki hayvanların tutunma süreleri saniyeler üzerinden skorlanarak not edildi.

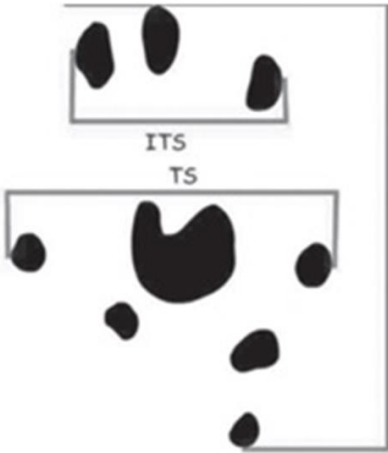
3.4.7. Ağırlık Testi

Deacon tarafından geliştirilen bu test ön ayak kas kuvvetini ölçer. Sıçanlar büyüklüğü ve ağırlığı dikkate alınarak kuyruklarının ortasından veya tabanına yakın yerinden tutuldu ve ilk denemede 50 gramlık tel kütleden imal edilmiş bir ağırlığı kaldırmaları ve kavramaları için indirildi. Ön pençeleriyle tel küreyi kavradığında kronometre çalıştırıldı ve sıçan yukarı doğru kaldırıldı. Her bir ağırlık kaldırma için kriter sıçanın ağırlığı en az üç saniye tutmasıydı. Sıçan ağırlığı üç saniyeden kısa sürede düşürdüyse, 10 saniye sonra ikinci bir deneme yapıldı. Üç kez başarısız olduğunda deney bu ağırlıkta sonlandırıldı ve sıçana denemelerdeki ağırlıkları en uzun taşıma süresi atfedildi. Üç deneme içinde herhangi birinde başarılı olan sıçana üç saniye atfedilerek ikinci ağırlığa geçildi. Ağırlıklar her denemede yedişer gram artırılarak başarılı olduğu sürece 85 gram ağırlığa kadar devam edildi. Bütün gruptaki sıçanlarının her birinin toplam ağırlık kaldırma süreleri kaydedildi.

3.4.8. Yürüme Yolu Testi (Walking track analysis) ile Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi Hesaplanması

Yürüme yolu testi ilk olarak 1982’de de Medinaceli tarafından tanımlanmıştır. Yürüyüş sırasında bir ayak izinin diğerine göre zamansal ve uzaysal ilişkisini değerlendirir. Deneysel ayaktan ve normal ayaktan ölçümler alınarak tibial sinir fonksiyon indeksi (TFI) formülü içine yerleştirilen nümerik değerlerden elde edilen veriler ile değerlendirilir. Ayak izlerinden nümerik değerlerin elde edilme formülü Şekil 3.3’teki gibidir. Hesaplanan uzunluklar formülde yerine konulur ve TFI

hesaplanır. E harfi deneysel N harfi normal ayağı temsil etmektedir. Elde edilen sonuçlar 0 ve -100 arasında olup, 0 tam fonksiyonu -100 ise tam hasarı tarif etmektedir.



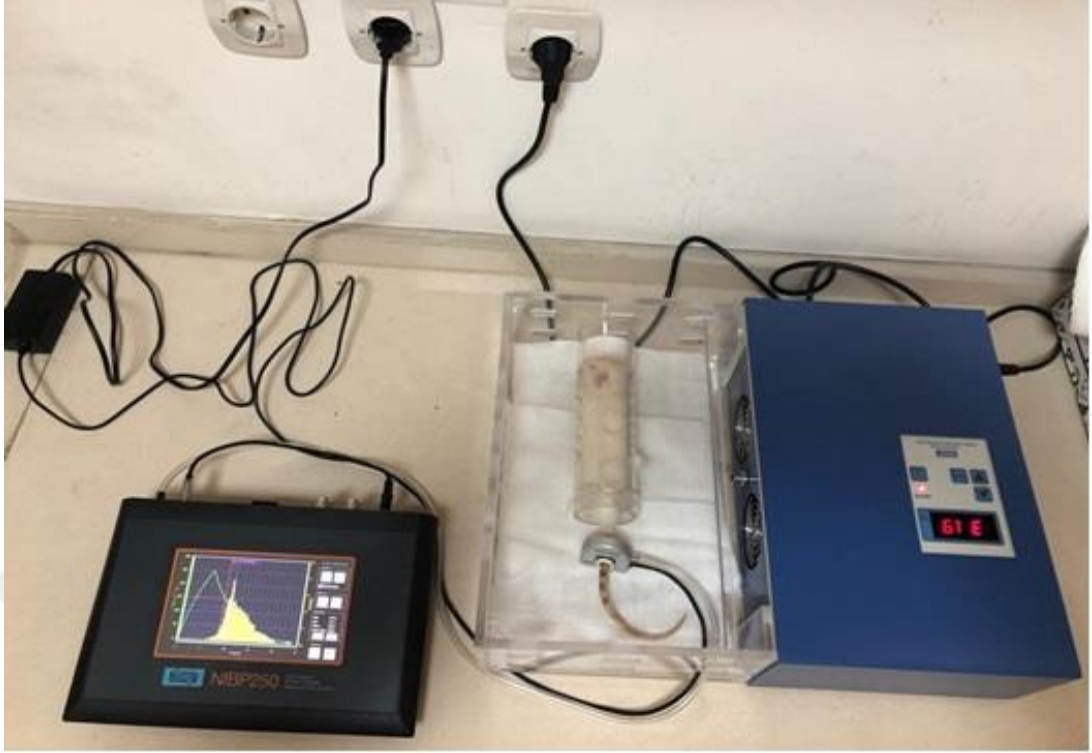
$$TFI = -37.2 \left(\frac{EPL - NPL}{NPL} \right) + 104.4 \left(\frac{ETS - NTS}{NTS} \right) + 45.6 \left(\frac{EIT - NIT}{NIT} \right) - 8.8$$

Topuktan üçüncü parmağa kadar olan uzunluk (EPL=Deney bacağı, NPL=Kontrol bacağı); Toe spread (TS): ilk parmaktan beşinci parmağa kadar olan uzunluk (ETS=Deney bacağı, NTS= Kontrol bacağı); Intermediate toe spread (ITS): ikinci parmaktan dördüncü parmağa kadar olan uzunluk (EIT= Deney bacağı, NIT= Kontrol bacağı)]

Şekil 3.3. Yürüme Yolu Testi (Walking track analysis) ile Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) Formülü [Print length (PL):

3.5. Deney Hayvanlarının Hemodinamik Parametrelerinin Ölçülmesi

Deney hayvanlarının 12 haftalık egzersizlerinin sonucunda tüm gruplarda kan basıncı ölçümü kuyruktan tail-cuff pletismografisi (MAY NIBP250 Ankara Türkiye) yöntemiyle gerçekleştirildi. Kan basınçları ölçümü öncesi sıçanlar bir kısıtlayıcı (restrainer) içine alınır ve birlikte bir kabin içinde vücut sıcaklıkları yükseltilir. Sakinleşmeleri beklenir. Vücut sıcaklığının artması kuyruklarının dilatasyonunu sağlamış ve ölçüme hazır hale getirmiştir (Şekil 3.4). Her hayvandan beş ölçüm birer dakika aralıklarla alınır. En yüksek ve en düşük değerler çıkarılarak kalan üç değer ortalaması hesaplanır. Her sıçan için sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve kalp hızı parametreleri hesaplanmıştır. Ortalama Arter Basıncı = Diyastolik Basıncı+ (Sistolik basınç-Diyastolik basınç)/3 formülü ile elde edilmiştir.



Şekil 3.4. Deney hayvanlarının kuyruktan tail-cuff pletismografisi (MAY NIBP250 Ankara Türkiye) kullanılarak hemodinamik parametrelerinin ölçülmesi.

3.6. Deney Hayvanlarının Sakrifikasyonu, Doku ve Kan Örneklerinin Alınması

Sıçanların son koşu antrenmanlarından 24 saat sonra in vivo deneyler tamamlandı. Ardından 50 mg/kg tiyopental derin anestezisi altında torakotomi yapıldı, aort kesilerek toraksa dolan kandan örnekler alındı. Çalışmamızda kullanılacak kas ve ovaryum örnekleri histolojik inceleme için tespit solüsyonlarında, moleküler incelemeler için -80 °C derin dondurucuda muhafaza altına alındı. Kasların in vitro fonksiyonel incelemeleri için ilgili organ banyosu sistemine yerleştirildi.

3.7. Kas Fonksiyonları in vitro Testleri

Sakrifiye edilen sıçanların sağ ekstremite soleus kasları in vitro testler için çıkarıldı. Soleus kasının in vivo fizyolojik koşullarını in vitro devam ettirmek için

kasın içinde bulunduğu kimyasal çözelti (media) ortamının sıcaklığı 37 °C’de sabit tutuldu ve ortamın oksijenlenmesi için banyo haznesindeki solüsyona özel bir aparatla sürekli %95 O₂ ve %5 CO₂ gaz karışımı verildi. Banyoda media olarak Krebs Solüsyonu (NaCl 118 mM, KCL 4,7 mM, CaCl₂ 2,5 mM, NaHCO₃ 25 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, Glukoz 11,1 mM, MgSO₄ 1,2 mM) kullanıldı. Solüsyon her deney öncesi taze hazırlandı.

Soleus kaslarının uyarılma ve kasılmalarının kayıtlarının alınmasında Biopac Student Lab MP35 sistemi, MAY organ banyosu (MAY WBC3044), MAY ISO-150 uyarı güç kaynağı, MAY izometrik güç çevirici DT10A (0-5 gram) kullanıldı. Biopac BSL 4.0 MP45 ile veriler kayıt altına alındı ve analiz edildi. Lenovo IdeaPad S540 markalı bilgisayardan verilen komut ile Biopac MP35 ve güç stimülatörü kontrol edildi. Güç çevirici kalibrasyonu için 1, 2 ve 5g ağırlıklar güç çevirecine asıldıktan sonra Biopac BSL 4.0 MP45 yazılımında çevireç kanalı üzerindeki gücün sinyal görünümü ile düz çizgi halinde olmasına özen gösterildi. Daha sonra organ banyosuna Krebs-Henseleit solüsyonu eklendi. Soleus kası platin elektrotlar içine yerleştirilmeden önce %95 O₂- %5 CO₂ gaz karışımı ile Krebs-Henseleit solüsyonu içinde gazlandırıldı. Platin elektroda kas her iki tendonundan bağlanarak elektriksel alan içinde uyarılması olanaklı hale getirildi. Güç çevireci ile elde edilen sinyal amplifiye edilip filtrelenerek bilgisayara aktarıldı.

Kas banyoya asılır asılmaz kayıt alınmaya başlandı. Kasın inkübasyon ortamı ile dengelenmesi için ilk 30 dakikalık bir süre içerisinde organ banyosunda asılı bırakıldı. Dinlenim süreci sonunda organ banyosu solüsyonu değiştirildi. Kanallardaki kayıtlar uyarı olmadan önce sıfır seviyesine ayarlandı. İskelet kasları daha sonra kare dalga pulslar ile uyarıldı. Kare dalga pulslar organ banyosunun büyüklüğü, platin plakların kalınlığı, platin plakların arasındaki uzaklık ve deney solüsyonu içeriği gibi parametrelerden etkilenir. Maksimum güç parametresinin kaydı için kullanılan elektrik yükü hayvanın yaşı, genetiği, kasın büyüklüğü, deney ortamının sıcaklığı ve kasın bütünlüğü gibi durumlardan etkilenir (Park ve ark., 2012). Yapılan çalışmalarda çizgili kas kontraktıl gücü ölçülmesinde etkili elektriksel potansiyelin 10 -150 V arası olduğu bulunmuştur (Broch-Lips ve ark., 2011; Gissel ve ark., 1999; Gunes ve ark.,

2020; Kolbeck ve ark., 1997; Sara ve ark., 2004; Tyganov ve ark. 2019). Çalışmamızda literatüre uygun olarak maksimal uyaran süresi ve genliğinin 0.5 ms'de 25 Volt olarak belirledik. Maksimum izometrik sarsı kuvvetinin (Pt) ortaya çıkarılabileceği kas uzunluğu (Lo) elde etmek için verilen uyaran supramaksimaldir. Uyaran supramaksimal olduğunda kasın maksimum gerim yanıtları elde edildi. Ortalama en yüksek gerime ulaşma zamanı ve yarı gevşeme zamanı süresi maksimum izometrik sarsı kuvvetinde arka arkaya oluşturulan on adet izometrik sarsı cevabının ortalaması alınarak hesaplandı. Daha sonra organ banyosu Krebs-Henseleit solüsyonu değiştirildi. Soleus kası on dakika dinlenme periyodunda tutulduktan sonra spesifik güç değerleri ölçülmeye başlandı. Farklı frekanslarda uyaranlar (5, 10, 15, 20, 30, 50, 75, 100 ve 120 Hz) bir saniye boyunca birer dakika ara ile verilerek tetanik kontraksiyonlar oluşturuldu. Son tetanik kasılmadan sonra on dakika dinlenme periyodunda tutulan kaslara yorgunluk protokolü uygulandı. Bu protokole göre soleus kasları on beş dakika boyunca beş saniye aralıkla 10 Hz'de 0,5 ms süreli kare dalga pulslarıyla uyarıldı. Bu stimülasyon frekansı testteki Pt'nin ~%50'sine ulaştığında kısmen birleşmiş bir tetanik kasılma üretir. Bu protokol aerobik metabolizmanın devreye girmesine ve dolayısıyla CO₂ üretiminin artmasına izin vermek için nispeten uzun bir süre boyunca önemli miktarda gerilim kaybını indüklemek üzere tasarlanmıştır (Côté ve ark., 1993; Côté ve ark. 1997; Frémont ve ark., 1991).

Deneyler sonunda soleus kasları banyodan çıkarıldı ve kurutularak tartıldı. Soleus kası spesifik güç grafiğindeki kasılma eğrilerinin dalga boyları ölçülerek gram cinsinden ifade edildi. Elde edilen değerler iskelet kaslarının kütle ve uzunluk değerleri ile aşağıdaki formül kullanılarak N/cm²'ye çevrildi (George ve ark., 2015).

Kuvvet/cm² = [kuvvet (N) x iskelet kasına özgü yoğunluk (1,06 g/cm³) x kas uzunluğu (cm)] / kas ağırlığı (g)

3.8. Soleus Kası Fizyolojik Kesit Alanı Hesaplanması

Soleus kası organ banyosu deneyleri tamamlandıktan sonra kurutma kağıdında kurutuldu, hassas terazi ile tartıldı. Kas uzunluğu tendondan tendona milimetrik cetvel yardımıyla ölçüldü. Kas yoğunluğu 1.056 mg/mm^3 olarak kullanıldı. Kas kesit alanı formülü aşağıdaki gibidir: (Martin ve ark., 2020)

Kas kesit alanı (g/cm^2): kas kütlesi / kas uzunluğu X kas yoğunluğu

3.9. Biyokimyasal Analizler

Derin dondurucuda -80°C ' saklanan kas dokuları IL-6, FGF21, ANGPTL4 ve METRNL miyokinleri analizi için çözülerek tartıldı. Gram doku başına 5 ml homojenizasyon tamponu eklendi. Homojenizasyon tamponu olarak PBS (Phosphate Buffered Saline) tablet (P4417-100TAB Sigma Aldrich, St. Louis, Missouri, ABD) çözeltisi kullanıldı. Tampon içerisindeki doku parçaları teflon uçlu homojenizatör (Glas-Col LLC, Homogenizer; IN, ABD) yardımıyla daha ince parçalara ayrıldı. Elde edilen homojenizat içerisindeki hücrelerin membranlarının parçalanması için ultrasonik yöntem olarak sonikatör (Fisher Scientific Sonic Dismembrator 550 New Hampshire, ABD) cihazından yararlanıldı (4 nolu kademedeki, 3 dakika boyunca 10 saniye vuruş, 5 saniye bekleme döngüleri halinde uygulandı). Ardından $+4^\circ\text{C}$ 'de 5000 G'ye karşılık gelen devirde, soğutmalı ultrasantrifüj ile 5 dakika boyunca santrifüj edildi, pelleti atıldı. Elde edilen süpernatant ELISA'da kullanıldı. Protein konsantrasyonları Bradford metodu ile ölçüldü. Elde edilmiş olan doku homojenizatlarında IL-6, FGF21, ANGPTL4 ve METRNL konsantrasyonunun tayini için üreticinin talimatları takip edilerek (ELISA Kit Elabscience, Houston Texas, ABD) ELISA yöntemi uygulandı. Plaga yüklenen örneklerin 450 nm dalga boyundaki absorbans değerleri spektrofotometre yardımıyla ölçüldü. Örneklerden ve standart çözeltiden elde edilen absorbans ölçümleri birlikte değerlendirilerek, örneklerin konsantrasyon değerlerine ulaşıldı. Elde edilen konsantrasyon değerleri örneğin

protein konsantrasyonuna bölünerek normalize edildi. IL-6 pg/ml, FGF21 pg/ml, ANGPTL4 ng/ml ve METRNL ng/ml olarak ifade edildi.

Sıçan serumlarında TOS ve TAS ölçümleri yapıldı, OSI hesaplandı. Ölçümlerde üreticinin talimatnamesi takip edildi (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye). TOS için uygulanan yöntemde numunede bulunan oksidanların demir iyonu içindeki demir iyon-o-dianisidin kompleksini oksitlemesinden yararlanıldı. Oksidasyon reaksiyonu bol miktarda bulunan gliserol molekülleri tarafından gerçekleştirilir. Ferrik iyon ksilenol turuncusu ile renkli bir kompleks üretir. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu numunede bulunan toplam oksidan molekül miktarı ile ilgilidir. Tahlil hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ eşdeğeri/L) ifade edilmiştir. TAS için otomatik yöntem daha kararlı ABTS'nin (2,2' - Azino-bis (3-etilbenzotiazolin-6-sülfonik asit)) karakteristik renginin ağartılmasına dayanır. Test, %3'ten daha düşük olan mükemmel kesinlik değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox eşdeğeri/L şeklinde ifade edildi. OSI için şu formül kullanıldı: $\text{TOS } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ eşdeğeri/L}) / \text{TAS } (\mu\text{mol Trolox eşdeğeri/L})$ (Erel, 2005).

Sıçan serumlarında Tiyo/Disülfid dengesi değerlerine bakmak için otomatik ve spektrofotometrik bir yöntem kullanılmıştır (Rel Assay Diagnostics, Gaziantep, Türkiye). Bu metotta dinamik ve azaltılabilir disülfid bağları sodyum borohidrid kullanılarak serbest fonksiyonel tiyo gruplarına indirgenir. Kullanılmayan indirgenmiş sodyum borohidridin ditionit 2 nitrobenzoik (DTNB)'ye dönüşmemesi için, NaBH_4 formaldehitte yıkandı. Native tiyo ve Total tiyo daha sonra ölçüldü.

Sıçan serumlarında insülin direncine bakabilmek için insülin ve glukoz değerleri ölçülmüştür. İnsülin için ELISA yöntemi uygulandı. MDA, FSH ve LH için deELISA yöntemi kullanılmıştır. Plağa yüklenen örneklerin 450 nm dalga boyundaki absorbans değerleri spektrofotometre yardımıyla ölçüldü. Örneklerden ve standart çözeltiden elde edilen absorbans ölçümleri birlikte değerlendirilerek, örneklerin konsantrasyon değerlerine ulaşıldı. Elde edilen konsantrasyon değerleri örneğin

protein konsantrasyonuna bölünerek normalize edildi. Glukoz için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanıldı. İnsülin pg/ml ve glukoz mg/dl olarak ifade edildi.

3.10. Histolojik İncelemeler

Deney gruplarından alınan soleus kasları ile ovaryum doku örnekleri %10 tamponlu nötral formalin solüsyonunda tespit edilerek çeşme suyunda yıkandı ve sırasıyla %75, %96 ve %100 dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildi. İşlem sonrası ksilen ile şeffaflaştırılan dokular sıvı parafınle 60°C'lik etüvde 3 saat inkübe edilerek parafın bloklara gömüldü. Parafın bloklardan Leica RM 2125RT model sliding mikrotom ile 5 µm kalınlığında kesitler lam üzerine alındıktan sonra, kesitler deparafinizasyon ve rehidrasyon aşamalarını takiben histolojik boyamaya hazır hale getirilerek ışık mikroskobu incelemesi için Hematoksilen-Eozin (HE) boyası ile boyandı. Her iki dokuya ait boyalı kesitler Axio-scope A1 marka ışık mikroskobu altında incelendi ve fotoğrafları çekildi.

Kas dokusundan elde edilen enine kesitlerden 5 farklı alanda Axiovision software programı kullanılarak yapılan enine kesit alan yüzey ölçümleri istatistik olarak değerlendirildi.

3.11. İstatiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizi için Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 26 kullanıldı. Çalışmamızda verilerin normal dağılıp dağılmadığını test etmek için Shapiro Wilk testi yapıldı. Verilerin normal dağılım göstermesi durumunda parametrik testler tercih edildi. Tanımlayıcı istatistiklerde dağılımı normal olan değişkenler için “ortalama $\pm$ standart sapma (SD)”, dağılımı normal olmayan değişkenler için “ortanca (min;maks)” kullanılmıştır. Grup sayısı ikiden fazla olduğundan parametrik test olarak “ANOVA varyans analizi testi”, non-parametrik test olarak ise “Kruskal Wallis testi” kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde

egzersiz öncesi ve sonrası zamana göre değişim dağılım normal ise two way anova ile, dağılım normal değilse “Mann- Whitney U ve Wilcoxon testi” ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

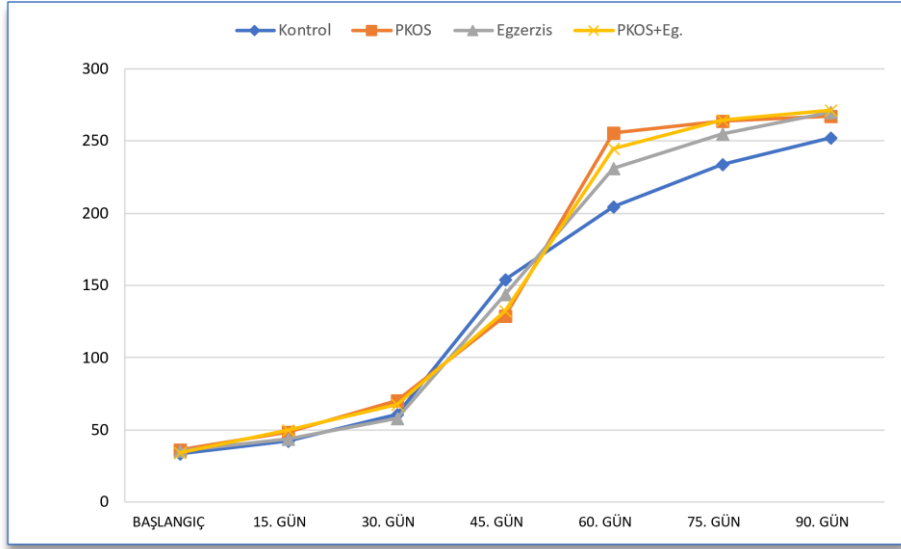
4.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri

Deney hayvanlarının laboratuvarımıza getirildiği ve rastgele gruplara ayrıldığı ilk gün ağırlık ölçüm değerleri arasında farklılık bulunmamıştır. DHEA uygulamasına başladıktan sonra 15 gün aralıklarla yapılan ağırlık ölçüm sonuçları Çizelge 4.1 ve Şekil 4.1’de gösterilmiştir. DHEA uygulaması sonrası gruplar arası karşılaştırmada Split Plot Anova analizi kullanılmıştır. Kontrol ve PKOS ($p=0.034$) ile PKOS+Egzersiz arasında ($p=0.046$) anlamlı fark bulunmaktadır.

Çizelge 4.1. Deney Hayvanlarının Başlangıç, DHEA Uygulaması sonrası 15 gün aralıklarla (g) ağırlıkları.

	Kontrol Ort $\pm$ SD (n=15)	PKOS Ort $\pm$ SD (n=15)	Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=15)
Başlangıç	33,2 $\pm$ 4,4	36,0 $\pm$ 8,3	35,6 $\pm$ 1,7	34,4 $\pm$ 2,3
15.gün	42,6 $\pm$ 7,6	48,4 $\pm$ 8,0	43,9 $\pm$ 4,1	50,2 $\pm$ 9,3
30.gün	60,6 $\pm$ 11,1	70,2 $\pm$ 8,0**	57,8 $\pm$ 2,9	67,7 $\pm$ 5,8
45.gün	153,9 $\pm$ 15	128,8 $\pm$ 13,7***	143,8 $\pm$ 18,4 [†]	132,1 $\pm$ 9,9***
60.gün	204,6 $\pm$ 36,7	255,6 $\pm$ 22,3***	231,1 $\pm$ 24,5	244,7 $\pm$ 25,5***
75.gün	233,8 $\pm$ 41,6	264,2 $\pm$ 29,9*	254,8 $\pm$ 21,3	264,4 $\pm$ 21,4*
90.gün	252,7 $\pm$ 41,1	267,4 $\pm$ 21,1	269,8 $\pm$ 23,2	271,7 $\pm$ 25,2

Kontrol grubu ile anlamlı fark (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)
PKOS grubu ile anlamlı fark ([†] $p < 0.05$)



Şekil 4.1. Deney hayvanlarının ağırlık değerleri dağılımı

4.2. Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Deney Sonunda Karşılaştırılması

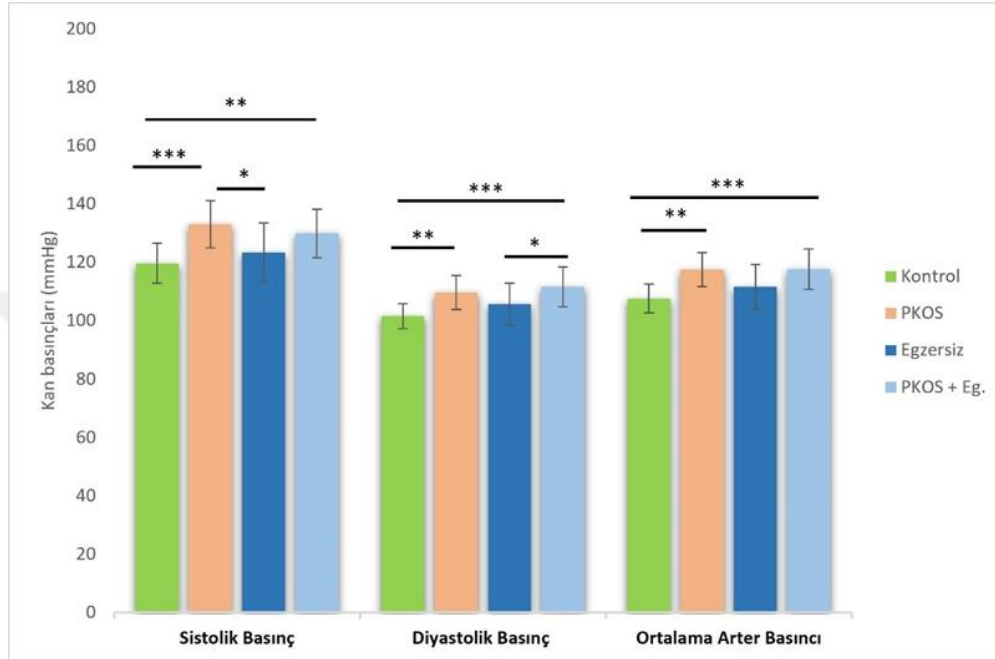
Çizelge 4.2. Grupların Hemodinamik Parametrelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol Ort ± SD (n=15)	PKOS Ort ± SD (n=15)	Egzersiz Ort ± SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=15)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	119,64 ± 6,86	133,03±8,04***	123,39 ± 10,03 ^{¶¶}	129,88 ± 8,34**
Diastolik kan basıncı (mmHg)	101,54 ± 4,23	109,67 ± 5,82**	105,64 ± 7,26	111,57 ± 6,75*** [¶]
Ortalama arteriyel kan basıncı (mmHg)	107,57 ± 4,92	117,45±5,81***	111,55 ± 7,66	117,67 ± 6,97***
Kalp frekansı (atım/dk)	410,77 ± 43,51	441,22 ± 59,44	408,13 ± 36,12	390,78 ± 36,25*

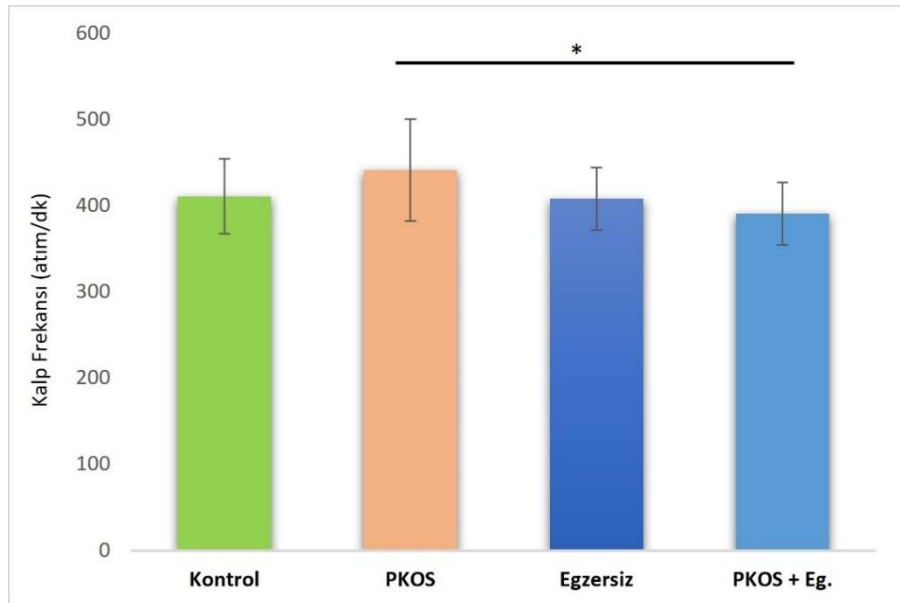
Kontrol grubu ile anlamlı fark (***) p < 0.001)

Egzersiz grubu ile anlamlı fark (¶ p < 0.05, ¶¶ p < 0.01)

Çalışmamızda yer alan grupların deneysel süreci sonunda sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve kalp frekansı değerleri Çizelge 4.2’de gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada One Way Anova analizi kullanılmış olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4.2 ve 4.3).



Şekil 4.2. Gruplar arası sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı değerlerinin dağılımı * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$



Şekil 4.3. Gruplar arası kalp frekansı dağılımı * $p<0,05$ ** $p<0,01$ *** $p<0,001$

4.3. Oksidan Stres ve Antioksidan Parametreler

Çalışmamızda yer alan grupların MDA, TOS, TAS, OSI, Total ve Native tiyol, Disülfid değerleri Çizelge 4.3'te gösterilmiştir. MDA, TAS, TOS, OSI, Total ve Native tiyol ile Disülfid değerleri One Way Anova analizleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada MDA düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir.

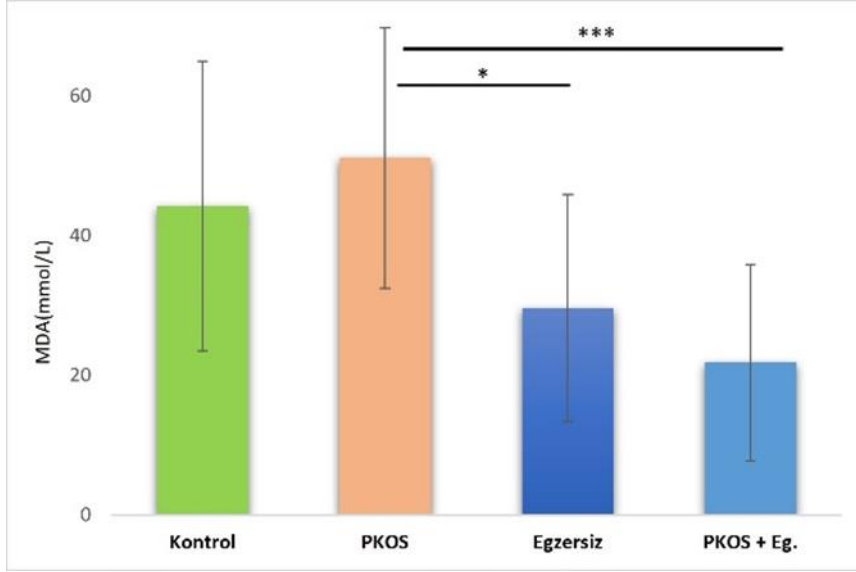
MDA serum değerlerine bakıldığında PKOS+Egzersiz grubu PKOS grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,000$) PKOS grubunda ise Egzersiz grubuna göre anlamlı yüksek gözlemlendi ($p=0,014$, Şekil 4.4).

Çizelge 4.3. Grupların Oksidan ve Antioksidan Parametreleri

	Kontrol Ort $\pm$ SD (n=15)	PKOS Ort $\pm$ SD (n=15)	Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=15)
TOS ($\mu\text{mol/ml}$)	7,13 $\pm$ 2,54	8,62 $\pm$ 5,05	7,70 $\pm$ 4,82	6,42 $\pm$ 2,47
TAS (mmol/L)	1,94 $\pm$ 0,14	1,87 $\pm$ 0,16	1,87 $\pm$ 0,13	1,93 $\pm$ 0,75
OSI	0,36 $\pm$ 0,14	0,45 $\pm$ 0,23	0,41 $\pm$ 0,25	0,35 $\pm$ 0,17
MDA (mmol/L)	44,25 $\pm$ 20,76	51,15 $\pm$ 18,72 ^{¶¶}	29,61 $\pm$ 16,30	21,8 $\pm$ 14,10 ^{HH}
Total Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	6.461,46 $\pm$ 328,11	6.343,53 $\pm$ 326,82	6.264,40 $\pm$ 290,65	6.149,73 $\pm$ 939,68
Native Tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	193,66 $\pm$ 50,39	297,93 $\pm$ 401,64	391,9 3 $\pm$ 558,62	206,93 $\pm$ 63,76
Disülfid	3.133,90 $\pm$ 167,81	3.022,80 $\pm$ 234,71	2.922,23 $\pm$ 322,06	2.971,40 $\pm$ 473,36

PKOS grubu ile anlamlı fark (^{HH} $p < 0.001$)

Egzersiz grubu ile anlamlı fark (^{¶¶} $p < 0.01$)



Şekil 4.4. Gruplar arası oksidan ve antioksidan parametre dağılımları * p <0,05 ** p<0,01 *** p <0,001

4.4. Biyokimyasal ve Hormon Analizleri

Çalışmamızda yer alan grupların insülin, glukoz, HOMA-IR, FSH ve LH değerleri Çizelge 4.4'te gösterilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada insülin, HOMA-IR, glukoz, FSH ve LH değerleri One way Anova analizleri ile değerlendirilmiş olup gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (Şekil 4.5 ve 4.6).

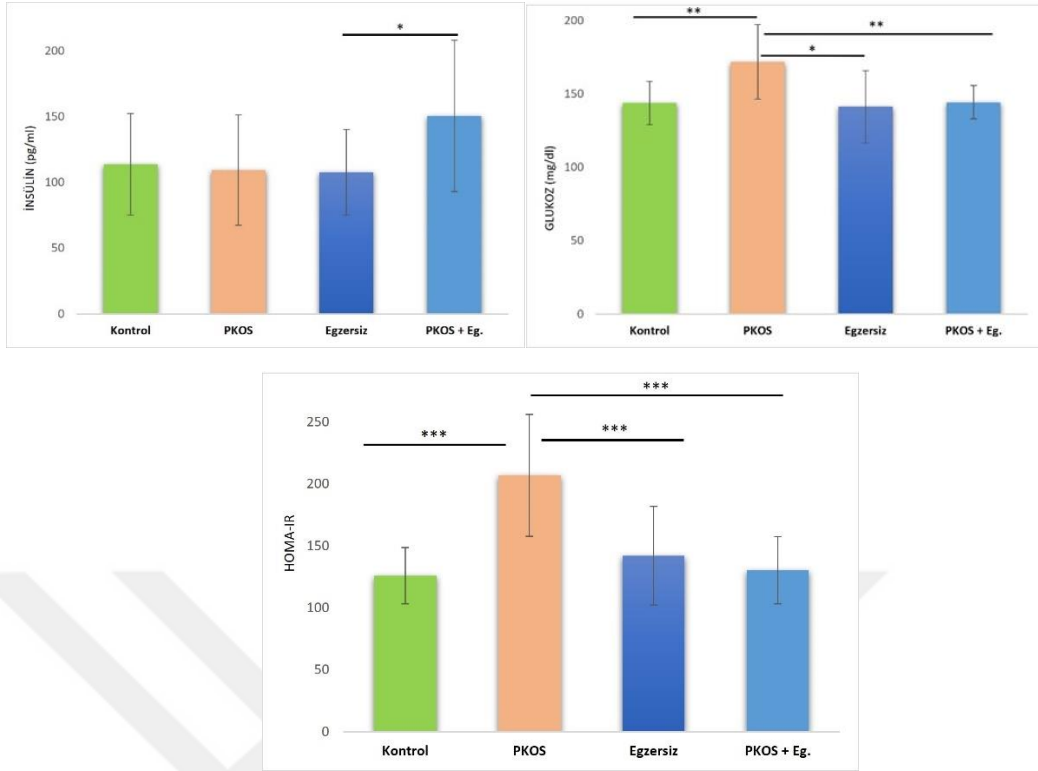
Çizelge 4.4.Grupların Biyokimyasal ve Hormon Analiz sonuçları

	Kontrol Ort ± SD (n=15)	PKOS Ort ± SD (n=15)	Egzersiz Ort ± SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=15)
İnsülin (pg/ml)	113,78 ± 38,51	109,35 ± 42,06	107,71 ± 32,51	150,58 ± 57,48 ^{¶¶}
Glukoz (mg/dl)	143,73 ± 14,65	171,93±25,32 ^{***¶¶}	141,26 ± 24,53	144,40 ± 11,25 ^{¶¶}
HOMA- IR	125,94 ± 22,75	206,93±49,04 ^{***¶¶}	142,15 ± 39,80	130,30 ± 27,11 ^{¶¶}
FSH (ng/ml)	107,82 ± 38,96	104,54 ± 19,86	111,88 ± 15,64	74,29± 22,53 ^{¶¶¶¶}
LH (mIU/ml)	15,99 ± 8,82	23,56 ± 10,33	20,51 ± 8,59	12,48 ± 6,73 ^{¶¶}

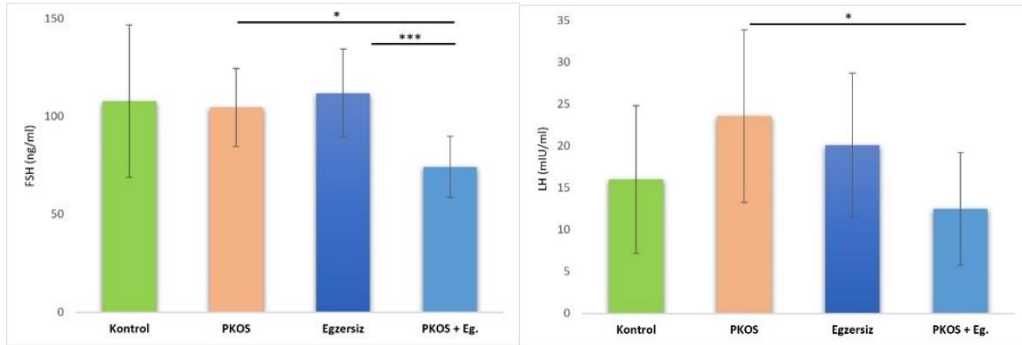
Kontrol grubu ile anlamlı fark (***) p <0.001)

PKOS grubu ile anlamlı fark (¶ p <0.01, ¶¶ p <0.001)

Egzersiz grubu ile anlamlı fark (¶¶ p <0.01, ¶¶¶ p <0.001)



Şekil 4.5. Gruplar arası insülin, glukoz ve HOMA-IR değerleri dağılımı * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001



Şekil 4.6. Gruplar arası FSH ve LH değerleri dağılımı * p<0,05 **p <0,01 *** p<0,001

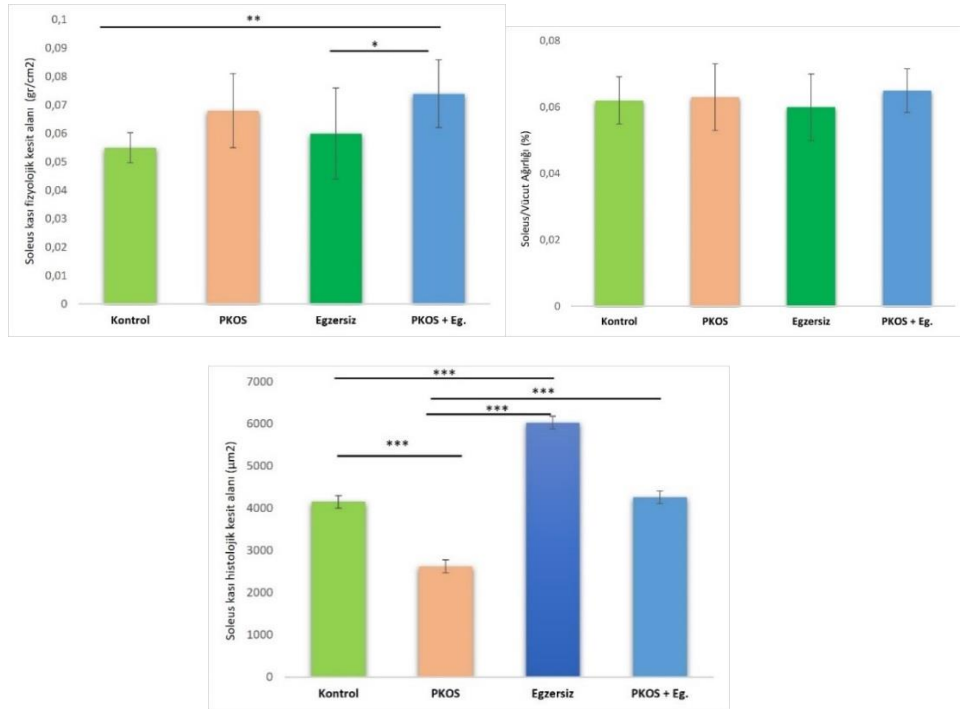
4.5. Soleus Kasının Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan grupların soleus kası fizyolojik kesit alanı, kas ağırlığının vücut ağırlığına oranı ve kas histolojik kesit alanı Çizelge 4.5'te verilmiştir. Soleus kası parametrelerinin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis kullanılmıştır (Şekil 4.7).

Çizelge 4.5. Grupların Soleus Kası Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi

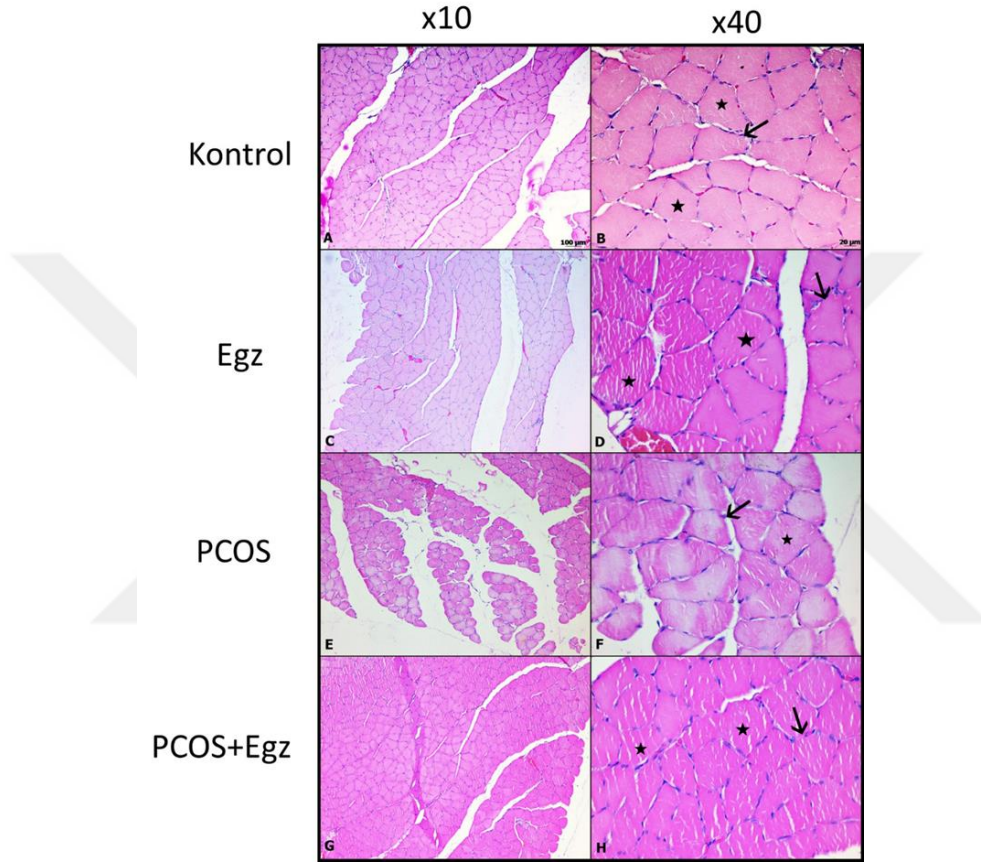
	Kontrol Ortanca (min;maks) (n=8)	PKOS Ortanca (min;maks) (n=8)	Egzersiz Ortanca (min;maks) (n=8)	PKOS+Egzersiz Ortanca (min;maks) (n=8)
Soleus kası fizyolojik kesit alanı (gr/cm²)	0,055 (0,047;0,063)	0,068 (0,047;0,087)	0,060 (0,043;0,098)	0,074 (0,062;0,104) *** [¶]
Soleus kası ağırlığının vücut ağırlığına oranı (%)	0,062 (0,052;0,073)	0,063 (0,052;0,085)	0,060 (0,048;0,074)	0,065 (0,055;0,075)
Soleus kası histolojik kesit alanı (µm²)	4.152 (3.042;4.092)	2.623 (1.832;3.055) ***	6.033 (5.696;6.538) ***	4.262 (3.472;5.460) ^{¶¶}

Kontrol grubu ile anlamlı fark (*** p <0.001),
PKOS grubu ile anlamlı fark (^{¶¶} p <0.001),



Şekil 4.7. Gruplar arası soleus kası morfolojik ve histolojik değerlendirme dağılımları
* p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

Soleus kas dokusu örnekleri incelendiğinde Kontrol ve Egzersiz grubu histolojik olarak normal görünümde izlendi. Kas lifleri ve çevreleyen bağ dokusu kılıfları olağan görünümde idi. PKOS grubuna ait kesitlerde yer yer ödemli alanlar ve kas liflerinde atrofi görüldü. PKOS+egzersiz grupları kontrol gruplarına benzer olarak değerlendirildi (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. HE boyalı kesitlerde soleus kasına ait ışık mikograflar izlenmektedir. ★: İskelet Kas Lifi; ↓: endomisyum

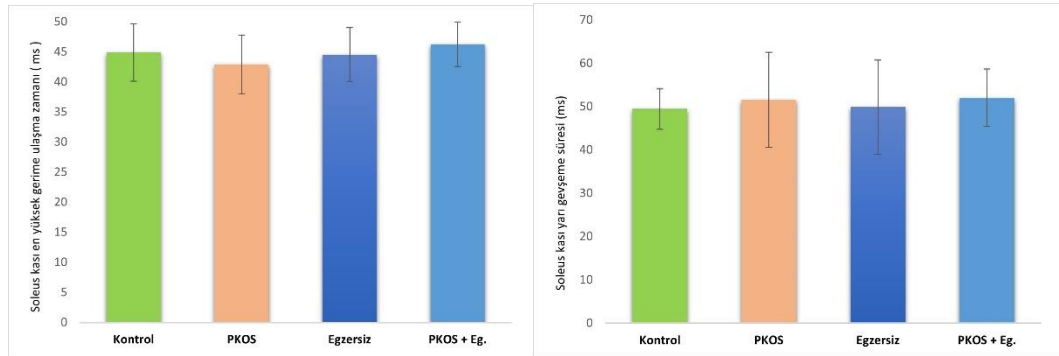
4.6. Soleus Kası Kontraktilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi

4.6.1. Soleus Kası En Yüksek Gerime Ulaşma Zamanı ve Yarı Gevşeme Zamanı

Çalışmamızda yer alan grupların soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı ve yarı gevşeme zamanı Çizelge 4.6’da verilmiştir. Soleus kasına ait konraktilite parametrelerinin istatistiksel analizinde Kruskal Wallis testi kullanılmıştır (Şekil 4.9).

Çizelge 4.6.Soleus Kası En Yüksek Gerime Ulaşma Zamanı ve Yarı Gevşeme Zamanı

Gruplar	Kontrol Ortanca (min;maks) (n=8)	PKOS Ortanca (min;maks) (n=8)	Egzersiz Ortanca (min;maks) (n=8)	PKOS+Egzersiz Ortanca (min;maks) (n=8)
Soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı (ms)	44 (40;55)	43 (33;48)	44 (40;54)	48 (40;53)
Soleus kası yarı gevşeme süresi (ms)	48 (44;58)	50 (36;73)	52 (36;70)	54 (45;63)



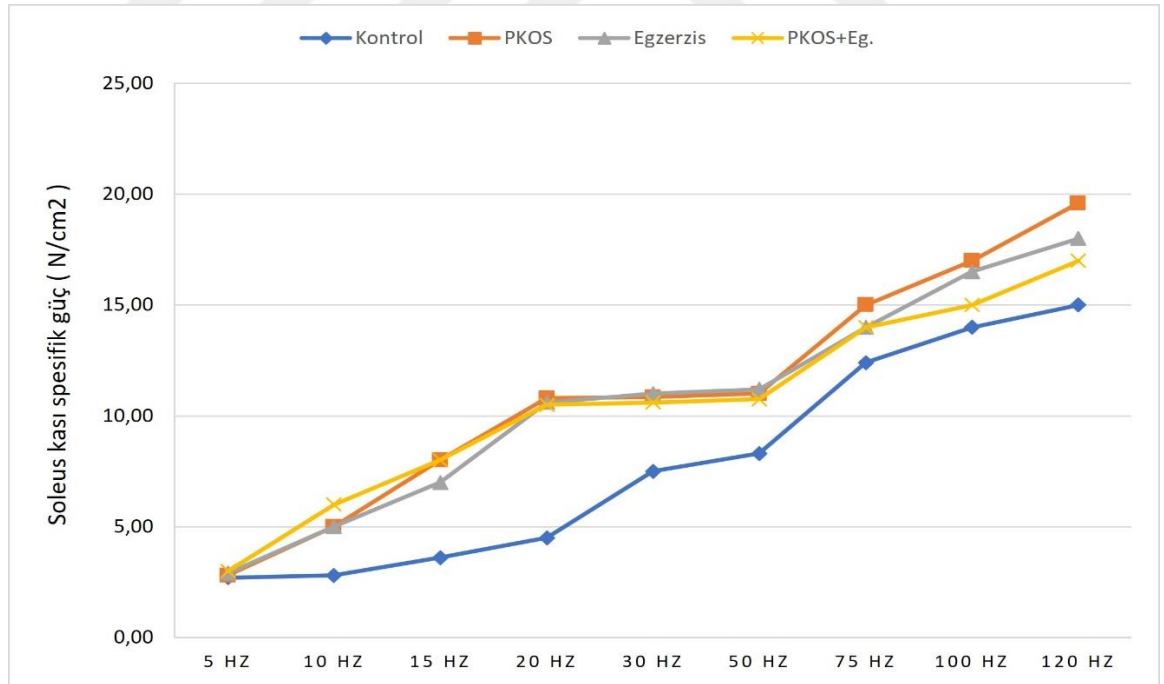
Şekil 4.9. Soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı (TPT) ve yarı gevşeme süresi (HRT) dağılımları

4.6.2. Soleus Kası Spesifik Güç

Çalışmamızda yer alan grupların soleus kası spesifik güç değerleri Çizelge 4.7’de verilmiştir. Soleus kası parametrelerinin istatistiksel analizinde Two Way Anova Mix testleri kullanılmıştır (Şekil 4.10).

Çizelge 4.7. Farklı frekanslarda soleus kası güç değerleri (N/cm2)

Frekanslar	Kontrol Ort $\pm$ SD (n=8)	PKOS Ort $\pm$ SD (n=8)	Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=8)	PKOS+Egzersiz Ort $\pm$ SD (n=8)
5 Hz	2,7 $\pm$ 0,6	2,8 $\pm$ 0,7	2,9 $\pm$ 0,9	3,0 $\pm$ 0,6
10 Hz	2,8 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,7	5,0 $\pm$ 0,8	6,0 $\pm$ 0,8
15 Hz	3,6 $\pm$ 0,7	8,0 $\pm$ 0,9	7,0 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 0,6
20 Hz	4,5 $\pm$ 0,9	10,8 $\pm$ 0,5	10,6 $\pm$ 0,7	10,5 $\pm$ 0,3
30 Hz	7,5 $\pm$ 0,8	10,8 $\pm$ 0,8	11,0 $\pm$ 0,6	10,6 $\pm$ 0,9
50 Hz	8,3 $\pm$ 0,6	11,0 $\pm$ 0,9	11,2 $\pm$ 0,8	10,7 $\pm$ 0,8
75 Hz	12,4 $\pm$ 1,1	15,0 $\pm$ 0,9	14,0 $\pm$ 0,7	14,0 $\pm$ 0,8
100 Hz	14,0 $\pm$ 0,9	17,0 $\pm$ 1,3	16,5 $\pm$ 1,4	15,0 $\pm$ 1,8
120 Hz	15,0 $\pm$ 1,5	19,6 $\pm$ 1,3	18,0 $\pm$ 1,7	17,0 $\pm$ 1,4



Şekil 4.10. Gruplar arası soleus kası spesifik güç değerleri dağılımı

4.6.3. Soleus Kası Yorgunluk Değerleri

Çalışmamızda yer alan grupların soleus kası yorgunluk değerleri Çizelge 4.8’de verilmiştir. Soleus kası yorgunluk gram değerlerinin istatistiksel analizinde Two Way anova mix testleri kullanılmıştır. Gruplar arası yorgunluk değerleri Çizelge 4.8’de gösterilmiştir (Şekil 4.11).

Çizelge 4.8. Gruplar arası soleus yorgunluk değerleri dağılımı (g)

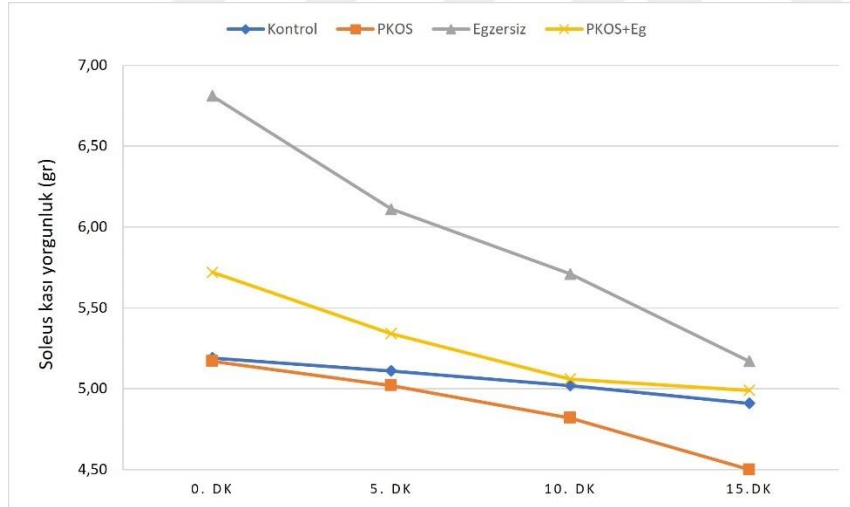
Zamanlar	Kontrol Ort ± SD (n=8)	PKOS Ort ± SD (n=8)	Egzersiz Ort ± SD (n=8)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=8)
0.dk	5,19 ± 0,89	5,17 ± 1,09*	6,81 ± 2,08	5,72 ± 0,75
5. dk	5,11 ± 0,90	5,02 ± 1,14	6,11 ± 1,52 ^{ΨΨΨ}	5,34 ± 0,76
10. dk	5,02 ± 0,83	4,82 ± 1,17	5,71 ± 1,23 ^{φφφ}	5,06 ± 0,78* ^{ΨΨ}
15. dk	4,91 ± 0,88	4,50 ± 1,13 ^{Ψφφτττ}	5,17 ± 1,17 ^{τττ}	4,99 ± 0,79 ^Ψ

Kontrol grubu ile anlamlı fark (* p <0.05)

0. dk ile anlamlı fark (Ψ Ψ p <0.01, Ψ Ψ Ψ p <0.001)

5. dk ile anlamlı fark (φ φ p <0.01 φ φ φ p <0.001)

10. dk ile anlamlı fark (τ τ τ p <0.001)



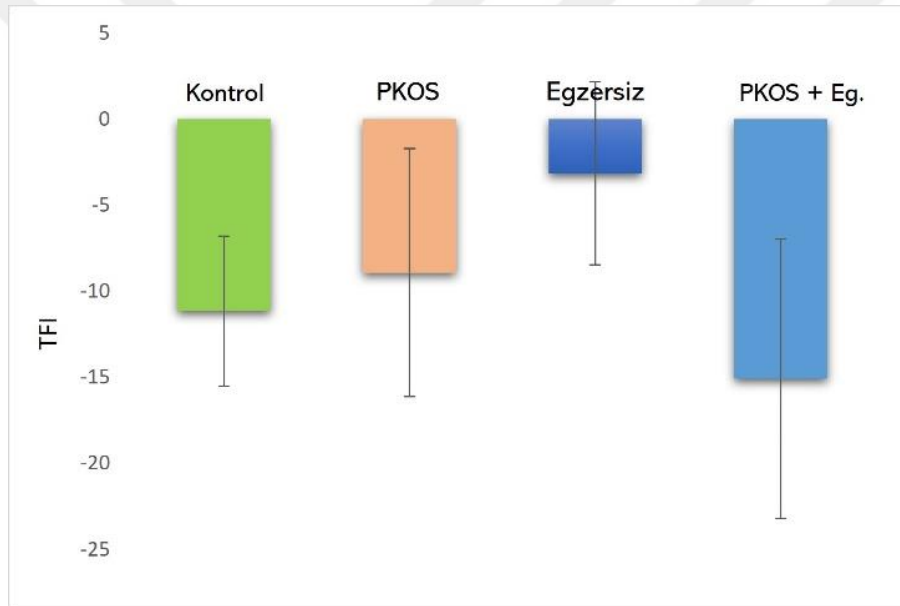
Şekil 4.11. Gruplar arası soleus kası yorgunluk değerleri dağılımı

4.7. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi

Gruplara ait tibial sinir fonksiyon indeksi değerleri Çizelge 4.9’da verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma One Way Anova analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 4.12).

Çizelge 4.9. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) ortalamaları

	Kontrol Ort ± SD (n=15)	PKOS Ort ± SD (n=15)	Egzersiz Ort ± SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=15)
TFI	-11.15±4,36	-8.92±7,20	-3.15±5,32	-15.08±8,11



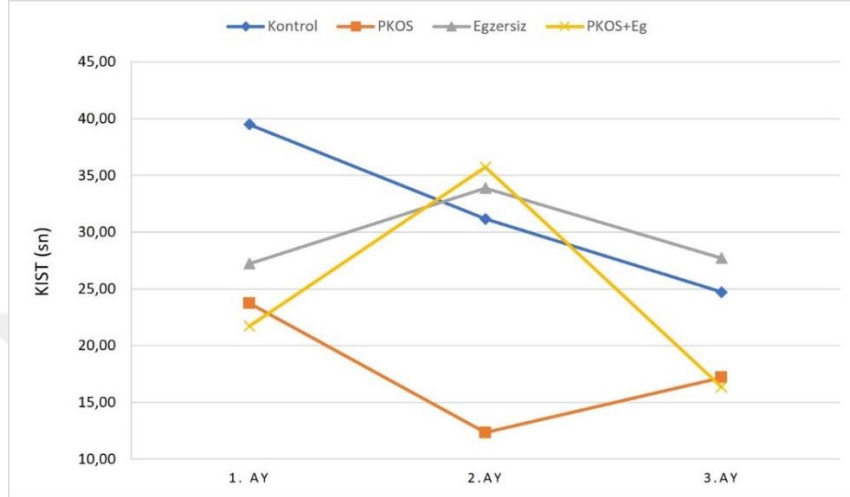
Şekil 4.12. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksi (TFI) değerleri

4.8. Kondziela Ters Ekran Testi (Kondziela Invert Screen Test)

Deney hayvanlarının egzersiz öncesi (1), bir ve iki aylık egzersiz sonrası (2,3) asılı kalma süreleri (saniye) Çizelge 4.10’da gösterilmiştir. Kondziela ters ekran testi süreleri gruplar arasında parametrik testlerden Two Way Anova mix model testleri ile analiz edilmiştir. Gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır (Şekil 4.13).

Çizelge 4.10. Kondziela Ters Ekran Testi Değerleri

Zamanlar	Kontrol Ort ± SD	PKOS Ort ± SD	Egzersiz Ort ± SD	PKOS+Egzersiz Ort ± SD
1. ay	39,5±36,71	23,73±28,69	27,23±33,52	21,72±31,84
2. ay	31,17±31,75	12,34±22,69	33,88±32,73	35,72±52,32
3. ay	24,71±36,11	17,2±22,93	27,71±40,36	16,35±13,15



Şekil 4.13. Gruplar arası Kondziela Ters Ekran testi değerleri dağılımları

4.9. Ağırlık Testi

Deney hayvanlarının egzersiz öncesi (1.ay), bir ve iki aylık egzersiz sonrası (2., 3.ay) ağırlık kaldırma süreleri Çizelge 4.11’te gösterilmiştir. Ağırlık testi süreleri gruplar Two Way Anova mix model testleri ile analiz edilmiştir. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunmaktadır (Şekil 4.14).

Çizelge 4.11. Deney hayvanlarının Ağırlık testi değerleri

Zamanlar	Kontrol Ort ± SD (n=15)	PKOS Ort ± SD (n=15)	Egzersiz Ort ± SD (n=15)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=15)
1. ay	10,63 ± 3,51	8,28 ± 3,81	11,83 ± 6,25	11,41 ± 2,91
2. ay	14,39 ± 4,09	11,88±3,53 ^{¶¶}	16,17 ± 3,70 [¶]	18,30±4,67 ^{¶¶¶}
3. ay	15,17 ± 5,22 [¶]	9,15±3,03* ^{¶¶¶}	20,36±5,88* ^{¶¶¶¶}	18,38±5,66 ^{¶¶¶¶¶}

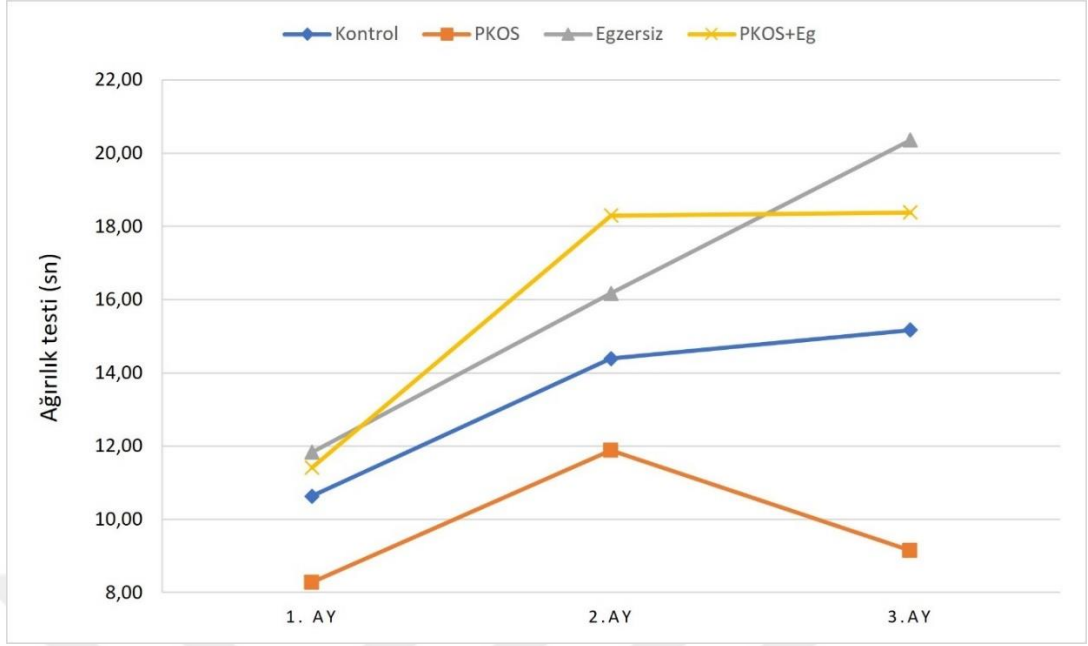
Kontrol grubu ile anlamlı fark (* p <0.05)

PKOS grubu ile anlamlı fark (¶ p <0.001)

Egzersiz grubu ile anlamlı fark (¶¶ p <0.05)

1. ay ile anlamlı fark (¶ p <0.05, ¶¶ p <0.01, ¶¶¶ p <0.001)

2. ay ile anlamlı fark (¶¶¶ p <0.001)



Şekil 4.14. Gruplar arası Ağırlık testi değerleri dağılımları

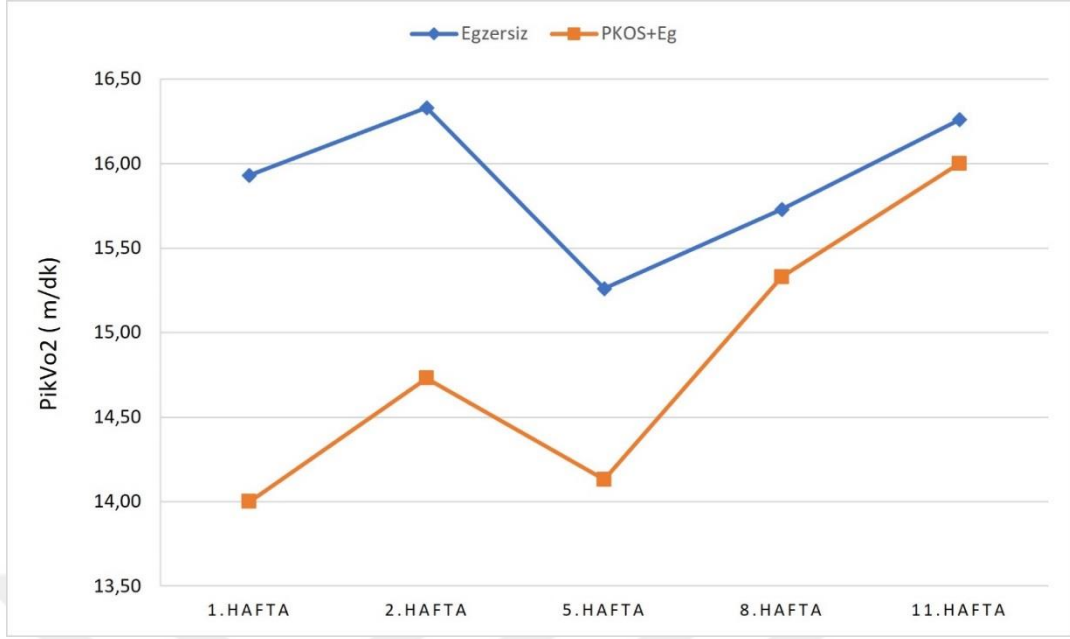
4.10. PikVO₂ Değerleri

Gruplara ait PikVO₂ değerleri Çizelge 4.12’te verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırma Split plot Anova analizleri ile gerçekleştirilmiştir. Analiz sonuçlarında gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamaktadır. Şekil 4.15’te gruplar arası PikVo₂ değerleri grafiği görülmektedir.

Çizelge 4.12. Egzersiz Grupları PikVO₂ Değerleri

	1.hafta Ort ± SD (n=15)	2.hafta Ort ± SD (n=15)	5.hafta Ort ± SD (n=15)	8.hafta Ort ± SD (n=15)	11.hafta Ort ± SD (n=15)
Egzersiz (m/dk)	15,93	16,46	15,46	16,13	16,66
PKOS+Egzersiz (m/dk)	13,73 ^{¶¶}	14,73 [¶]	14,13	15,33	15,73

Egzersiz grubu ile anlamlı fark (¶ p <0.05, ¶¶ p <0.01)



Şekil 4.15. Egzersiz grupları PikVO2 değerleri

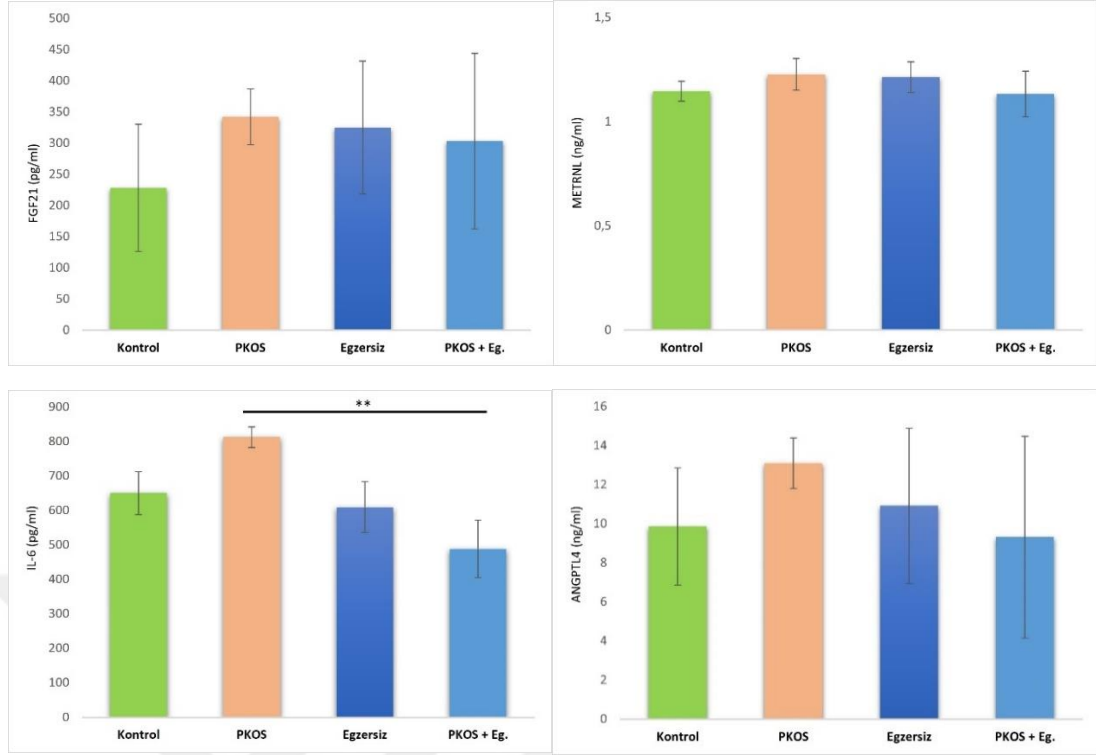
4.11. Soleus Kası Miyokin Analizleri

Çalışmamızda yer alan grupların FGF21, METRNL, IL-6 ve ANGPTL4 değerleri Çizelge 4.13'te gösterilmiştir. Soleus kası miyokin değerleri One way Anova analizleri ile değerlendirilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmada IL-6 düzeylerinde anlamlı farklılık gözlenmiştir (Şekil 4.16).

Çizelge 4.13. Soleus Kası Miyokin Düzeyleri

	Kontrol Ort ± SD (n=8)	PKOS Ort ± SD (n=8)	Egzersiz Ort ± SD (n=8)	PKOS+Egzersiz Ort ± SD (n=8)
FGF21 (pg/ml)	228,02 ± 101,88	341,90 ± 44,75	324,71 ± 106,72	303,08 ± 140,55
METRNL (ng/ml)	1,14 ± 0,15	1,22 ± 0,24	1,21 ± 0,23	1,13± 0,34
IL-6 (pg/ml)	650,24 ± 97,48	812,26 ± 94,45	609,23 ± 234,09	488,17 ± 262,58 ^{III}
ANGPTL4 (ng/ml)	9,85 ± 3,00	13,09 ± 1,29	10,91 ± 3,97	9,31± 5,17

PKOS grubu ile anlamlı fark (III p <0.001)



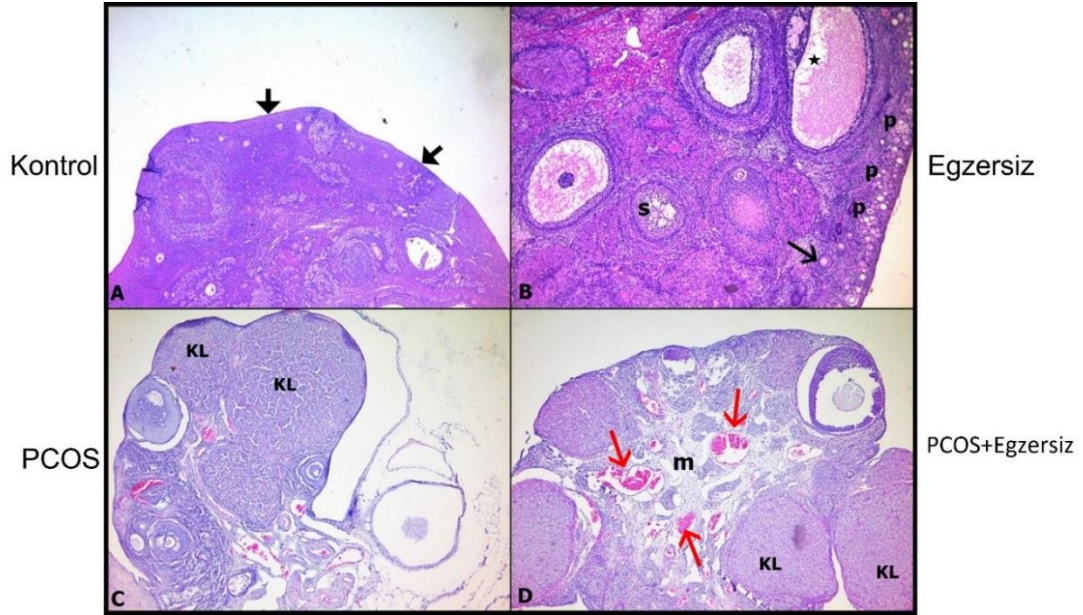
Şekil 4.16. Gruplar arası soleus kası miyokin değerleri dağılımı * p<0,05 ** p<0,01 *** p<0,001

4.12. Ovaryum Dokusu Histolojik Değerlendirilmesi

Ovaryum dokusu örneklerinin ışık mikroskobu incelemesinde kontrol ve egzersiz grupları olağan görünümde izlendi. Germinal epitelin altında primordial folliküller görüldü. Ovaryum korteksinde primer ve sekonder folliküller yanında Graaf follikülleri ve korpus luteum yapıları gözlemlendi. Ovaryum medullası normal görünümde olup gevşek bağ dokusu ve kan damarlarından zengin olarak izlendi.

PKOS gruplarına ait ovaryum dokusunda germinal epitel altında primordial folliküller çok az izlendi. Kortekste genellikle kistik yapılar şeklinde folliküller gözlemlendi. Primer ve sekonder follikül yapıları nadir idi. Korpus luteum oluşumları görüldü.

PKOS+egzersiz gruplarında PKOS gruplarına benzer korteks görünümüne ilaveten medullada artmış kanlanma ve damar yapılanması dikkat çekti. Ovaryum doku histoloji incelemeleri Şekil 4.17’de gösterilmiştir.



▼: Germinal epitel; p: primordial folliküller; ↓:primer follikül; s: sekonder follikül; ★: Graaf follikül; KL: Korpus Luteum, m: medulla, ↓: kan damarı

Şekil 4.17. H-E boyalı kesitlerde ovaryum dokusuna ait ışık mikograflar izlenmektedir. A. Kontrol grubu, B. Egzersiz grubu, C. PKOS grubu, D. PKOS+Egzersiz grubu. Büyütme x 5.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda HIIT tipi egzersizin PKOS oluşturulmuş sıçanlarda insülin direnci, oksidatif stres, iskelet kasının in vivo ve in vitro testleri ile değerlendirilen fonksiyonları, ovaryum ve iskelet kası histolojisi, iskelet kası miyokin düzeyleri üzerine etkisi incelenmiştir.

Kontrol, PKOS, PKOS+Egzersiz ve Egzersiz olarak dört grup halinde yapılan çalışmada; serumda glukoz, insülin, HOMA-IR indeksi, FSH, LH, TAS ve TOS değerleri ölçülmüş, OSI hesaplanmış; soleus kası morfolojik ve histolojik yapısı, miyokin düzeyleri ve fonksiyonları değerlendirilmiştir. PKOS grubunda kontrol grubuna göre vücut ağırlığı, glukoz, insülin düzeyleri ve HOMA-IR indeksi, FSH ve LH değerleri insülin direncini gösterir nitelikte saptanmıştır. PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre HOMA-IR indeksi ve LH, FSH düzeylerinin daha düşük olduğu görülmüştür. Ovaryum dokusu örneklerinin ışık mikroskobu incelemesinde PKOS ve PKOS+Egzersiz gruplarında primordial folliküllerin azaldığı, kortekste genellikle kistik yapılar şeklinde folliküllerin bulunduğu, primer ve sekonder folliküllerin az olduğu saptandı. PKOS+Egzersiz grubunda medullada artmış kanlanma ve damar yapılanması gözlemlendi. Soleus kası kesitsel alanının PKOS grubunda Kontrol ve PKOS+Egzersiz grubuna göre daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. Deney hayvanlarının ağırlık kaldırma testlerinde sürenin PKOS grubunda kısaldığı, Egzersiz ve PKOS+Egzersiz grubunda uzadığı saptandı. Soleus kasında IL-6 düzeyinin PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre daha düşük bulundu. Soleus kası kasılma ve gevşeme zamanları, güç üretimi ve yorgunluk parametrelerinde farklılık gözlemlenmemiştir. Gruplar arası oksidan stres parametre göstergeleri de farklı bulunmamıştır.

5.1. Deney Hayvanlarının Ağırlık Değerleri Değişimleri Değerlendirilmesi

Çalışmamızda gruplar arası ağırlık değerleri değişimleri arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiş, PKOS ve PKOS+Egzersiz grubu kontrol grubuna göre daha

ağır bulunmuştur. PKOS oluşturmak için hayvanlara 21 gün DHEA uygulanmıştır. Sonuçlarımıza göre 21 günlük DHEA uygulaması deneylerin sonuna kadar hayvanların ağırlıklarını artırmıştır. Literatürde DHEA uygulaması ile kilo artışı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Nassar ve ark., 2021; Li ve ark., 2022) Çalışmamız literatür ile uyumludur.

Menstrüel düzensizlik ve infertilite gibi sorunların fazla kilolu ve obez kadınlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (Zain ve Norman, 2008). Obezite PKOS ile yakından ilişkilidir ve PKOS semptomlarının kötüleşmesinde etkindir. (Neubronner ve ark., 2021) Yapılan bir meta-analiz çalışmasında PKOS'lu kadınlarda egzersiz sonrası vücut kitle indeksinde azalma gözlemlenmiştir (Patten ve ark., 2020). PKOS'lu kadınlarda yapılan 10-16 haftalık HIIT tipi egzersizlerin karşılaştırıldığı başka bir meta-analiz çalışmasında da vücut kitle indeksinde azalma gözlemlenmiştir (Santos ve ark., 2021). HIIT tipi egzersizle abdominal ve viseral yağ kitlesi azalırken total kas kitlesinin arttığı bildirilmiştir (Blue ve ark., 2018). Bizim çalışmamızda PKOS ve PKOS+Egzersiz grubu arasında toplam vücut ağırlığının farklı olmamasının sebebi iskelet kasının histolojik ve in vivo değerlendirmeleri ile elde edilen bulgular ışığında değerlendirildiğinde; total kas kitlesinin artması, egzersiz ile birlikte abdominal ve viseral yağ tabakalarının azalması sonucu olabileceğini düşündürmüştür. Bu durum çalışmamızda deney hayvanlarının vücut kitle analizlerinin yapılmamış olmasının önemli bir kısıtlılık olduğunu göstermektedir.

5.2. Kardiyovasküler Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda gruplar arasında sistolik, diyastolik, ortalama arter basıncı ve kalp frekansı değerlerinde anlamlı farklılık bulunmuştur. Sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı PKOS grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada PKOS'lu kadınların yaş, vücut kitle indeksi, diyabet veya dislipidemiden bağımsız olarak, PKOS olmayan kadınlara göre yüksek kan basıncına sahip olma olasılığının %40'tan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (Lo ve ark., 2006). PKOS'lu kadınlardaki hiperandrojenizm, obezite ve insülin direncinin sistolik ve

diyastolik kan basıncı yüksekliğiyle ilgili olduğu bildirilmiştir (Chen ve ark., 2007). Başka bir çalışmada gündüz ve gece ortalama arter basıncı değerleri PKOS'lu kadınlarda sağlıklara göre yüksek bulunmuştur (Zachurzok-Buczynska ve ark., 2011).

Sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncı PKOS ve PKOS+Egzersiz grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Bir meta-analiz çalışmasında egzersizin PKOS'lu kadınların sistolik basıncını anlamlı derecede düşürdüğü gözlemlenmiştir (Benham ve ark., 2018). Yapılan bir başka meta-analiz çalışmasında ise egzersiz PKOS'lularda sağlıklılara göre sistolik kan basıncında anlamlı olmayan azalmalar oluşturmuştur (Breyley-Smith ve ark., 2022). Yapılan bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda 12-24 hafta arasında egzersizin sistolik ve diyastolik kan basıncında anlamlı değişiklik oluşturmadığı gösterilmiştir (Giallauria ve ark., 2008; Brown ve ark., 2009).

PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre kalp frekansı bulgularımız anlamlı düşüklük olduğunu gösterir niteliktedir. Yapılan bir çalışmanın bulgularında PKOS ve kontrol grupları arasında kalp frekansı değişimi gözlemlenmemiş, dolayısıyla kardiyak sempatovagal dengenin reaktivitesinin değişmediği ileri sürülmüştür (Kilit ve Kilit, 2017). Başka bir meta-analiz çalışmasında egzersiz sonrası PKOS'lu kadınlarda dinlenim kalp frekansı azalma göstermiştir (Kite ve ark., 2019). Benzer bulgular başka bir çalışmada da gözlemlenmiştir (Giallauria ve ark., 2008).

Genel olarak çalışmadan elde ettiğimiz kardiyovasküler sistem parametrelerine ait bulgular literatür bilgisiyle uyumlu gözükmektedir.

5.3. Oksidan Stres ve Antioksidan Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda gruplar arası oksidan ve antioksidan parametrelerden sadece MDA seviyelerinde farklılık bulunmuştur. MDA düzeyleri PKOS grubunda egzersiz yapan gruplara göre daha yüksek bulunmuştur. TOS, TAS, OSI, total ve native tiyol, disülfid değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir.

Yapılan çalışmalarda MDA seviyesi PKOS'lularda yüksek bulunmuştur (Deepika ve ark., 2014; Torun ve ark., 2011). PKOS'lu kadınlarda yapılan 12 haftalık aerobik egzersiz çalışmasında, egzersiz yaptırılan grupta sağlıklılara göre serum MDA seviyelerinin düşük olduğu gösterilmiştir (Wu ve ark.,2020).

Çalışmamızda TOS ve OSI düzeylerinde anlamlı değişiklik gözlemlenmemiş olmakla birlikte literatürde bu parametrelerin PKOS'lularda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunduğu bildirilmiştir (Sak ve ark., 2018). PKOS'lu zayıf kadınlarda sağlıklılara göre daha düşük olduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (Blair ve ark., 2013). Bunlardan farklı olarak PKOS ve sağlıklı kontroller arasında TAS ve TOS seviyelerinde anlamlı farkın bulunmadığı da bildirilmiştir (Cakir ve ark., 2011). Bir başka çalışmada PKOS'lularda sekiz haftalık koşu egzersizi sonrası TAS'ın arttığı, TOS'un azaldığı gösterilmiştir (Aghaie ve ark., 2016).

Çalışmamızda total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri gruplar arasında farklılık göstermemiştir. PKOS'lu kadınlarda yapılan bir çalışmada bu parametrelerde PKOS ve sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark gözlemlenmemiştir (Aydın ve ark.,2020). Benzer şekilde PKOS'lu kadınlarda serum tiyol seviyelerinde anlamlı farklılık gözlemlenmemişken (Baskol ve ark.,2012), farklı bir çalışmada native tiyol değerleri PKOS'lu kadınlarda sağlıklılara göre düşük bulunmuştur (Bıyık ve ark., 2021). Adölesanlarda yapılan çalışmada obez PKOS'lularda normal kilolu PKOS ve sağlıklılara kıyasla native tiyol ve total tiyol değerleri daha düşük bulunmuştur (Özler ve ark., 2016). Tiyol, -SH grubu içeren organik bir bileşiktir ve antioksidan sistemin önemli bir üyesidir (Kundi ve ark., 2015). Antioksidan mekanizmaların etkisiyle oluşan disülfid bağları yeniden tiyol gruplarına indirgenebilir ve tiyol veya disülfid homeostazı devam eder (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Çalışmamızda MDA düzeylerinin PKOS grubunda egzersiz yapan gruplara göre daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Oksidatif stres ve antioksidan savunma parametrelerinin sadece serumda değerlendirilmiş olması, genel parametreler dışında glutatyon ve glutatyon peroksidaz, nitrik oksit sentaz gibi diğer oksidatif stres parametrelerinin gösterilmemiş olması bir kısıtlılık arz etmektedir.

5.4. Biyokimyasal ve Hormon Analizleri Değerlendirilmesi

Çalışmamızda insülin direnci parametreleri olan glukoz, HOMA-IR ve üreme hormonları olarak FSH ve LH değerleri ölçülmüş olup gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlenmiştir. Glukoz değerleri incelendiğinde PKOS grubunda Kontrol, PKOS+Egzersiz ve Egzersiz grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre glukoz değerleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada egzersiz sonrası PKOS grubunda Kontrol grubuna göre açlık glukoz değerleri anlamlı değişim göstermiştir (Kite ve ark., 2019). Egzersiz gibi yaşam stili değişiklikleri PKOS'lularda vücut kitle indeksi ve serbest androjen indeksi gibi metabolik göstergeleri değiştirir. Vücut kitle indeksi ve serbest androjen indeksi insülin direnci ile ilgilidir. Egzersiz PKOS'lularda vücut ağırlığından bağımsız olarak da insülin direncinde iyileşmeye neden olur (Lim ve ark., 2019). Çalışmamızda da insülin direncinin egzersiz yapan grupta daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

HOMA-IR değerleri incelendiğinde gruplar arası en yüksek değer PKOS grubunda gözlemlenmiştir. HOMA-IR'nin PKOS grubunda Kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olması insülin direncini göstermektedir. PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre HOMA-IR anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Yapılan bir çalışmada PKOS'lularda yüksek bulunan HOMA-IR değerlerinin vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Bahadur ve ark., 2021). Bu etkinin olası mekanizmaları fiziksel egzersizden kaynaklanan kas kasılmasıyla bağlantılı hücre membranında GLUT-4 reseptörlerinin artışı şeklinde yorumlanmıştır (Röhling ve ark., 2016). Ayrıca HIIT'in iskelet kası insülin duyarlılığını ve mitokondriyal fonksiyonu artırdığı bildirilmiştir (Sabag ve ark., 2021). Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatür bilgisiyle uyumlu olup, DHEA uygulaması ile insülin direncinin geliştiğini ve HIIT ile birlikte insülin direncinin azaldığını göstermektedir.

Çalışmamızda FSH değerlerine bakıldığında PKOS ve PKOS+Egzersiz arasında anlamlı farklılık görülmüştür. PKOS'ta Kontrol grubuna göre düşük, PKOS+Egzersiz grubuna göre ise yüksek bulunmuştur. PKOS'lu kadınlarda normal gonadotropin eksenini bozulur. Bu nedenle LH seviyeleri artar ve FSH seviyeleri düşer, bu da LH/FSH oranının tersine dönmesine neden olur (Balen ve ark., 2003). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında PKOS ve Kontrol grupları arasında çok az fark bulunmuştur (Cassar ve ark., 2016). Başka bir meta-analiz çalışmasında aerobik egzersizin PKOS'lularda FSH üzerine etkisinin az olduğu gösterilmiştir (Santos ve ark.,2020). PKOS'lularda yapılan 12 haftalık HIIT çalışmasında metformin kullanan ve egzersiz yapan grupta sadece metformin kullanan gruba göre FSH seviyesinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (Samadi ve ark., 2019). DHEA ile indüklenen PKOS sıçan modelinde 15 gün süren yüzme egzersizi sonrası PKOS grubu ve PKOS+Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre FSH anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda olduğu gibi PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre düşük olduğu gözlemlenmiştir (Li ve ark.,2021). Bir başka çalışmada ise 6 haftalık HIIT uygulamasında egzersiz sonrası FSH değerlerinin azaldığı bildirilmiştir (Pawar ve Mahajan, 2019). Dolayısıyla çalışmamızda egzersizin PKOS'lu grupta FSH'yı inhibe eden fizyolojik bir stimulus olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Çalışmamızda LH değerlerine bakıldığında gruplar arası en yüksek LH değerleri PKOS grubunda görülmektedir. GnRH salgılama modelindeki bir bozukluk LH salgılanımında ve androjen miktarında artışla sonuçlanır (Mckenna,1988). PKOS'un nöroendokrin özelliği hızlı LH dalgalanmasıdır. PKOS'un bu özelliği hipofizde LH sentezini FSH'ye göre artırır (Blank ve ark., 2006). LH seviyesi PKOS+Egzersiz grubunda Egzersiz grubuna göre daha düşük gözlenmiştir. PKOS'lularda yapılan 12 haftalık HIIT çalışmasında metformin ve egzersiz alan grupta sadece metformin alan gruba göre LH seviyesi düşük bulunmuştur (Samadi ve ark.,2019). Farklı egzersiz modellerinin karşılaştırıldığı sistematik bir derlemede PKOS'lularda LH seviyesinin değişim göstermediği yorumlanmıştır (Shele ve ark.,2020). Çalışmamızın bulguları egzersizin LH seviyesini PKOS'lu sıçanlarda etkilediğini gösterir niteliktedir.

5.5. Soleus Kasının Morfolojik ve Histolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda soleus kası fizyolojik kesit alanı ve kas ağırlığının vücut ağırlığına oranına bakıldığında PKOS ve PKOS+Egzersiz grupları arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan bir çalışmada yağsız kas kitlesi PKOS'lularda sağlıklılara göre daha fazla bulunmuştur. Aynı çalışmada dört aylık direnç egzersizi ile birlikte yağsız kas kitlesinin PKOS'lularda arttığı gözlenmiştir (Kogure ve ark., 2016). Elektrik uyarısı verilerek yapılan bir sıçan çalışmasında oluşan kas kontraksiyonlarının PKOS grubunda soleus ağırlığını artırdığı bulunmuştur (Johansson ve ark., 2013). Androjenlerin iskelet kasları üzerinde protein sentezini indükleyen anabolik etkilere sahip olduğu bildirilmekle birlikte (Bhasin ve ark. 2005) çalışmamızda anlamlı bir farklılığın görülmemesinin nedeni olarak sadece soleus kasından örnek alınmış olmasının yeterli olmadığı, hızlı glikolitik liflerden zengin extensor digitorum longus gibi kaslardan da örnek alınarak karşılaştırma yapılmamış olmasının kısıtlılığını gösterir niteliktedir.

Soleus kası histolojik kesit alanına bakıldığında PKOS grubunun kontrol grubuna göre daha küçük olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu kilolu kadınlarda bilgisayarlı tomografi ile değerlendirmelerde uyluk kası zayıflaması eğilimi gözlemlenmiştir. 12 haftalık orta ve kuvvetli egzersizle birlikte PKOS'lularda uyluk kası zayıflamasının daha az olduğu gözlemlenmiştir. Araştırmacılar PKOS'lularda kas lipid içeriğinin daha düşük olduğunu, ancak egzersizle kas lipid içeriğinin PKOS'lularda daha fazla artmış olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Hutchinson ve ark., 2012). Metabolik sendromlu hastalarla yapılan bir çalışmada vastus lateralisten alınan kas biyopsilerinde, tip IIa hızlı oksidatif glikolitik kas liflerinin yüzde oranının tip I liflerine göre daha fazla olduğu ve tip II liflerde ATP sentaz ifadesinin yüksek olduğu gösterilmiştir. (Stuart ve ark.,2013). Çalışmamızda daha ziyade tip I lifler içeren soleus kasında PKOS'lu grupta gözlenen atrofinin PKOS+Egzersiz grubunda olmaması egzersizin bu kaslardaki insülin direncini düzeltmiş olabileceğini düşündürür niteliktedir.

5.6. PikVO₂ Değerleri Değerlendirilmesi

Çalışmamızda egzersiz programı başlangıcında ve ikinci haftada PKOS+Egzersiz grubu PikVO₂ değerleri Egzersiz grubuna göre düşük bulundu. Daha sonraki haftalarda yapılan ölçümlerde farklılık olmadı. Çalışmamızda egzersiz yapan tüm hayvanların PikVO₂ değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yükseldiği gözlenmiştir. Bu yükselme özellikle PKOS'lu grupta daha fazla idi.

PKOS'lu aşırı kilolu ve obez kadınlarla sağlıklılar karşılaştırıldığında PikVO₂'nin daha düşük olduğu gözlenmiştir (Rissanen ve ark., 2016). PKOS'ta endotel disfonksiyonu olduğu ve bunun perifer dokulara oksijen dağılımı ve kullanımını azalttığı, egzersiz kapasitesini düşürdüğü bildirilmiştir (Patel ve ark., 2005). Kaslarda nitrik oksit azalmasının sonucu olarak egzersizle olması gereken hipereminin bozulabileceği ileri sürülmüştür (Maxwell ve ark., 1998). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında, PKOS'lularda egzersiz sonrası PikVO₂ değerlerinin arttığı bildirilmiştir (Patten ve ark.,2020). Benzer şekilde çalışmamızda da PKOS'lularda PikVO₂ değerlerindeki gelişmenin daha iyi olduğu saptanmıştır.

5.7. Soleus Kası Miyokin Analizleri Değerlendirilmesi

5.7.1. FGF21

Çalışmamızda gruplar arası FGF21 değerleri incelendiğinde anlamlı farklılık olmamakla birlikte en yüksek değer PKOS grubunda görülmüştür. FGF21 kas atrofisini (Oost ve ark.,2019), hiperinsülinemi (Hojman ve ark., 2019), insülin direncini (Pereira ve ark.2017) gösteren bir miyokindir. Çalışmamızda soleus kası kesitsel alanının PKOS grubunda daha küçük olması ve aynı grupta FGF21'in yüksek olması kasta atrofisinin olduğunu düşündürmektedir. FGF21'in iskelet kasında Akt yolağıyla düzenlenmesi ve insülin ile uyarılması insülin direncinde rol alabileceği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur (Izumiya ve ark., 2008). Ancak insülin

hayvanlarda açlık ve tokluk durumunda değişmektedir ve bu nedenle FGF21'in düzenlenmesinin insülin seviyesinden etkilenmesi aşıkardır (Inagaki ve ark., 2007). Yapılan bir akut egzersiz çalışmasında FGF21 seviyesi egzersiz yapan bacak kasında sedanter bacağa göre yüksek bulunmuştur. Çalışmada örneklerin egzersizden 15 dakika önce ve 15 dakika sonra alınmış olması FGF21'in yarılanma ömrünün kısa olmasından etkilenmemiş olduğunu göstermektedir (Catoire ve ark., 2014). FGF21'in egzersizle kasta indüklenen FAP ile parçalanması ve yarılanma ömrünün kısa olması, örneklerin egzersizden hemen sonra alınmamış olması gibi nedenler dolayısıyla çalışmamızda FGF21 seviyesinin gruplar arasında anlamlı farklılık göstermediği sonucuna ulaşılmıştır.

5.7.2. ANGPTL4

Çalışmamızda gruplar arası ANGPTL4 bakıldığında anlamlı farklılık olmamakla birlikte en yüksek değer PKOS grubunda görülmüştür. İnsanda kas kaynaklı ANGPTL4 sekresyonu PPAR δ ile düzenlenir (Staiger ve ark., 2009). ANGPTL4 lipoprotein lipaz inhibitörüdür (Dijk ve Kersten, 2014). PKOS'lularda lipoprotein lipaz gen ifadesinin iskelet kasında bozulduğu gösterilmiştir (Manti ve ark., 2020). PKOS patogenezinde PPAR δ polimorfizmleri de bulunmaktadır (San-Millán ve ark., 2010). Dolayısıyla PKOS grubumuzda anlamlı olmamakla birlikte yüksek çıkan ANGPTL4 değerlerinin soleus kasında yağ asidi oksidasyonunu etkilediği yorumu yapılabilir. Egzersizde kas ANGPTL4 sekresyonunun uyarıldığı bildirilmiştir (Staiger ve ark., 2009). Çalışmamızda da Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre ANGPTL4 seviyesi anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulunmuştur. İnsanda yapılan bir çalışmada akut egzersiz sonucu egzersiz yapmayan kasta ANGPTL4 ifadesinin egzersiz yapan kastan daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Egzersiz yapmayan kastaki yüksek ANGPTL4 ifadesinin trigliserit türevli yağ asitlerinin kaslara alımını engellediği öne sürülmüştür. (Catoire ve ark., 2014). Çalışmamızda PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre ANGPTL4 seviyesi anlamlı olmamakla birlikte düşük bulunmuştur. Bu durum soleus kasında yağ asidi oksidasyonunun artmasının lipoprotein lipaz inhibisyonu sonucu olması olabilir

yorumu yapılmakla birlikte, gruplarda daha fazla deney hayvanının bulunduğu çalışmaların yapılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

5.7.3. METRNL

Çalışmamızda gruplar arası METRNL değerlendirmelerine bakıldığında anlamlı farklılık olmamakla birlikte en yüksek değer PKOS'ta görülmüştür. T2DM hastalarında yapılan bir çalışmada serum METRNL değerleri yüksek bulunurken (Wang ve ark., 2019), başka bir çalışmada ise serum METRNL değerleri düşük bulunmuştur (Dadmanesh ve ark., 2018). Yapılan bir çalışmada yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde soleus kasında kontrol grubuna göre METRNL seviyesi düşük bulunmuştur. Soleus kasında METRNL AMPK, PPAR δ ve PGC1- α bağımlı yollarla düzenlenir (Jung ve ark., 2018). Bu sinyal yollarının periferik insülin direnciyle ilgili olduğu bildirilmiştir (Ruderman ve ark., 2013; Lee ve ark., 2006). PKOS'lularda açlık glukoz seviyelerinin yüksek olmasının PPAR δ geninin polimorfizmiyle ilgili olduğu bildirilmiştir (Christopoulos ve ark., 2010). Dolayısıyla çalışmamızda PKOS grubundaki METRNL seviyesinin anlamlı olmayan yüksekliği periferik insülin direnci ile ilgili olabilir. Kas METRNL seviyesinin egzersiz sonrası arttığı bildirilmiştir (Eaton ve ark., 2018). Çalışmamızda METRNL seviyesinin Egzersiz grubunda Kontrol grubuna göre anlamlı olmayan yüksekliği deney gruplarında daha fazla deney hayvanının olması halinde anlamlı sonuçlanabileceği yorumunun yapılmasına neden olmuştur.

5.7.4. IL-6

Çalışmamızda PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre IL-6'nın anlamlı düşük olduğu saptanmıştır. PKOS'lularda yapılan bir meta-analiz çalışmasında IL-6 seviyeleri sağlıklılara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca IL-6'nın HOMA-IR ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Peng ve ark., 2016). Çalışmamızda da PKOS'lu gruplarda insülin direncinin varlığı HOMA-IR indeksiyle

gösterilmiştir. Bunlara ek olarak kronik inflamasyonda IL-6'nın insülin direnci ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olmasının önemli olduğuna dikkat çekilmiştir (Yudkin ve ark.,2000). PKOS'lularda düşük dereceli kronik inflamasyon, insülin direnci ve kardiyovasküler komplikasyonlar bulunmaktadır (Peng ve ark.,2016). Çalışmamızda da kardiyovasküler risk faktörü olan kan basıncı yüksekliği gözlemlenmiştir.

Yapılan bir çalışmada egzersiz ile birlikte kasta IL-6 inhibisyonunu gerçekleştiren gp130 seviyesinin arttığı gözlemlenmiştir (Fix ve ark., 2018). Çalışmamızda PKOS grubunda IL-6 seviyesinin yüksek olması pro-inflamatuar etki olduğunu düşündürmektedir. IL-6 sekresyonunda trans-sinyal yolağı kullanılmış olabilir. PKOS+Egzersiz grubunda IL-6 seviyesinde düşüklük görülmesi egzersizle birlikte gp130'un IL-6 inhibisyonunu gerçekleştirmiş olması yorumu yapılabilir. Bir egzersiz çalışmasında PKOS'lularda hem plazmada, hem iskelet kasında egzersizle birlikte IL-6 düzeyinin azalmış olması bulgusu (Dantas ve ark., 2019) çalışmamızın sonuçları ile uyumlu gözükmektedir.

5.8. Ovaryum Dokusu Histolojik Değerlendirilmesi

Çalışmamızda gruplar arası ovaryum doku örneklerine bakıldığında Kontrol grubu ile PKOS grubu arasında farklılık gözlemlenmiştir. Kontrol grubundaki sıçanların ovaryumları normal histolojik görünümde idi. Çok sayıda korpus luteum ve farklı gelişim evreleri (primordial folliküller, primer folliküller, sekonder folliküller, antral folliküller) gözlenmiştir. PKOS grubunda ise germinal epitel altında primordial folliküller çok az izlendi. Kortekste genellikle polikistik değişim olarak tanımlanabilen kistik yapılar şeklinde folliküller gözlemlendi. Primer ve sekonder follikül yapıları nadir idi. Korpus luteum oluşumları görüldü.

DHEA ile indüklenen bir fare modelinde PKOS grubunda morfolojik olarak sağlıklı büyük antral follikül sayılarında azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. DHEA grubundaki korpus luteum ve oosit sayısında kontrol grubuna göre düşüklük

gözlemlenmiştir. DHEA grubunda büyük antral follikülünün granüloza hücre tabakasının kalınlığı daha az ve hücrelerin dejenere görüldüğü bildirilmiştir (Dou ve ark., 2018). Yapılan bir başka DHEA ile indüklenmiş sıçan modelinde PKOS grubunda kontrol grubuna göre korpus luteum sayısının ve folliküllerdeki granüler hücre tabakası kalınlığının azaldığı, ek olarak kistik folliküllerle polikistik değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (Zhou ve ark., 2021). Çalışmamızda DHEA ile birlikte polikistik ovaryum değişimlerinin gözlemlenmiş olması yapılan çalışmalardaki bulgularla paralellik göstermektedir.

Çalışmamızda PKOS+Egzersiz grubunda PKOS ile birlikte gelişen patolojik görünümünün daha az olduğu saptanmıştır. PKOS gruplarındakine benzer korteks görünümüne ilaveten medullada artmış kanlanma ve damar yapılanması dikkat çekiciydi. Yapılan bir hayvan çalışmasında üç haftalık yüzme egzersizi sonrası bazı ovaryum histolojik değişimleri gözlemlenmiştir. Düşük yoğunluk, orta yoğunluk ve yüksek yoğunlukta yaptırılan egzersiz sonrası ovaryum histolojik görünimleri gruplar arasında farklı olmuştur. Düşük yoğunluklu gruptaki sıçanların ovaryumlarında yüksek sayıda kistik ve atretik follikül bulunduğu bildirilmiştir. Orta yoğunlukta egzersiz grubunda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda korpus luteum, antral follikül ve gelişen follikül gözlemlenmiştir. Yüksek yoğunlukta egzersiz grubunda ayrıca primer folliküller, sekonder folliküller ve antral folliküller dahil olmak üzere birçok gelişen follikülün var olduğu bildirilmiştir. Ancak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Çalışmada yüksek yoğunluklu egzersize vurgu yapılarak, egzersiz yoğunluğu arttıkça ovulasyon ve ovaryum disfonksiyonu düzeldiği sonucu bildirilmiştir (Cao ve ark., 2017).

5.9. Soleus Kası Kontraktilite Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda yer alan grupların soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı ve yarı gevşeme zamanına bakıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Yapılan başka bir çalışmada da sağlıklı ve diyabetli dişi sıçanlarda soleus kasında bu parametreler arasında fark görülmemiştir (Virgen-Ortiz ve ark., 2018). Başka bir çalışmada

diyabetik grup soleus kaslarının en yüksek gerime ulaşma zamanı kontrol grubuna göre daha uzun bulunmuştur. Benzer sonuç yarı gevşeme zamanında da gözlemlenmiştir. En yüksek gerime ulaşma zamanının uzaması sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum serbestlenmesine atfedilmiştir. Uzamış yarı gevşeme zamanı ise tip 1 liflerin artması ve kısmi hızlı liflerin azalması nedeniyle kalsiyum serbestlenmesinde gecikme olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Diyabetik grup soleus kaslarında kontrol grup soleus kaslarına göre artmış yorgunluk değerleri sebebiyle daha hızlı enerji kullanımı olduğu bildirilmiştir (Ashfaq ve ark., 2017). Gestasyonel dönemde testosteron uygulamasıyla PKOS oluşturulan Sprague Dawley sıçanlarda soleus kasında lif tipi değişimleri gözlemlenmezken, gastrocnemius ve tibialis anterior kaslarında gözlemlenmiştir (DeChick ve ark., 2020). Çalışmamızda da muhtemelen soleus kasında lif tipi değişimleri olmaması, kalsiyum serbestlenmesi ve kas içi enerji kullanımlarında değişiklik göstermediği için kasılma ve gevşeme zamanları ile, yorgunluk ve spesifik güç üretiminde farklılık gözlenmemiştir.

5.10. Kondziela Ters Ekran Testinin Değerlendirilmesi

Kondziela ters ekran testi genel kas gücü ve fonksiyonunu ölçen, farklı patolojilerde oluşabilecek genel motor fonksiyon hasarını incelemeye kullanılan bir testtir (Coughenour ve ark., 1977; Deacon, 2013; ; Kondziela, 1964; Maxwell ve ark., 1993; Wong ve Chairns, 2019). Çalışmamız literatürde PKOS modelinde ters ekran testinde motor performansı inceleyen ilk çalışmadır. Hem PKOS modelindeki mevcut durum hem de egzersizin etkilerini incelemek amacıyla deney protokolü boyunca test üç kez gerçekleştirilmiştir. Her üç incelemede de gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. PKOS modeli oluşturulmuş grupta ilk ay ve ikinci ay yapılan ölçümlerde Kontrol grubuna göre ılımlı bir bozulma olduğu görülmüştür. Egzersiz grubu ile Kontrol grubundaki değişim genel olarak birbirine yakın seyretmiştir. Egzersiz yapan PKOS grubu ile sedanter PKOS grubu arasında yaklaşık üç katı kadar bir fark çıkmış olmasına rağmen grup heterojenitesi nedeniyle anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir.

Bir diğerk etken sunulan çalışmada PKOS modelinde erken dönem etkilerinin incelenmiş olması muhtemeldir. Kondziela ters ekran testi yapılan bir çalışmada menopoz oluşturulan sıçanlarda üçüncü ve altıncı ayda motor fonksiyonlarda benzer azalma gözlemlenmiştir. Ayrıca bu sıçanlarda artmış depresyon ve anksiyete benzeri davranışları ile ters ekran testindeki motor performans arasında negatif korelasyon bildirilmiştir (Citraro ve ark., 2015).

Kondziela ters ekran testi farklı modellerde motor performansı ve oluşabilecek hasarları incelemek için kullanılmaktadır. Ağrı modellerinde (Jones ve ark., 2005), alkol bağımlılık modellerinde (Maccioni ve ark., 2018), epilepsi gibi nörolojik hastalık modellerinde (Witkin ve ark., 2018), diyet protokollerinde (Tabassum ve ark., 2017), yiyecek bağımlılık modellerinde (Lorrai ve ark., 2017), Parkinson gibi nörodejeneratif hastalık modellerinde (Heider ve ark., 2020), kanser modellerinde (Gholomian ve ark., 2019), yaşlılık ve sarkopeni modellerinde (Ferraro ve ark., 2016), sigara çalışmalarında (Golli ve ark., 2016) ve endokrin hastalık modellerinde (Citraro ve ark., 2015) çalışılmıştır. Farklı çalışmalarda kullanılmasına rağmen egzersizin Kondziela ters ekran testinde motor fonksiyonlarını nasıl etkileyebileceğini gösteren çalışma sayısı son derece sınırlıdır. Aralıklı aerobik egzersiz uygulaması sonrası meme kanseri modeli oluşturulmuş farelerde ters ekran testindeki motor bozulmanın hafiflediği görülürken, meme kanseri oluştuktan sonra egzersiz uygulamasının etkisi görülmemiştir (Gholomian ve ark., 2019).

5.11. Ağırlık Testinin Değerlendirilmesi

Ters ekran testi gibi kas gücünü ölçen bir diğerk testtir (Deacon, 2013). Motor performans hakkında bilgi veren ağırlık testi ile birlikte uygulanabilmektedir (Deacon, 2013; Gholamian ve ark., 2019). Çalışmamızda PKOS grubunda özellikle üçüncü ayın sonunda Kontrollere göre motor performansta anlamlı bir bozulma dikkat çekmiştir. PKOS+Egzersiz grubunda ise hem 2. hem de 3. ay sonundaki motor performans PKOS grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Çalışmamız PKOS modelinde ağırlık testi ile motor performansı inceleyen ilk araştırmadır. Yapılan bir çalışmada

aralıklı aerobik egzersiz uygulaması sonrası meme kanseri modeli oluşturulmuş farelerde ağırlık testindeki motor bozulmanın hafiflediği görülürken, meme kanseri oluştuktan sonra uygulanan egzersizde benzer etki görülmemiştir (Gholomian ve ark., 2019).

5.12. Tibial Sinir Fonksiyon İndeksinin Değerlendirilmesi

Yürüme yolu analizi sinir rejenerasyonunu ve hasarını işlevsel olarak değerlendiren bir yöntemdir (de Medinaceli ve ark., 1982). Çalışmamızda tibial sinir fonksiyon indeksi değerleri gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Diyabetik ratlarda siyatik sinir hasarı oluşturulduktan sonraki post-operatif değerlendirmelerde diyabetik olmayan kontrollere göre daha düşük siyatik sinir fonksiyon indeksi gözlemlenmiştir. Dolayısıyla diyabetik ratlarda hasarlı sinirlerin yenilenmesinde gecikmeler görülmüştür (Salles ve ark., 2013). Yapılan bir çalışmada koşu egzersizinden sonra hasarlanmış siyatik sinir yenilenmesinde kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir (Kim ve ark.,2011). Yapılan bir başka çalışmada ise overektomize edilmiş sıçanlara 17-beta-estradiol'un lokal uygulamasının siyatik sinir fonksiyon gelişimini etkilediği bildirilmiştir (Nobakhti-Afshar ve ark., 2016). Bununla birlikte DHEA uyguladığımız çalışmada bu yönde bir fonksiyon değişikliği gözlemlenmemiştir.

5.13. Çalışmanın Kısıtlılıkları

1) Kas miyozin izoformlarının özel histolojik boyama teknikleriyle incelenmemiş olması soleus kasının kontraktıl parametre sonuçlarının detaylı yorumlanmasına olanak vermemiştir.

2) Çalışmamızda soleus kasında değerlendirilen parametrelerin EDL gibi hızlı glikolitik liflerden zengin bir kasta da belirlenmemiş olması nedeniyle farklı tipteki kas lifleri karşılaştırılamamıştır.

3) Hayvanların cilt altı yağ dokusu ve kas kitlesi ölçülmemiş, visceral ve subkutan yağlanma arasındaki farklar gözlemlenmemiştir.

4) Kas miyokinlerinin biyokimyasal analizinde sadece ELISA kitleriyle değerlendirme yapılmış olması ilgili proteinlerin ifadelerinin ölçülmesinin eksikliğine neden olmuştur.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PKOS üreme çağındaki kadınlar için metabolik ve endokrin sistem sorunları ile önem taşımaktadır. İnsülin direnci metabolik sonuçlardan biridir ve kasları da etkilemektedir. Çalışmamızda HIIT tarzı egzersizin DHEA ile PKOS oluşturulan deney hayvanlarında insülin direnci, iskelet kası miyokinleri, oksidatif stres parametreleri ve fonksiyonları ile üreme hormonları üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Çalışmamızda haftalar içinde ağırlık değişimi gözlemlendiğinde PKOS grubunda yer alan hayvanların Kontrol grubuna göre daha ağır oldukları bulunmuştur. PKOS grubundakilerin kontrol grubundakilere göre daha yüksek sistolik, diyastolik ve ortalama arter basıncına sahip oldukları, egzersiz yapanlarda bu farklılığın anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Oksidatif stres göstergesi MDA'nın egzersiz yapan PKOS'lularda daha düşük olduğu saptandı. Egzersiz ile birlikte soleus kasında kas kesit alanının fazla olduğu, miyokinlerden IL-6'nın azaldığı bulunmuştur. PKOS grubunda insülin direnci gözlemlenirken egzersiz yapan gruplarda HOMA_IR daha düşük bulunmuştur. Üreme hormonlarından FSH ve LH PKOS grubunda yüksek bulunmuştur. Kas in vivo deneylerinden ağırlık testinde en düşük ağırlık kaldırma süresi PKOS grubunda saptanmıştır.

Farmakolojik olmayan yöntemlerin gitgide daha çok önem kazandığı günümüzde egzersizin reçete edilmesi ve bilgilendirilmesi hizmetlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu bağlamda egzersizin etkin şekilde kullanılmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır.

ÖZET

Polikistik Over Sendromu Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin İnsülin Direnci, İskelet Kasının Fonksiyonel, Biyokimyasal ve Histolojik Parametreleri Üzerine Etkisi

Polikistik over sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınları etkileyen endokrin ve metabolik bir hastalıktır. PKOS'lu kadınlarda insülin direnci yaygındır ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde endokrin bozukluğun kötüleştirdiği metabolik sendroma bağlı sorunlar (viseral adipozite, dislipidemi, endotelial disfonksiyon, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar) da ortaya çıkabilmektedir. PKOS'lu kadınlarda insülin direncine ek olarak, iskelet kası glukoz alımı mekanizmalarının bozulması da önemlidir, insülin aracılı glukoz transportunda yer alan yollarda patofizyolojik değişiklikler bulunmuştur. PKOS'ta görülen bir diğer değişiklik ise oksidatif stres parametrelerindeki artıştır. PKOS tedavisi için kontraseptifler ve insülin duyarlılığını artıran ilaçlar yanında diyet ve egzersiz gibi yaşam stilini değiştirmeye yönelik farmakolojik olmayan yaklaşımlar ön plana çıkmaktadır.

Egzersizin diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik hastalıklara iyi geldiği gösteren çalışmalar mevcuttur. PKOS'lu kadınlarla yapılan egzersiz çalışmalarında insülin direncinin azaldığı, kilo kaybı olduğu ve ovulatuvar siklusun düzeldiği gözlenmiştir. PKOS'lu kadınlarda anksiyete ve/veya depresyon gibi bozukluklar da sıklıkla gözlenmektedir. Egzersizin sadece metabolik komplikasyonlar üzerine değil, ruhsal bozukluklar üzerine de etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma dehidroepiandrosteron (DHEA) ile PKOS oluşturulmuş sıçanlarda, yüksek yoğunluklu aralıklı antrenman (high intensity interval training, HIIT)'ın insülin direnci, oksidatif stres, iskelet kası fonksiyonları ve miyokin düzeyleri üzerindeki etkisinin olup olmadığını araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada 21 günlük Wistar Albino türü dişi sıçanlar Kontrol (n=15), PKOS (n=15), PKOS+Egzersiz (n=15) ve Egzersiz (n=15) olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. PKOS gruplarındaki hayvanlara 21 gün boyunca susam yağında çözünmüş DHEA subkutan olarak uygulandı. Egzersiz gruplarındaki hayvanlara artımlı yük testi ile belirlenen protokol çerçevesinde 12 hafta boyunca, haftada beş gün, günde 38 dakika egzersiz yaptırıldı.

Egzersiz programı sonunda tüm hayvanlardan intrakardiyak yöntemle alınan kan örneklerinde insülin direnci homeostasis modeli (HOMA-IR), glukoz, total antioksidan kapasite (TAS), total oksidan kapasite (TOS), malondialdehit (MDA), total tiol, native tiol ve disülfid düzeyleri bakıldı, oksidatif stres indeksi (OSI) hesaplandı. Ayrıca hormon olarak FSH, LH ve insülin değerlerine bakıldı. Soleus kasında miyokinler olarak Anjiyopoietin Benzeri Peptit 4 (angiopoietin like peptid 4, ANGPTL4), Meteorin Benzeri Peptit (meteorin like peptid, METRNL, subfatin), Fibroblast Büyüme Faktörü 21 (fibroblast growth factor 21, FGF21) ve İnterlökin-6 (IL-6) düzeyleri saptandı. Soleus kası fonksiyonları ayrıca *invivo* ve *invitro* yöntemlerle değerlendirildi. Ovaryum ve soleus kasında histolojik incelemeler yapıldı.

Araştırma verilerinin normal dağılım göstermesi durumunda parametrik testler tercih edildi. Grup sayısı ikiden fazla olduğundan parametrik test olarak “ANOVA varyans analizi testi”, non-parametrik test olarak ise “Kruskal Wallis testi” kullanılmıştır. Sürekli değişkenlerde egzersiz öncesi ve sonrası zamana göre değişim dağılım normal ise two way anova ile, dağılım normal değilse “Mann- Whitney U ve Wilcoxon testi” ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışmamızda hormon düzeylerinden FSH ve LH seviyeleri PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre düşük gözlemlenmiştir. Glukoz değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek gözlemlenirken, PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre düşük gözlemlenmiştir. Uyumlu olarak HOMA-IR değerlerinin PKOS grubunda Kontrol grubuna göre yüksek, PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre düşük olduğu gözlemlenmiştir. MDA seviyelerinin PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre düşük olduğu saptanmıştır. Elde edilen diğer bulgulara göre serum TAS, TOS, OSI, total tiyol, native tiyol, disülfid ve soleus kası ANGPTL4, METRNL, FGF21 seviyelerinde gruplar arası anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Soleus kasının fonksiyonları in vivo değerlendirmesinde sadece ağırlık testinde en düşük ağırlık kaldırma süreleri PKOS grubunda gözlemlenmiştir. Soleus kası fonksiyonlarının in vitro değerlendirmesinde soleus kası en yüksek gerime ulaşma zamanı, yarı gevşeme süresi, spesifik güç parametrelerinde gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır. Histolojik değerlendirmelerde soleus kası histolojik kesit alanı PKOS+Egzersiz grubunda PKOS grubuna göre anlamlı büyük gözükürken, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı küçük gözlenmiştir. Ovaryum dokularında ise PKOS+Egzersiz grubu dokularında iyileşme gözlemlenirken, PKOS grubunda genellikle kistik yapılar şeklinde folliküller gözlenmiştir.

Sonuç olarak egzersiz uygulaması, PKOS’ta gelişen insülin direncinde azaltıcı, ovaryum ve kas dokusunda iyileştirici etkilere neden olmuştur.

Anahtar sözcükler: Polikistik over sendromu, yüksek aralıklı yoğunluklu egzersiz, miyokin, iskelet kası

SUMMARY

The Effect of Exercise on Insulin Resistance, Functional, Biochemical and Histological Parameters of Skeletal Muscle in rats with Polycystic Ovary Syndrome

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine and metabolic disease that affects women of reproductive age. Insulin resistance is common in women with PCOS, and problems related to metabolic syndrome (visceral adiposity, dyslipidemia, endothelial dysfunction, atherogenic cardiovascular diseases) worsened by endocrine disorder may also occur later in their lives. In addition to insulin resistance in women with PCOS, disruption of skeletal muscle glucose uptake mechanisms is also important. Pathophysiological changes were found in the pathways involved in insulin-mediated glucose transport. Another change seen in PCOS is the increase in oxidative stress parameters. In addition to contraceptives and drugs that increase insulin sensitivity for the treatment of PCOS, non-pharmacological approaches to lifestyle modification such as diet and exercise come to the fore.

There are studies showing that exercise is good for diabetes, cardiovascular diseases and chronic diseases. In exercise studies conducted with women with PCOS, it was observed that insulin resistance decreased, weight loss and ovulatory cycle improved. Disorders such as anxiety and/or depression are also frequently observed in women with PCOS. It has been shown that exercise is effective not only on metabolic complications but also on mental disorders.

This study was carried out to investigate the effects of high-intensity interval training (HIIT) on insulin resistance, oxidative stress, skeletal muscle functions and myokine levels in rats with PCOS induced by dehydroepiandrosterone (DHEA).

In the study, 21-day old Wistar Albino female rats were divided into four groups as Control (n=15), PCOS (n=15), PCOS+Exercise (n=15) and Exercise (n=15). DHEA dissolved in sesame oil was administered subcutaneously to animals in PCOS groups for 21 days. The animals in the exercise groups were exercised for 38 minutes a day, five days a week, for 12 weeks, within the framework of the protocol determined by the incremental load test.

Insulin resistance homeostasis model (HOMA-IR), glucose, total antioxidant capacity (TAS), total oxidant capacity (TOS), malondialdehyde (MDA), total thiol, native thiol and disulfide levels were measured in blood samples taken from all animals by intracardiac method at the end of the exercise program, oxidative stress index (OSI) was calculated. In addition, hormone levels of FSH, LH and insulin were checked. Angiopoietin-like peptide 4 (ANGPTL4), Meteorin-like peptide (METRNL, subfatin), Fibroblast Growth Factor 21 (FGF21) and Interleukin-6 (IL-6) as myokines in soleus muscle levels were determined. Soleus muscle functions were also evaluated by in vivo and in vitro methods. Histological examinations were performed on the ovary and soleus muscle.

Parametric tests were preferred if the research data showed a normal distribution. Since the number of groups was more than two, "ANOVA analysis of variance test" was used as the parametric test and "Kruskal Wallis test" was used as

the non-parametric test. In continuous variables, the change according to time before and after exercise was evaluated with two-way anova if the distribution was normal, and with the "Mann-Whitney U and Wilcoxon test" if the distribution was not normal. P values of <0.05 were considered statistically significant.

In our study, FSH and LH levels of hormone levels were observed to be lower in the PCOS+Exercise group compared to the PCOS group. Glucose values were observed higher in the PCOS group compared to the control group, while it was observed lower in the PCOS+Exercise group compared to the PCOS group. Consistently, HOMA-IR values were observed to be higher in the PCOS group compared to the Control group, and lower in the PCOS+Exercise group compared to the PCOS group. MDA levels were found to be lower in the PCOS+Exercise group compared to the PCOS group. According to other findings, no significant difference was observed between the groups in serum TAS, TOS, OSI, total thiol, native thiol, disulfide and soleus muscle ANGPTL4, METRNL, FGF21 levels. In the in vivo evaluation of soleus muscle functions, the lowest weightlifting times were observed in the PCOS group only in the weight test. In the in vitro evaluation of soleus muscle functions, no significant difference was found between the groups in the soleus muscle peak stretching time, half relaxation time, and specific power parameters. In histological evaluations, the histological cross-sectional area of the soleus muscle was significantly larger in the PCOS+Exercise group compared to the PCOS group, while it was significantly smaller in the PCOS group compared to the control group. While improvement was observed in the tissues of the PCOS+Exercise group in the ovarian tissues, follicles in the form of cystic structures were observed in the PCOS group.

As a result, exercise application caused a decrease in insulin resistance developed in PCOS and ameliorative effects in ovary and muscle tissue.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, high intensity interval training, myokine, skeletal muscle,

KAYNAKLAR

- ABDUL-GHANI MA, MATSUDA M, BALAS B, DEFRONZO RA. (2007). Muscle and liver insulin resistance indexes derived from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care*. **30**(1):89-94.
- ABUJA PM, ALBERTINI R. (2001). Methods for monitoring oxidative stress, lipid peroxidation and oxidation resistance of lipoproteins. *Clin Chim Acta*. **306**(1-2):1-17.
- ADAMS OP. (2013). The impact of brief high-intensity exercise on blood glucose levels. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*. **6**:113.
- ADASHI EY, HSUEH AJ, YEN SS. (1981). Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. **108**(4):1441-1449.
- AGHAÏE F, KHAZALI H, HEDAYATI M, AKBARNEJAD A. (2016). The effects of moderate treadmill and running wheel exercises on oxidative stress in female rats with steroid-induced polycystic ovaries. *Physiology and Pharmacology*. **20**(4):277-286.
- ALIZADEH H, ALIZADEH A. (2020). Association of Meteorin-Like Hormone with insulin resistance and body composition in healthy Iranian adults. *Diabetes Metab Syndr*. **14**(5):881-885.
- ALLEN RG, TRESINI M. (2000). Oxidative stress and gene regulation. *Free Radic Biol Med*. **28**(3):463-499.
- AMATO G, CONTE M, MAZZIOTTI G, LALLI E, VITOLO G, TUCKER AT, BELLASTELLA A, CARELLA C, IZZO A. (2003). Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol*. **101**(6):1177-1182.
- AMIRI M, RAMEZANI TEHRANI F, BEHBOUDI-GANDEVANI S, BIDHENDI-YARANDI R, CARMINA E. (2020). Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol*. **18**(1):23.
- ANDERSON E, LEE MT, LEE GY. (1992). Cystogenesis of the ovarian antral follicle of the rat: ultrastructural changes and hormonal profile following the administration of dehydroepiandrosterone. *Anat Rec*. **234**(3):359-82.
- ARMENI E, STAMATELOPOULOS K, RIZOS D, GEORGIOPOULOS G, KAZANI M, KAZANI A, KOLYVIRAS A, STELLOS K, PANOULIS K, ALEXANDROU A. (2013). Arterial stiffness is increased in asymptomatic nondiabetic postmenopausal women with a polycystic ovary syndrome phenotype. *Journal of hypertension*. **31**(10):1998-2004.
- ARYAL B, SINGH AK, ZHANG X, VARELA L, ROTLLAN N, GOEDEKE L, CHAUBE B, CAMPOREZ JP, VATNER DF, HORVATH TL, SHULMAN GI, SUÁREZ Y, FERNÁNDEZ-HERNANDO C. (2018). Absence of ANGPTL4 in adipose tissue improves glucose tolerance and attenuates atherogenesis. *JCI Insight*. **3**(6). :e97918.
- ASHFAQ M, HUSSAİN MM, ALEEM SB. (2017). Comparison of contractile properties between slow and fast skeletal muscles of female diabetic Sprague-dawley rats. *PAFMJ*. **67**(1):161-165.
- ASHRAF S, NABI M, RASHID F, AMIN S. (2019). Hyperandrogenism in polycystic ovarian syndrome and role of CYP gene variants: a review. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. **20**(1):1-10.

- ASTORINO TA, ALLEN RP, ROBERSON DW, JURANČICH M. (2012). Effect of high-intensity interval training on cardiovascular function, VO₂max, and muscular force. *J Strength Cond Res.* **26**(1):138-145.
- ASUNCIÓN M, CALVO RM, SAN MILLÁN JL, SANCHÓ J, AVILA S, ESCOBAR-MORREALE HCF. (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.
- AXELROD LR, GOLDZIEHER JW. (1962). The polycystic ovary. III. Steroid biosynthesis in normal and polycystic ovarian tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **22**(4):431-440.
- AYALA A, MUÑOZ MF, ARGÜELLES S. (2014). Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev.* **2014**:360438.
- AYDIN GA, TURAN ÖZSOY HG, ANKARALI H, ÖZGEN G, NEŞELİOĞLU S. (2020). The association of dynamic thiol-disulfide homeostasis and inflammatory markers in patients with polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol.* **59**(1):79-84.
- AZZIZ R, CARMINA E, DEWAILLY D, DIAMANTI-KANDARAKIS E, ESCOBAR-MORREALE H, FUTTERWEIT W, JANSSEN O, LEGRO R, NORMAN R, TAYLOR A. (2009). Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* **91**(2):456-488.
- AZZIZ R, DUMESIC DA, GOODARZI MO. (2011). Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertility and sterility.* **95**(5):1544-1548.
- AZZIZ R, WOODS KS, REYNA R, KEY TJ, KNOCHENHAUER ES, YILDIZ BO. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **89**(6):2745-2749.
- BADMAN MK, PISSIOS P, KENNEDY AR, KOUKOS G, FLIER JS, MARATOS-FLIER E. (2007). Hepatic fibroblast growth factor 21 is regulated by PPAR α and is a key mediator of hepatic lipid metabolism in ketotic states. *Cell Metab.* **5**(6):426-437.
- BAE JY, WOO J, KANG S, SHIN KO. (2018). Effects of detraining and retraining on muscle energy-sensing network and meteorin-like levels in obese mice. *Lipids Health Dis.* **17**(1):97.
- BAE JY. (2018). Aerobic Exercise Increases Meteorin-Like Protein in Muscle and Adipose Tissue of Chronic High-Fat Diet-Induced Obese Mice. *Biomed Res Int.* **2018**:6283932.
- BAHADUR A, VERMA N, MUNDHRA R, CHAWLA L, AJMANI M, SRI MS, ARORA S. (2021). Correlation of Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance, Anti-Müllerian Hormone, and BMI in the Characterization of Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus.* **13**(6) :e16047
- BAJUK STUDEN K, JENSTERLE SEVER M, PFEIFER M. (2013). Cardiovascular risk and subclinical cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome. *Front Horm Res.* **40**:64-82.
- BALEN A. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* **18**(5):685-706.
- BALEN AH, LAVEN JS, TAN SL, DEWAILLY D. (2003). Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Human reproduction update.* **9**(6):505-514.

- BARBIERI RL, MAKRIS A, RYAN KJ. (1984). Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and theca. *Obstet Gynecol.* **64**(3 Suppl):73-80.
- BASKOL G, AYGİN E, ERDEM F, CANIKLIOĞLU A, NARİN F, SAHİN Y, KAYA T. (2012). Assessment of paraoxonase 1, xanthine oxidase and glutathione peroxidase activities, nitric oxide and thiol levels in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* **91**(3):326-330.
- BEDNARSKA S, FRYCZAK J, SIEJKA A. (2020). Serum β -Klotho concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine.* **134**:155188.
- BENHAM JL, YAMAMOTO JM, FRIEDENREICH CM, RABİ DM, SİGAL RJ. (2018). Role of exercise training in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Clin Obes.* **8**(4):275-284.
- BESSE-PATIN A, MONTASTIER E, VINEL C, CASTAN-LAURELL I, LOUCHE K, DRAY C, DAVIAUD D, MIR L, MARQUES MA, THALAMAS C, VALET P, LANGIN D, MORO C, VIGUERIE N. (2014). Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obese men: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond).* **38**(5):707-713.
- BHAŞİN S. (2005). Regulation of testicular function: changes in reproductive hormones during exercise, recovery, nutritional deprivation and illness. *The Endocrine System in Sports and Exercise.* **279**-305.
- BİL E, DİLBAZ B, CİRİK DA, OZELCI R, OZKAYA E, DİLBAZ S. (2016). Metabolic syndrome and metabolic risk profile according to polycystic ovary syndrome phenotype. *J Obstet Gynaecol Res.* **42**(7):837-843.
- BIRD SR, HAWLEY JA. (2016). Update on the effects of physical activity on insulin sensitivity in humans. *BMJ Open Sport Exerc Med.* **2**(1):e000143.
- BİYİK İ, ERTEN O, İSİKLAR OO, İNCE O, SOYSAL C, BERİKTEN D, MAMMADLI S, OZTAS E. (2021). Comparison of serum human Klotho levels and thiol/disulfide homeostasis in women with polycystic ovary syndrome and in healthy women. *Taiwan J Obstet Gynecol.* **60**(3):487-491.
- BLAIR SA, KYAW-TUN T, YOUNG IS, PHELAN NA, GIBNEY J, MCENENY J. (2013). Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* **58**(3-4):107-114.
- BLANK S. (2006). McCartney CR, Marshall JC. The origins and sequelae of abnormal neuroendocrine function in polycystic ovary syndrome *Hum Reprod Update.* **12**:351-361.
- BLUE MNM, SMİTH-RYAN AE, TREXLER ET, HİRSCH KR. (2018). The effects of high intensity interval training on muscle size and quality in overweight and obese adults. *J Sci Med Sport.* **21**(2):207-212.
- BOOTS CE, JUNGHEIM ES. (2015). Inflammation and Human Ovarian Follicular Dynamics. *Semin Reprod Med.* **33**(4):270-275.
- BORENSZTAJN J, RONE MS, BABIRAK SP, MCGARR JA, OSCAI LB. (1975). Effect of exercise on lipoprotein lipase activity in rat heart and skeletal muscle. *Am J Physiol.* **229**(2):394-397.
- BREYLEY-SMİTH A, MOUSA A, TEEDE HJ, JOHNSON NA, SABAG A. (2022). The Effect of Exercise on Cardiometabolic Risk Factors in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* **19**(3) :1386

- BROCH-LIPS M, DE PAOLI F, PEDERSEN TH, OVERGAARD K, NIELSEN OB. (2011) Effects of 8 wk of voluntary unloaded wheel running on K⁺ tolerance and excitability of soleus muscles in rat. *J Appl Physiol* (1985). **111**(1):212-20.
- BROWN AJ, SETJİ TL, SANDERS LL, LOWRY KP, OTVOS JD, KRAUS WE, SVETKEY PL. (2009). Effects of exercise on lipoprotein particles in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* **41**(3):497-504.
- BROWN R, IMRAN SA, WILKINSON M. (2009). Lipopolysaccharide (LPS) stimulates adipokine and socs3 gene expression in mouse brain and pituitary gland in vivo, and in N-1 hypothalamic neurons in vitro. *J Neuroimmunol.* **209**(1-2):96-103.
- BRUNZELL JD, AYYOBI AF. (2003). Dyslipidemia in the metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine.* **115**(8):24-28.
- BURGHEN GA, GIVENS JR, KITABCHI AE. (1980). Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* **50**(1):113-116.
- BUTTS SF, SEIFER DB, KOELPER N, SENAPATI S, SAMMEL MD, HOOFNAGLE AN, KELLY A, KRAWETZ SA, SANTORO N, ZHANG H, DIAMOND MP, LEGRO RS. (2019). Vitamin D Deficiency Is Associated With Poor Ovarian Stimulation Outcome in PCOS but Not Unexplained Infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* **104**(2):369-378.
- CADAGAN D, KHAN R, AMER S. (2016). Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol.* **16**(1):53-60.
- CAKAL E, USTUN Y, ENGIN-USTUN Y, OZKAYA M, KILINÇ M. (2011). Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* **27**(7):491-495.
- CAKİR E, OZBEK M, OZKAYA E, COLAK N, CAKAL E, SAYKİ M, GUNGUNES A, ALİYAZİCİOĞLU Y, MENTESE A, DELİBASİ T. (2011). Oxidative stress markers are not valuable markers in lean and early age of polycystic ovary syndrome patients. *J Endocrinol Invest.* **34**(7):e178-182.
- CALISKAN H, AKAT F, TATAR Y, ZALOGLU N, DURSUN AD, BASTUG M, FİCİCİLAR H. (2019). Effects of exercise training on anxiety in diabetic rats. *Behavioural brain research.* **376**:112084.
- CAO J, MAOWULIETI G, YU T. (2019). Effect of testosterone on the expression of PPAR γ mRNA in PCOS patients. *Exp Ther Med.* **17**(3):1761-1765.
- CAO SF, HU WL, WU MM, JİANG LY. (2017). Effects of Exercise Intervention on Preventing Letrozole-Exposed Rats From Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* **24**(3):456-462.
- CAREY AL, STEINBERG GR, MACAULAY SL, THOMAS WG, HOLMES AG, RAMM G, PRELOVSEK O, HOHNEN-BEHRENS C, WATT MJ, JAMES DE, KEMP BE, PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. (2006). Interleukin-6 increases insulin-stimulated glucose disposal in humans and glucose uptake and fatty acid oxidation in vitro via AMP-activated protein kinase. *Diabetes.* **55**(10):2688-2697.
- CARMINA E, BUCCHIERI S, ESPOSITO A, DEL PUENTE A, MANSUETO P, ORIO F, DI FEDE G, RINI G. (2007). Abdominal fat quantity and distribution in women with polycystic ovary syndrome and extent of its relation to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* **92**(7):2500-2505.

- CARMINA E, CHU MC, MORAN C, TORTORIELLO D, VARDHANA P, TENA G, PRECIADO R, LOBO R. (2008). Subcutaneous and omental fat expression of adiponectin and leptin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. **89**(3):642-648.
- CARTEE GD. (2015). Roles of TBC1D1 and TBC1D4 in insulin-and exercise-stimulated glucose transport of skeletal muscle. *Diabetologia*. **58**(1):19-30.
- CASCELLA T, PALOMBA S, TAUCHMANOVÀ L, MANGUSO F, DI BIASE S, LABELLA D, GIALLAURIA F, VIGORITO C, COLAO A, LOMBARDI G, ORIO F. (2006). Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **91**(11):4395-4400.
- CASSAR S, MÍSSO ML, HOPKINS WG, SHAW CS, TEEDE HJ, STEPTO NK. (2016) Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. *Hum Reprod*. **31**(11):2619-2631
- CASSIDY S, THOMA C, HOUGHTON D, TRENELL MI. (2017). High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. **60**(1):7-23.
- CASSIDY S, THOMA C, HOUGHTON D, TRENELL MI. (2017). High-intensity interval training: a review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*. **60**(1):7-23.
- CATOIRE M, MENSINK M, KALKHOVEN E, SCHRAUWEN P, KERSTEN S. (2014). Identification of human exercise-induced myokines using secretome analysis. *Physiol Genomics*. **46**(7):256-267.
- CELIK C, TASDEMIR N, ABALI R, BASTU E, YILMAZ M. (2014). Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril*. **101**(4):1123-1128.e1121.
- CHAN MH, MCGEE SL, WATT MJ, HARGREAVES M, FEBBRAIO MA. (2004). Altering dietary nutrient intake that reduces glycogen content leads to phosphorylation of nuclear p38 MAP kinase in human skeletal muscle: association with IL-6 gene transcription during contraction. *Faseb j*. **18**(14):1785-1787.
- CHAPMAN IM, WITTERT GA, NORMAN RJ. (1997). Circulating leptin concentrations in polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric and metabolic parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. **46**(2):175-181.
- CHARIFSON MA, TRUMBLE BC. (2019). Evolutionary origins of polycystic ovary syndrome: an environmental mismatch disorder. *Evolution, medicine, and public health*. **2019**(1):50-63.
- CHEN MJ, YANG WS, YANG JH, CHEN CL, HO HN, YANG YS. (2007). Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension*. **49**(6):1442-1447.
- CHEN X, YANG D, MO Y, LI L, CHEN Y, HUANG Y. (2008). Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **139**(1):59-64.
- CHEN YF, NAFTILAN AJ, OPARIL S. (1992). Androgen-dependent angiotensinogen and renin messenger RNA expression in hypertensive rats. *Hypertension*. **19**(5):456-463.
- CHO KW, ZHOU YJ, SHENG LA, RUI LY. (2011) Lipocalin-13 regulates glucose metabolism by both insulin-dependent and insulin-independent mechanisms. *Mol Cell Biol* **31**:450–457.

- CHRISTIAN RC, DUMESIC DA, BEHRENBECK T, OBERG AL, SHEEDY PF, FITZPATRICK LA. (2003). Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **88**(6):2562-2568.
- CHRISTOPOULOS P, MASTORAKOS G, GAZOULI M, DELIGEOROGLOU E, KATSIKIS I, DIAMANTI-KANDARAKIS E, PANIDIS D, CREATSAS G. (2010). Peroxisome proliferator-activated receptor- γ and - δ polymorphisms in women with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 1205:185-191.
- CINKAJZLOVÁ A, MRÁZ M, LACINOVÁ Z, KLOUČKOVÁ J, KAVÁLKOVÁ P, KRATOCHVÍLOVÁ H, TRACHTA P, KŘÍŽOVÁ J, HALUZÍKOVÁ D, ŠKRHA J, PAPEŽOVÁ H, HALUZÍK M. (2018). Angiopoietin-like protein 3 and 4 in obesity, type 2 diabetes mellitus, and malnutrition: the effect of weight reduction and realimentation. *Nutr Diabetes*. **8**(1):21.
- CÍTRARO R, GALLELLI L, LEO A, DE FAZIO P, GALLELLI P, RUSSO E, DE SARRO G. (2015). Effects of chronic sodium alendronate on depression and anxiety in a menopausal experimental model. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **129**:65-71.
- CLARK AM, THORNLEY B, TOMLINSON L, GALLETTY C, NORMAN RJ. (1998). Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum Reprod*. **13**(6):1502-1505.
- CONN VS, KOOPMAN RJ, RUPPAR TM, PHILLIPS LJ, MEHR DR, HAFDAHL AR. (2014). Insulin Sensitivity Following Exercise Interventions: Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes Among Healthy Adults. *J Prim Care Community Health*. **5**(3):211-222.
- CORBOULD A, KIM YB, YOUNGREN JF, PENDER C, KAHN BB, LEE A, DUNAIF A. (2005). Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **288**(5):1047-1054.
- CÔTÉ C, RIVERIN H, BARRAS MJ, TREMBLAY RR, FRÉMONT P, FRENETTE J. (1993). Effect of carbonic anhydrase III inhibition on substrate utilization and fatigue in rat soleus. *Can J Physiol Pharmacol*. **71**(3-4):277-83.
- CÔTÉ CH, PERREAULT G, FRENETTE J. (1997). Carbohydrate utilization in rat soleus muscle is influenced by carbonic anhydrase III activity. *Am J Physiol*. **273**(4):R1211-8.
- COUGHENOUR L, MCLEAN J, PARKER R. (1977). A new device for the rapid measurement of impaired motor function in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **6**(3):351-353.
- CRON L, ALLEN T, FEBBRAIO MA. (2016). The role of gp130 receptor cytokines in the regulation of metabolic homeostasis. *J Exp Biol*. **219**(Pt 2):259-265.
- DADMANESH M, AGHAJANI H, FADAEI R, GHORBAN K. (2018). Lower serum levels of Meteorin-like/Subfatin in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus are negatively associated with insulin resistance and inflammatory cytokines. *PLoS One*. **13**(9):e0204180.
- D'AMURI A, SANZ JM, CAPATTI E, DI VECE F, VACCARI F, LAZZER S, ZULIANI G, DALLA NORA E, PASSARO A. (2021). Effectiveness of high-intensity interval training for weight loss in adults with obesity: a randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*. **7**(3):e001021.
- DANTAS WS, NEVES WD, GIL S, BARCELLOS CRG, ROCHA MP, DE SÁ-PINTO AL, ROSCHEL H, GUALANO B. (2019). Exercise-induced anti-inflammatory effects in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Cytokine*. **120**:66-70.

- DAY FR, HINDS DA, TUNG JY, STOLK L, STYRKARSDOTTIR U, SAXENA R, BJONNES A, BROER L, DUNGER DB, HALLDORSSON BV. (2015). Causal mechanisms and balancing selection inferred from genetic associations with polycystic ovary syndrome. *Nature communications*. **6**(1):1-7.
- DE LEO V, LA MARCA A, ORVIETO R, MORGANTE G. (2000). Effect of metformin on insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **85**(4):1598-1600.
- DE MATOS MA, VIEIRA DV, PÍNHAL KC, LOPES JF, DIAS-PEIXOTO MF, PAULI JR, DE CASTRO MAGALHÃES F, LITTLE JP, ROCHA-VIEIRA E, AMORIM FT. (2018). High-Intensity Interval Training Improves Markers of Oxidative Metabolism in Skeletal Muscle of Individuals With Obesity and Insulin Resistance. *Front Physiol*. **9**:1451.
- DE MEDINACELI L, FREED WJ, WYATT RJ. (1982). An index of the functional condition of rat sciatic nerve based on measurements made from walking tracks. *Exp Neurol*. **77**(3):634-43.
- DE ROSSI M, BERNASCONI P, BAGGI F, DE WAAL MALEFYT R, MANTEGAZZA R. (2000). Cytokines and chemokines are both expressed by human myoblasts: possible relevance for the immune pathogenesis of muscle inflammation. *Int Immunol*. **12**(9):1329-1335.
- DEACON RM. (2013) Measuring the strength of mice. *J Vis Exp*. (76).
- DECHICK A, HETZ R, LEE J, SPEELMAN DL. (2020). Increased skeletal muscle fiber cross-sectional area, muscle phenotype shift, and altered insulin signaling in rat hindlimb muscles in a prenatally androgenized rat model for polycystic ovary syndrome. *International journal of molecular sciences*. **21**(21):7918.
- DEEPIKA ML, NALINI S, MARUTHI G, RAMCHANDER V, RANJITH K, LATHA KP, RANI VU, JAHAN P. Analysis of oxidative stress status through MN test and serum MDA levels in PCOS women (2014). *Pak J Biol Sci*. **17**(4):574-7.
- DELIGEOROGLOU E, VRACHNIS N, ATHANASOPOULOS N, ILIODROMITI Z, SIFAKIS S, ILIODROMITI S, SIRISTATIDIS C, CREATSAS G. (2012). Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. **28**(12):974-978.
- DESHMUKH A, HAWLEY JA, ZIERATH J. (2008). Exercise-induced phospho-proteins in skeletal muscle. *International Journal of obesity*. **32**(4):S18-S23.
- DEWAILLY D, LUJAN ME, CARMINA E, CEDARS MI, LAVEN J, NORMAN RJ, ESCOBAR-MORREALE HF. (2014). Definition and significance of polycystic ovarian morphology: a task force report from the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Hum Reprod Update*. **20**(3):334-352.
- DIAMANTI-KANDARAKIS E, ALEXANDRAKI K, PIPERI C, PROTOGEROU A, KATSIKIS I, PATERAKIS T, LEKAKIS J, PANIDIS D. (2006). Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. **36**(10):691-697.
- DIAMANTI-KANDARAKIS E, DUNAIF A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. **33**(6):981-1030.
- DIAMANTI-KANDARAKIS E, MITRAKOU A, HENNES MM, PLATANISSIOTIS D, KAKLAS N, SPINA J, GEORGIADOU E, HOFFMANN RG, KISSEBAH AH, RAPTIS S. (1995). Insulin sensitivity and antiandrogenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. **44**(4):525-531.

- DIAMANTI-KANDARAKIS E, PAPAVALASSILIOU AG, KANDARAKIS SA, CHROUSOS GP. (2007). Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. **18**(7):280-285.
- DIGNAM W, PION R, LAMB E, SIMMER H. (1964). Plasma androgens in women. *European Journal of Endocrinology*. **45**(2):254-271.
- DING T, HARDIMAN PJ, PETERSEN I, WANG F-F, QU F, BAIO G. (2017). The prevalence of polycystic ovary syndrome in reproductive-aged women of different ethnicity: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. **8**(56):96351.
- DĲJK W, KERSTEN S. (2014). Regulation of lipoprotein lipase by Angptl4. *Trends Endocrinol Metab*. **25**(3):146-155.
- DĲJKSTRA JR, MEEK MF, ROBINSON PH, GRAMSBERGEN A. (2000). Methods to evaluate functional nerve recovery in adult rats: walking track analysis, video analysis and the withdrawal reflex. *Journal of neuroscience methods*. **96**(2):89-96.
- DOKRAS A, SARWER DB, ALLISON KC, MILMAN L, KRIS-ETHERTON PM, KUNSELMAN AR, STETTER CM, WILLIAMS NI, GNATUK CL, ESTES SJ. (2016). Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **101**(8):2966-2974.
- DOKRAS A. (2019). Does body weight affect cardiometabolic risk in women with polycystic ovary syndrome? *Fertility and sterility*. **111**(1):56-57.
- DORSAM G, TAHER MM, VALERIE KC, KUEMMERLE NB, CHAN JC, FRANSON RC. (2000). Diphenyleneiodium chloride blocks inflammatory cytokine-induced up-regulation of group IIA phospholipase A(2) in rat mesangial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. **292**(1):271-279.
- DOS SANTOS IK, ASHE MC, COBUCCI RN, SOARES GM, DE OLIVEIRA MARANHÃO TM, DANTAS PMS. (2020). The effect of exercise as an intervention for women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*. **99**(16): e19644
- DOU L, ZHENG Y, LI L, GUI X, CHEN Y, YU M, GUO Y. (2018). The effect of cinnamon on polycystic ovary syndrome in a mouse model. *Reprod Biol Endocrinol*. **16**(1):99.
- DUICĂ F, DĂNILĂ CA, BOBOC AE, ANTONIADIS P, CONDRAT CE, ONCIUL S, SUCIU N, CREȚOIU SM, VARLAS VN, CREȚOIU D. (2021). Impact of Increased Oxidative Stress on Cardiovascular Diseases in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. **12**:614679.
- DUNAIF A, SEGAL KR, SHELLEY DR, GREEN G, DOBRJANSKY A, LICHOLAI T. (1992). Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. **41**(10):1257-1266.
- DURSUN P, DEMIRTAŞ E, BAYRAK A, YARALI H. (2006). Decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity: an additional risk factor for atherosclerotic heart disease in patients with PCOS? *Hum Reprod*. **21**(1):104-108.
- DVORAKOVA M, HÖHLER B, VOLLERTHUN R, FISCHBACH T, KUMMER W. (2000). Macrophages: a major source of cytochrome b558 in the rat carotid body. *Brain Res*. **852**(2):349-354.
- EARNEST C, LUPO M, THIBODAUX J, HOLLIER C, BUTITTA B, LEJEUNE E, JOHANNSSEN N, GIBALA M, CHURCH T. (2013). Interval training in men at risk for insulin resistance. *International journal of sports medicine*. **34**(04):355-363.

- EATON M, GRANATA C, BARRY J, SAFDAR A, BISHOP D, LITTLE JP. (2018). Impact of a single bout of high-intensity interval exercise and short-term interval training on interleukin-6, FNDC5, and METRN mRNA expression in human skeletal muscle. *J Sport Health Sci.* **7**(2):191-196.
- EL-ASHMAWY HM, SELIM FO, HOSNY TAM, ALMASSRY HN. (2019). Association of low serum Meteorin like (Metrl) concentrations with worsening of glucose tolerance, impaired endothelial function and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract.* **150**:57-63.
- ELTING MW, KORSEN TJ, BEZEMER PD, SCHOEMAKER J. (2001). Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* **16**(3):556-560.
- EREL O, NESELIOGLU S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. *Clin Biochem.* **47**(18):326-332.
- EREL O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* **38**(12):1103-1111.
- ESCOBAR-MORREALE HF, LUQUE-RAMÍREZ M, GONZÁLEZ F. (2011). Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril.* **95**(3):1048-1058.e1041-1042.
- ESCOBAR-MORREALE HF, VILLUENDAS G, BOTELLA-CARRETERO JI, ALVAREZ-BLASCO F, SANCHÓN R, LUQUE-RAMÍREZ M, SAN MILLÁN JL. (2006). Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod.* **21**(9):2257-2265.
- ESCOBAR-MORREALE HF. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* **14**(5):270-284.
- ESSAH P, NESTLER J, CARMINA E. (2008). Differences in dyslipidemia between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation.* **31**(1):35-41.
- ETGEN JR G, BROZINICK JR J, KANG H, IVY J. (1993). Effects of exercise training on skeletal muscle glucose uptake and transport. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* **264**(3):C727-C733.
- ETGEN JR G, JENSEN J, WILSON C, HUNT D, CUSHMAN S, IVY J. (1997). Exercise training reverses insulin resistance in muscle by enhanced recruitment of GLUT-4 to the cell surface. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism.* **272**(5):E864-E869.
- FANG C, CAI X, HAYASHI S, HAO S, SAKIYAMA H, WANG X, YANG Q, AKIRA S, NISHIGUCHI S, FUJIWARA N, TSUTSUI H, SHENG J. (2019). Caffeine-stimulated muscle IL-6 mediates alleviation of non-alcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* **1864**(3):271-280.
- FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. (2005). Contraction-induced myokine production and release: is skeletal muscle an endocrine organ? *Exerc Sport Sci Rev.* **33**(3):114-119.
- FENKCI V, FENKCI S, YILMAZER M, SERTESER M. (2003). Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril.* **80**(1):123-127.

- FEODOR NILSSON S, ANDERSEN PK, STRANDBERG-LARSEN K, NYBO ANDERSEN AM. (2014). Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a nationwide follow-up study. *Bjog*. **121**(11):1375-1384.
- FERNÁNDEZ-HERNANDO C, SUÁREZ Y. (2020). ANGPTL4: a multifunctional protein involved in metabolism and vascular homeostasis. *Curr Opin Hematol*. **27**(3):206-213.
- FERNÁNDEZ-REAL JM, BROCH M, VENDRELL J, GUTIÉRREZ C, CASAMITJANA R, PUGEAT M, RICHART C, RICART W. (2000). Interleukin-6 gene polymorphism and insulin sensitivity. *Diabetes*. **49**(3):517-520.
- FERNÁNDEZ-REAL JM, RICART W. (2003). Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. **24**(3):278-301.
- FERRARO E, PÍN F, GORINÍ S, PONTECORVO L, FERRÍ A, MOLLACE V, COSTELLÍ P, ROSANO G. (2016) Improvement of skeletal muscle performance in ageing by the metabolic modulator Trimetazidine. *Wiley Online Library* **7**(4): 449-457.
- FISCHER CP. (2006). Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev*. **12**:6-33.
- FIZELOVA M, JAUHIAINEN R, KANGAS AJ, SOININEN P, ALA-KORPELA M, KUUSISTO J, LAAKSO M, STANCÁKOVÁ A. (2017). Differential Associations of Inflammatory Markers With Insulin Sensitivity and Secretion: The Prospective METSIM Study. *J Clin Endocrinol Metab*. **102**(9):3600-3609.
- FÌX DK, HARDEE JP, GAO S, VANDERVEEN BN, VELÁZQUEZ KT, CARSON JA. (2018). Role of gp130 in basal and exercise-trained skeletal muscle mitochondrial quality control. *J Appl Physiol (1985)*. **124**(6):1456-1470.
- FLYNN MG, MCFARLIN BK, MARKOFSKI MM. (2007). The Anti-Inflammatory Actions of Exercise Training. *Am J Lifestyle Med*. **1**(3):220-235.
- FOUANI FZ, FADAEI R, MORADI N, ZANDIEH Z, ANSARIPOUR S, YEKANINEJAD MS, VATANNEJAD A, MAHMOUDI M. (2020). Circulating levels of Meteorin-like protein in polycystic ovary syndrome: A case-control study. *PLoS One*. **15**(4):e0231943.
- FRANIK G, SADLOCHA M, MADEJ P, OWCZAREK A, SKRZYPULEC-PLINTA V, PLINTA R, CHUDEK J, OLSZANECKA-GLINIANOWICZ M. (2020). Circulating omentin-1 levels and inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ginek Pol*. **91**(6):308-312.
- FRÉMONT P, RIVERIN H, FRENETTE J, ROGERS PA, CÔTÉ C. (1991) Fatigue and recovery of rat soleus muscle are influenced by inhibition of an intracellular carbonic anhydrase isoform. *Am J Physiol*. **260**(3 Pt 2):R615-21.
- FUERTES-MARTÍN R, CORREIG X, VALLVÉ JC, AMIGÓ N. (2020). Title: Human Serum/Plasma Glycoprotein Analysis by (1)H-NMR, an Emerging Method of Inflammatory Assessment. *J Clin Med*. **9**(2):354
- FUERTES-MARTÍN R, MONCAYO S, INSENSER M, MARTÍNEZ-GARCÍA M, LUQUE-RAMÍREZ M, GRAU NA, BLANCHAR XC, ESCOBAR-MORREALE HF. (2019). Glycoprotein A and B Height-to-Width Ratios as Obesity-Independent Novel Biomarkers of Low-Grade Chronic Inflammation in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *J Proteome Res*. **18**(11):4038-4045.

- FURAT RENCBER S, KURNAZ OZBEK S, ERALDEMIR C, SEZER Z, KUM T, CEYLAN S, GUZEL E. (2018). Effect of resveratrol and metformin on ovarian reserve and ultrastructure in PCOS: an experimental study. *J Ovarian Res.* **11**(1):55.
- FUTTERWEIT W. (1999). Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. *Obstetrical & gynecological survey.* **54**(6):403-413.
- GARBER CE, BLISSMER B, DESCHENES MR, FRANKLIN BA, LAMONTE MJ, LEE IM, NIEMAN DC, SWAIN DP. (2011). American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* **43**(7):1334-1359.
- GARG D, TAL R. (2016). Inositol treatment and ART outcomes in women with PCOS. *International journal of endocrinology.* 2016.
- GE H, YANG G, HUANG L, MOTOLA DL, POURBAHRAMI T, LI C. (2004). Oligomerization and regulated proteolytic processing of angiopoietin-like protein 4. *J Biol Chem.* **279**(3):2038-2045.
- GEFFNER ME, KAPLAN SA, BERSCH N, GOLDE DW, LANDAW EM, CHANG RJ. (1986). Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril.* **45**(3):327-333.
- GEORGE C, DIETRICH D, HUISAMEN B. (2015). The Effect of Chronic Prosopis glandulosa Treatment on Muscle Force Development and Fatigue Tolerance in Soleus Muscle. *British Journal of Applied Science & Technology* **10** :4
- GHOLAMIAN S, HOSSEINI SRA, RASHIDLAMIR A, AGHAALINEJAD H. (2020). The effects of interval aerobic training on mesenchymal biomarker gene expression, the rate of tumor volume, and cachexia in mice with breast cancer. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences.* **23**(2):244.
- GIALLAURIA F, PALOMBA S, DE SIO I, MARESCA L, VUOLO L, SAVASTANO S, LOMBARDI G, COLAO A, VIGORITO C, ORIO F. (2009). Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clinical endocrinology.* **70**(3):394-400.
- GILLEN J, LITTLE J, PUNTHAKEE Z, TARNOPOLSKY M, RIDDELL M, GIBALA M. (2012). Acute high-intensity interval exercise reduces the postprandial glucose response and prevalence of hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* **14**(6):575-577.
- GISSEL H, CLAUSEN T. (1999). Excitation-induced Ca²⁺ uptake in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* **276**(2):R331-9.
- GIALLAURIA F, PALOMBA S, MARESCA L, VUOLO L, TAFURI D, LOMBARDI G, COLAO A, VIGORITO C, FRANCESCO O. (2008). Exercise training improves autonomic function and inflammatory pattern in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf).* **69**(5):792-798.
- GLEICHER N, BARAD D. (2006). An evolutionary concept of polycystic ovarian disease: does evolution favour reproductive success over survival? *Reprod Biomed Online.* **12**(5):587-589.
- GODO S, SHIMOKAWA H. (2017). Endothelial functions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* **37**(9):e108-e114.

- GOLLI NE, DALLAGI Y, RAHALI D, REJEB I, FAZAA SE. (2016). Neurobehavioral assessment following e-cigarette refill liquid exposure in adult rats. *Toxicology Mechanisms and Methods*. **26**(6):425-432.
- GOLLNICK P, PIEHL K, SALTIN B. (1974). Selective glycogen depletion pattern in human muscle fibres after exercise of varying intensity and at varying pedalling rates. *The Journal of physiology*. **241**(1):45-57.
- GONG J, WU DB, ZHANG LL, LI J, ZHAO X, ZHANG D. (2015). [Study on the oxidative stress in the ovaries of a rat model of polycystic ovary]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. **46**(2):238-242, 247.
- GONG P, SHI B, WANG J, CAO P, DIAO Z, WANG Y, HU Y, LI S. (2018). Association between Th1/Th2 immune imbalance and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. **34**(8):709-714.
- GONZÁLEZ F, ROTE NS, MINIUM J, KIRWAN JP. (2006). Increased activation of nuclear factor kappaB triggers inflammation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **91**(4):1508-1512.
- GONZÁLEZ F, ROTE NS, MINIUM J, KIRWAN JP. (2006). Reactive oxygen species-induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **91**(1):336-340.
- GOODARZI MO, DUMESIC DA, CHAZENBALK G, AZZIZ R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. **7**(4):219-231.
- GOODARZI MO, QUIÑONES MJ, AZZIZ R, ROTTER JI, HSUEH WA, YANG H. (2005). Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertility and sterility*. **84**(3):766-769.
- GOODMAN NF, COBIN RH, FUTTERWEIT W, GLUECK JS, LEGRO RS, CARMINA E. (2015). American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr pract*. **21**(11):1291-1300.
- GORAR S, CULHA C, UC ZA, DELLAL FD, SERTER R, ARAL S, ARAL Y. (2010). Serum fibroblast growth factor 21 levels in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. **26**(11):819-826.
- GUNES S, BUYUKAKILLI B, YAMAN S, TURKSEVEN CH, BALLI E, CIMEN B, BAYRAK G, CELIKCAN HD.(2020). Effects of extremely low-frequency electromagnetic field exposure on the skeletal muscle functions in rats. *Toxicol Ind Health*. **36**(2):119-31.
- GUNTER MJ, HOOVER DR, YU H, WASSERTHEIL-SMOLLER S, MANSON JE, LI J, HARRIS TG, ROHAN TE, XUE X, HO GY, EINSTEIN MH, KAPLAN RC, BURK RD, WYLIE-ROSETT J, POLLAK MN, ANDERSON G, HOWARD BV, STRICKLER HD. (2008). A prospective evaluation of insulin and insulin-like growth factor-I as risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. **17**(4):921-929.
- GUO D, XIAO L, HU H, LIU M, YANG L, LIN X. (2018). FGF21 protects human umbilical vein endothelial cells against high glucose-induced apoptosis via PI3K/Akt/Fox3a signaling pathway. *J Diabetes Complications*. **32**(8):729-736.
- GURIDI M, TINTIGNAC LA, LIN S, KUPR B, CASTETS P, RÜEGG MA. (2015). Activation of mTORC1 in skeletal muscle regulates whole-body metabolism through FGF21. *Sci Signal*. **8**(402):ra113.

- GUVENÇ Y, VAR A, GOKER A, KUSCU NK. (2016). Assessment of serum chemerin, vaspin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *J Int Med Res*. **44**(4):796-805.
- GÜNEŞ M, BUKAN N. (2015). Examination of angiopoietin-like protein 4, neuropeptide Y, omentin-1 levels of obese and non-obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. **31**(11):903-906.
- GÜNTHER V, ALKATOUT I, FUHS C, SALMASSI A, METTLER L, HEDDERICH J, MAASS N, ELESSAWY M, SCHMUTZLER AG, ECKMANN-SCHOLZ C. (2016). The Role of Interleukin-18 in Serum and Follicular Fluid during In Vitro Fertilization and Intracytoplasmic Sperm Injection. *Biomed Res Int*. **2016**:6379850.
- HAİDER S, MADİHA S, BATOOL Z. (2020). Amelioration of motor and non-motor deficits and increased striatal APoE levels highlight the beneficial role of pistachio supplementation in rotenone-induced rat model of PD. *Metabolic brain disease*. **35**(7):1189-1200.
- HANSON AE. (1975). Hippocrates:" Diseases of Women 1". *Signs: Journal of Women in Culture and Society*. **1**(2):567-584.
- HARTL D, CLARKE A. (1989). Principles of population genetics theory. Sunderland, MA: *Sinauer Associates*. **10**:519
- HAUSSER N, JOHNSON K, PARSLEY MA, GUPTARAK J, SPRATT H, SELL SL. (2018). Detecting Behavioral Deficits in Rats After Traumatic Brain Injury. *J Vis Exp*. **131**:56044
- HAWLEY JA, LESSARD SJ. (2008). Exercise training-induced improvements in insulin action. *Acta Physiol (Oxf)*. **192**(1):127-135.
- HECHT R, LI YS, SUN J, BELOUSKI E, HALL M, HAGER T, YIE J, WANG W, WINTERS D, SMITH S, SPAHR C, TAM LT, SHEN Z, STANISLAUS S, CHINOOKOSWONG N, LAU Y, SICKMIER A, MICHAELS ML, BOONE T, VÉNIANT MM, XU J. (2012). Rationale-Based Engineering of a Potent Long-Acting FGF21 Analog for the Treatment of Type 2 Diabetes. *PLoS One*. **7**(11):e49345.
- HEINRICH PC, BEHRMANN I, HAAN S, HERMANNNS HM, MÜLLER-NEWEN G, SCHAPER F. (2003). Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. **374**(Pt 1):1-20.
- HENNIGAR SR, MCCLUNG JP, PASIAKOS SM. (2017). Nutritional interventions and the IL-6 response to exercise. *Faseb j*. **31**(9):3719-3728.
- HERNANDEZ ER, RESNICK CE, HOLTZCLAW WD, PAYNE DW, ADASHI EY. (1988). Insulin as a regulator of androgen biosynthesis by cultured rat ovarian cells: cellular mechanism(s) underlying physiological and pharmacological hormonal actions. *Endocrinology*. **122**(5):2034-2043.
- HIRAI T, NOMURA K, IKAI R, NAKASHIMA KI, INOUE M. (2019). Baicalein stimulates fibroblast growth factor 21 expression by up-regulating retinoic acid receptor-related orphan receptor α in C2C12 myotubes. *Biomed Pharmacother*. **109**:503-510.
- HOJMAN P, BROLIN C, NØRGAARD-CHRISTENSEN N, DETHLEFSEN C, LAUENBORG B, OLSEN CK, ÅBOM MM, KRAG T, GEHL J, PEDERSEN BK. (2019). IL-6 release from muscles during exercise is stimulated by lactate-dependent protease activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **316**(5):E940-e947.

- HOJMAN P, PEDERSEN M, NIELSEN AR, KROGH-MADSEN R, YFANTI C, AKERSTROM T, NIELSEN S, PEDERSEN BK. (2009). Fibroblast growth factor-21 is induced in human skeletal muscles by hyperinsulinemia. *Diabetes*. **58**(12):2797-2801.
- HOLTE J. (1998). Polycystic ovary syndrome and insulin resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style? *J Endocrinol Invest*. **21**(9):589-601.
- HOLTKAMP K, MIKA C, GRZELLA I, HEER M, PAK H, HEBEBRAND J, HERPERTZ-DAHLMANN B. (2003). Reproductive function during weight gain in anorexia nervosa. Leptin represents a metabolic gate to gonadotropin secretion. *J Neural Transm (Vienna)*. **110**(4):427-435.
- HOOD MS, LITTLE JP, TARNOPOLSKY MA, MYSLIK F, GIBALA MJ. (2011). Low-volume interval training improves muscle oxidative capacity in sedentary adults. *Medicine and science in sports and exercise*. **43**(10):1849-1856.
- HUTCHISON SK, TEEDE HJ, RACHON D, HARRISON CL, STRAUSS BJ, STEPTO NK. (2012). Effect of exercise training on insulin sensitivity, mitochondria and computed tomography muscle attenuation in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Diabetologia*. **55**(5):1424-1434.
- IIZUKA K, MACHIDA T, HIRAFUJI M. (2014). Skeletal muscle is an endocrine organ. *J Pharmacol Sci*. **125**(2):125-131.
- INAGAKI T, DUTCHAK P, ZHAO G, DING X, GAUTRON L, PARAMESWARA V, LI Y, GOETZ R, MOHAMMADI M, ESSER V, ELMQUIST JK, GERARD RD, BURGESS SC, HAMMER RE, MANGELSDORF DJ, KLIEWER SA. (2007). Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. **5**(6):415-425.
- INAGAKI T, DUTCHAK P, ZHAO G, DING X, GAUTRON L, PARAMESWARA V, LI Y, GOETZ R, MOHAMMADI M, ESSER V, ELMQUIST JK, GERARD RD, BURGESS SC, HAMMER RE, MANGELSDORF DJ, KLIEWER SA. (2007). Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. **5**(6):415-425.
- INGERSLEV B, HANSEN JS, HOFFMANN C, CLEMMESSEN JO, SECHER NH, SCHELER M, HRABÉ DE ANGELIS M, HÄRING HU, PEDERSEN BK, WEIGERT C, PLOMGAARD P. (2017). Angiopoietin-like protein 4 is an exercise-induced hepatokine in humans, regulated by glucagon and cAMP. *Mol Metab*. **6**(10):1286-1295.
- INSLER V, LUNENFELD B. (1990). Polycystic ovarian disease: a challenge and controversy. *Gynecol Endocrinol*. **4**(1):51-70.
- IZUMIYA Y, BINA HA, OUCHI N, AKASAKI Y, KHARITONENKOV A, WALSH K. (2008). FGF21 is an Akt-regulated myokine. *FEBS Lett*. **582**(27):3805-3810.
- JAQUET D, GABORIAU A, CZERNICHOW P, LEVY-MARCHAL C. (2001). Relatively low serum leptin levels in adults born with intra-uterine growth retardation. *Int J Obes Relat Metab Disord*. **25**(4):491-495.
- JELLEYMAN C, YATES T, O'DONOVAN G, GRAY LJ, KING JA, KHUNTI K, DAVIES MJ. (2015). The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obesity reviews*. **16**(11):942-961.
- JENSEN J, JEBENS E, BRENNESVIK EO, RUZZIN J, SOOS MA, ENGBRETSSEN EM, O'RAHILLY S, WHITEHEAD JP. (2006). Muscle glycogen inharmoniously regulates

- glycogen synthase activity, glucose uptake, and proximal insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **290**(1):E154-e162.
- JENSEN J, RUSTAD PI, KOLNES AJ, LAI YC. (2011). The role of skeletal muscle glycogen breakdown for regulation of insulin sensitivity by exercise. *Front Physiol.* **2**:112.
- JIANG Q, ZHENG Y, LI P, BIAN Y, WANG W, WU G, SONG T, SHI Y. (2022). ANGPTL4 expression in ovarian granulosa cells is associated with polycystic ovary syndrome. *Frontiers in Endocrinology.* **12**: 799833
- JOHANSSON J, MANNERÅS-HOLM L, SHAO R, OLSSON A, LÖNN M, BILLIG H, STENER-VICTORIN E. (2013). Electrical vs manual acupuncture stimulation in a rat model of polycystic ovary syndrome: different effects on muscle and fat tissue insulin signaling. *PLoS One.* **8**(1):e54357.
- JONES CK, EBERLE EL, PETERS SC, MONN JA, SHANNON HE. (2005). Analgesic effects of the selective group II (mGlu2/3) metabotropic glutamate receptor agonists LY379268 and LY389795 in persistent and inflammatory pain models after acute and repeated dosing. *Neuropharmacology.* **49**:206-218.
- JUNG TW, LEE SH, KIM HC, BANG JS, ABD EL-ATY AM, HACIMÜFTÜOĞLU A, SHIN YK, JEONG JH. (2018). METRNL attenuates lipid-induced inflammation and insulin resistance via AMPK or PPAR δ -dependent pathways in skeletal muscle of mice. *Exp Mol Med.* **50**(9):1-11.
- KAKOLY NS, KHOMAMI MB, JOHAM AE, COORAY SD, MISSE ML, NORMAN RJ, HARRISON CL, RANASINHA S, TEEDE HJ, MORAN LJ. (2018). Ethnicity, obesity and the prevalence of impaired glucose tolerance and type 2 diabetes in PCOS: a systematic review and meta-regression. *Hum Reprod Update.* **24**(4):455-467.
- KAMIMURA D, ISHIIHARA K, HIRANO T. (2003). IL-6 signal transduction and its physiological roles: the signal orchestration model. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* **149**:1-38.
- KAPLANSKI G, MARIN V, MONTERO-JULIAN F, MANTOVANI A, FARNARIER C. (2003). IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol.* **24**(1):25-29.
- KARAKOSE M, DEMIRCAN K, TUTAL E, DEMIRCI T, ARSLAN MS, SAHIN M, CELIK HT, KAZANCI F, KARAKAYA J, CAKAL E, DELIBASI T. (2016). Clinical significance of ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 aggrecanases and IL-17A, IL-23, IL-33 cytokines in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* **39**(11):1269-1275.
- KARSTOFT K, CHRISTENSEN CS, PEDERSEN BK, SOLOMON TP. (2014). The acute effects of interval-vs continuous-walking exercise on glycemic control in subjects with type 2 diabetes: a crossover, controlled study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **99**(9):3334-3342.
- KARSTOFT K, WINDING K, KNUDSEN SH, JAMES NG, SCHEEL MM, OLESEN J, HOLST JJ, PEDERSEN BK, SOLOMON TP. (2014). Mechanisms behind the superior effects of interval vs continuous training on glycaemic control in individuals with type 2 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia.* **57**(10):2081-2093.
- KARSTOFT K, WINDING K, KNUDSEN SH, NIELSEN JS, THOMSEN C, PEDERSEN BK, SOLOMON TP. (2013). The effects of free-living interval-walking training on glycemic control, body composition, and physical fitness in type 2 diabetic patients: a randomized, controlled trial. *Diabetes care.* **36**(2):228-236.

- KASLIWAL RR, BANSAL M, DESAI D, SHARMA M. (2014). Carotid intima-media thickness: Current evidence, practices, and Indian experience. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. **18**(1):13.
- KAWANAKA K, NOLTE LA, HAN DH, HANSEN PA, HOLLOSZY JO. (2000). Mechanisms underlying impaired GLUT-4 translocation in glycogen-supercompensated muscles of exercised rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **279**(6):E1311-1318.
- KEIPERT S, OST M, JOHANN K, IMBER F, JASTROCH M, VAN SCHOTHORST EM, KEIJER J, KLAUS S. (2014). Skeletal muscle mitochondrial uncoupling drives endocrine cross-talk through the induction of FGF21 as a myokine. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **306**(5):469-482.
- KELLER C, STEENSBERG A, PILEGAARD H, OSADA T, SALTIN B, PEDERSEN BK, NEUFER PD. (2001). Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *Faseb j*. **15**(14):2748-2750.
- KELLY CJ, SPEIRS A, GOULD GW, PETRIE JR, LYALL H, CONNELL JM. (2002). Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. **87**(2):742-746.
- KHARITONENKOV A, SHIYANOVA TL, KOESTER A, FORD AM, MICANOVIC R, GALBREATH EJ, SANDUSKY GE, HAMMOND LJ, MOYERS JS, OWENS RA, GROMADA J, BROZINICK JT, HAWKINS ED, WROBLEWSKI VJ, LI DS, MEHRBOD F, JASKUNAS SR, SHANAFELT AB. (2005). FGF-21 as a novel metabolic regulator. *J Clin Invest*. **115**(6):1627-1635.
- KIENITZ T, QUINKLER M. (2008). Testosterone and blood pressure regulation. *Kidney Blood Press Res*. **31**(2):71-79.
- KIM JK, FILLMORE JJ, CHEN Y, YU C, MOORE IK, PYPAERT M, LUTZ EP, KAKO Y, VELEZ-CARRASCO W, GOLDBERG IJ, BRESLOW JL, SHULMAN GI. (2001). Tissue-specific overexpression of lipoprotein lipase causes tissue-specific insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci USA*. **98**(13):7522-7527.
- KIM KH, JEONG YT, OH H, KIM SH, CHO JM, KIM YN, KIM SS, KIM DH, HUR KY, KIM HK, KO T, HAN J, KIM HL, KIM J, BACK SH, KOMATSU M, CHEN H, CHAN DC, KONISHI M, ITOH N, CHOI CS, LEE MS. (2013). Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med*. **19**(1):83-92.
- KIM SH, KIM KH, KIM HK, KIM MJ, BACK SH, KONISHI M, ITOH N, LEE MS. (2015). Fibroblast growth factor 21 participates in adaptation to endoplasmic reticulum stress and attenuates obesity-induced hepatic metabolic stress. *Diabetologia*. **58**(4):809-818.
- KIRMIZI DA, BASER E, TURKSOY VA, KARA M, YALVAC ES, GOCMEN AY. (2020). Are Heavy Metal Exposure and Trace Element Levels Related to Metabolic and Endocrine Problems in Polycystic Ovary Syndrome? *Biol Trace Elem Res*. **198**(1):77-86.
- KİLİT C, PAŞALI KİLİT T. (2017). Heart rate variability in normal-weight patients with polycystic ovary syndrome. *Anatol J Cardiol*. **17**(5):404-409.
- KİM JE, CHO YH, SEO TB. (2020). Treadmill exercise activates ATF3 and ERK1/2 downstream molecules to facilitate axonal regrowth after sciatic nerve injury. *J Exerc Rehabil*. **16**(2):141-147.

- KÍTE C, LAHART IM, AFZAL I, BROOM DR, RANDEVA H, KYROU I, BROWN JE. (2019). Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* **8**(1):51.
- KOGURE GS, MIRANDA-FURTADO CL, SÍLVA RC, MELO AS, FERRIANI RA, DE SÁ M, DOS REIS RM. (2016). Resistance exercise impacts lean muscle mass in women with polycystic ovary syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* **48**(4):589-598.
- KOLBECK RC, SHE ZW, CALLAHAN LA, NOSEK TM. (1997). Increased superoxide production during fatigue in the perfused rat diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med.* **156**(1):140-5.
- KOLBUS A, WALCH K, NAGELE F, WENZL R, UNFRIED G, HUBER JC. (2007). Interleukin-1 alpha but not interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol.* **73**(2):188-193.
- KONDZIĞLA W. (1964). EINE NEUE METHODE ZUR MESSUNG DER MUSKULAREN RELAXATION BEI WEISSEN MAUSEN. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie.* **152**(3-4):277
- KRIKETOS AD, GREENFIELD JR, PEAKE PW, FURLER SM, DENYER GS, CHARLESWORTH JA, CAMPBELL LV. (2004). Inflammation, insulin resistance, and adiposity: a study of first-degree relatives of type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* **27**(8):2033-2040.
- KUNDİ H, ATES I, KIZILTUNC E, CETİN M, CİCEKÇIOĞLU H, NESELİOĞLU S, EREL O, ORNEK E. A (2015) novel oxidative stress marker in acute myocardial infarction; thiol/disulphide homeostasis. *Am J Emerg Med.* **33**(11):1567-71..
- LAGANÀ AS, ROSSETTI P, BUSCEMA M, LA VIGNERA S, CONDORELLI RA, GULLO G, GRANESE R, TRIOLO O. (2016). Metabolism and Ovarian Function in PCOS Women: A Therapeutic Approach with Inositols. *Int J Endocrinol.* **2016**:6306410.
- LANCASTER GI, FEBBRAIO MA. (2014). The immunomodulating role of exercise in metabolic disease. *Trends Immunol.* **35**(6):262-269.
- LEAL LG, LOPES MA, BATISTA ML, Jr. (2018). Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and the Implications for Health and Metabolic Diseases. *Front Physiol.* **9**:1307.
- LEBOVITZ HE. (2001). Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* **2**:135-148.
- LEE CH, OLSON P, HEVENER A, MEHL I, CHONG LW, OLEFSKY JM, GONZALEZ FJ, HAM J, KANG H, PETERS JM, EVANS RM. (2006). PPARdelta regulates glucose metabolism and insulin sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA.* **103**(9):3444-3449.
- LEE JH, JUN HS. (2019). Role of Myokines in Regulating Skeletal Muscle Mass and Function. *Front Physiol.* **10**:42.
- LEE YH, PRATLEY RE. (2005). The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep.* **5**(1):70-75.
- LEGRO RS, ARSLANIAN SA, EHRMANN DA, HOEGER KM, MURAD MH, PASQUALI R, WELT CK. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* **98**(12):4565-4592.
- LEGRO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, DUNAIF A. (1999). Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome:

- a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* **84**(1):165-169.
- LEHRSKOV LL, CHRISTENSEN RH. (2019). The role of interleukin-6 in glucose homeostasis and lipid metabolism. *Semin Immunopathol.* **41**(4):491-499.
- LENNON SV, MARTIN SJ, COTTER TG. (1991). Dose-dependent induction of apoptosis in human tumour cell lines by widely diverging stimuli. *Cell Prolif.* **24**(2):203-214.
- LI H, CHEN Y, YAN LY, QIAO J. (2013). Increased expression of P450scc and CYP17 in development of endogenous hyperandrogenism in a rat model of PCOS. *Endocrine.* **43**(1):184-190.
- LI Q, CHEN R, MORIYA J, YAMAKAWA J, SUMINO H, KANDA T, TAKAHASHI T. (2008). A novel adipocytokine, visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin), and obesity. *J Int Med Res.* **36**(4):625-629.
- LI X, SHAO R. (2014). PCOS and obesity: insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res.* **4**(1):73-79.
- LI Y, WONG K, WALSH K, GAO B, ZANG M. (2013). Retinoic acid receptor β stimulates hepatic induction of fibroblast growth factor 21 to promote fatty acid oxidation and control whole-body energy homeostasis in mice. *J Biol Chem.* **288**(15):10490-10504.
- LIN YS, TSAI SJ, LIN MW, YANG CT, HUANG MF, WU MH. (2011). Interleukin-6 as an early chronic inflammatory marker in polycystic ovary syndrome with insulin receptor substrate-2 polymorphism. *Am J Reprod Immunol.* **66**(6):527-533.
- LITTLE JP, GILLEN JB, PERCIVAL ME, SAFDAR A, TARNOPOLSKY MA, PUNTHAKEE Z, JUNG ME, GIBALA MJ. (2011). Low-volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *Journal of applied physiology.* **111**(6):1554-1560.
- LǪ N, YANG C, XǪE H, LǪU Y, LǪAO Y. (2021). Effects of Aerobic Exercise on Rats with Hyperandrogenic Polycystic Ovarian Syndrome. *International Journal of Endocrinology.* **2021**:5561980
- LǪ T, ZHANG Y, SONG J, CHEN L, DU M, MAO X. (2022). Yogurt Enriched with Inulin Ameliorated Reproductive Functions and Regulated Gut Microbiota in Dehydroepiandrosterone-Induced Polycystic Ovary Syndrome Mice. *Nutrients.* **14**(2):279.
- LǪM SS, HUTCHISON SK, VAN RYSWYK E, NORMAN RJ, TEEDE HJ, MORAN LJ. (2019). Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* **28**;3(3)
- LO JC, FEIGENBAUM SL, YANG J, PRESSMAN AR, SELBY JV, GO AS. (2006). Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* **91**(4):1357-1363.
- LOBO RA, CARMINA E. (2000). The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. *Ann Intern Med.* **132**(12):989-993.
- LOMBARDI G, ZIEMANN E, BANFI G. (2019). Physical Activity and Bone Health: What Is the Role of Immune System? A Narrative Review of the Third Way. *Front Endocrinol (Lausanne).* **10**:60.
- LORRAI I, MACCIONI P, CARAI MA, CAPRA A, CASTELLI MP, RIVA A, MORAZZONI P, GESSA GL, COLOMBO G. (2017). Suppressing effect of saikosaponin A, an active ingredient

of *Bupleurum falcatum*, on chocolate self-administration and reinstatement of chocolate seeking in rats. *Neuroscience Letters*. **638**:211-217.

- LOUWERS YV, DE JONG FH, VAN HERWAARDEN NA, STOLK L, FAUSER BC, UITTERLINDEN AG, LAVEN JS. (2013). Variants in SULT2A1 affect the DHEA sulphate to DHEA ratio in patients with polycystic ovary syndrome but not the hyperandrogenic phenotype. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **98**(9):3848-3855.
- LU B, MOSER A, SHIGENAGA JK, GRUNFELD C, FEINGOLD KR. (2010). The acute phase response stimulates the expression of angiopoietin like protein 4. *Biochem Biophys Res Commun*. **391**(4):1737-1741.
- LU Y, CEDERBAUM AI. (2018). Cytochrome P450s and Alcoholic Liver Disease. *Curr Pharm Des*. **24**(14):1502-1517.
- LUQUE-RAMÍREZ M, ESCOBAR-MORREALE HF. (2016). Adrenal Hyperandrogenism and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. **22**(36):5588-5602.
- MACCÌONI P, LORRAÌ I, CONTINÌ A, LEÌTE-MORRIS K, COLOMBO G. (2018). Microinjection of baclofen and CGP7930 into the ventral tegmental area suppresses alcohol self-administration in alcohol-preferring rats. *Neuropharmacology*. **136**:146-158.
- MACUT D, MLADENović V, BJEKIĆ-MACUT J, LIVADAS S, STANOJLOVIĆ O, HRNČIĆ D, RAŠIĆ-MARKOVIĆ A, MILUTINOVIĆ DV, ANDRIĆ Z. (2020). Hypertension in Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. **16**(1):55-60.
- MACUT D, PANIDIS D, GLIŠIĆ B, SPANOS N, PETAKOV M, BJEKIĆ J, STANOJLOVIĆ O, ROUSSO D, KOURTIS A, BOŽIĆ I. (2008). Lipid and lipoprotein profile in women with polycystic ovary syndrome. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. **86**(4):199-204.
- MALIN SK, SOLOMON TP, BLASZCZAK A, FINNEGAN S, FILION J, KIRWAN JP. (2013). Pancreatic β -cell function increases in a linear dose-response manner following exercise training in adults with prediabetes. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. **305**(10):E1248-E1254.
- MANNERÅS-HOLM L, LEONHARDT H, KULLBERG J, JENNISCHE E, ODÉN A, HOLM G, HELLSTRÖM M, LÖNN L, OLIVECRONA G, STENER-VICTORIN E, LÖNN M. (2011). Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. **96**(2):E304-311.
- MANTI M, STENER-VICTORIN E, BENRICK A. (2020). Skeletal Muscle Immunometabolism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. **11**:573505.
- MARCH WA, MOORE VM, WILLSON KJ, PHILLIPS DI, NORMAN RJ, DAVIES MJ. (2010). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Human reproduction*. **25**(2):544-551.
- MARCH WA, MOORE VM, WILLSON KJ, PHILLIPS DI, NORMAN RJ, DAVIES MJ. (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* **25**:544–551.
- MARCHESAN LB, SPRITZER PM. (2019). ACC/AHA 2017 definition of high blood pressure: implications for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. **111**(3):579-587.

- MARCINKO K, SIKKEMA SR, SAMAAN MC, KEMP BE, FULLERTON MD, STEINBERG GR. (2015). High intensity interval training improves liver and adipose tissue insulin sensitivity. *Mol Metab.* **4**(12):903-915.
- MARCONDES FK, BIANCHI FJ, TANNO AP. (2002). Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Braz J Biol.* **62**(4a):609-14.
- MARTÍN ML, TRAVOUÏLLON KJ, FLEMING PA, WARBURTON NM. (2020) Review of the methods used for calculating physiological cross-sectional area (PCSA) for ecological questions. *Journal of Morphology.* **281**: 778– 789.
- MARX TL, MEHTA AE. (2003). Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med.* **70**(1):31-33, 36-41, 45.
- MAXWELL AJ, SCHAUBLE E, BERNSTEIN D, COOKE JP. (1998). Limb blood flow during exercise is dependent on nitric oxide. *Circulation.* **98**(4):369-374.
- MAXWELL DM, BRECHT KM, DOCTOR BP, WOLFE AD. (1993). Comparison of antidote protection against soman by pyridostigmine, HI-6 and acetylcholinesterase. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* **264**(3):1085-1089.
- MCALLISTER JM, LEGRO RS, MODI BP, STRAUSS III JF. (2015). Functional genomics of PCOS: from GWAS to molecular mechanisms. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* **26**(3):118-124.
- MCARTHUR JW, INGERSOLL FM, WORCESTER J. (1958). The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **18**(11):1202-1215.
- MCGLINN JA. (1916). The end results of resection of the ovaries for microcystic disease. *The American Journal of Obstetrics and Diseases of Women and Children* (1869-1919). **73**(3):435.
- MCKENNA TJ. (1988). Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine.* **318**(9):558-562.
- MCNELIS JC, MANOLOPOULOS KN, GATHERCOLE LL, BUJALSKA IJ, STEWART PM, TOMLINSON JW, ARLT W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antiglucocorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **305**(9):E1134-1144.
- MEYER ML, MALEK AM, WILD RA, KORYTKOWSKI MT, TALBOTT EO. (2012). Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update.* **18**(2):112-126.
- MILCZAREK M, KUCHARSKA A, BOROWIEC A. (2019). Difficulties in diagnostics of polycystic ovary syndrome in adolescents - a preliminary study. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* **25**(3):122-126.
- MOHAMMADI M. (2019). Oxidative Stress and Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Review. *Int J Prev Med.* **10**:86.
- MOHD ZAİN M, NORMAN R. (2008). Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. **4**(2):183-94
- MORAN LJ, MISSO ML, WILD RA, NORMAN RJ. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* **16**(4):347-363.

- MORETTI C, LANZOLLA G, MORETTI M, GNESSI L, CARMINA E. (2017). Androgens and Hypertension in Men and Women: a Unifying View. *Curr Hypertens Rep.* **19**(5):44.
- MORRISON SA, GOSS AM, AZZIZ R, RAJU DA, GOWER BA. (2017). Peri-muscular adipose tissue may play a unique role in determining insulin sensitivity/resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* **32**(1):185-192.
- MOUSSION C, ORTEGA N, GIRARD JP. (2008). The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One.* **3**(10):e3331.
- MUNIR I, YEN H-W, GELLER DH, TORBATI D, BIERDEN RM, WEITSMAN SR, AGARWAL SK, MAGOFFIN DA. (2004). Insulin augmentation of 17 α -hydroxylase activity is mediated by phosphatidyl inositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* **145**(1):175-183.
- MURRI M, LUQUE-RAMÍREZ M, INSENSER M, OJEDA-OJEDA M, ESCOBAR-MORREALE HF. (2013). Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* **19**(3):268-288.
- MYKHALCHENKO K, LIZNEVA D, TROFIMOVA T, WALKER W, SUTURINA L, DIAMOND MP, AZZIZ R. (2017). Genetics of polycystic ovary syndrome. *Expert review of molecular diagnostics.* **17**(7):723-733.
- NÄGELE MP, HAUBNER B, TANNER FC, RUSCHITZKA F, FLAMMER AJ. (2020). Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis.* **314**:58-62.
- NANDI A, PORETSKY L. (2013). Diabetes and the female reproductive system. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **42**(4):915-946.
- NARA H, WATANABE R. (2021). Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci.* **22**(18).
- NASSAR A, KHACHAB M, ZAATITİ H, KANAAN A. (2021). Magnolia officinalis ameliorates dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in rats. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* **16**:e106447.
- NEUBRONNER SA, INDRAN IR, CHAN YH, THU AWP, YONG EL. (2021). Effect of body mass index (BMI) on phenotypic features of polycystic ovary syndrome (PCOS) in Singapore women: a prospective cross-sectional study. *BMC Womens Health.* **21**(1):135.
- NEVES PO, ANDRADE J, MONÇÃO H. (2017). Coronary artery calcium score: current status. *Radiologia brasileira.* **50**:182-189.
- NICOL LE, O'BRIEN TD, DUMESIC DA, GROGAN T, TARANTAL AF, ABBOTT DH. (2014). Abnormal infant islet morphology precedes insulin resistance in PCOS-like monkeys. *PLoS one.* **9**(9):e106527.
- NIKOLAJUK A, KOWALSKA I, KARCZEWSKA-KUPCZEWSKA M, ADAMSKA A, OTZIOMEK E, WOLCZYŃSKI S, KINALSKA I, GORSKA M, STRACZKOWSKI M. (2010). Serum soluble glycoprotein 130 concentration is inversely related to insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* **59**(4):1026-1029.
- NOBAKHTEI-AFSHAR A, NAJAFPOUR A, MOHAMMADI R, ZAREI L. (2016). Assessment of Neuroprotective Effects of Local Administration of 17- Beta- Estradiol on Peripheral Nerve Regeneration in Ovariectomized Female Rats. *Bull Emerg Trauma.* **4**(3):141-149.

- NUNAN D, MAHTANI KR, ROBERTS N, HENEGHAN C. (2013). Physical activity for the prevention and treatment of major chronic disease: an overview of systematic reviews. *Syst Rev.* **2**:56.
- OKAMOTO H, CAVINO K, NA E, KRUMM E, KIM S, STEVIS PE, HARP J, MURPHY AJ, YANCOPOULOS GD, GROMADA J. (2017). Angptl4 does not control hyperglucagonemia or α -cell hyperplasia following glucagon receptor inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* **114**(10):2747-2752.
- OKOROH EM, HOOPER WC, ATRASH HK, YUSUF HR, BOULET SL. (2012). Prevalence of polycystic ovary syndrome among the privately insured, United States, 2003-2008. *American journal of obstetrics and gynecology.* **207**(4):299. e291-299. e297.
- OLEE T, HASHIMOTO S, QUACH J, LOTZ M. (1999). IL-18 is produced by articular chondrocytes and induces proinflammatory and catabolic responses. *J Immunol.* **162**(2):1096-1100.
- ONALAN E, CAVLI C, DOGAN Y, ONALAN E, GOZEL N, BURAN I, YAKAR B, DONDER E. (2020). Low serum levels of meteorin-like/subfatin: an indicator of diabetes mellitus and insulin resistance? *Endokrynol Pol.* **71**(5):397-403.
- ONG JM, SIMSOLO RB, SAGHIZADEH M, PAUER A, KERN PA. (1994). Expression of lipoprotein lipase in rat muscle: regulation by feeding and hypothyroidism. *J Lipid Res.* **35**(9):1542-1551.
- OOST LJ, KUSTERMANN M, ARMANI A, BLAAUW B, ROMANELLO V. (2019). Fibroblast growth factor 21 controls mitophagy and muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* **10**(3):630-642.
- ORIO JR F, PALOMBA S, CASCELLA T, DE SIMONE B, DI BIASE S, RUSSO T, LABELLA D, ZULLO F, LOMBARDI G, COLAO A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* **89**(9):4588-4593.
- ORÓSTICA L, POBLETE C, ROMERO C, VEGA M. (2020). Pro-Inflammatory Markers Negatively Regulate IRS1 in Endometrial Cells and Endometrium from Women with Obesity and PCOS. *Reprod Sci.* **27**(1):290-300.
- OSIBOGUN O, OGUNMOROTI O, MICHOS ED. (2020). Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in cardiovascular medicine.* **30**(7):399-404.
- OUCHI N, WALSH K. (2007). Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clin Chim Acta.* **380**(1-2):24-30.
- OZLER S, OZTAS E, TOKMAK A, ERGİN M, İSCİ E, EREN F, PEHLİVAN S, NESELİOĞLU S, YILMAZ N. (2016). The association of thiol/disulphide homeostasis and lipid accumulation index with cardiovascular risk factors in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* **84**(4):516-523.
- ÖZÇAKA Ö, CEYHAN B, AKCALI A, BIÇAKCI N, LAPPIN DF, BUDUNELI N. (2012). Is there an interaction between polycystic ovary syndrome and gingival inflammation? *J Periodontol.* **83**(12):1529-1537.
- PALACIO JR, IBORRA A, ULCOVA-GALLOVA Z, BADIA R, MARTÍNEZ P. (2006). The presence of antibodies to oxidative modified proteins in serum from polycystic ovary syndrome patients. *Clin Exp Immunol.* **144**(2):217-222.

- PALOMBA S. (2018). Infertility in women with polycystic ovary syndrome: pathogenesis and management. *Springer*.2:119-133
- PARÉ A. (1972). The workes of that famous chirurgeon Ambrose Parey: Richard Cotes, and Willi: Dugard, and are to be sold by John Clarke; 947
- PARK K, GROSS M, LEE DH, HOLVOET P, HIMES JH, SHIKANY JM, JACOBS DR, JR. (2009). Oxidative stress and insulin resistance: the coronary artery risk development in young adults study. *Diabetes Care*. **32**(7):1302-1307.
- PARK KH, BROTTTO L, LEHOANG O, BROTTTO M, MA J, ZHAO X. (2012). Ex vivo assessment of contractility, fatigability and alternans in isolated skeletal muscles. *J Vis Exp*. **69**:e4198.
- PARMAR B, LEWIS JE, SAMMS RJ, EBLING FJP, CHENG CC, ADAMS AC, MALLINSON J, COOPER S, TAYLOR T, GHASEMI R, STEPHENS FB, TSINTZAS K. (2018). Eccentric exercise increases circulating fibroblast activation protein α but not bioactive fibroblast growth factor 21 in healthy humans. *Exp Physiol*. **103**(6):876-883.
- PATEL AR, KUVIN JT, SLINEY KA, RAND WM, PANDIAN NG, KARAS RH. (2005). Peripheral vascular endothelial function correlates with exercise capacity in women. *Clin Cardiol*. **28**(9):433-436.
- PATEL R, BOOKOUT AL, MAGOMEDOVA L, OWEN BM, CONSIGLIO GP, SHIMIZU M, ZHANG Y, MANGELSDORF DJ, KIEWER SA, CUMMINS CL. (2015). Glucocorticoids regulate the metabolic hormone FGF21 in a feed-forward loop. *Mol Endocrinol*. **29**(2):213-223.
- PATTEN RK, BOYLE RA, MOHOLDT T, KIEL I, HOPKINS WG, HARRISON CL, STEPTO NK. (2020). Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. **11**:606.
- PAWAR S, MAHAJAN A. (2019). Comparison of effects of high intensity interval training and circuit training on hormonal imbalance and cardiopulmonary fitness in women with polycystic ovarian syndrome. *International Journal of Research in Social Sciences*. **9**(5):437-453.
- PEDERSEN BK, AKERSTRÖM TC, NIELSEN AR, FISCHER CP. (2007). Role of myokines in exercise and metabolism. *J Appl Physiol* (1985). **103**(3):1093-1098.
- PEDERSEN BK, FEBBRAIO MA. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nat Rev Endocrinol*. **8**(8):457-465.
- PEDERSEN BK, FISCHER CP. (2007). Beneficial health effects of exercise--the role of IL-6 as a myokine. *Trends Pharmacol Sci*. **28**(4):152-156.
- PEDERSEN BK, HOFFMAN-GOETZ L. (2000). Exercise and the immune system: regulation, integration, and adaptation. *Physiol Rev*. **80**(3):1055-1081.
- PEDERSEN BK. (2013). Muscle as a secretory organ. *Compr Physiol*. **3**(3):1337-1362.
- PEDERSEN BK. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: role in diabetes and cardiovascular disease. *Eur J Clin Invest*. **47**(8):600-611.
- PELLATT L, RICE S, DILAVER N, HESHRI A, GALEA R, BRINCAT M, BROWN K, SIMPSON ER, MASON HD. (2011). Anti-Müllerian hormone reduces follicle sensitivity to follicle-stimulating hormone in human granulosa cells. *Fertility and sterility*. **96**(5):1246-1251.

- PENG Z, SUN Y, LV X, ZHANG H, LIU C, DAI S. (2016). Interleukin-6 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. **11**(2):e0148531.
- PEREIRA RO, TADINADA SM, ZASADNY FM, OLIVEIRA KJ, PIRES KMP, OLVERA A, JEFFERS J, SOUVENIR R, MCGLAUFLIN R, SEEI A, FUNARI T, SESAKI H, POTTHOFF MJ, ADAMS CM, ANDERSON EJ, ABEL ED. (2017). OPA1 deficiency promotes secretion of FGF21 from muscle that prevents obesity and insulin resistance. *Embo j*. **36**(14):2126-2145.
- PETERSEN AM, PEDERSEN BK. (2005). The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol* (1985). **98**(4):1154-1162.
- PETERSEN EW, CAREY AL, SACCHETTI M, STEINBERG GR, MACAULAY SL, FEBBRAIO MA, PEDERSEN BK. (2005). Acute IL-6 treatment increases fatty acid turnover in elderly humans in vivo and in tissue culture in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. **288**(1):E155-162.
- PISPRASERT V, INGRAM KH, LOPEZ-DAVILA MF, MUNOZ AJ, GARVEY WT. (2013). Limitations in the use of indices using glucose and insulin levels to predict insulin sensitivity: impact of race and gender and superiority of the indices derived from oral glucose tolerance test in African Americans. *Diabetes Care*. **36**(4):845-853.
- PLANAVILA A, REDONDO-ANGULO I, RIBAS F, GARRABOU G, CASADEMONT J, GIRALT M, VILLARROYA F. (2015). Fibroblast growth factor 21 protects the heart from oxidative stress. *Cardiovasc Res*. **106**(1):19-31.
- POLLAK M. (2012). The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer*. **12**(3):159-169.
- POPOVA P, VASILYEVA L, TKACHUCK A, PUZANOV M, GOLOVKIN A, BOLOTKO Y, PUSTOZEROV E, VASILYEVA E, LI O, ZAZERSKAYA I, DMITRIEVA R, KOSTAREVA A, GRINEVA E. (2018). A Randomised, Controlled Study of Different Glycaemic Targets during Gestational Diabetes Treatment: Effect on the Level of Adipokines in Cord Blood and ANGPTL4 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Int J Endocrinol*. **2018**:6481658.
- POWERS SK, HOWLEY ET. (1990). Exercise Physiology. Dubuque. Wm. C. Brown Publishers
- PRAPAS N, KARKANAKI A, PRAPAS I, KALOGIANNIDIS I, KATSIKIS I, PANIDIS D. (2009). Genetics of polycystic ovary syndrome. *Hippokratia*. **13**(4):216.,
- QU F, WANG F-F, LU X-E, DONG M-Y, SHENG J-Z, LV P-P, DING G-L, SHI B-W, ZHANG D, HUANG H-F. (2010). Altered aquaporin expression in women with polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism in follicular fluid inhibits aquaporin-9 in granulosa cells through the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *Human Reproduction*. **25**(6):1441-1450.
- RAHAL A, KUMAR A, SINGH V, YADAV B, TIWARI R, CHAKRABORTY S, DHAMA K. (2014). Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. *Biomed Res Int*. **2014**:761264.
- RAHMANI E, AKBARZADEH S, NAZARI A, MOTAMED N, GHODRATI S, ABASI FARD A, ZOHRABI M. (2018). Serum levels of angiopoietin-like protein 4 in polycystic ovary syndrome women with normal body mass index. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. **21**(2):1-8.
- RAO RR, LONG JZ, WHITE JP, SVENSSON KJ, LOU J, LOKURKAR I, JEDRYCHOWSKI MP, RUAS JL, WRANN CD, LO JC, CAMERA DM, LACHEY J, GYGI S, SEEHRA J,

- HAWLEY JA, SPIEGELMAN BM. (2014). Meteorin-like is a hormone that regulates immune-adipose interactions to increase beige fat thermogenesis. *Cell*. **157**(6):1279-1291.
- RASCHKE S, ECKEL J. (2013). Adipo-myokines: two sides of the same coin--mediators of inflammation and mediators of exercise. *Mediators Inflamm*. **2013**:320724.
- RASHIDI B, HAGHOLLAHI F, SHARIAT M, ZAYERII F. (2009). The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Taiwan J Obstet Gynecol*. **48**(2):142-147.
- RICHTER EA, HARGREAVES M. (2013). Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. **93**(3):993-1017.
- RÏSSANEN AP, KOSKELA-KOÏVÏSTO T, HÄGGLUND H, KOPONEN AS, AHO JM, PÖYHÖNEN-ALHO M, TIITINEN A, TIKKANEN HO, PELTONEN JE. (2016). Altered cardiorespiratory response to exercise in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Physiol Rep*. **4**(4): e12719
- ROBERTS CK, LITTLE JP, THYFAULT JP. (2013). Modification of insulin sensitivity and glycemic control by activity and exercise. *Med Sci Sports Exerc*. **45**(10):1868-1877.
- RODAS L, MARTINEZ S, AGUILO A, TAULER P. (2020). Caffeine supplementation induces higher IL-6 and IL-10 plasma levels in response to a treadmill exercise test. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. **17**(1):47.
- ROSE-JOHN S. (2012). IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. **8**(9):1237-1247.
- ROSENFELD RL, EHRMANN DA. (2016). The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocrine reviews*. **37**(5):467-520.
- ROSENFELD RL, EHRMANN DA. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. **37**(5):467-520.
- ROSENFELD RL, GHAI K, EHRMANN DA, BARNES RB. (2000). Diagnosis of the polycystic ovary syndrome in adolescence: comparison of adolescent and adult hyperandrogenism. *J Pediatr Endocrinol Metab*. **5**:1285-1289.
- ROSENFELD RL. (2015). The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescents. *Pediatrics*. **136**(6):1154-1165.
- ROSNER F, MUNTNER S. (1970). The medical aphorisms of Moses Maimonides: Bloch; 8
- ROSTAMTABAR M, ESMAEILZADEH S, TOURANI M, RAHMANI A, BAEI M, SHIRAFKAN F, SALEKI K, MIRZABABAYI SS, EBRAHIMPOUR S, NOURI HR. (2021). Pathophysiological roles of chronic low-grade inflammation mediators in polycystic ovary syndrome. *J Cell Physiol*. **236**(2):824-838.
- RÖHLING M, HERDER C, STEMPER T, MÜSSIG K. (2016). Influence of acute and chronic exercise on glucose uptake. *Journal of diabetes research*. **2016**:2868652
- RUDERMAN NB, CARLING D, PRENTKI M, CACICEDO JM. (2013). AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. **123**(7):2764-2772.

- RUMMEL C, INOUE W, SACHOT C, POOLE S, HÜBSCHLE T, LUHESHI GN. (2008). Selective contribution of interleukin-6 and leptin to brain inflammatory signals induced by systemic LPS injection in mice. *J Comp Neurol.* **511**(3):373-395.
- RUNCHEL C, MATSUZAWA A, ICHIJO H. (2011). Mitogen-activated protein kinases in mammalian oxidative stress responses. *Antioxid Redox Signal.* **15**(1):205-218.
- SABAG A, LITTLE JP, JOHNSON NA. (2021). Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *The Journal of physiology.* **600**(5):1013-1026
- SABUNCU T, VURAL H, HARMA M, HARMA M. (2001). Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem.* **34**(5):407-413.
- SAHIN SB, AYAZ T, CURE MC, SEZGIN H, URAL UM, BALIK G, SAHIN FK. (2014). Fibroblast growth factor 21 and its relation to metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Scand J Clin Lab Invest.* **74**(6):465-469.
- SAK S, UYANIKOGLU H, INCEBIYIK A, INCEBIYIK H, HILALI NG, SABUNCU T, SAK E. (2018). Associations of serum fetuin-A and oxidative stress parameters with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* **45**(3):116-121.
- SALLES JR GS, FARIÁ JCMD, BUSNARDO FF, GEMPERLI R, FERREIRA MC. (2013). Evaluation of nerve regeneration in diabetic rats. *Acta Cirúrgica Brasileira.* **28**(7):509-517.
- SAMADI Z, BAMBAEÏCHI E, VALIANI M, SHAHSHAHAN Z. (2019). Evaluation of changes in levels of hyperandrogenism, hirsutism and menstrual regulation after a period of aquatic high intensity interval training in women with polycystic ovary syndrome. *International journal of preventive medicine.* **10**:187
- SANCHEZ-GARRIDO MA, TENA-SEMPERE M. (2020). Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab.* **35**:100937.
- SAN-MILLÁN JL, ESCOBAR-MORREALE HF. (2010). The role of genetic variation in peroxisome proliferator-activated receptors in the polycystic ovary syndrome (PCOS): an original case-control study followed by systematic review and meta-analysis of existing evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* **72**(3):383-392.
- SANTOS IKD, NUNES F, QUEIROVS VS, COBUCCI RN, DANTAS PB, SOARES GM, CABRAL B, MARANHÃO TMO, DANTAS PMS. (2021). Effect of high-intensity interval training on metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* **16**(1):e0245023.
- SAPOCHNIK M, FUERTES M, ARZT E. (2017). Programmed cell senescence: role of IL-6 in the pituitary. *J Mol Endocrinol.* **58**(4):R241-r253.
- SAPONARO S, GUARNIERI V, PESCARMONA GP, SILVAGNO F. (2007). Long-term exposure to dehydroepiandrosterone affects the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **103**(2):129-136.
- SARA Y, ERTUNC M, ONUR R.(2004). The role of nitric oxide on contractile impairment during endotoxemia in rat diaphragm muscle. *Eur J Pharmacol.* **505**(1-3):177-86.
- SAVAGE DB, PETERSEN KF, SHULMAN GI. (2007). Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiological reviews.* **87**(2):507-520.

- SCHELER M, IRMLER M, LEHR S, HARTWIG S, STAIGER H, AL-HASANI H, BECKERS J, DE ANGELIS MH, HÄRING HU, WEIGERT C. (2013). Cytokine response of primary human myotubes in an in vitro exercise model. *Am J Physiol Cell Physiol*. **305**(8):C877-886.
- SENONER T, DICHTL W. (2019). Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target? *Nutrients*. **11**(9):2090.
- SEOW KM, JUAN CC, HSU YP, HWANG JL, HUANG LW, HO LT. (2007). Amelioration of insulin resistance in women with PCOS via reduced insulin receptor substrate-1 Ser312 phosphorylation following laparoscopic ovarian electrocautery. *Hum Reprod*. **22**(4):1003-1010.
- SEPILIAN VP, CROCHET JR, NAGAMANI M. (2006). Serum soluble leptin receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens. *Fertil Steril*. **85**(5):1441-1447.
- SEVER MJ, JANEŽ A, DOLŽAN V. (2019) Interplay between Oxidative Stress and Chronic Inflammation in PCOS: The Role of Genetic Variability in PCOS Risk and Treatment Responses. *Polycystic Ovarian Syndrome: IntechOpen*.
- SHABGAH AG, FATTAHI E, SHAHNEH FZ. (2014). Interleukin-17 in human inflammatory diseases. *Postepy Dermatol Alergol*. **31**(4):256-261.
- SHAW L, ELTON S. (2008). Commentary: polycystic ovary syndrome: a transgenerational evolutionary adaptation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. **115**(2):144-148.
- SHELE G, GENKİL J, SPEELMAN D. (2020). A systematic review of the effects of exercise on hormones in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*. **5**(2):35.
- SHI D, VINE DF. (2012). Animal models of polycystic ovary syndrome: a focused review of rodent models in relationship to clinical phenotypes and cardiometabolic risk. *Fertil Steril*. **98**(1):185-193.
- SHIN JH, SHIN DW, NOH M. (2009). Interleukin-17A inhibits adipocyte differentiation in human mesenchymal stem cells and regulates pro-inflammatory responses in adipocytes. *Biochem Pharmacol*. **77**(12):1835-1844.
- SHULMAN GI. (2014). Ectopic fat in insulin resistance, dyslipidemia, and cardiometabolic disease. *N Engl J Med*. **371**(12):1131-1141.
- SIMS JE, NICKLIN MJ, BAZAN JF, BARTON JL, BUSFIELD SJ, FORD JE, KASTELEIN RA, KUMAR S, LIN H, MULERO JJ, PAN J, PAN Y, SMITH DE, YOUNG PR. (2001). A new nomenclature for IL-1-family genes. *Trends Immunol*. **22**(10):536-537.
- SMIT P, DEKKER MJ, DE JONG FJ, VAN DEN BELD AW, KOPER JW, POLS HA, BRINKMANN AO, DE JONG FH, BRETHER MM, LAMBERTS SW. (2007). Lack of Association of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 gene 83,557insA and hexose-6-phosphate dehydrogenase gene R453Q polymorphisms with body composition, adrenal androgen production, blood pressure, glucose metabolism, and dementia. *J Clin Endocrinol Metab*. **92**(1):359-362.
- SNOWLING NJ, HOPKINS WG. (2006). Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. **29**(11):2518-2527.

- SØRENSEN AE, UDESEN PB, WISSING ML, ENGLUND ALM, DALGAARD LT. (2016). MicroRNAs related to androgen metabolism and polycystic ovary syndrome. *Chem Biol Interact.* **259**(Pt A):8-16.
- STAIGER H, KEUPER M, BERTI L, HRABE DE ANGELIS M, HÄRING HU. (2017). Fibroblast Growth Factor 21-Metabolic Role in Mice and Men. *Endocr Rev.* **38**(5):468-488.
- STAIGER H, HAAS C, MACHANN J, WERNER R, WEISSER M, SCHICK F, MACHICAO F, STEFAN N, FRITSCH A, HÄRING HU. (2009). Muscle-derived angiopoietin-like protein 4 is induced by fatty acids via peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-delta and is of metabolic relevance in humans. *Diabetes.* **58**(3):579-589.
- STANEK MB, BORMAN SM, MOLSKNESS TA, LARSON JM, STOUFFER RL, PATTON PE. (2007). Insulin and insulin-like growth factor stimulation of vascular endothelial growth factor production by luteinized granulosa cells: comparison between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and non-PCOS women. *J Clin Endocrinol Metab.* **92**(7):2726-2733.
- STARKIE R, OSTROWSKI SR, JAUFFRED S, FEBBRAIO M, PEDERSEN BK. (2003). Exercise and IL-6 infusion inhibit endotoxin-induced TNF-alpha production in humans. *Faseb j.* **17**(8):884-886.
- STEENSBURG A, FEBBRAIO MA, OSADA T, SCHJERLING P, VAN HALL G, SALTIN B, PEDERSEN BK. (2001). Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *J Physiol.* **537**(Pt 2):633-639.
- STEENSBURG A, FISCHER CP, KELLER C, MØLLER K, PEDERSEN BK. (2003). IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **285**(2):433-437.
- STEIN IF, COHEN MR, ELSON R. (1949). Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility: Twenty-year end results: 75 cases of bilateral polycystic ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology.* **58**(2):267-274.
- STEIN IF, COHEN MR. (1939). Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries—amenorrhea and sterility. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* **38**(3):465-480.
- STEPHENSON EJ, HAWLEY JA. (2014). Mitochondrial function in metabolic health: a genetic and environmental tug of war. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects.* **1840**(4):1285-1294.
- STEPTO NK, CASSAR S, JOHAM AE, HUTCHISON SK, HARRISON CL, GOLDSTEIN RF, TEEDE HJ. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* **28**(3):777-784.
- STUART CA, MCCURRY MP, MARINO A, SOUTH MA, HOWELL ME, LAYNE AS, RAMSEY MW, STONE MH. (2013). Slow-twitch fiber proportion in skeletal muscle correlates with insulin responsiveness. *The journal of clinical endocrinology & metabolism.* **98**(5):2027-2036.
- STUART CA, SOUTH MA, LEE ML, MCCURRY MP, HOWELL ME, RAMSEY MW, STONE MH. (2013). Insulin responsiveness in metabolic syndrome after eight weeks of cycle training. *Medicine and science in sports and exercise.* **45**(11):2021.
- SUOMALAINEN A, ELO JM, PIETILÄINEN KH, HAKONEN AH, SEVASTIANOVA K, KORPELA M, ISOHANNI P, MARJAVAARA SK, TYNI T, KIURU-ENARI S, PIHKO H, DARIN N, ÖUNAP K, KLUIJTMANS LA, PAETAU A, BUZKOVA J, BINDOFF LA, ANNUNEN-RASILA J, UUSIMAA J, RISSANEN A, YKI-JÄRVINEN H, HIRANO M, TULINIUS M, SMEITINK J, TYYNISMAA H. (2011). FGF-21 as a biomarker for muscle-

- manifesting mitochondrial respiratory chain deficiencies: a diagnostic study. *Lancet Neurol.* **10**(9):806-818.
- SZYDLARSKA D, MACHAJ M, JAKIMIUK A. (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* **26**(3):555-558.
- TABASSUM S, HAIDER S, AHMAD S, MADİHA S, PARVEEN T. (2017). Chronic choline supplementation improves cognitive and motor performance via modulating oxidative and neurochemical status in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* **159**:90-99.
- TAIT L. (1882). Removal of the Uterine Appendages. *Br Med J.* **2**(1125):153-153.
- TEEDE HJ, MISO ML, COSTELLO MF, DOKRAS A, LAVEN J, MORAN L, PILTONEN T, NORMAN RJ. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* **33**(9):1602-1618.
- TEEDE HJ, STUCKEY BG. (2007). Polycystic ovary syndrome and abnormal glucose tolerance. *Med J Aust.* **187**(6):324-325.
- TEMKIN O, EASTMAN NJ. (1991). Soranus' gynecology: JHU Press; 23-29
- TEZZE C, ROMANELLO V, SANDRI M. (2019). FGF21 as Modulator of Metabolism in Health and Disease. *Front Physiol.* **10**:419.
- THANGAVELU M, GODLA UR, PAUL SOLOMON FD, MADDALY R. (2017). Single-nucleotide polymorphism of INS, INSR, IRS1, IRS2, PPAR-G and CAPN10 genes in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *J Genet.* **96**(1):87-96.
- THATHAPUDI S, KODATI V, ERUKKAMBATTU J, ADDEPALLY U, QURRATULAIN H. (2015). Association of luteinizing hormone chorionic gonadotropin receptor gene polymorphism (rs2293275) with polycystic ovarian syndrome. *Genet Test Mol Biomarkers.* **19**(3):128-132.
- THE ROTTERDAM ESHRE/ASRM-SPONSORED PCOS CONSENSUS WORKSHOP GROUP (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility.* **81**(1):19-25.
- TJØNNA AE, LEE SJ, ROGNMO Ø, STØLEN TO, BYE A, HARAM PM, LOENNECHEN JPL, AL-SHARE QY, SKOGVOLL E, SLØRDAHL SA. (2008). Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome: a pilot study. *Circulation.* **118**(4):346-354.
- TOK Ö, KIŞIOĞLU SV, ERSÖZ H, KAHVECI B, GÖKTAŞ Z. (2021). Effects of increased physical activity and/or weight loss diet on serum myokine and adipokine levels in overweight adults with impaired glucose metabolism. *J Diabetes Complications.* **35**(5):107892.
- TORUN AN, VURAL M, CECE H, CAMUZCUOĞLU H, TOY H, AKSOY N. (2011). Paraoxonase-1 is not affected in polycystic ovary syndrome without metabolic syndrome and insulin resistance, but oxidative stress is altered. *Gynecol Endocrinol.* **27**(12):988-992.
- TYGANOV S, MIRZOEV T, SHENKMAN B. (2019). An Anabolic Signaling Response of Rat Soleus Muscle to Eccentric Contractions Following Hindlimb Unloading: A Potential Role of Stretch-Activated Ion Channels. *Int J Mol Sci.* **20**(5):1165
- ULJASZEK SJ. (2001). Potential seasonal ecological challenge of heat strain among Australian Aboriginal people practicing traditional subsistence methods: a computer simulation. *Am J Phys Anthropol.* **116**(3):236-245.

- UMPIERRE D, RIBEIRO PA, KRAMER CK, LEITÃO CB, ZUCATTI AT, AZEVEDO MJ, GROSS JL, RIBEIRO JP, SCHAAN BD. (2011). Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. **305**(17):1790-1799.
- VAR A, KUŞCU NK, KOYUNCU F, UYANIK BS, ONUR E, YILDIRIM Y, ORUÇ S. (2003). Atherogenic profile in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. **268**(1):45-47.
- VARFOLOMEEV E, VUCIC D. (2018). Intracellular regulation of TNF activity in health and disease. *Cytokine*. **101**:26-32.
- VERIT FF, EREL O. (2008). Oxidative stress in nonobese women with polycystic ovary syndrome: correlations with endocrine and screening parameters. *Gynecol Obstet Invest*. **65**(4):233-239.
- VINK J, SADRZADEH S, LAMBALK C, BOOMSMA D. (2006). Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **91**(6):2100-2104.
- VIRGEN-ORTIZ A, APOLINAR-IRIBE A, MUÑIZ J. (2018). Gender-effect on the contractile properties of skeletal muscle in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. **18**(2):255-261.
- WALLENIUS V, WALLENIUS K, AHRÉN B, RUDLING M, CARLSTEN H, DICKSON SL, OHLSSON C, JANSSON JO. (2002). Interleukin-6-deficient mice develop mature-onset obesity. *Nat Med*. **8**(1):75-79.
- WANG HW, JIANG X, ZHANG Y, WANG J, XIE J, WANG YQ, LI YH. (2019). FGF21 Protects Against Hypoxia Injury Through Inducing HSP72 in Cerebral Microvascular Endothelial Cells. *Front Pharmacol*. **10**:101.
- WANG J, WU D, GUO H, LI M. (2019). Hyperandrogenemia and insulin resistance: the chief culprit of polycystic ovary syndrome. *Life sciences*. **236**:116940.
- WANG K, LI F, WANG C, DENG Y, CAO Z, CUI Y, XU K, LN P, SUN Y. (2019). Serum Levels of Meteorin-Like (Metnl) Are Increased in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and Are Associated with Insulin Resistance. *Med Sci Monit*. **25**:2337-2343.
- WANG Q, KIM JY, XUE K, LIU JY, LEADER A, TSANG BK. (2012). Chemerin, a novel regulator of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome. *Endocrinology*. **153**(11):5600-5611.
- WANG R, MOL BW. (2017). The Rotterdam criteria for polycystic ovary syndrome: evidence-based criteria? *Hum Reprod*. **32**(2):261-264.
- WANG T, LIU Y, LV M, XING Q, ZHANG Z, HE X, XU Y, WEI Z, CAO Y. (2019). miR-323-3p regulates the steroidogenesis and cell apoptosis in polycystic ovary syndrome (PCOS) by targeting IGF-1. *Gene*. **683**:87-100.
- WANG Y, LIU LM, WEI L, YE WW, MENG XY, CHEN F, XIAO Q, CHEN JY, ZHOU Y. (2016). Angiotensin-like protein 4 improves glucose tolerance and insulin resistance but induces liver steatosis in high-fat-diet mice. *Mol Med Rep*. **14**(4):3293-3300.
- WEI W, DUTCHAK PA, WANG X, DING X, WANG X, BOOKOUT AL, GOETZ R, MOHAMMADI M, GERARD RD, DECHOW PC, MANGELSDORF DJ, KLIEWER SA, WAN Y. (2012). Fibroblast growth factor 21 promotes bone loss by potentiating the effects of peroxisome proliferator-activated receptor γ . *Proc Natl Acad Sci USA*. **109**(8):3143-3148.

- WEISS G, GOLDSMITH LT, TAYLOR RN, BELLET D, TAYLOR HS. (2009). Inflammation in reproductive disorders. *Reprod Sci.* **16**(2):216-229.
- WENNERHOLM U, BERGH C. (2004). What is the most relevant standard of success in assisted reproduction? Singleton live births should also include preterm births. *Human Reproduction.* **19**(9):1943-1945.
- WIKIERA B, ZUBKIEWICZ-KUCHARSKA A, NOCÓN-BOHUSZ J, NOCZYŃSKA A. (2017). Metabolic disorders in polycystic ovary syndrome. *Pediatric Endocrinology, Diabetes & Metabolism.* **23**(4):204-208
- WITCHEL SF, OBERFIELD S, ROSENFELD RL, CODNER E, BONNY A, IBÁÑEZ L, PENA A, HORIKAWA R, GOMEZ-LOBO V, JOEL D, TFAYLI H, ARSLANIAN S, DABADGHAO P, GARCIA RUDAZ C, LEE PA. (2015). The Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome during Adolescence. *Horm Res Paediatr.*
- WITKIN JM, SMITH JL, PING X, GLEASON S, POE M, LI G, JIN X, HOBBS J, SCHKERYANTZ J, MCDERMOTT J. (2018). Bioisosteres of ethyl 8-ethynyl-6-(pyridin-2-yl)-4H-benzo [f] imidazo [1, 5-a][1, 4] diazepine-3-carboxylate (HZ-166) as novel alpha 2, 3 selective potentiators of GABAA receptors: improved bioavailability enhances anticonvulsant efficacy. *Neuropharmacology.* **137**:332-343.
- WOLF WM, WATTICK RA, KINKADE ON, OLFERT MD. (2018). Geographical prevalence of polycystic ovary syndrome as determined by region and race/ethnicity. *International journal of environmental research and public health.* **15**(11):2589.
- WONG H, CAIRNS BE. (2019). Cannabidiol, cannabinol and their combinations act as peripheral analgesics in a rat model of myofascial pain. *Archives of oral biology.* **104**:33-39.
- WOOD LE. (2006). Obesity, waist-hip ratio and hunter-gatherers. *Bjog.* **113**(10):1110-1116.
- WU CH, CHIU LT, CHANG YJ, LEE CI, LEE MS, LEE TH, WEI JC. (2020). Hypertension Risk in Young Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Med (Lausanne).* **7**:574651.
- WU R, FENG J, YANG Y, DAI C, LU A, LI J, LIAO Y, XIANG M, HUANG Q, WANG D, DU XB. (2017). Significance of Serum Total Oxidant/Antioxidant Status in Patients with Colorectal Cancer. *PLoS One.* **12**(1):e0170003.
- WU X, WU H, SUN W, WANG C. (2021). Improvement of anti-Müllerian hormone and oxidative stress through regular exercise in Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens).* **20**(2):339-345.
- WU Z, PUIGSERVER P, ANDERSSON U, ZHANG C, ADELMANT G, MOOTHA V, TROY A, CINTI S, LOWELL B, SCARPULLA RC. (1999). Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1. *Cell.* **98**(1):115-124.
- XIANG D, LU J, WEI C, CAI X, WANG Y, LIANG Y, XU M, WANG Z, LIU M, WANG M. (2020). Berberine ameliorates prenatal dihydrotestosterone exposure-induced autism-like behavior by suppression of androgen receptor. *Frontiers in cellular neuroscience.* **14**:87.
- XU A, LAM MC, CHAN KW, WANG Y, ZHANG J, HOO RL, XU JY, CHEN B, CHOW WS, TSO AW, LAM KS. (2005). Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* **102**(17):6086-6091.

- YANG Z, TANG Z, CAO X, XIE Q, HU C, ZHONG Z, TAN J, ZHENG Y. (2020). Controlling chronic low-grade inflammation to improve follicle development and survival. *Am J Reprod Immunol.* **84**(2):e13265.
- YAO Z, LIN P, WANG C, WANG K, SUN Y. (2021). Administration of metrol delays the onset of diabetes in non-obese diabetic mice. *Endocr J.* **68**(2):179-188.
- YOSHIOKA S, FUJIWARA H, YAMADA S, TATSUMI K, NAKAYAMA T, HIGUCHI T, INOUE T, MAEDA M, FUJII S. (1998). Endothelin-converting enzyme-1 is expressed on human ovarian follicles and corpora lutea of menstrual cycle and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* **83**(11):3943-3950.
- ZACHURZOK-BUCZYNSKA A, SZYDŁOWSKI L, GAWLIK A, WILK K, MALECKA-TENDERA E. (2011). Blood pressure regulation and resting heart rate abnormalities in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* **96**(6):1519-1525.
- ZAWADZSKI J. (1992). Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. Polycystic ovary syndrome. *Blackwell Scientific.* 39-50.
- ZENG X, XIE Y-J, LIU Y-T, LONG S-L, MO Z-C. (2020). Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta.* **502**:214-221.
- ZHANG G, GARMEY JC, VELDHUIS JD. (2000). Interactive stimulation by luteinizing hormone and insulin of the steroidogenic acute regulatory (StAR) protein and 17 α -hydroxylase/17,20-lyase (CYP17) genes in porcine theca cells. *Endocrinology.* **141**(8):2735-2742.
- ZHANG Y, SUN X, SUN X, MENG F, HU M, LI X, LI W, WU X-K, BRÄNNSTRÖM M, SHAO R. (2016). Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Scientific reports.* **6**(1):1-15.
- ZHEN EY, JIN Z, ACKERMANN BL, THOMAS MK, GUTIERREZ JA. (2016). Circulating FGF21 proteolytic processing mediated by fibroblast activation protein. *Biochem J.* **473**(5):605-614.
- ZHOU J, TAN Y, WANG X, ZHU M. (2021). Paeoniflorin attenuates DHEA-induced polycystic ovary syndrome via inactivation of TGF- β 1/Smads signaling pathway in vivo. *Aging (Albany NY).* **13**(5):7084-7095.
- ZIEGLER DM. (1985). Role of reversible oxidation-reduction of enzyme thiols-disulfides in metabolic regulation. *Annu Rev Biochem.* **54**:305-329.
- ZUO T, ZHU M, XU W. (2016). Roles of Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome and Cancers. *Oxid Med Cell Longev.* **2016**:8589318.

EKLER

EK 1: ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARAR ÖRNEĞİ

TOPLANTI TARİHİ : 01/07/2020
TOPLANTI NO : 2020-12
DOSYA NO : 2019-145
KARAR NO : 2020-12-106

Yürütücülüğünü Üniversitemiz Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Metin BAŞTUĞ'un yaptığı; araştırmacı olarak Prof. Dr. Hakan FIÇICILAR, Doç. Dr. Deniz BİLLUR, Öğr. Gör. Dr. Göktuğ ÖMERÇİOĞLU, Arş. Gör. Dr. Fırat AKAT, Arş. Gör. Dr. İrem İNANÇ, Arş. Gör. Hasan ÇALIŞKAN ve Arş. Gör. Seda KOÇAK'ın katıldığı "Polikistik over sendromu oluşturulmuş sıçanlarda yüksek yoğunluklu aralıklı egzersizin (HIIT) iskelet kasında insülin direnci üzerine etkisi" başlıklı çalışma Kurulumuzun 08.01.2020 tarihli toplantısında alınan 2020-1-4 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Proje Yürütücüsü tarafından Kurulumuza verilen 17.06.2020 tarih ve 15911 sayılı dilekçe ile proje başlığının değiştirilmesi talep edilmektedir.

Söz konusu dilekçe, Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarih ve 430/3642 sayılı kararı ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"nin 11 (5) maddesi kapsamında değerlendirilmiş ve proje başlığının "Polikistik Over Sendromu Oluşturulmuş Sıçanlarda Egzersizin İnsülin Direnci, İskelet Kasının Fonksiyonel, Biyokimyasal ve Histolojik Parametreleri Üzerine Etkisi" olarak değiştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.

Geçerlilik Süresi : 01/07/2020-01/07/2022

ASLININ AYNIDIR
01/07/2020

Prof.Dr.M.İlhan KARAOĞLU
A.Ü. HADYEK Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı: Seda

Soyadı: Koçak

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

İletişim adresi ve telefonu:

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden-eskiye doğru)

2013-2016 İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı
Yüksek Lisans

2006-2011 Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden-yeniye doğru)

2013-Halen Araştırma görevlisi

VI- Bilimsel İlgi Alanları

- **Koçak, S.** PCOS Animal Models: An Approach Induced By Dehydroepiandrosterone. *Experimental and Applied Medical Science*, 2(1), 136-145.
- **Koçak, S.** (2021). Yüksek Yoğunluklu Aralıklı Egzersiz ve İnsülin Direnci. *Türk Bilimsel Derlemeler Dergisi*, 14(1), 1-7.

VII- Bilimsel Etkinlikleri

- **Seda Koçak** Hava Kirliliğinin Solunum Sistemi Üzerine Etkisi II. Uluslararası Şehir, Çevre ve Sağlık Kongresi 16-20 Nisan 2018 Sayfa:376 Kapadokya
- **Seda Koçak**, İbrahim Güner, Muhittin Onur Yaman, Tuğba Ekiz, Emine Elif Güzel, Nermin Yelmen, Gülderen Şahin Akut Akciğer Hasarı Modelinde Redoks Homeostasisi ve İnflamasyon Dengesi Üzerine Alfa-kristalin'in Etkisi Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği 38. Ulusal Kongresi 15-19 Ekim 2016 Sayfa: 47 Çeşme
- **Seda Koçak**, İbrahim Güner, Onur Yaman, Nermin Yelmen, Elif Güzel, Tuğba Ekiz, Emine Gülderen Şahin. Sıçanlarda İnfrarenal Abdominal Aorta İskemi-Reperfüzyonu ile Oluşturulan Akut Akciğer Hasarına Karşı Alfa Kristalinin Koruyucu Etkisi Türk Fizyolojik Bilimler Derneği 42. Ulusal Fizyoloji Kongresi Düzce Üniversitesi Kongre Merkezi 05-08 Eylül 2016 Sayfa: 31 Düzce