

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA GAS6 (GROWTH ARREST SPECİFİC-6) VE RESEPTÖRLERİNE AİT GEN POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI

GAMZE GİZEM TEKELİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
DOÇ. DR. ÖZLEM BİNGÖL ÖZAKPINAR

2019-İSTANBUL

TEZ ONAYI

Kurum	: Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Programın seviyesi	: Yüksek Lisans
Anabilim Dalı	: Biyokimya /ECZ)
Tez Sahibi	: Gamze Gizem TEKELİ
Tez Başlığı	: Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Gas6(Growth Arrest Specific-6) Ve Reseptörlerine Ait Gen Polimorfizimlerinin Araştırılması
Sınav Yeri	: Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi , Biyokimya Anabilim Dalı Haydarpaşa Kampüsü
Sınav Tarihi	: 30.07.2019

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman (Unvan, Adı, Soyadı)	**Kurumu**	**İmza**
Doç. Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR	Marmara Üniversitesi	

Sınav Jüri Üyeleri (Unvan, Adı, Soyadı)

Prof. Dr. Gülgün TINAZ	Marmara Üniversitesi
Dr. Öğr. Üyesi Sultan Mehtap BÜYÜKER	Üsküdar Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..2../Ağustos/..2019. tarih ve 48 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Feyza ARICIOĞLU
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

Prof. Dr.
Ayşen GARGILI KELEŞ

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Gamze Gizem TEKELİ

TEŞEKKÜR

Danışmanım olduğunu öğrendiğim günden bugüne bana hep inanan, yanlış yapabileceğimi ve bu yanlışları düzeltebileceğim konusunda hep arkamda olan, çalışmamı en ince ayrıntısına kadar planlayan, sabırla sorularımı cevaplayan, olumlu olumsuz her koşulda güleryüzünü eksik etmeyen ve bu süreci en verimli şekilde geçirmemi sağlayan Sayın **Doç.Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR'a** teşekkürü bir borç bilirim.

Başta yüksek lisans hocalarımdan Prof. Dr. Derya ÖZSAVCI, Öğr. Gör. Halil AKSOY ve Arş.Gör. Turgut ŞEKERLER olmak üzere tüm M. Ü. Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Bu süreçte tüm hasta ve kontrol kanı toplanmasını sağlayan, yardım gerektiğinde her an ulaşabildiğim ve belki de en zorlu süreç olan numunelerin toplanmasındaki gerekli özveriyi gösteren Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi doktorları Doç. Dr. Cihan KAYA ve Dr. Ece BAHÇECİ'ye teşekkür ederim.

Zorlandığım ve çıkmaza düştüğüm tüm zamanlarda yanımda olduğunu hissettiren, deney sonuçlarını benimle birlikte heyecanla bekleyen ve tüm pozitifliğini deney süreçlerinde de gösteren labaratuvar arkadaşım Merve DURACIK'a teşekkür ederim.

Tabii ki hayatımın her anında benimle ve hayatımın içinde olan babama ve en yakınımda olan, bu süreci belki de en çok benimle birlikte yaşamış olan arkadaşlarım Kardelen Ezgi YILDIZ, Uzman Klinik Psikolog Şahika İZGİ ve Ebe Berna SÜNE'ye çok teşekkür ederim.

Yüksek lisansım süresince ailecek bir takım olduğumuzu en fazla hissettiren, benimle ağlayıp benimle gülen ve böyle zamanlarda her an arkamda olan ve olmasını isteyeceğim anneme her daim teşekkür ederim.

Bu tez, Marmara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından SAG-C-YLP-110718-0435 numaralı proje ile desteklenmiştir.

4.2.1.3. MER RTK 23
4.2.2. GAS6/TAM Sisteminin Fonksiyonları 24
4.2.2.1. GAS6/TAM Sistemi ve T2DM İlişkisi 25
4.2.2.2. GAS6/TAM Sistemi ve Obezite ile İlişkisi 26
4.2.2.3. GAS6/TAM Sistemi ve MetS ile İlişkisi 28
4.2.2.4. GAS6/TAM Sistemi ve İmmün Sistem ile ilişkisi 28
4.2.3. *GAS6* /TAM Polimorfizm 29
5. GEREÇ ve YÖNTEM **37**
5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler 37
5.2. Kullanılan Cihazlar 37
5.3. Örneklerin Toplanması 38
5.4. Genomik DNA İzolasyonu 39
5.5. İzole DNA örneklerinin Agaroz Jel Elektroforeziyle Görüntülenmesi 40
5.6. RT-PZR ile SNP Çalışmaları 40
5.7. Plazma Örneklerinde GAS6 Protein Seviyelerinin Belirlenmesi 45
5.7.1. Çözeltilerin Hazırlanması 45
5.7.2. Kuyucukların Antikorla Kaplanması 46
5.7.3. GAS6 Ölçüm İşlemleri 46
5.8. İstatistiksel Analiz 47
6. BULGULAR 48
6.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri 48
6.2. *MERTK* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti 48
6.2.1. c.61 ± 2737G > A (rs 869016) polimorfizmine ait bulgular 48
6.2.2. g.119580A>G (rs 4374383) polimorfizmine ait bulgular 50
6.3. *AXL* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti 51
6.3.1. c.2169 ± 9A > G (rs 2304232) polimorfizmine ait bulgular 51

6.3.2. 41748753 T / C (rs2304234) polimorfizmine ait bulgular 53
6.3.3. *AXL* c.2169 ± 9A>G ve 41748753 T/C polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi 55
6.4. *TYRO3* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti 56
6.4.1. g.9467C>G (rs 2289743) polimorfizmine ait bulgular 56
6.4.2. g.10861A>G (rs 2277537) polimorfizmine ait bulgular 58
6.4.3. g.9467C>G ve g.10861A>G polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi 60
6.5. *GAS6* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti 61
6.5.1. c.834+7G>A (rs 8191974) polimorfizmine ait bulgular 61
6.5.2. c.1332C>T (rs1803628) polimorfizmine ait bulgular 63
6.5.3. *GAS6* c.834+G>A T ve c.1332C>T polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi 65
6.6. Kontrol ve Hasta Gruplarında Plazma GAS6 Seviyeleri 66
7. TARTIŞMA ve SONUÇ 67
8. KAYNAKLAR 74
9. EKLER
10. ÖZGEÇMİŞ 102

KISALTMALAR

AE-PCOS Society	Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği
AFC	Antral Folikül Sayısı
AHA	Amerikan Kalp Derneği
AMH	Anti-müllerian Hormon
Asn	Asparajin
Asp	Aspartat
ASRM (Rotterdam)	Amerikan İnsan Üreme Derneği
ATP III	Yetişkin Tedavi Paneli III
BGT	Bozulmuş Glukoz Toleransı
BKİ	Beden Kitle İndeksi
COOH	Karboksil grubu
CRP	C-Reaktif Protein
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteron Sülfat
DHT	Dihidrotestesteron
EDTA	Antikoagülan
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ESHRE	Avrupa İnsan Üreme Derneği
ET-1	Endotelin-1
FFA	Serbest Yağ Asitleri
FMCA	Floresan Erime Eğrisi Analizi
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon
GAS6	Growth Airest Specific-6
GC	Germinal Merkezi
GFR	Glomerüler Filtrasyon
Gla	Gama-karboksiglutamik asit
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HA	Hiperandrojenizm
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein

HDL-c	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolestrolü
HG	Yüksek Glukoz
HMEC-1	İnsan Makro Vasküler Endotel Hücreleri
HOMA-IR	İnsülin Direnci Düzeyi
ICAM-1	Hücrelerarası Adezyon Molekülü-1
IFN-	İnterferon-
Ig	İmmunoglobulin
IL-1	İnterlökin 1
IL-17	İnterlökin 17
IL-18	İnterlökin 18
IL-4	İnterlökin 4
IL-6	İnterlökin 6
İR	İnsülin Direnci
İRS	İnsülin Reseptörü Substrat
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LH	Lüteinleştirici Hormon
MetS	Metabolik Sendrom
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NFκB	Aktif B hücrelerinin nükleer faktör kappa-ışık zinciri geliştiricisi
NGT	Normal Glukoz Toleransı
NH2	Terminal Uç
NHLBI	Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NIH	Amerikan Ulusal Sağlık Kuruluşu
NK	Doğal Öldürücü
NKT	Doğal Öldürücü Yardımcı Hücreleri
OA	Oligo-anovülasyon
PCOM	Polikistik Over Morfolojisi
PI3K	Fosfatidilinositol 3-Kinaz
PKOS	Polikistik Over Sendromu
PLA2	Fosfolipaz A2

PRL	Prolaktin
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RBP4	Etinol Bağlayıcı Protein
RPL30	Kuş Retrovirüs Ribozomal Proteini L30
RTK	Reseptör Tirozin Kinaz
RT-PZR	Gerçek-zamanlı PZR
SHBG	İnsan Seks Hormonu Bağlayıcı Globülin
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SNP	Tek Nokta Polimorfizm
STZ	Streptozotosin
T2DM	Tip 2 Diyabet
TBE	Tris-Borat-EDTA
TG	Trigliserit
TNF	Tümör Nekroz Faktörü
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
VAT	Visseral Adipoz Doku
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Mol-1
WHF	Dünya Kalp Federasyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Şekil 1	Hirsutizmin modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması ile değerlendirilmesi	7
Şekil 2	PKOS patofizyolojisinde rol oynayan faktörler	10
Şekil 3	PKOS'un patofizyolojisinde rol oynayan HA, İR, kronik düşük dereceli inflamasyon ve sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi arasındaki ilişki	16
Şekil 4	GAS6 yapısı	19
Şekil 5	TAM reseptör yapısı ve fonksiyonları	22
Şekil 6	İzolasyon Sonrası Kontrol (A) ve Hasta (B) grubuna ait DNA örnekleri	40
Şekil 7	*MERTK* c.61 ± 2737G > A (rs 869016) SNP analizine özgün erime eğrisi	49
Şekil 8	*MERTK* geni g.119580A>G SNP analizine özgün erime eğrisi	50
Şekil 9	*AXL* geni c.2169 ± 9A>G SNP analizine özgün erime eğrisi	51
Şekil 10	*AXL* geni 41748753 T/C (rs2304234) SNP analizine özgün erime eğrisi	53
Şekil 11	*AXL* geni c.2169 ± 9A>G ve 41748753 T/C Polimorfizmleri İçin Birleşik Haplotip Analizi Sonuçları	56
Şekil 12	*TYRO3* geni g.9467C>G SNP analizine özgün erime eğrisi	56
Şekil 13	*TYRO3* geni g.10861A>G SNP analizine özgün erime eğrisi	58
Şekil 14	*TYRO3* g.9467C>G ve g.10861A>G Polimorfizmleri İçin Birleşik Haplotip Analizi Sonuçları	61
Şekil 15	*GAS6* geni c.834+7G>A SNP analizine özgün erime eğrisi	61
Şekil 16	*GAS6* geni c.1332C>T SNP analizine özgün erime eğrisi	63
Şekil 17	*GAS6* geni c.834+G>A T ve c.1332C>T Polimorfizmleri İçin Bileşik Haplotip Analizi Sonuçları	66
Şekil 18	Hasta ve kontrol grubunda plazma GAS6 seviyeleri	66

TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
Tablo 1	PKOS Tanı Kriterleri	5
Tablo 2	*GAS6* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları	31
Tablo 3	*TYRO3* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları	33
Tablo 4	*AXL* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları	34
Tablo 5	*MERTK* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları	35
Tablo 6	Çalışmada kullanılan GAS6 ve reseptörlerine ait SNP'ler	41
Tablo 7	PZR Koşulları ve Erime Eğrisi Analiz Koşulları	44
Tablo 8	PZR Sonuçları Analizleri	45
Tablo 9	Çalışma grubuna ait demografik özellikler	48
Tablo 10	Çalışma gruplarında *MERTK* c.61 ± 2737G > A varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular	49
Tablo 11	Çalışma gruplarında *MERTK* geni c.61 ±2737G > A polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı	50
Tablo 12	Çalışma gruplarında *AXL* geni c.2169 ± 9A>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular	52
Tablo 13	Çalışma gruplarında *AXL* geni c.2169 ± 9A>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı	53
Tablo 14	Çalışma gruplarında *AXL* geni 41748753 T/C varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular	54
Tablo 15	Çalışma gruplarında *AXL* geni 41748753 T/C varyantları için genotip ve allel sıklığı	55
Tablo 16	Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.9467C>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular	57
Tablo 17	Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.9467C>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı	58
Tablo 18	Çalışma gruplarında *TYRO3* g.10861A>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular	59
Tablo 19	Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.10861A>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı	60

Tablo 20 Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.834+7G>A varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular 62

Tablo 21 Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.834+7G>A polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı 63

Tablo 22 Çalışma gruplarında *GAS6* geni g. c.1332C>T varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular 64

Tablo 23 Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.1332C>T polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı 65

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda *GAS6* (Growth Arrest Specific-6) Ve Reseptörlerine Ait Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması

Öğrencinin Adı: Gamze Gizem TEKELİ

Danışmanı: Doç.Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR

Anabilim Dalı: Biyokimya

1. ÖZET

AMAÇ: Polikistik over sendromu (PKOS), patofizyolojisi ve genetik geçişi tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır. İnsülin direnci (İR), inflamasyon, obezite ve Tip 2 Diyabetin (T2DM) hastalığın oluşumunda rol oynadığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Growth arrest specific-6 (GAS6) K vitaminine bağımlı bir proteindir ve TYRO3, AXL ve MERTK (TAM) olarak adlandırılan reseptörler ile etkileşime girerek biyolojik fonksiyonlarını yerine getirir. Son yapılan çalışmalar, *GAS6*/TAM polimorfizmin obezite, sistemik inflamasyon ve İR patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada PKOS hastalığı ve *GAS6*/TAM reseptör polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmaya 80 PKOS'lu hasta ile 52 sağlıklı gönüllü dahil edildi. *GAS6* için *rs8191974 ve rs1803628*; *TYRO3* için *rs2289743 ve rs2277537*; *AXL* için *rs2304232 ve rs2304234*; *MERTK* için *rs869016 ve rs4374383* SNP 'leri kullanıldı ve genotipleme RT-PZR (Gerçek-zamanlı PZR) ile gerçekleştirildi.

BULGULAR: *AXL* geni SNP varyantında (rs2304234) CC genotipine sahip olmanın hastalık açısından 2,33 kat risk oluşturduğu saptandı (p=0,04). Ayrıca, C alleline sahip olmanın da kontrole kıyasla 1,66 kat risk taşıdığı belirlendi (p=0,05). *GAS6* geni SNP varyantının (rs8191974) genotip dağılımı bakımından hasta ve kontrol arasında anlamlı bir fark bulunamadı (p=0.12) fakat G alleli taşıyan bireylerin hastalık riski A alleli taşıyanlara göre 1,85 kat daha fazla bulundu (p=0,027).

SONUÇ: Çalışmamız PKOS'ta *GAS6*/TAM polimorfizmin rolü olabileceğini ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu hipotezi doğrulamak ve hastalıkla en iyi şekilde ilişkilendirilecek olası genetik bileşenleri belirlemek için daha geniş popülasyonlara sahip başka çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: PKOS, GAS6, polimorfizm, TAM reseptörleri

Investigation of Gene Polymorphisms of *GAS6* (Growth arrest specific-6) and its Receptors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Student's name: Gamze Gizem TEKELİ

Supervisor: Doç.Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR

Department: Biyokimya

2. SUMMARY

AIM: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a disease whose pathophysiology and genetic transmission are not fully understood. There are many studies showing that insülin resistance (IR), inflammation, obesity and Type 2 Diabetes (T2DM) play a role in the development of the disease. Growth arrest specific-6 (GAS6) is a vitamin K-dependent protein and interacts with receptors called TYRO3, AXL and MERTK (TAM). Recent studies suggest that *GAS6*/TAM polymorphism may play a role in the pathogenesis of obesity, systemic inflammation and IR. Therefore, we aimed to investigate the relationship between PCOS and *GAS6*/TAM receptor polymorphisms in this study.

MATERIAL and METHODS: 80 patients with PCOS and 52 healthy volunteers were included. *rs8191974* and *rs1803628* for the *GAS6; rs2289743* and *rs2277537* for the *TYRO3* gene; *rs2304232* and *rs2304234* for the *AXL* gene; *rs869016* and *rs4374383* for the *MERTK* were used and genotyping was performed by RT- PCR (Real-time PCR).

RESULTS: In the rs2304234 of *AXL*, having a CC genotype was found to have a 2.33-fold higher risk for disease (p=0.04). Also, having a C allele had a 1.66-fold higher risk of disease than control (p =0.05). There was no significant difference in genotype distribution of rs8191974 of *GAS6* between patient and control (p=0.12), but the risk of disease carrying G allele was 1.85 times higher than those with A (p=0.027).

DISCUSSION: Our study is the first to demonstrate the role of *GAS6*/TAM polymorphism in PCOS. Further studies with larger populations are needed in order to validate this hypothesis, as well as to determine the possible genetic components that could be best linked to the disease.

Keywords: PCOS, GAS6, polymorphism, TAM receptors

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen heterojen, multifaktöriyel ve genetik olarak kompleks bir endokrin hastalıktır. PKOS'un gelişiminde biyokimyasal, çevresel, genetik ve hormonal birçok faktörün rol oynadığı bilinmekle beraber patogenezinde yer alan moleküler mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır. PKOS'un oluşumunda genetik faktörlerin rol alabileceğine dair çok sayıda çalışma olmasına rağmen, hastalık ile ilişkilendirilebilecek fenotipik özelliklerin karmaşıklığı nedeniyle bu konuda belirsizlikler halen devam etmektedir.

Androjen sentezinde artış, özellikle visseral adipoz dokuda (VAT) anormal yağ dağılımı ve insülin direnci (İR) PKOS'un en temel özellikleridir. Yapılan klinik çalışmalarda, İR'nin PKOS'ta büyük bir rol oynadığı ve PKOS'lu kadınların yaklaşık % 80'inin İR'ye sahip olduğu gösterilmiştir. İR ve hiperinsülinemi nedeniyle PKOS'lu hastalar bozulmuş glukoz toleransı (BGT), Metabolik Sendrom (MetS) ve Tip 2 diyabet (T2DM) açısından yüksek risk altındadır. Bu nedenle hastalığın patogenezinde rol oynayan ana oyuncuları belirlemek ve bu oyunculara yönelik yeni tedavi seçenekleri geliştirmek oldukça önem taşımaktadır.

GAS6 proteini, PKOS için önemli roller üstlenen bir oyuncu olabilir diye düşünüyoruz. Çünkü yapılan çalışmalar GAS6/TAM reseptör sisteminin İR ve T2DM ile yakın ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. İR'ye sahip olan bireylerde plazma GAS6 seviyelerinin düşük olduğu ve buna ek olarak GAS6 seviyelerinin endotel disfonksiyon ve obeziteyle de ilişkili olabileceği ileri sürülmüştür. Diğer taraftan, *GAS6*/TAM reseptörlerine ait bazı polimorfizmlerin de özellikle T2DM açısından önemli bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir.

K vitaminine bağımlı bir protein olan GAS6, biyolojik fonksiyonlarını TAM reseptör tirozin kinaz (RTK) ailesi üyeleriyle gerçekleştirmektedir. Doku dağılımları ve fonksiyonları birbirinden farklı bu reseptörlere bağlanan GAS6 proteini hücre proliferasyonu ve adezyonu, hücre göçü gibi görevleri yerine getirebilmek için sinyal yolaklarını tetikleyerek başta kardiyovasküler hastalıklar (KVH) olmak üzere, kanser, diyabet gibi çeşitli hastalıkların oluşumuna zemin hazırlamaktadır.

İnsanlarda PKOS ve GAS6 proteini arasında ilişki olup olmadığını gösteren bir çalışma olmamakla birlikte, sıçanlarda oluşturulan deneysel PKOS modelinde *GAS6* gen ekspresyonunun arttığı rapor edilmiştir. Patogenezinde inflamasyon ve İR'nin yattığı PKOS'ta GAS6/TAM reseptörlerinin rolününün araştırılması yeni olası hedef genlerin ortaya çıkarılmasını sağlayabilir.

Bu bilgiler ışığında yapılan bu tez çalışmasında, ilk defa olarak, PKOS'lu hastalarda *GAS6*/TAM reseptörlerine ait çeşitli gen polimorfizmleri RT-PZR (gerçek-zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Ayrıca plazma GAS6 seviyeleri de kendi laboratuvarımızda validasyonunu yaptığımız ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Çalışmadan elde edilen sonuçlar, *GAS6* ve *AXL* polimorfizmlerinin PKOS için yeni bir hedef gen olabileceğini ortaya konmuştur.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

PKOS, üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen ve prevalansı siyahi kadınlar arasında %6,6 beyaz kadınlar arasında %4,8 olan endokrin bir bozukluktur (Azziz ve ark., 2004). PKOS'un çağdaş tıp literatüründeki ilk somut tanımı, daha önceleri görünüşte ilgisiz olan polikistik over, hirsutizm ve oligo-amenore üçlüsünü klinik olarak birbirine bağlayan Stein ve Leventhal tarafından yapılmıştır. Diğer taraftan, Tablo 1'de de görüleceği üzere, 1990'lı yıllardan itibaren PKOS'un tanı kriterleri birbirini takip eden yıllarda ve farklı kuruluşlar tarafından tanımlanmış ve güncellenmiştir (Azziz, 2018).

Tablo 1. PKOS Tanı Kriterleri

	1990 NIH	**2003 ESHR/ASRM (Rotterdam)**	**2006 AE-PCOS Society**	**2012 NIH Consensus**
Kriterler	2 kriterden 2'si de gerekli: 1.HA 2. OA	3 kriterden 2'si gerekli: 1.HA 2. OA 3. PCOM*	2 kriterden 2'si de gerekli: 1.HA 2. Yumurtalık disfonksiyonu (OA, PCOM, ya da 2'si)	2003 Rotterdam kriterlerinin önerilen kullanımına fenotipler dahil versiyonu; Fenotip A A: HA+OA+PCOM* Fenotip B: HA+OA Fenotip C: HA+PCOM* Fenotip D: OA+PCOM*

NIH, Ulusal Sağlık Kuruluşu; ESHRE, Avrupa İnsan Üreme Derneği; ASRM, Amerikan İnsan Üreme Derneği; AE-PCOS society, Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği; HA, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm veya her ikisi de; OA oligo anovülasyon, PCOM, polikistik over morfolojisi.

* PCOM, 10 cm3'ten (veya 10 ml'den fazla) bir over hacmi olan veya artmış bir antral folikül sayımına (AFC) sahip olan en az bir adet over, yani overin korteksinde kist, 2-9 mm çapında veya her ikisi de olarak görselleştirilenler olarak tanımlanır.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde, 1990 yılında Amerikan Ulusal Sağlık Kuruluşu (NIH) tarafından PKOS tanısı için hem klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizmin hem de oligo-anovülasyonun birlikte bulunması gerektiği belirtilmiştir. Bundan 13 yıl

sonra ise Avrupa İnsan Üreme Derneği (ESHRE) ve Amerikan İnsan Üreme Derneği (ASRM) (Rotterdam) ise PKOS'u hiperandrojenizm, oligo-anovülasyon ve 10 cm^3'ten (veya 10 mL) fazla miktarda bir yumurtalık hacmine veya artan sayıda antral foliküle (2-9 mm çaplı yumurtalık korteksinde kist olarak görülebilen) sahip en az bir yumurtalık olarak saptanan PCOM'dan ikisini göstermesi olarak tanımlamışlardır. 2006 yılına gelindiğinde Androjen Fazlalığı-PKOS Derneği (AE-PCOS Society) ise hiperandrojenizmin ile birlikte oligo-anovülasyon ve/veya PCOM oluşmasını da içerisine alan yumurtalık disfonksiyonunun birarada bulunmasıyla PKOS tanısı konulabileceğini ileri sürmüştür. En son 2012 yılında NIH tarafından oluşturulan bir konsensüsunde, 2003'te yapılmış Rotterdam kriterlerinin göz önünde bulundurulması ve buna ek olarak bazı fenotiplerin eklenmesi gerektiği bildirilmiştir. Bu fenotipler; Fenotip A, Fenotip B, Fenotip C ve Fenotip D'dir ve aşağıdaki biçimde tanımlanmıştır:

1. **Fenotip A**; Hiperandrojenizm+Oligo-anovülasyon+PCOM
2. **Fenotip B**; Hiperandrojenizm+Oligo-anovülasyon
3. **Fenotip C**; Hiperandrojenizm+PCOM
4. **Fenotip D**; Oligo-anovülasyon+PCOM

Tüm bunlar göz önüne alındığında PKOS'un tanımını şu şekilde yapmak da mümkündür; PKOS, klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, oligoanovülasyon ve polikistik over morfolojisi dahil olmak üzere belirti ve semptomların toplandığı klinik bir sendromdur (Azziz, 2018).

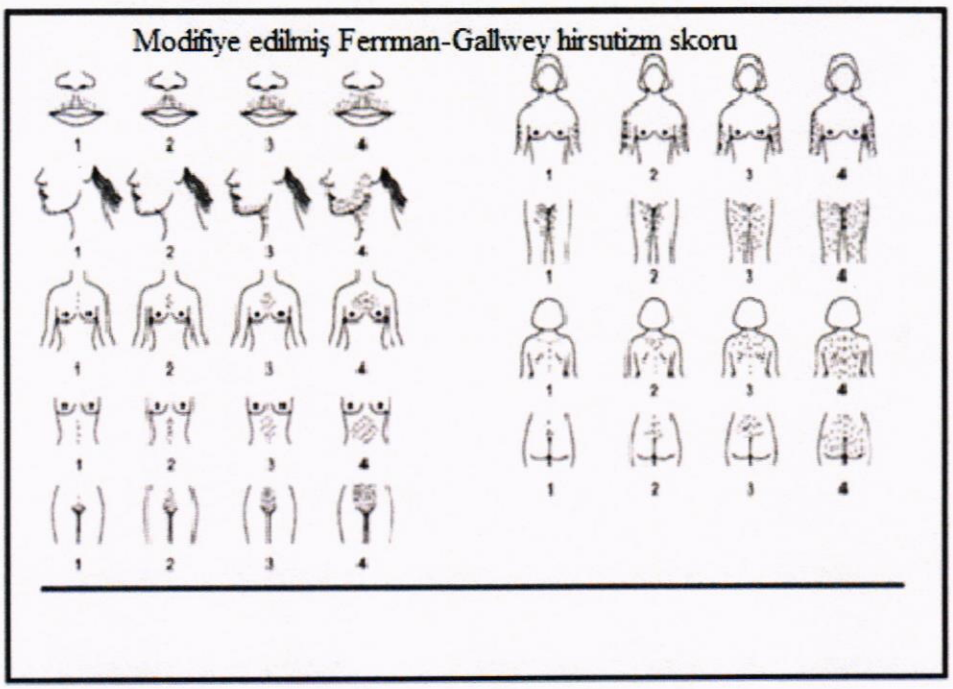
4.1.1. PKOS Prevelansı

PKOS prevalansını belirlemeye yönelik ilk çalışma Güney Amerika'da yapılmıştır (Azziz ve ark., 1999). O tarihten itibaren yapılan çalışmalarda, üreme çağındaki kadınlardaki PKOS'un prevalansının % 5-20 arasında olduğu bildirilmiştir (Knochenhauer ve ark., 1998). Bu çalışmaların çoğunda ve metodolojideki değişikliklere rağmen, 1990 NIH tarafından tanımlanan PKOS prevalansı 5 ile 10 arasında olmuştur. PKOS'un 2006 AE-PCOS Derneği tanımına göre prevalansı % 10–15 arasında değişirken, 2003 Rotterdam kriterlerine göre ise PKOS'un oranının % 5–20 arasında olduğu rapor edilmiştir (Bozdag ve ark., 2016).

4.1.2. PKOS Tanı Kriterleri

4.1.2.1. Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizmin (HA) en yaygın klinik belirtisi, androjenik bölgelerde (çene, bıyık, sırt, göğüsün üst kısımları ve karın) **hirsutizm** veya erkek benzeri terminal kıllanmanın olmasıdır (Şekil 1). Terminal kıllar, uzunluğu 5 mm'den daha fazla büyüyen (kesilmemiş halde bırakılırsa) ve genellikle hem şekil hem de pigmente sahip kılları ifade eder. Kıl foliküllerinin androjene duyarlılığı artmıştır. Klinik olarak, androjenik bölgelerdeki hirsutizmin derecesi, modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması kullanılarak değerlendirilir (Yildiz ve ark., 2010).



Şekil 1. Hirsutizmin modifiye Ferriman-Gallwey skorlaması ile değerlendirilmesi (Yıldız ve ark., 2010)

Bu skorlama sonucu 8 ve üzeri olan değerler hirsutizm olarak belirlenir. Vücutlarında asgari derecede, yüzlerindeyse aşırı kıllanma derecesine sahip kadınlar bile androjen fazlalığı için değerlendirilmelidir. Hirsutizm derecesi, aynı zamanda metabolik disfonksiyonun ciddiyetinin bir göstergesidir (Landay ve ark., 2009). PKOS'lu kadınların yaklaşık %60'ında hirsutizm vardır, ırk ve obeziteye bağlı olarak farklılıklar göstermektedir (Azziz ve ark., 2006).

HA'nn diğer klinik belirtileri arasında **akne ve androjenik alopesi** (saçlı deri, kirpik, sakal, kaş ve diğer vücut kıllarının vücutta yaygın bir biçimde dökülmesiyle ortaya çıkan hastalık) bulunur.

HA kandaki aşırı androjen fazlalılığıyla birliktedir. Plazma total ve serbest testosteron düzeyi ile dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeyleri yüksek seyrederken insan seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) düzeyleri azalmıştır (Norman ve ark., 2007).

4.1.2.2. Oligo-anovülasyon

Oligo-anovülasyon (OA) eski epidemiyolojik verilere dayanarak 35 günden fazla süren adet döngüsü şeklinde tanımlanabilir ve bu da yılda 10 veya daha az adet döngüsüne denk düşmektedir. Daha fazla kesinlik için ise bazı araştırmacılar 45 günden daha uzun adet döngüsü yani yılda 8 veya daha az adet döngüsünün olması şeklinde değerlendirmektedir. Fakat tüm hastalar düzensiz adet döngüsü ya da daha iyi bir ifadeyle adet gecikmesi göstermeyebilir. Etkilenen bazı hastalar düzenli adet döngülerine sahipken bazı kadınlardaki yumurtalık disfonksiyonu sık adet kanaması (polimenore) olarak karşımıza çıkabilmektedir (Brower ve ark., 2013).

Bu iki kriterden yola çıkılarak PKOS tanısı için genel olarak 2 özellik daha yüksek risk altında olan hastaları tanımlamak için kullanılır;

1- Erkek benzeri vücuda sahip veya erkek benzeri yüz kıllarına sahip kadınlar,

2- Adet düzensizliğine sahip veya oligomenore (adetin her ay giderek daha da seyrekleşmesi durumu) öyküsü olan kadınlar.

Bu kıstaslar PKOS tanısı için daha fazla riski ifade eder fakat bu özellikleri barındırmak tanı için yeterli değildir. Asıl tanı için hiperandrojenik durumların, yumurtalık fonksiyonunun, yumurtalık morfolojisinin değerlendirilmesi ve taklit edici bozuklukların tiroid uyarıcı hormon (TSH) , prolaktin (PRL) ve 17-hidroksiprogesteron ölçümü ile dışlanan tiroid bozuklukları, hiperprolaktinemi ve klasik olmayan adrenal hiperplazi) spesifik hormonal testlerle dışlanması gerekmektedir (Azziz, 2018).

Bütün bunlara bakıldığında tüm bu hiperandrojenizm ve yumurtalık disfonksiyonunun kriterleri nelerdir sorusu ön plana çıkmaktadır. Hangi testler yada sağlık kontrolü

yapılarak bu tanı konmaktadır sorusunun da PKOS'u anlamak adına önemi büyüktür. Bu kısım da şu şekilde açıklanabilir (Azziz, 2018);

1. *HA'yı saptamak ve onaylamak için*;

   a. Klinik HA'nın kesin kanıtı olmayan hastalarda total ve serbest testesteron seviyesine bakmak,

   b. Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) yükselişi ise hiperandrojenizmi yaklaşık olarak %15 ila 20 oranında arttırır.

2. *Over disfonksiyonunu saptamak ve onaylamak için;*
   a. Adet döngüsünün 22-24 günlerinde progesteron seviyesine bakmak,
   b. Artmış anrtal folikül sayısını (AFC) belirlemek için anti-müllerian hormone (AMH) seviyesine bakmak.

PKOS'un morfolojisine baktığımızda genelde klinik semptomlar üreme çağında belirgin bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Fakat hastalık yaşam boyu semptomatoloji ve morbidite ile sonuçlanır. Kadınlar geç üreme yıllarında veya menopoza girdiklerinde androjen biyosentezi azalır ve hirsutizm ile OA klinik olarak gelişebilir (Welt ve Carmina, 2013).

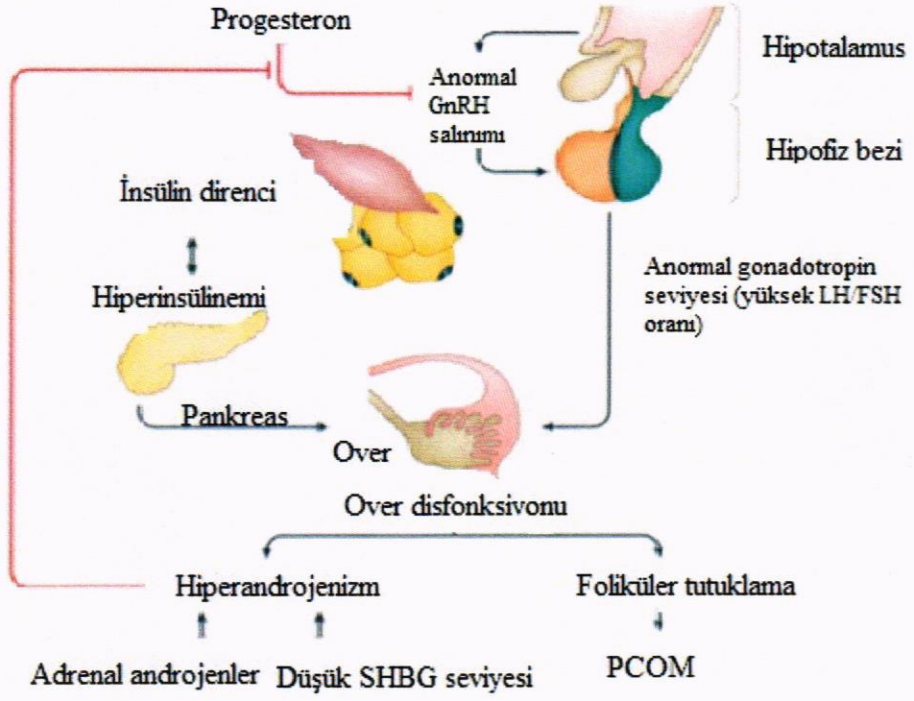
4.1.3 Patofizyoloji

PKOS'un etiyolojisi tam olarak açıklanmamış olmakla birlikte çeşitli faktörlerin hastalığın oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. PKOS gelişiminde rol oynadığı düşünülen bu faktörler aşağıda başlıklar halinde açıklanmıştır.

4.1.3.1. Hormonal bozukluklar

PKOS'lu kadınlarda hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) salınımı artmıştır (Şekil 2). Bu da hipofiz bezinden aşırı lüteinleştirici hormon (LH) sekresyonuna neden olur. LH ile artmış insülin de sinerjetik olarak etkileşimdedirler. Bu sinerjetik etkileşim ise ise over teka hücreleri tarafından androjen salınımını uyarır (Nestler ve ark., 1991). Androjen fazlalılığı ise SHBG hepatik üretimini baskılar (Nestler ve ark., 1998). Hem androjen fazlalığı hem de SHBG'nin üretiminin baskılanması hiperandrojenizmi geliştirir. Folikül uyarıcı hormon (FSH) seviyeleri genelde PKOS'lularda normal seyretmesine rağmen kontrollere kıyasla foliküller FSH'ye karşı daha dirençli görünmektedir. Bu etki artmış AMH seviyesinin

sonucu da olabilir. Artmış LH seviyeleri ve göreceli azalmış FSH seviyeleri follikül gelişiminde ve ovulasyonda bozulmaya neden olur (Azziz R ve ark., 2016)



Şekil 2. PKOS patofizyolojisinde rol oynayan faktörler (Azizi ve ark., 2016)

4.1.3.2. PKOS ve İR İlişkisi

İR, ekzojen ya da endojen insüline karsı bozulmuş biyolojik yanıt olarak tanımlanır. Yapılan klinik çalışmalarda, İR'nin PKOS'ta belirgin bir rol oynadığı ve PKOS'lu kadınların % 80'inin İR'ye sahip olduğu gösterilmiştir (Carmina ve Lobo, 2004). PKOS'da İR ve beraberinde eşlik eden hiperinsülineminin overlerdeki androjen sentezi ile ilişkili olduğu ve karaciğerde ise SHBG sentezini inhibe ederek serbest testosteron seviyelerinin artmasına ve böylelikle de hiperandrojenemiye katkıda bulunur (Barbieri ve ark., 1986; Dumesic ve ark., 2008; Plymate ve ark., 1988). Bu durum da PKOS semptomlarının şiddetini arttırmaktadır.

Hem zayıf hem de obez PKOS'lu hastalarda sık görülen bir bulgu olan İR'nin mekanizması kesin olarak açıklanamasa da post-reseptör sinyalizasyon bozukluğundan kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir (Dunaif, 1997).

İnsülin reseptörü, tirozin kinaz ailesinin bir parçasıdır. İki α ve iki β alt birimden oluşan tetramerik bir proteindir. İnsülinin reseptörlerine bağlanmasının ardından konformasyonel değişiklikler meydana gelir. Böylece insülin reseptörü substrat (İRS) ailesi gibi substrat fosforilasyonu için gerekli olan kinaz aktivitesinin artmasına neden olur (Patti ve Kahn, 1998). Bu fosforlanmış proteinler, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) gibi efektör molekülleri tarafından tanınır ve Akt'nin fosforillenmesine neden olur. Akt glukoz regülasyonu ve metabolizması için ana efektördür (Czech ve Corvera, 1999).

İR'si olan PKOS'lu kadınlarda glukoz ve lipid metabolizmasında anormallikler görülmektedir. Bu hastalarda, serum trigliserit (TG) ve düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) kolesterol seviyelerinin arttığı, yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) kolesterol seviyelerinin ise azaldığı rapor edilmiştir (Le ve ark., 2018). Yapılan çalışmalar, PKOS'lu kadınlarda androjen fazlalığının, merkezi yağlanma ve İR'nin artmasında önemli bir rol oynadığını göstermiştir (Kandaraki ve ark., 2009). Hossain ve ark. (2013) yaptıkları çalışmada DHT (dihidrotestesteron) ile tedavi edilen sıçanların daha yüksek vücut ağırlığına, östrus döngüsü düzensizliğine ve azalmış insülin duyarlılığına sahip olduklarını göstermiştir (Hossain ve ark., 2013). SHBG ise, testosteron bağlanmasını azaltarak PKOS'lu kadınlarda serbest testosteron seviyelerine katkıda bulunur. SHBG seviyeleri, birçok çalışmada gösterildiği gibi dolaşımdaki insülin seviyeleri ile de negatif olarak ilişkilidir (Nestler ve ark., 1991). Diğer taraftan, PKOS'lu kadınların çoğunda İR'ye neden olduğu gösterilen serbest yağ asitlerinin (FFA) konsantrasyonun da arttığı rapor edilmiştir (Morin-Papunen ve ark., 2000; Holte ve ark., 1995).

İR ve hiperinsülinemi nedeniyle PKOS'lu hastalar BGT ve T2DM için yüksek risk altındadır (Zore ve ark., 2017). Hamile PKOS'lu kadınlar içinse gebelik diyabeti, hipertansif bozukluklar ve erken doğum dahil olmak üzere önemli ölçüde daha yüksek gebelik komplikasyonları riskine sahiptirler (Joham ve ark., 2016).

4.1.4. PKOS ve Obezite İlişkisi

Obezite, kronik enflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (S.Galic ve ark., 2010). Obezite her yaştan insanı tehdit eden dünya genelinde yaygın bir hastalıktır ve özellikle çocukluk çağı obezitesi ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Son 3 yılda dünya

çapındaki prevalansı büyük ölçüde artmıştır. T2DM gibi bozuklukların, çocuklarda artmakta olan bu şişmanlık salgınının bir sonucu olduğuna inanılmaktadır (Swinburn ve ark., 2011). Son on yılda, obeziteye bağlı İR'nin patogenezinin arkasındaki potansiyel birleştirici mekanizma arayışı, yağ dokusu iltihabı ile insülin sinyalizasyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur (Schenk ve ark., 2008). Karın içi yağ dokusu, lipolize karşı daha duyarlıdır ve dolaşımda daha fazla serbest yağ asidi salgılar ve İR'de yer alan tümör nekroz faktörü (TNF-α), interlökin 6 (IL-6), leptin ve resisstin gibi sitokinlerin üretimine neden olur (Carpentier, 2008). Plazma ve adipoz dokuda yer alan IL-6 ve TNF-α gibi inflamatuar sitokinlerin obezitenin ilerlemesi ile birlikte arttığı bildirilmiştir (S.Galic ve ark., 2010; Tzanavari ve ark., 2010). Ayrıca dolaşımdaki FFA'lar da yağsız dokularda birikerek lipotoksisite ve İR'ye neden olabilir (Carpentier, 2008).

PKOS popülasyonunda yapılan bir araştırmaya göre, aşırı kilo ve obezite prevalansı ABD'de % 50'nin üzerinde ve Avrupa'da% 30 ile% 50 arasındadır (Yildiz ve ark., 2008). Obezite PKOS'un temel bir özelliği değildir fakat İR ve hiperinsülinemi derecesini artıran obezite, kadınlarda sendromun klinik bulgularının artmasına veya daha önce etkilenmiş olanların ağırlaşmasına neden olacaktır (Baillargeon ve Nestler, 2006; Gambineri ve ark., 2002). PKOS'lu zayıf kadınlar ve PKOS'lu obez kadınlar arasındaki İR'nin karşılaştırılması üzerine yapılan çalışmada her 2 grubun da eşit derecede İR'ye sahip oldukları ortaya konmuştur. Bu da obezitenin PKOS'un temel bir özelliği olmadığını kanıtlar niteliktedir (Marsden ve ark., 2001).

PKOS'lu kadınlarında kontrole kıyasla daha yüksek vücut yağ yüzdesi, daha büyük bel-kalça oranı ve karın içi yağ birikiminde artış vardır (Svendsen ve ark., 2008; Yildirim ve ark., 2003; Rebuffé-Scrive ve ark., 1989). Yine PKOS'lu obez kadınlarda adet düzensizliği ve uterus disfonksiyonel kanamasının abdominal yağ dağılımı ile ilişkilendirilen kısırlık prevalansını arttırdığı bildirilmiştir (Pasquali ve ark., 2006; Hirschberg, 2009; Linné, 2004).

Son zamanlarda yapılan birkaç çalışmada, androjenler ve adipoz doku fonksiyonu arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Karın içi yağ kütlesi PKOS hastalarında anlamlı derecede artmakta ve dolaşımdaki androjen düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir (Dumesic ve ark., 2016). Bu da PKOS'lu kadınlarda androjen

fazlalığının, merkezi yağlanmanın artmasında önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır.

PKOS'lu hastalarda abdominal obezite, KVH, hipertansiyon, dislipidemi, MetS ve T2DM riskinin artmasında önemli rol oynamaktadır (Moran ve ark., 2010). Bu kadar riski içermesi bakımından obez PKOS'lularda yapılan çalışmalar bu hastalık açısından riskleri azaltmanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Bu çerçeveden bakılarak, obez PKOS'lu kadınlarda başlangıç vücut ağırlığının % 5-10'luk kaybının, hiperandrojenizmi ve insülin seviyelerini azalttığının kanıtlanması bu çalışmaların anlamını ortaya koymaktadır (Moran ve Norman, 2004). Bu %5-10'luk kilo kaybının ovulasyon ve adet döngüsü düzenini arttırdığını ve gebe kalabilme oranını değiştirdiğini söylemek de mümkündür (Homburg, 2003; Escobar-Morreale ve ark., 2005; Domecq ve ark., 2013).

4.1.5. PKOS ve MetS İlişkisi

İlk defa 1988 yılında Reaven, MetS, BGT, hiperinsülinemi, yüksek TG ve düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolünü (HDL-c) içeren "Sendrom X" olarak tanımlamıştır (Reaven, 1988; Reaven, 1993). Reaven obezitenin insülin duyarlılığını etkileyen çevresel faktörlerden sadece biri olduğunu söyleyerek bu tanıma ilk başta obeziteyi dahil etmemiştir (Bogardus ve ark., 1985; Reaven, 1988). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise yine aynı yılda bu ifadelere ek bileşenler eklemiştir. Bu ek bileşenler; hipertansiyon (≥160/90 mmHg), yükseltilmiş plazma TG seviyeleri (≥150 mg / dl) ve / veya HDL (erkekler için <35 mg / dl ve <39 mg / dl kadınlar), merkezi obezite (vücut kitle indeksi (BKİ))> 30 kg / m2 veya bel / kalça oranı> erkekler için> 0.90 ve kadınlar için> 0.85) ve mikroalbüminüri olarak söylenebilir (Alberti ve Zimmet, 1998). Daha sonra mikroalbüminüri tanımdan çıkarılmıştır (Balkau ve Charles, 1999). En son Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) bu metabolik risk faktörlerinin takımyıldızını "Metabolik Sendrom" olarak değiştirmiştir (57). 2009 yılında ise Dünya Kalp Federasyonu (WHF) ve Uluslararası Obezite Çalışmaları Birliği Derneği birçok yapının katıldığı tutarlılık sağlamak amacıyla "uyumlaştırılmış" bir tanım sağlayan ortak bir bildiri yayınlamıştır (Alberti ve ark., 2009). Sonuç olarak MetS, T2DM ve KVH, obezite, İR, dislipidemi

ve hipertansiyon gibi hastalıkları içeren bir dizi risk faktörüdür denebilir ve bu hastalıklar sendromun ana bileşenleridir (Grundy, 2008).

Pirwany ve ark. (2001)'nın yapmış oldukları çalışmada, MetS'in dolaşımdaki androjen seviyelerinden çok adipozite/insülin metabolizması ile daha yakın ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir.

PKOS ve MetS arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar incelendiğinde, PKOS'lu kadınlarda MetS görülme yüzdesi ise NHLBI / AHA ATP III (Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü/ Amerikan Kalp Derneği) 2005 ve ACE IRS 2003 kriterlerine göre Vietnamlı kadınlarda yapılan bir çalışmada %10,4 olarak bulunmuştur. Türk kadınlarında da bu çalışma sonucuna benzer veriler elde edilmiştir. Şöyle ki, PKOS'un NIH, Rotterdam ve AE-PCOS Derneği kriterleri altındaki prevalansı sırasıyla %6.1, 19.9 ve 15.3 olarak bulunmuştur. Tüm çalışma grubunda MetS prevalansı % 6.1 iken, NIH, Rotterdam ve AE-PCOS Derneği kriterlerine göre PKOS tanısı alan hastalarda sırasıyla % 12.5, 10.3 ve 10.0 olarak bulunmuştur (Yildiz ve ark., 2012). İsveç ve Hindistan popülasyonunda yapılan çalışmalardaysa PKOS'lu kadınlarda MetS görülme sıklığı sırasıyla % 23.8 ve % 53.3 olarak belirlenmiştir (Hudecova ve ark., 2011; Varghese ve ark., 2015). Tüm bu sonuçlardan yola çıkılarak MetS'in PKOS'lu kadınlar arasında PKOS'lu olmayan aynı yaştaki kadınlara göre daha yaygın olduğu söylenebilir (Carmina ve ark., 2006; Ranasinha ve ark., 2015).

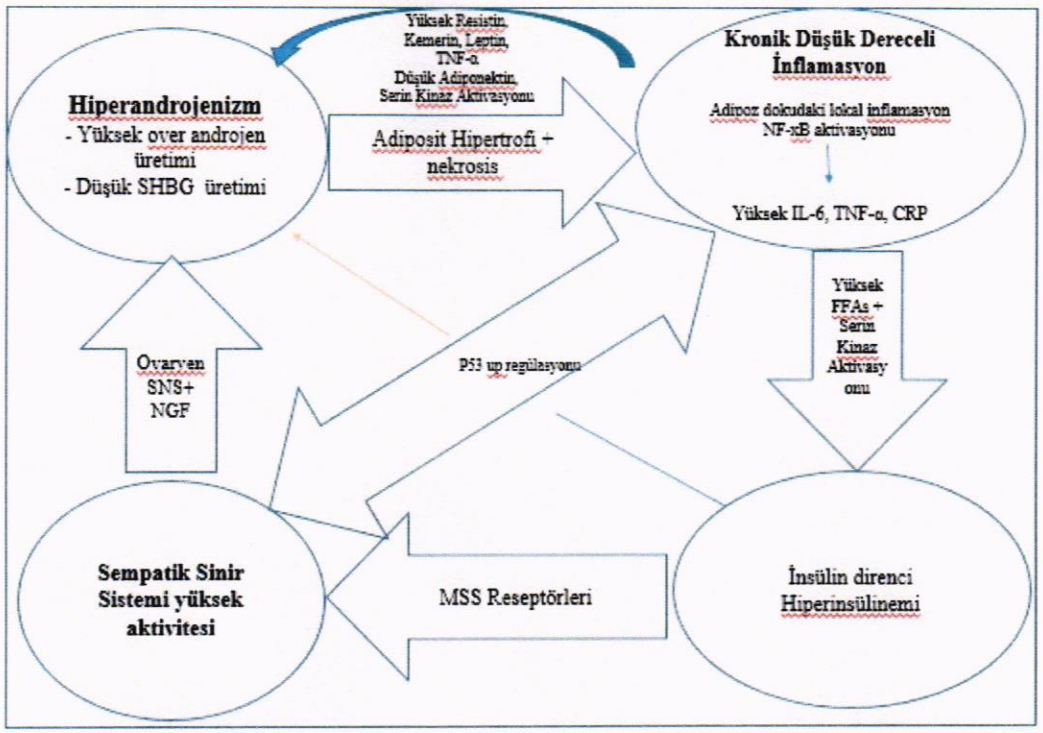
MetS'li PKOS hastalarıyla MetS'li olmayan PKOS hastaları karşılaştırıldıklarında; MetS'li PKOS hasta grubunun % 50.8'inde ailesel diyabet öyküsü bulunduğu ve yine MetS'li PKOS hastalarının %19,4'ünde açlık kan glikoz düzeylerinin $\geq$ 100 mg/dL olduğu gösterilmiştir (Zahra Abbasi-Ranjbar ve ark., 2018). Bunlara ek olarak yüksek TG ve düşük HDL düzeyi gibi çeşitli MetS göstergelerinin, PKOS'lu kadınlar arasında, sağlıklı kontroller arasında olduğundan daha yaygın olduğu da bulunmuştur (Jamal Hallajzadeh ve ark., 2018). BKİ ve bel çevresi uygun şekilde kontrol edildiği taktirde PKOS'lu kadınlarda MetS riskinin azalabileceği öngörülmektedir (Hsu, 2013).

4.1.6. PKOS ve İnflamasyon İlişkisi

İnflamasyon; enfeksiyon, yaralanma, tahriş gibi çeşitli etkenlerin sebep olduğu olaylara karşı vücudun verdiği tepki olarak tanımlanabilir. Bakteri, virüs, antijenler veya doku yaralanmaları bu etkenlerin oyuncuları olabilirler. TNFa, adiponektin,

leptin ve obezite gibi inflamasyonun pek çok bileşeni vardır (Hsiao ve ark., 2013). Obezitenin de PKOS için önemli bir faktör olduğu düşünüldüğünde PKOS'un inflamasyon ile ilişkisinin araştırılması önem arz etmektedir.

Kronik düşük dereceli inflamasyonun over disfonksiyonu ve İR gelişiminde öncü olabileceği tahmin edilmektedir (Şekil 3) . Diyet kaynaklı enflamasyonun ise hem in vitro hem de in vivo olarak mononükleer hücreleri aktive ettiği ve bu aktive edilmiş enflamatuar hücreler tarafından TNF-a ve IL-6'nın salgılanmasını tetiklediği gösterilmiştir (Ebejer ve Calleja-Agius, 2013). PKOS'lu kadınlarda, inflamasyon bileşenleri olan C-reaktif protein (CRP), IL-6 ve TNF-α seviyelerinin yükseldiğive bunun da KVH için yüksek bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (Sirmans ve ark., 2012). Escobar-Morreale ve ark. (2011) PKOS ve kontrollerini karşılaştırdıkları metaanaliz çalışmasında, PKOS'ta obeziteden bağımsız olarak daha yüksek düzeyde CRP bulunduğunu bildirmişlerdir. Deligeoroglou ve ark. (2012)'nın yaptığı başka bir çalışmada; PKOS'lu hastalarda hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), E-selektin ve endotelin-1 (ET-1) seviyelerinin yüksek olduğu belirlenmiştir. Başlangıçta bu sitokinlerin yüksek seviyelerinin PKOS'da görülen visseral adipozite nedeniyle artmış adipositokinlerle ilişkili olduğu öne sürülmüştür (Barber ve Franks, 2013). Bu görüş daha sonra metabolik ve inflamatuar değişiklikleri karakterize etmede yağ dağılımı dışındaki başka faktörlerin de rol oynadığı ifadesiyle değişmiştir (Zhuang ve ark., 2009). Bu kronik düşük dereceli enflamatuar durumun PKOS'a özgü mü yoksa PKOS ile ilişkili obezitenin sonucu mu olduğu halen tartışma konusudur (Ebejer ve Calleja-Agius, 2013). Bu belirteçler yine de PKOS'lu obez kadınlarda kontrollere kıyasla daha yüksek çıkmıştır (Samy ve ark., 2009).



Şekil 3. PKOS'un patofizyolojisinde rol oynayan HA, İR, kronik düşük dereceli inflamasyon ve sempatik sinir sistemi aşırı aktivitesi arasındaki ilişki (Shorakae ve ark., 2015)

TNF-α, insan over granülosa hücreleri ve oositlerin foliküler sıvısında bulunan proinflamatuar bir sitokindir (Yun ve ark., 2011) ve T2DM, koroner arter hastalığı ve dislipidemi gibi çeşitli hastalıklarda önemli bir rol oynar (Elahi ve ark., 2009; Saarela ve ark., 2005). Obez ve İR'li bireylerde yüksek TNF-α seviyeleri bulunmuştur (Seematter ve ark., 2004; Li ve Loos, 2008). TNF-α PKOS'da ise İR'nin altında iyi bilinen bir mekanizma olan insülin reseptörünün serin fosforilasyonunu artırarak İR'ye aracılık eder. Bu nedenle, kronik enflamasyon bağlamında İR'yi başlatmak için potansiyel bir adaydır (Spritzer ve ark., 2015). TNF-α aynı zamanda, adipositlerde önemli bir insülin duyarlılığı aracı olan adiponektinin salgılanmasını azaltır ve hücre çoğalmasını, steroidojenezini uyararak üreme eksenini etkileyebilir (Deligeoroglou ve ark., 2012; Wisse, 2004). TNF-α'nın dolaşımdaki artan FFA'lara neden olabileceği de gösterilmiştir (Wisse, 2004). İlginç bir şekilde, Bhagat ve ark. (2010) ve Deepika ve ark. (2013)'nın yaptıkları çalışmalarda TNFa'daki rs1800629 polimorfizminin PKOS'a genetik yatkınlığa doğrudan katılımının olmadığını; rs1799964

polimorfizminin ise PKOS ve klinik özelliklerinde güçlü bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur.

IL-6, PKOS bağlamında en çok çalışılan interlökindir. IL6, adipoz dokusunda hem adipositler hem de makrofajlar tarafından salgılanan bir sitokindir. IL-6 reseptörleri hipotalamusta bulunur ve hipotetik olarak, obezitede negatif bir denge sağlamaya ve aşırı vücut ağırlığını düzeltmeye çalışan enerji homeostazisinin merkezi olarak düzenlenmesinde leptine benzer bir rol oynar. IL-6, ateroskleroz ve KVH'nin güçlü prediktörleri olan CRP ve fibrinojenin hepatik üretimini düzenler (Wisse, 2004). IL-6'nın PKOS ile ilişkisinde ise kanıtlar yetersizdir. PKOS'da yüksek IL-6 seviyeleri raporlarına rağmen, Escobar-Morrealeve ark. (2011) ile Toulis ve ark. (2011) yapmış oldukları çalışmalarda, PKOS ve IL-6 seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık bildirmemişlerdir.

İnterlökin 18 (IL-18), adipoz doku makrofajları ve adipositler tarafından salgılanan bir interlökin 1 (IL-1) sitokin ailesi üyesidir. IL-18 PKOS'lu kadınlarda inflamasyon ve İR ile ilişkilidir (Escobar-Morreale ve ark., 2004). Kaya ve ark. (2010) çalışmalarında obezite ve PKOS arasında anlamlı bir etkileşime sahip olan yüksek IL-18 düzeylerini bildirmişlerdir. Ojeda ve ark. (2013) yapmış olduğu başka bir çalışma ise IL-18'in ayrıca ateroskleroz belirteçleri ile ilişkisinin bulunduğunu ve PKOS'ta bir kardiyovasküler risk belirteci olduğunu göstermiştir.

Adiponektin, yağ asidi oksidasyonunu teşvik ederek ve vasküler duvar içindeki enflamatuar ve yapışma moleküllerinin sayısını azaltarak bir antiaterojenik mediatör olarak görev yapmaktadır (Spritzer ve ark., 2015; Stefan ve ark., 2003). Obezite ve İR bağlamında inflamatuar durumda azalmış adiponektin bildirilmiştir (Stefan ve ark., 2002). Comim ve ark. (2013) adiponektin reseptörlerini eksprese eden teka hücrelerinin polikistik yumurtalıklarda anlamlı olarak düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca adiponektin ve reseptör sinyalizasyonunun yumurtalıklarda bozulması nedeniyle, adiponektinin PKOS'ta hiperandrojenizmin patogenezinde kilit rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (Comim ve ark., 2013; Reverchon ve ark., 2014; Tao ve ark., 2013).

Leptin, merkezi sinir sisteminin enerji mevcudiyetini gösteren ve adipoz dokuda üretilen bir sinyal faktörüdür. Sempatik sinir sistemi aktivitesinin artmasıyla

hipotalamus, kahverengi yağ dokusu, kaslar ve karaciğerde enerji harcaması ve glikoz metabolizması üzerine etki ederek gıda alımını düzenler (Carmina, 2013). PKOS'da yüksek leptin, merkezi yağlanma ve İR de dahil olmak üzere metabolik bozukluklarla yakından ilişkilidir (Jeon ve ark., 2013).

Omentin mentin viseral yağda adipositler tarafından üretilen bir adipokindir ve endotel hücrelerinin korunmasında önemli bir anti-enflamatuar rolü vardır (Carmina, 2013). Bazı araştırmalar PKOS ve kontrol grubu karşılaştırılmasında omentin için bir farklılık görememiş olsa da (Guzel ve ark., 2014; Akbarzadeh ve ark., 2012), bazı araştırmalar PKOS'ta daha düşük omentin seviyeleri göstermiştir (Choi ve ark., 2011; Orlik ve ark., 2014; Tan ve ark., 2008).

Resistin, viseral obezite ile ilişkili başka bir enflamatuar biyobelirteçtir. İnsan çalışmalarından açıkça görüldüğü gibi, bu adipokin, yağ dokusunda makrofajlar tarafından üretilir ve daha yüksek konsantrasyonlarda aktif B hücrelerinin nükleer faktör kappa-ışık zinciri geliştiricisinin (NFκB) aktivasyonu ile inflamasyonu teşvik eder (Spritzer ve ark., 2015; Carmina, 2013). Resistin, PKOS'lu ve PKOS'lu olmayan kadınlarda benzer dolaşımdaki serum seviyelerine rağmen, PKOS patofizyolojisinde artmış resistin mRNA'sı bildirilmiştir(Spritzer ve ark., 2015; Seow ve ark., 2004).

Kemerin, foliküler gelişimde yeni bir intraovaryan regülatördür ve FSH ile indüklenen foliküler steroidojenezi negatif şekilde düzenler. Yapılan çalışmalarda, DHT ile indüklenmiş PKOS sıçan modelinde kemerin ve reseptörünün ekspresyon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Reverchon ve ark., 2014; Wang ve ark., 2012).

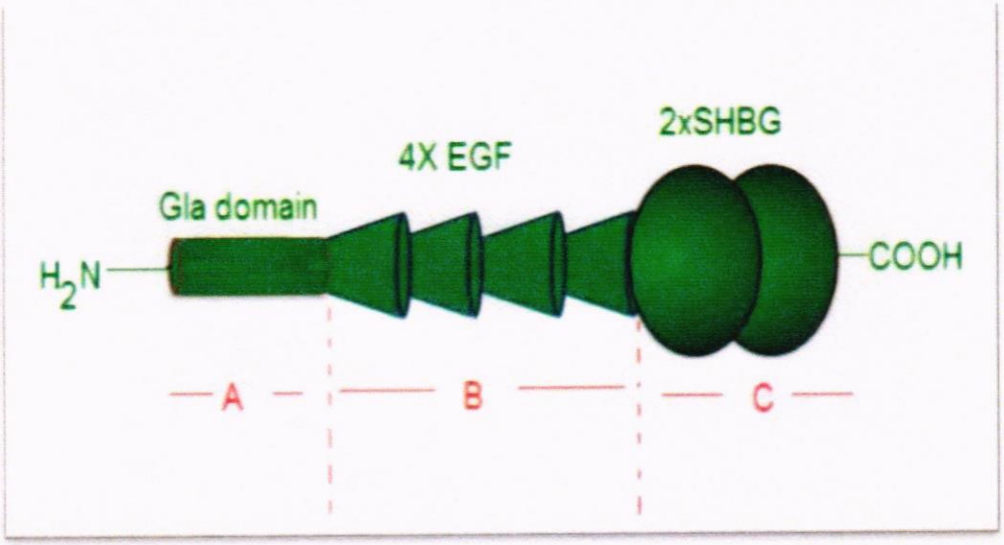
Retinol bağlayıcı protein 4 (RBP4), obezite ve İR gelişiminde rol oynayan yeni bir adipokindir (Barber ve Franks, 2013; Spritzer ve ark., 2015). Olszanecka-Glinianowicz ve ark. (2012) RBP4'ün PKOS'da insülin ve insülin direnci düzeyi (HOMA-IR) ile ters ilişkili olduğunu ve PKOS'lu obez kadınlarda RBP4'ün azaldığını ifade etmişlerdir. Ayrıca yüksek RBP4 konsantrasyonlarının yüksek androjen seviyeleri ve daha yüksek klinik hirsutizm ile ilişkili olduğu da bulunmuştur (Aigner ve ark., 2009).

Bu yapılmış çalışmalara ek olarak, Zafari ve ark. (2017) PKOS'lu kadınların serumunda anlamlı düzeyde IL-1α ve IL-1beta düzeylerinin yükseldiğini; ancak düşük

İnterlökin 17 (IL-17) düzeylerinin şaşırtıcı olduğunu bildirmişlerdir. Karakose ve ark. (2016) aşırı kilolu (BKİ ≥ 25) PKOS hastalarının serumunda bu sitokin düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

4.2. *GAS6* (Growth Arrest Spesific-6)

GAS6 ilk kez 1988 yılında büyümesi engellenmiş fare fibroblastlarında ekspresyonu yaklaşık 30 kat artan bir gen olarak bulunmuş ve 1993'te de bu genin ürününün GAS6 proteini olduğu belirlenmiştir (Schneider ve ark., 1988; Manfioletti ve ark., 1993). *GAS6*'nın kromozomal lokalizasyonu 13q34'dür (Saccone ve ark., 1995). GAS6 K vitaminine bağımlı protein ailesinin bir üyesi olup 678 aminoasit (aa) içerir (113). Ayrıca aktive edilmiş Protein C için enzimatik olmayan bir kofaktör olan Protein S ile yaklaşık %42'lik bir yapısal benzerlik gösterir (Robins ve ark., 2013). *GAS6* bağırsak, kemik iliği, endotel hücreleri ve fibroblastlar gibi farklı dokularda eksprese edilen K vitaminine bağımlı bir proteini kodlar (Manfioletti ve ark., 1993; Avanzi ve ark., 1997; Melaragno ve ark., 1998). GAS6'nın yapısı incelendiğinde 3 farklı bölgeden oluştuğu tespit edilmiştir. Bu bölgeler Şekil 4'de gösterilmiştir.



Şekil 4. GAS6 yapısı (Hafizi ve Dahlback 2006a)

Şekilde de görüldüğü gibi A bölgesi amino terminal uç (-NH2), B bölgesi boyun bölgesi ve C bölgesi de karboksi terminal uç (-COOH) bölgesi şeklinde açıklanabilir.

1- **A bölgesi**: Glutamat aminoasitinin posttransyonel karboksilasyonu sonucu oluşmuş gama-karboksiglutamik asit (Gla) kalıntılarından 11 tanesini içeren bölgedir (Manfioletti ve ark., 1993). Bu bölge oldukça önem taşır. Çünkü serbest Ca^{+2}'yi bağlayarak intramoleküler ve moleküler arası protein-protein ve protein-membran etkileşimlerinde rol oynar (Furie ve Furie, 1988). Gla kalıntıları K vitaminine bağımlı proteinlere özgü bir bölge oluşturmaktadır. Gla bölgesi içeren başka proteinler de bulunmaktadır. Bunlara Protein S, faktör VII, IX ve X gibi birçok prokoagülan protein ve protrombin örnek gösterilebilir (Rothlin ve ark., 2015). Ayrıca bu bölge Gla kalıntılarının dışında da hidrofobik sinyal peptit dizileri içerir (Furie ve Furie, 1988). Glutamat kalıntılarının translasyon sonrası karboksilasyonu, bazı GAS6 fonksiyonları için çok önemli olan negatif yüklü membran fosfolipidleri için yüksek bir afinite sağlayan K vitaminine bağlı bir süreçtir (Manfioletti ve ark., 1993). Aynı zamanda bu kalıntılar fosfatidilserine bağlanarak apoptotik hücrelerin fagositozunu uyarır (Anderson ve ark., 2003).

Boyun bölgesi ile A bölgesi arasında bir çift sistein köprüsü bulunur. Bu ara bölge Protein S'de de vardır. Fakat Protein S'de bulunan bu ara bölge trombine duyarlı kesme bölgeleri içerirken, GAS6 kesme bölgelerini içermez. Bu da Protein S'e antikoagülan bir özellik verirken Gas'nın antikoagülan etkiye sahip olmamasına neden olur (Uehara ve Shacter, 2008).

2- **B bölgesi**: Bu bölge 4 adet epidermal büyüme faktörü (EGF) içerir. Ayrı ayrı 4 bölge de hidroksillenmiş asparajin (Asn) ve aspartat (Asp) aminoasitlerinin kalıntılarını içerir. Bu aa kalıntıları da Ca^{+2}'ye GAS6'nın yüksek afinite ile bağlanmasında ve protein-protein etkileşimlerinde rol oynar. Ayrıca EGF bölgelerinin GAS6'nın aktif bileşimini stabilize etmede veya aktivitesini modüle etmede rol oynayabileceğini göstermiştir (Rees ve ark., 1988).
3- **C bölgesi**: Bu bölge Laminin G'nin halkasal modüllerine benzer yapılı 2 alt alan içeren SHBG bulundurur (Furie ve Furie, 1988). Bu küresel yapı genellikle heparin, sülfat, integrin veya steroidler gibi etkileşimli proteinlerde bulunur. Laminin G, hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girebilen ve hücre yayılmasına neden olabilen bir matriks proteinidir (Joseph, 1997). SHBG bölgesi GAS6'nın reseptörlerine bağlanmasına aracılık etmektedir (Mark ve

ark., 1996). Tanabe ve ark. (1997) ayrıca, SHBG bölgesinin hem reseptör bağlama hem de biyolojik aktivitelerini koruduğunu keşfetmişlerdir. Ayrıca yine Mark ve ark. (1996) tarafından SHBG'nin östrojen ve androjenlere de yüksek afinite ile bağlandığı gösterilmiştir.

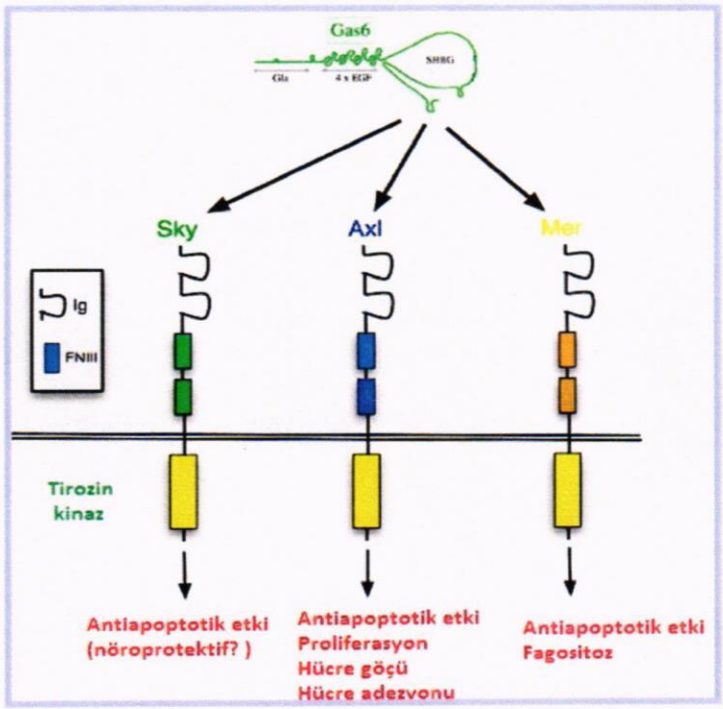
Bölgelerin özellikleri açıklandıktan sonra bu bağlamda gamma-karboksilasyon ve Gla bölgesi içeren proteinlerin fonksiyonunun, diyet ve diğer K vitamini kaynakları ile etkilenebileceği gösterilmiştir (Rost ve ark., 2004).

Plazmadaki Protein S'nin çoğunlukla hepatositler tarafından üretildiği düşünülse de, Burstyn-Cohen ve ark. (1993) dolaşımdaki Protein S'in yaklaşık % 50'sinin endotelyal/hematopoetik hücrelerden orijinlendiğini ve üretim yerleri olarak hepatositleri, endotel hücreleri, megakaryositleri ve osteoblastları göstermişlerdir. Protein S'nin aksine GAS6; endotel hücreler (Manfioletti ve ark., 1993), vasküler düz kas hüceleri (Manfioletti ve ark., 1993; Avanzi ve ark., 1997; Melaragno ve ark., 1998), kemik iliği (Ishimoto ve Nakano, 2000), insan (Özlem, 2010) ve fare trombositleri, (Uras ve ark., 2015) akciğer, kalp, over, uterus ve böbrek gibi dokularda yaygın olarak sentezlenmektedir (Manfioletti ve ark., 1993; L.Bellido-Martin ve P.G. De Frutos, 2008; Balogh ve ark., 2005; Angelillo-Scherrer ve ark., 2001; Borgel ve ark., 2006).

GAS6 ve Protein S TYRO3, AXL ve MERTK'nın kısaltılması olan TAM olarak adlandırılan 3 farklı tirozin kinaz reseptörünün ligandıdır (Stitt ve ark., 1995; Stitt ve ark., 1995). TAM reseptörleri ağırlıklı olarak makrofajlar (Shao ve ark., 2009; Gautier ve ark., 2012), dendritik hücreler (Rothlin ve ark., 2007; Wallet ve ark., 2008), monositler (Hilliard ve ark., 2014), trombositler (Gould ve ark., 2005) ve ayrıca doğal öldürücü (NK) (Paolino ve ark., 2014) ve doğal öldürücü yardımcı hücreleri (NKT) (Behrens ve ark., 2003) dahil olmak üzere miyeloid hücrelerde eksprese edilir. TAM bileşenleri ayrıca nöron (Ji ve ark., 2014), osteoklast (Nakamura ve ark., 1998), epitel (Feng ve ark., 2002; Sandahl ve ark., 2010) ve endotel hücreleri (Healy ve ark., 2001; O'Donnell ve ark., 1999) gibi hematopoetik olmayan hücrelerde de ifade edilmektedir.

4.2.1. GAS6 Reseptörleri

Yukarıda da belirtildiği gibi GAS6 biyolojik fonksiyonlarını yerine getirebilmek için reseptörlere ihtiyaç duymaktadır. Bu reseptörler, insanda yaklaşık 50'den fazla olan RTK'nın alt familyasının üyelerinden biridir. İlk olarak 1991'de klonlanmış olmalarına rağmen 1995'e kadar ligandları belirlenememiştir (Robinson ve ark., 2000; Lai ve Lemke, 1991). TAM reseptör ailesinin üyeleri **TYRO3** (Brt, Dtk, Etk-2, Rek, Rse, Sky ve Tif), **AXL** (Ark, Tyro7 ve Ufo olarak da bilinir) ve **MERTK**'dir (c-Eyk, MER, Nyk ve Tyro12 olarak da bilinir) (Sasaki ve ark., 2006). TAM reseptörlari, hücre dışındaki kısımlarında yer alan N-terminal uçlarında 2 adet immunglobulin (Ig) benzeri bölgeye ve 2 tane fibronektin III benzeri bölgeye sahiptirler (Şekil 5). Birçok hücrede yaygın olarak bulunan TAM reseptörlerin diğer RTK grubu üyesi reseptörlere nazaran ergin dönemde daha fazla sentezlendiği ortaya konmuştur (Lemke ve Rothlin, 2008).



Şekil 5. TAM reseptör yapısı ve fonksiyonları (Hafizi ve Dahlback 2006b)

Yapılan çalışmalarda GAS6'nın reseptörlerine bağlanma afinitesinin de farklı olduğu gösterilmiştir. GAS6 afinitesi AXL>TYRO3>MERTK olarak sıralanmaktadır (Nagata ve ark., 1996).

4.2.1.1. TYRO3 RTK

Ohashi ve ark. (1995) tarafından keşfedilen ve 890 aa'dan oluşan bir tirozin kinaz reseptör proteinidir. TYRO3 çoğunlukla merkezi sinir sisteminde, böbrek, over ve testislerde sentezlenmektedir (Mark ve ark., 1994). Ayrıca yetişkin farelerde TYRO3'ün, serebral korteks ve hipokampal nöronlar tarafından güçlü bir şekilde eksprese edildiği gösterilmiştir ve bu nedenle de embriyogenez sırasında beyin gelişimiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Prieto ve ark., 2007). TYRO3'ün, birkaç insan lösemi hücre serisinde eksprese edildiği ve ayrıca miyelom hücrelerinde de aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir (Lai ve Lemke, 1991).

4.2.1.2. AXL RTK

1991 yılında kronik miyeloid lösemi hastalarının lökositlerinden izole edilerek klonlandı ve kontrol edilemeyen anlamına gelen Latince "anexelecto" sözcüğünden köken alan AXL terimiyle adlandırıldı (Liu ve ark., 1988). AXL, hematopoetik, epitelyal ve mezenkimal kaynaklardan köken alan birçok hücrede eksprese edilen ve yaklaşık 894 aa'den oluşmuş 140 kDa'lık proteindir (O'Bryan ve ark., 1991). GAS6, biyolojik fonksiyonların birçoğunu AXL reseptörüne bağlanarak gerçekleştirmektedir (Risch, 1998). GAS6'nın AXL'e bağlandıktan sonra bir dizi farklı sinyal yolunu aktive ederek çeşitli hücresel fonksiyonları, özellikle hücre sağkalımını, çoğalmasını ve göçünü düzenleydiği gösterilmiştir (Dormady ve ark., 2000; Gjerdrum ve ark., 2010; Holland ve ark., 2005; Taichman ve ark., 2013). GAS6 ve AXL etkileşimleri, PI3K-Akt yolunu aktive ederek hücrelerin hayatta kalmasını destekler (Braunger ve ark., 1997; Shieh ve ark., 2005). Membran bağlı AXL, matriks metaloproteinler tarafından proteoliz ile hücre zarından dökülebilir ve bu nedenle AXL, dolaşımda proteinin hücre dışı bölgesinden oluşan çözünür bir formda (sAXL) bulunur (O'Bryan ve ark., 1995; Costa ve ark., 1996).

4.2.1.3. MER RTK

1994 yılında, kuş retrovirüs ribozomal proteini L30'dan (RPL30) elde edilen tavuk proto-onkojen c-eyk olarak tanımlanmış bir GAS6 reseptörüdür (Jia ve Hanafusa, 1994). MERTK esas olarak monositlerde, epitel dokusunda ve üreme dokusunda tanımlanmış 18-20 kDa'luk bir proteindir. Buna ek olarak MERTK, prostat, akciğerler, böbrekler ve daha az miktarda timus, dalak, karaciğer, ince bağırsak, kolon

ve plasentada da bulunur. MERTK, apoptotik hücrelerin fagositozu ve sitokinlerin üretilmesi de dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonda rol oynar (Todt ve ark., 2004). Ayrıca apoptotik hücrelerin fagositozunda sadece MERTK değil, AXL ve TYRO3'ün de işlev gördüğü gösterilmiştir. AXL -/-, TYRO3 - / - ve AXL - / - MERTK - / - makrofajlarda apoptotik timositlere karşı fagositoz kabiliyetlerinde ~% 40-50 azalma olmuştur (Seitz ve ark., 2007). GAS6'ya ek olarak Protein S'in de TYRO3 ve MERTK'yı aktive edebildiği fakat AXL'e karşı afinitesinin olmadığı gösterilmiştir (Stitt ve ark., 1995; Bhattacharyya ve ark., 2013).

4.2.2. GAS6/TAM Sisteminin Fonksiyonları

Yapılan çok sayıda araştırma sonucunda GAS6'nın birçok işlevi olduğu ve bu işlevlerini GAS6/TAM sistemi aracılığıyla gerçekleştirdiği ortaya çıkarılmıştır. Bu fonksiyonlarından bazıları şöyle sıralanabilir; hücre proliferasyonu, farklılaşması, göçü ve adezyonu (Gibot ve ark., 2007), trombosit agregasyonu (Angelillo-Scherrer ve ark., 2005), NK farklılaşması (Wu ve ark., 2015). Mitojenik ve anti-apoptotik etkileri; NIH 3T3L1 fibroblast, kardiyak fibroblast ve hepatik hücreler gibi çeşitli hücre tiplerinde bildirilmiştir (Goruppi ve ark., 1996; Lafdil ve ark., 2006). Homeostazinin düzenlenmesinde ve enflamatuar sitokin salınımının uyarılmasında da rolü olduğu bildirilmiştir (Manfioletti ve ark., 1993; Godowski ve ark., 1995). Son zamanlarda adiposit sağkalımı ve çoğalmasına aracılık etmede rol oynadığı bulunmuştur (Goruppi ve ark., 1996; Lafdil ve ark., 2006; Shugart ve ark., 1995). Doğuştan gelen bağışıklığın düzenlenmesi en iyi tanımlanmış faaliyetlerinden biridir (Neubauer ve ark., 1994).

GAS6'nın farklı nöronal hücre tiplerinin hayatta kalmasını desteklemedeki rolü de açıklanmıştır (Funakoshi ve ark., 2002). Yagami ve ark. tarafından yapılan çalışmalar bu görüşü destekler niteliktedir. Bu çalışmalar sonucu, GAS6'nın farelerin kortikal nöronlarını, β amiloid proteini ve fosfolipaz A2 (PLA2) tarafından indüklenen apoptozdan koruyarak kromatin yoğunlaşmasını ve DNA parçalanmasını önlediği gösterilmiştir. Bu çalışmalarda hücre kültüründe az sayıda nöronal olmayan hücre bulunması, GAS6'nın dolaylı olarak değil doğrudan bir nöroprotektif etkiye sahip olduğunu göstermektedir (Yagami ve ark., 2003; Yagami ve ark., 2002). *GAS6*'nın genetik olarak kesip çıkarılmasının (ablasyon), demiyelinizasyonda önemli bir artışa

yol açmış olması da bu konuyu destekler niteliktedir (Hoehn ve ark., 2008; Binder ve ark., 2008). Yine bu sonuçlara ek olarak, glial hücrelerin enflamatuar aktivitelerini düzenleyebildiği de görülmüştür (Alciato ve ark., 2010). Fakat GAS6/TAM sisteminin bazı fonksiyonlarında olumlu bazılarında ise olumsuz sonuçlara yol açtığı görülmüştür (Lemke ve Rothlin, 2008).

4.2.2.1.GAS6/TAM Sistemi ve T2DM İlişkisi

Yapılan çalışmalarda GAS6/TAM sisteminin İR ve T2DM ile yakın ilişkili olduğunu ortaya konulmuştur (Hung ve ark., 2010; Kuo ve ark., 2014). Hung ve ark. (2010)nın T2DM'li hasta popülasyonunda plazma GAS6 konsantrasyonunun BGT ve insülin duyarlılığı ile ilişkisini inceledikleri çalışmada T2DM hastalarının plazma GAS6 düzeylerinin normal glukoz toleranslı (NGT) bireylere kıyasla anlamlı düşük olduğunu belirlemişlerdir. Yine bu çalışmada araştırıcılar plazma GAS6 seviyeleriyle TNF-α, IL-6 ve VCAM-1 seviyeleri arasında ters bir korelasyon olduğu; yüksek GAS6 seviyelerinin T2DM için açısından koruyucu bir faktör olduğu rapor edilmiştir. Başka bir çalışmada Lee ve ark. (2011) yukarıda belirtilen aynı Tayvanlı popülasyonu kullanarak *GAS6* gen polimorfizmi (c.834 + 7G> A) ile T2DM patogenezi arasındaki ilişkiyi de araştırmışlar ve T2DM hasta popülasyonunda AA genotipi ve A allel frekansının azaldığını belirlemişlerdir. Benzer şekilde Fouad ve ark. (2015) Mısır'lı T2DM hastalarında GG genotipinin baskın olduğunu; AA genotipinin ve plazma GAS6 protein seviyelerinin hasta popülasyonunda kontrole kıyasla düşük olduğunu göstermişlerdir.

Başka bir çalışmada ise Lee ve ark. (2014) insan mikro vasküler endotel hücrelerinde (HMEC-1), değişen glikoz konsantrasyonlarının GAS6/AXL sinyalleri üzerindeki etkilerini incelemiştir. Yüksek glukoz (HG) maruziyetinin, GAS6/AXL sinyalindeki azalma ve ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonundaki artış nedeniyle hücre canlılığını önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (Dihingia ve ark., 2017; Cavet ve ark., 2008). Ek olarak T2DM'lilerde NGT'ye oranla daha düşük GAS6 konsantrasyonu bulurken düşük açlık glukozu ile yüksek GAS6 seviyesi ilişkili bulunmuştur (Stitt ve ark., 1995). Hsiao ve ark. (2013)'nın yaptığı *in vitro* bir çalışmada İR bozulduktan sonra ve prediyabet veya diyabet geliştiğinde, GAS6/TAM sinyalizasyonunun hiperglisemi tarafından baskılandığı bulunmuştur.

Diyabetik nefropati, kronik böbrek hastalığının en sık nedenidir ve son dönem böbrek hastalığı vakalarının % 45'ini oluşturur (Erek-Toprak ve ark., 2014). Diyabetik nefropati, T2DM hastalarının yaklaşık % 20 ila 40'ında gelişir ve T2DM hastalarının hepsinde neden görülmediği bilinmemektedir (Dronavalli ve ark., 2008). Esas olarak, hiperglisemi ve genetik yatkınlığın neden olduğu metabolik ve hemodinamik değişiklikler arasındaki etkileşimi içerir. Diabetik nefropatinin ortaya çıkması için genetik yatkınlığın bulunması gerektiği açıktır. Pima Kızılderilileri üzerinde Dronavalli ve ark. (2008) tarafından yapılan bir çalışmada, diabetli ailelerde her 2 ebeveynde de proteinüri yoksa çocuklarda proteinüri gelişme olasılığı % 14 olarak bulunmuştur. Ancak, proteinüri ebeveynlerin birinde veya her ikisinde mevcutsa, olasılık sırasıyla %23 ve % 46'dır.

Hayvan çalışmaları, GAS6'nın, diyabetik nefropatinin erken safhasında mesangial hücre ve glomerüler hipertrofisinin gelişiminde kilit bir rol oynadığını göstermiştir. Streptozotosin (STZ) ile indüklenen glomerüler hipertrofisinde, STZ enjeksiyonundan 12 hafta sonra artmış glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüri gözlenmiştir. GAS6 ve AXL reseptörlerinin ekspresyonunun, bu sıçanların glomerüllerinde yüksek olduğu bulunmuştur. GAS6, warfarin tarafından inhibe edildiğinde, mesanjiyal ve glomerüler hipertrofinin önlendiği, hiperfiltrasyon ve albüminürinin azaldığı kanıtlanmıştır (Arai ve ark., 2008; Yanagita, 2004). Diğer taraftan yapılan bir çalışmada, T2DM'li bireylerde *GAS6* intron 8 c.834 + 7G> A gen polimorfizmi ile diyabetik nefropati arasında korelasyon olmadığı; diyabetik nefropati hastaları arasında *GAS6* intron 8 c.834 + 7G'daki polimorfizm ile diyabetik retinopati arasında ilişki olduğu ortaya konulmuştur. Yapılan alt grup analizi *GAS6* intron 8 c.834 + 7G> A polimorfizmindeki GA genotipinin, diyabetik retinopatili hastalarda, retinopatisi olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede daha sık olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak, GA genotipi, diyabetik nefropatili hastalarda retinopati için bir risk faktörü olarak görünmektedir. AA genotipi ise diyabetik nefropati ve retinopati hastalarında daha az görülme eğilimindedir (Erkoc ve ark., 2015).

4.2.2.2. GAS6/TAM Sistemi ve Obezite ile İlişkisi

Yüksek yağlı diyet uygulanmış fareler ile yapılan deneyler, GAS6/TAM sinyalizasyonunun aşırı ekspresyonunun, vücuttaki yağ birikimini artırabileceğini

ancak sistemin bloke edilmesinin vücut yağ kütlesini ve vücut ağırlığını azaltabileceğini göstermiştir (Maquoi ve ark., 2005; Lijnen ve ark., 2011). Bu deneyleri destekler nitelikte 1995 yılında, Shugart ve ark. GAS6'nın 3T3-L1 adiposit proliferasyonunun arttırılmasında önemli bir rol oynadığını bulmuştur (Shugart ve ark., 1995). Benzer şekilde Augustine ve ark. (1999) GAS6/TAM sinyalini aşırı eksprese eden transgenik farelerin progresif obezite sergilediğini bulmuşlardır. Yine başka bir çalışmada, subkutan yağ dokusunda GAS6 ekspresyonu, standart diyetle beslenenlere kıyasla yüksek yağlı diyetle beslenen farelerde artmıştır (Scroyen ve ark., 2012). Bunu destekler nitelikte yine Maquoi ve ark. (2005) GAS6 eksikliği olan farelerin, yüksek yağlı bir diyete maruz kaldıklarında önemli ölçüde daha az yağ kütlesine sahip olduğunu rapor etmişlerdir.

Bunlara ek olarak, çalışmalar GAS6 reseptörü AXL'in obezite gelişiminde bir rolü olabileceğini de göstermiştir. AXL'i aşırı eksprese eden farelerin vücut ağırlığında bir artış gösterdiği ve bu artışın sonra obezitenin gelişmesine neden olabileceğini göstermiştir (Augustine ve ark., 1999). Bununla birlikte, standart yağ diyetine kıyasla, yüksek yağ diyetine sahip AXL eksikliği bulunan fareler, deri altı adipoz dokularda MERTK (74'e karşı 147 kopya sayısı) ve TYRO3'te (5.1'e karşı 13 kopya sayısı) mRNA ekspresyon seviyelerinde çarpıcı bir artış göstermiştir. Bu bulguya dayanarak, araştırmacılar diğer iki TAM reseptörünün (MERTK ve TYRO3) GAS6 sinyalleşmesinde AXL eksikliğinin etkisini telafi ettiğini iddia etmişlerdir (Scroyen ve ark., 2012). Bir başka çalışmaya göre ise GAS6, TAM reseptörleri arasında AXL sinyalizasyonunu indüklediği bilinen tek liganddır. Obezite ve buna bağlı komplikasyonlarda terapötik stratejilerin geliştirilmesinde AXL'in öncelikli olabileceği belirtilmektedir (Hsiao ve ark., 2013). Yine bu klinik çalışmaya göre dolaşımdaki GAS6 ve çözünür AXL seviyelerinin, fazla kilolu ve obez ergenlerde plazma TNF-α, IL-6 ve CRP seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (Hsiao ve ark., 2013). Yine AXL-GAS6 arası ilişkiyi obez ve aşırı kilolu ergenlerde gösteren bir çalışmaya göre, plazma GAS6 seviyeleri, aşırı kilolu ergenlere göre anlamlı derecede yüksek çıkmıştır. Bununla birlikte, obez ve fazla kilolu ergenler arasında plazma sAXL düzeyleri arasında fark bulunmamıştır. Aşırı kilolu ve obez ergenler arasında plazma GAS6 düzeyleri ile serum CRP ve TNF-α düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon gözlenmiştir (Hsiao ve ark., 2013).

Bütün bunlarla birlikte başka yapılan bir çalışmada, premenopozal fazla kilolu kadınlarda plazma GAS6 seviyeleri anlamlı derecede düşük olduğu ve östrojenin GAS6 ekspresyonu üzerindeki potansiyel bir etkisi olduğu görülmüştür (Hung ve ark., 2014).

4.2.2.3. GAS6/ TAM Sistemi ve MetS ile İlişkisi

Literatüre bakıldığında, MetS ve GAS6/TAM sistemi ile ilgili sadece tek bir çalışma bulunmaktadır (Li ve ark., 2019). Çalışmada Tayvan'lı iki yüz beş yetişkin (88 erkek ve 117 kadın) alınarak, 20 ila 75 yaş arası bir yaş, vücut kitle indeksi <35 kg / m2 ve önceki 3 hafta içinde enfeksiyon yokluğu olacak şekilde ayarlanarak yapılmıştır. Çalışma sonucunda mevcut MetS bileşenlerinin sayısına paralel olarak plazma GAS6 seviyelerinde kademeli bir azalma olmuş yani dört veya beş bileşeni barındıran bireyler en düşük GAS6 konsantrasyonuna sahip çıkmıştır. Ayrıca c.834 + 7G> A genotipinin frekanslarının MetS bulunan ve bulunmayan gruplardaki karşılaştırılmasında ise; MetS grubunda AA genotipinin MetS olmayan gruptan daha az sıklıkta olduğunu göstermiştir. AA genotipinin MetS için koruyucu bir faktör olduğu ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, GAS6/TAM sisteminin MetS ile bir ilişkisinin olduğunu göstermiştir. Ek olarak kadınlarda GAS6 seviyesinin HDL-c seviyesi ile pozitif korele olduğu gösterilmiştir. Bunun erkeklerde gözlenmemesinin olası açıklaması ise cinsiyet, östrojen, İR ve KVH olarak yorumlanmıştır (Kim ve ark., 2011). Yalnız çalışmada dikkat çeken ilginç bir durum vardır. Yukarıda da belirttiğimiz gibi GAS6'nın İR, T2DM ve obezite gibi birçok hastalıkla ilişkisinin bulunduğuçok sayıda çalışmada gösterilmesine rağmen, bu çalışmada GAS6'nın sadece MetS'in 5 bileşeni arasından sadece HDL ve açlık glikoz düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu göstermesi yine çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (Jiang ve ark., 2009).

4.2.2.4. GAS6/ TAM Sistemi ve İmmün Sistem ile İlişkisi

TAM reseptörleri, bağışıklık sisteminin temel negatif düzenleyicileridir ve doğal ve adaptif bağışıklığın oluşumunda ve düzenlenmesinde işlev görürler. (Carrera Silva ve ark., 2013). Farelerin dalak, lenf düğümleri ve timüs üzerinde yapılan çalışmalarda TAM reseptör mRNA'ların makrofajların baskın olduğu bölgelerde bol olduğu gösterilmiştir (Lu ve Lemke, 2001). Bu çalışmalardan anlaşıldığı üzere immün

sistemle çok sıkı bağlar bulunmaktadır. Negatif düzenleyici olarak temel rolünün, virüslerin konakçı savunmasının etkisini azaltmak olduğu ileri sürülmüştür (Rothlin ve ark., 2015). Ayrıca TAM sistemi tip 2 bağışıklığın düzenlenmesinde rol oynar. GAS6/TAM sisteminin ikinci önemli özelliği, fagositoz/efferositozda doğrudan katılım yoluyla doğal immünitenin düzenlenmesidir (Bellan ve ark.,2016). TAM reseptörlerinden MERTK doğal öldürücü T hücrelerinin, interlökin 4 (IL-4) ve interferon-γ (IFN-γ) transkripsiyonunu indüklemesi için gereklidir (Caraux ve ark., 2006). Buna ek olarak farelerde *MERTK*'nin genetik ablasyonu, lenf düğümlerinin germinal merkezinde (GC) apoptotik hücrelerin birikmesine ve sistemik lupus eritematozus (SLE) benzeri otoimmün hastalığa yol açmıştır (Cohen ve ark., 2002; Rahman ve ark., 2010; Khan ve ark., 2013). Buna benzer olarak yüksek GAS6 seviyeleri de SLE'deki hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (Kim ve ark., 2013). Ayrıca, GAS6/TAM sistemi otoimmünitenin gelişmesi ile bağlantılı bulunmuştur (Lemke ve Lu, 2003). Dolaşımdaki immün sistem hücrelerinde TAM reseptörlerinin azalmış ekspresyonunun; SLE, behçet hastalığı, romatoid artrit, enflamatuar barsak hastalığı ve sedef hastalığı gibi otoimmün hastalıklarda belirgin olduğu saptanmıştır (O'Donnell ve ark., 1999; Zhu ve ark., 2014; Guermazi ve ark., 1997; Szász ve ark., 2013; Cakal ve ark., 2010; Aadland ve ark., 1992). Bu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan glukokortikoidlerin de TAM bileşenlerini indüklediği bildirilmiştir (A-Gonzalez ve ark., 2009; McColl ve ark., 2009).

4.2.3.*GAS6*/TAM Polimorfizm

Organizmalarda genetik bilgiyi içeren kısım DNA'dır. Toplam genetik bilgi içeriğine ise genom adı verilir. Genetik bilgi ise DNA'nın ikili heliksinde kodlanmaktadır. Bir polipeptid zinciri sentezinden sorumlu DNA parçası ise gen olarak adlandırılmaktadır. Kişiye özgü olan genomların ise %99,9'unun bireylerde özdeş olduğu saptanmıştır. Farklılıkları yaratan şey ise geriye kalan çok küçük yüzdelik kısımda olan değişimlerdir. Bu değişimleri genetik kod farklılıkları yaratır ve artık bunun adı mutasyon olmuştur. Mutasyonlar kalıcı veya kalıcı olabilecek nükleotid değişikliklerinden kaynaklanır. Polimorfizm ise genomda meydana gelen bir değişikliğin popülasyonda genel bir farklılığa sebep olması olarak söylenebilir. 2 veya daha fazla sayıda birbirinden ayrılmış ya da farklı fenotiplerin popülasyondaki varlığı olarak da açıklanabilir. DNA dizilimindeki bu fenotip ayrımını sağlayan farklılık

%1'den fazla ise bu polimorfizmdir. Çünkü mutasyonlar çok nadir görülür (Özden ve Emir, 2006). Ayrıca mutasyonlar için bir hastalık sebebi denebilirken polimorfizm için hastalığa yatkınlık sebebi denebilir. Bizim yapmaya çalıştığımız araştırma da bu şekilde açıklanabilir.

PKOS'lu kadınlarda bu konuyla alakalı yapılan araştırmalarda daha çok rastlanmış tek nükleotid polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphism, SNP) hastalık yatkınlığına sebep olup olmadığını görebilmeyi sağlayacaktır. Polimorfizmler doğum öncesi (prenatal) tanıda, genetik haritalamada (Linkage Analysis), farmakogenetikte (kişiye özgü tedavi), İmmunogenetikte, adli tıpta, babalık tayininde ve bazı genetik hastalıkların (hemofili, Hungtington's hastalığı gibi) tanısında kullanılabilirler (Bozkaya, 2009).

GAS6 ve TAM reseptörleriyle ilgili şua an kadar yapılmış çalışmalar Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4, ve Tablo 5'de özetlenmiştir. Bu çalışmalar incelendiğinde *GAS6*/TAM reseptör polimorfizlerinin PKOS ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. *GAS6*/TAM reseptör polimorfizmlerinin en çok diyabet, obezite, MetS, otoimmünite gibi hastalıklarla ilişkisi gösterildiğinden; patofizyolojisinde İR, obezite, inflamasyon ve diğer matabolik bileşenlerin yer aldığı PKOS hastalığı için aday polimorfizm(ler) olabileceğini düşünüyoruz.

Tablo 2. *GAS6* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları

		MAKALE ADI	SNP	HASTALIK	İLİŞKİSİ
GAS6	Li ve ark., 2019	Plasma Growth Arrest-Specific 6 Protein and Genetic Variations in the *GAS6* Gene in Patients with Metabolic Syndrome	rs8191974	MetS	Var
	Kazakova ve ark., 2017	The *GAS6* gene rs8191974 and Ap3s2 gene rs 2028299 are associated with type 2 diabetes in the northern Chinise Han population	rs8191974	T2DM	Var
	Ye ve ark., 2017	Association study between *GAS6* gene polymorphism and risk of preeclampsia in Chinise population	rs8191974, **rs1803628**	Preeklampsi	Var
	Qin ve ark.,2016	Analysis of receptor tyrosine kinase genetics identifies two novel risk loci in GAS6 and PROS1 in Behçet's disease	**rs9577873**, rs9604488, rs7994900, rs7492052, rs6602910, rs12868833, rs7319547, rs7399860, rs9577924, rs7323932, rs9604466, rs7399637	Behçet hastalığı	Var
	Ozakpinar ve ark., 2016	Association between the growth arrest-specific 6 (*GAS6*) gene polymorphism c.834 + 7G>A and preeclampsia.	rs8191974	Preeklampsi	Var
	Fouad ve ark., 2015	Serum Level of Growth Arrest-Specific 6 (GAS6) Protein and Genetic Variations in the *GAS6* Gene in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus.	rs8191974	T2DM	Var
	Sokol ve ark., 2015	Different models of inheritance in selected genes in patient with sticky platelet syndrome and fetal loss	rs7400002, rs1803628, rs8191974, **rs9550270**	Yapışkan trombosit sendromu, fetal düşük	Var
	Hsieh ve ark., 2015	Effect of common genetic variants of *GAS6* gene on insulin resistence,obesity and type 2 diabetes in an Asian population	rs8191973, rs8191974, rs7323932, rs7331124	İR, obezite, T2DM	Yok

	Erkoc ve ark., 2015	*GAS6* intron 8 c.834 gene polymorphism in diabetic nephropathy	rs8191974	diabetik nöropati	Var
	Recarte- Pelz ve ark.,2013	Vitamin K dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus:correlation with common genetic variants and disease activity	rs8191973, rs7331124, **rs8191974**, rs7323932	SLE	Var
	Jambou ve ark., 2013	AA genotype of single-nucleotide polymorphism c.834+7G>A in *GAS6* gene (rs8191974) is not protective for acute myocardial infarction.	rs8191974	Miyokard Enfarktüsü	Yok
	Losonczy ve ark., 2012	Effect of the *GAS6* c.834 polymorphism and the interaction of known risk factors on AMD pathogenesis in hungarian patients	rs8191974	Yaş bağımlı maküler dejenerasyon	Var
	Wu ve ark., 2012	Genetic polymorphism of the *GAS6* gene is associated with cutaneous vasculitis in Taiwanese patient with systemic lupus erythematosus	rs8191974, rs1803628	kutanöz vaskülit, SLE	Var
	Lee ve ark., 2012	The growth arrest-specific 6 (*GAS6*) gene polymorphism c.834+7G>A is associated with type 2 diabetes.	rs8191974	T2DM	Var
	Hurtado ve ark., 2010	Association study between polymorphism in *GAS6*/TAM genes and carotid atherosclerosis	rs8191973, rs8191974, rs7323932, rs7331124	Karotid ateroskleroz	Yok
	Jiang ve ark., 2009	Plasma level of GAS6 protein and genetic variations in the *GAS6* gene in patient with acute coronary syndrome	rs8191974	akut koroner sendromu	Var
	Munoz ve ark., 2007	Association of specific haplotypes of *GAS6* gene with stroke.	rs8191974	İnme	Var

Tablo 3. *TYRO3* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları

		MAKALE ADI	SNP	HASTALIK	İLİŞKİSİ
TYRO-3	Kanazawa ve ark., 2019	Association analyses of eQTLs of the *TYRO3* gene and allergic diseases in Japanese populations.	rs2297377	Alerji	Var
	Qin ve ark.,2016	Analysis of receptor tyrosine kinase genetics identifies two novel risk loci in GAS6 and PROS1 in Behçet's disease	rs2277537	Behçet hastalığı	Var
	Recarte- Pelz ve ark.,2013	Vitamin K dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus: correlation with common genetic variants and disease activity	rs2277537, rs16971872, rs2289743, rs12259	SLE	Var
	Hurtado ve ark., 2010	Association study between polymorphism in *GAS6*/TAM genes and carotid atherosclerosis	**rs2289743,** rs16971872, rs2277537, rs12148316, rs12259	Karotid ateroskleroz	Var

Tablo 4. *AXL* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları

		MAKALE ADI	SNP	HASTALIK	İLİŞKİSİ
AXL	Oin ve ark.,2016	Analysis of receptor tyrosine kinase genetics identifies two novel risk loci in GAS6 and PROS1 in Behçet's disease	rs1051008, rs11882467	Behçet hastalığı	Var
	Recarte- Pelz ve ark.,2013	Vitamin K dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus:correlation with common genetic variants and disease activity	rs4802113, rs2304234, **rs2304232**	SLE	Var
	Hurtado ve ark., 2010	Association study between polymorphism in *GAS6*/TAM genes and carotid atherosclerosis	rs4802113, rs2304234, rs2304232	Karotid ateroskleroz	Yok

Tablo5. *MERTK* geni ile ilgili yapılmış polimorfizm çalışmaları

		MAKALE ADI	SNP	HASTALIK	İLİŞKİSİ
MERTK	Kim ve ark., 2018	Association between Genetic Variations of *MERTK* and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Koreans.	rs6738898, rs3761702, rs7604639, rs79943145, rs2230515, rs1131244	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Yok
	Kupcinskas ve ark., 2017	PNPLA3 and RNF7 gene variants are associated with the risk of developing liver fibrosis and cirrhosis in an Eastern European population	rs4374383	Karaciğer fibrozu, siroz	Yok
	Cavalli ve ark., 2017	Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of *MERTK*	rs4374383, rs6726639, rs6772639	Karaciğer fibrozu	Var
	Musso ve ark., 2017	*MERTK* rs 4374383 variant predicts incident nonalcholic fatty liver disease and diabetes;role of mononuclear cell activation and adipokine response to dietary fat	rs4374383, rs6726639	Diabet ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı	Var
	Oin ve ark.,2016	Analysis of receptor tyrosine kinase genetics identifies two novel risk loci in GAS6 and PROS1 in Behçet's disease	rs10199083, rs11674891, rs11884641, rs11887259, rs12477716, rs4848958, rs6738237	Behçet hastalığı	Var
	Petta ve ark., 2016	*MERTK* rs 4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcholic fatty liver disease	rs4374383	Fibrozis	Var
	Binder ve ark., 2016	Common and Low frequency variants in *MERTK* are independently associated with multiple sclerosis susceptibility with discordant associated dependent upon HLA-DRB1*15:01 status	rs17174870, rs13414207, rs6710189, rs1516639, rs884448, rs1400321, rs1400322, rs3761700, rs1400323, rs4848901, rs56361454, rs13419523, rs7422195, rs6755828, rs72825667, rs10198880, rs10864895	Multiple Skleroz	Var
	Rüeger ve ark., 2015	Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C	rs4374383, rs910049	Kronik hepatit C	Var

	Recarte- Pelz ve ark.,2013	Vitamin K dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus:correlation with common genetic variants and disease activity	rs869016, rs10496440, rs75773344, rs1783565	SLE	Var
	Losonczy ve ark., 2012	Effect of the *GAS6* c.834 polymorphism and the interaction of known risk factors on AMD pathogenesis in hungarian patients	rs86016, rs17835605, rs10496440, rs7573344	Yaş bağımlı maküler dejenerasyon	Var
	Ma ve ark., 2011	Polymorphism in the receptor tyrosine kinase *MERTK* gene are associated with multiple sclerosis susceptibility	rs867311, rs12477716, rs17835605, rs4278932, rs4528767, rs17174870, rs1516629, rs1400325, rs4434006, rs11884641, rs7568632, rs12469210	MS	Var
	Hurtado ve ark., 2010	Association study between polymorphism in *GAS6*/TAM genes and carotid atherosclerosis	rs869016, rs10496440, rs75773344, rs1783565	Karotid ateroskleroz	Var
	Mackay ve ark., 2010	Novel mutations in *MERTK* associated with childhood onset rod-cone dsytrophy	rs13027171	Distrofi	Var

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Genomik DNA İzolasyon kiti	AMBDR Laborataries
MERTK -RS869016 Detection Kit	Krosgen
MERTK -RS4374383 Detection Kit	Krosgen
AXL-RS2304232 Detection Kit	Krosgen
AXL-RS2304234 Detection Kit	Krosgen
TYRO3-RS2289743 Detection Kit	Krosgen
TYRO3-RS2277537 Detection Kit	Krosgen
GAS6-RS8191974 Detection Kit	Krosgen
GAS6- RS1803628 Detection Kit	Krosgen
Master Mix	Krosgen
GAS6 Development ELISA kit	R&D

Diğer kimyasal maddeler MERck, Thermo ve Bio Rad firmalarından temin edilmiştir.

5.2. Kullanılan Cihazlar

Mikroplaka Okuyucu (Rayto RT-2600C)

Mikroplaka Yıkayıcı (Rayto RT-2600C)

RT-PZR cihazı (Thermal Cycler, Qiagen Rotor Gene)

Elektroforez Güç Kaynağı (BioRad)

Elektroforez Tankı (BioRad Protean 4 Cell)

Jel Görüntüleme Sistemi (BioRad)

Soğutmalı Mikrosantrifüj (Hettich-Universal 32 R)

Derin Dondurucu (Uğur)

Etüv (MemMERt)

Hassas Terazi (Scaltec)

Buzdolabı (Profilo)

Vortex (IKA)

Distile su cihazı (Milipore)

Mikropipet Seti (Eppendorf)

Isı bloğu (VWR Digital Heatblock)

Mikrosantrifüj (Thermo Sorvall Legend Micro 21)

5.3. Örneklerin Toplanması

Bu çalışma için Marmara Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04.05.2018 tarih ve 09.2018.391 sayı ile onay alındı.

Hasta grubu: Çalışmaya Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran ve PKOS tanısı konulan, 18-35 yaş arası 80 kadın hasta dahil edildi. PKOS tanısı 2003 Rotterdam kriterlerine göre konuldu: Hiperandrojenizm, Oligo-anovulasyon ve ultrasonda over/lerde 2-9 mm çaplı 12 veya daha fazla polikistik görüntü izlenmesi.

Dışlanma kriterleri: Gebeler, konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, T2DM hastaları, kronik inflamatuvar hastalığı olanlar, adrenal tümörü bulunanlar, overektomi yapılanlar ile enerji ve lipid metabolizmasıyla ilgili son 6 aydır ilaç kullanmış/kullanmakta olanlar çalışmaya alınmadı.

Sağlıklı gönüllüler grubu: Hasta grubuyla benzer yaş ortalamasına sahip, rutin kontroller için hastaneye başvuran, yukarıda belirtilen dışlanma kriterlerini taşıyan ve PKOS tanısı almamış olan sağlıklı ve gönüllü 52 kişi çalışmaya dahil edildi.

Tüm hasta ve sağlıklı kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verildi ve onayı alınan kişiler çalışmaya dahil edildi.

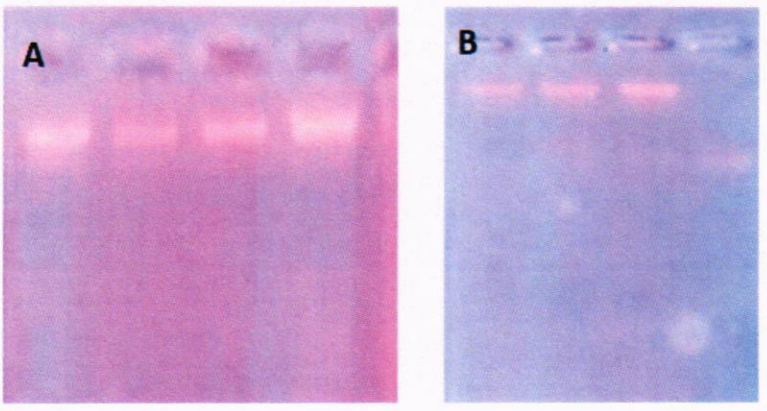
5.4. Genomik DNA İzolasyonu

Çalışmaya dahil edilen hasta ve sağlıklı kontrol grubuna ait kişilerden içerisinde antikoagülan olan etilendiamintetraasetik asit (EDTA) bulunan tüplere 2 ml periferik kan örneği alındı. Alınan tam kan örneklerindeki lenfosit ve granülositlerden genomik DNA ekstraksiyonu ticari olarak satın alınan kit (AMBDR Laborataries) kullanılarak gerçekleştirildi. İzolasyon işlemleri kit prosedürüne uygun olarak aşağıdaki şekilde yapıldı:

1. Steril 1.5 ml'lik ependorf tüpüne 200 µl tam kan örneği alındı ve üzerine 300 µl Buffer B eklendi.
2. Bu karışıma 30 µl Proteinaz K konulduktan sonra iyice vortekslendi.
3. 72°C'de 10 dakika bekletildikten sonra üzerine 100 µl izopropanol ilave edildi.
4. Her bir örnek için izolasyon kiti içerisinde yer alan toplama tüpü ve filtreli tüpten bir adet hazırlandı ve ependorf tüpte bulunan sıvının tamamı bu filtreli tüplere aktarıldı.
5. Filtre tüpü 9.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi ve toplama tüpü atılarak yenisi filtreli tüpün altına yerleştirildi.
6. Filtreli tüpe kit içerisinde bulunan 300 µl Buffer C eklenerek tekrar 9.000 rpm'de 2 dakika santrifüj edildi.
7. Santrifüjden sonra toplama tüpü atıldı ve yeni bir tüp içerisine yerleştirilen filtreli tüpe yine kit içerisinde yer alan 200 µl Buffer D eklendi.
8. 12000 rpm'de 2 dk santrifüj yapıldı ve filtrenin altında kalan kısım atıldı.
9. Filtreli kısmın üzerine 100 µl Buffer D eklendikten sonra 12000 rpm'de 2 dk santrifüj yapıldı.
10. Santrifüj sonrası filtreli tüp yeni steril 1,5 mL'lik eppendorf tüpünün içine konuldu.
11. Filtreli kısmın üzerine 100 µl "Elüsyon Buffer" eklendi ve 3 dakika inkübasyona bırakıldı.
12. İnkübasyon sonrası 12000 rpm'de 2dk santrifüj yapıldı ve fitreli tüp atıldı. Eppendorf tüpte kalan kısım genomik DNA'dır.
13. İzole edilen DNA örnekleri genotipleme çalışması için kullanılıncaya kadar-20◦C'de saklanmıştır.

5.5. İzole DNA Örneklerinin Agaroz Jel Elektroforeziyle Görüntülenmesi

İzole genomik DNA örneklerinde degradasyon olup olmadığını kontrol etmek amacıyla %1'lik agaroz jel hazırlandı. 1 gr. agaroz üzerine 100 ml 1X Tris-Borat-EDTA (TBE) (pH 8.0) tamponundan eklenerek ısıtıcı üzerinde agaroz eritildi. Sıcaklık 55-60°C'ye inince stok etidyum bromür çözeltisinden eklendi. Diğer taraftan jel kabı ve jel tarakları saf suyla yıkanarak iyice kurulandı. Jel kabının içine tarak yerleştirildi ve jel hava kabarcığı oluşturmadan dikkatli bir şekilde jel kabına döküldü. Yaklaşık 30 dakika beklenerek jelin polimerize olması sağlandı. Polimerizasyonun ardından tarak, jel zedelenmeden yavaşça çıkarıldı. Jel kabı, elektroforez tankına alınarak üzeri 1X TBE tamponuyla doldurulduu. Hasta ve kontrollerden alınan 5µl DNA, 1 µl yükleme solüsyonu ile karıştırılarak kuyucuklara bir pipet aracılığıyla konuldu. Örnekler 100 V'luk bir akımda 45 dak yürütüldü. Süre sonunda jel görüntüleme cihazının içine yerleştirildi ve görüntü incelenerek fotoğraflandı (Şekil 6). Elektroforez sonucunda, başlangıç noktasına yakın, yüksek molekül ağırlıklı tek bir bant gözlenmesi, izole edilen DNA'ların bütünlüğünün tam olduğunu göstermektedir (Sambrook ve ark. 1989).



Şekil 6. İzolasyon sonrası Kontrol (A) ve Hasta (B) grubuna ait DNA örnekleri

5.6. RT-PZR ile SNP Çalışmaları

Genomik DNA'nın izole edilmesinden sonra SNP analizleri, "Fluorescent Melting Curve Analysis", Floresan Erime Eğrisi Analizi, (FMCA) yöntemi kullanılarak RT-PZR sistemi (Thermal Cycler, Qiagen Rotor Gene) ile yapıldı. FMCA yöntemi, RT-PZR tabanlı kitlerde kullanılan yenilikçi bir yaklaşımdır. Genel olarak bir hidroliz probe'u olan Taqman probe'unun hibridizasyon probe'u gibi analiz edilmesi mantığına

dayanan FMCA yöntemi, hidroliz probe'unun sağladığı yüksek özgüllüğe, duyarlılığa sahip iken, "melting curve" özelliği ile aynı ışıma kanalından birden fazla parametrenin tanılamasını yapabildiği için çoklu taramalar için elverişlidir. FMCA yönteminde primer tasarımı klasik yöntemlere göre yapılırken, probe tasarımı farklılık barındırır. FMCA yönteminde taqman probe kullanılır. Tasarlanan Taqman probe genin ilgili bölgesine bağlanmadan önce (düşük sıcaklıklarda) "random coiled" yapısında olmalı ve buna göre tasarlanmadır. Bu yapı sayesinde hibridizasyon öncesi, ışıma yapacak moleküler (oligonükleotitin 5' ucuna bağlı olan molekül), 3' ucuna bağlı sönümletici moleküle (quencher molecule) çok yakın olacağı için ışıma yapması engellenecektir. Hibridizasyon aşamasında ise probe lineer forma girerek ilgili gen bölgesine bağlanıp probe'un 5' ucundaki ışıma yapan molekül 3' ucundaki sönümletici molekülden uzak olduğu için ışıma yapabilecek ve oligonükleotitin belirli bir sıcaklıkta ışıma vermesi sağlanacaktır. Klasik taqman probe tasarımı yapılmış RT-PZR çalışmalarında probe lineer halde iken ışıma vermez. Işıma Taq polimeraz ile birlikte 5' ucundaki ışıma yapan molekülün kopması ile alınır. FMCA yönteminde oligonükleotitin ilgili bölgeye hibridizasyonu gerçekleştikten sonra ışıma vermesi için, oligonükleotit boyunun uzun tutulması gerekmektedir. Ayrıca RT-PZR aşamasında ilgili bölgenin çoğaltılması sürecinde de farklılık vardır.

Tablo 6'da çalışmada kullanılan genlere ait SNP'ler verilmiştir.

Tablo 6. Çalışmada kullanılan *GAS6* ve reseptörlerine ait SNP'ler

Gen Adı	RS Numarası	Kromozom Üzerindeki Yeri	SNP	Probe Boya
MERTK	RS869016	chr2:111901533	G>A	FAM
MERTK	RS4374383	chr2:112013193	A>G	HEX
AXL	RS2304232	chr19:41256620	A>G	FAM
AXL	RS2304234	chr19:41242848	T>C	HEX
TYRO3	RS2289743	chr15:41568500	C>G	FAM
TYRO3	RS2277537	chr15:41564882	A>G	HEX
GAS6	RS8191974	chr13:113834544	G>A	FAM
GAS6	RS1803628	chr13:113827141	C>T	HEX

Çalışmamızda kullanılan genlere ait SNP'lerin belirlenmesi amacıyla, genlere ait farklı uzunluklardaki fragmanların çoğaltılmasında kullanılan primerler ve hibridizasyon problarının baz dizilimleri aşağıda verilmiştir:

GAS6		
	RS8191974	***RS1803628***
Primer Sense	5' AGCTACACCTGCCACTGT 3'	5' TTTCCTGGATGGTGGTGTCTT 3'
Primer Antisense	5' ATCCCCAACACCTTAGCAAA 3'	5' GAAGCCACGGAGATTTCTCT 3'
Prob	5' FAM GGACACCTGTGAGGTAGGCAGCCCCTGG Q1 3'	5' HEX AGTTCCAGCTCCTCATGCAGCCATCCAGA Q1 3'

TYRO3		
	RS2289743	***RS2277537***
Primer Sense	5' AAGACAATGGAACCCAGGTAA 3'	5' CTTCGTGGCAGGGAGA 3'
Primer Antisense	5' GAGACATAATCCTTTGAGAAGTGGA 3'	5' AACCTAAAGACGGCTACTCA 3'
Prob	5' FAM ATCCTTTCCTCCTCACCCTCCTCTGCAAGCT Q1 3'	5' HEX TTGTGTACTACTGTGATCCTGGGAGTGCT Q1 3'

AXL		
	RS2304232	***RS2304234***
Primer Sense	5' TGACCGTGTCTACACCAGCAA 3'	5' TTCTGCCTCCCTCCCA 3'
Primer Antisense	5' AGGCATAGTGTGTGATGGT 3'	5' TATGAGGAACAGGTCATGGAT 3'
Prob	5' FAM TGTGGTAGGTGCACTCCCGCCAAGAGT Q1 3'	5' HEX CAAGGCTTCATCCATGACCTGTTCCTCATQ1 3'

MERTK		
	RS869016	***RS4374383***
Primer Sense	5' TTCTGACCCATTAAAGTGCTGA 3'	5' TGTACTCCTGTTCTCTTCCATGA 3'
Primer Antisense	5' TCATGCCTATAATCCCCACA 3'	5'CTGTCTATTATATTTTCTGTGTAGGACTA 3'
Prob 1	5' FAM ACCCATTAAAGTGCTGAGTGGAATTCTTTT Q1 3'	5' HEX TGTCTTTCACCAACATGAGTACTAACCGT Q1 3'

RT-PZR'de her bir SNP analizi için toplam 25 µl'lik reaksiyon karışımı hazırlandı. Her bir kapiller tüpe önce 20 µl "Krosgen-Master Detection Mix" ve üzerine 5 µl DNA örneği eklendi. Negatif kontrol için, DNA örneği yerine 5 µl 'PCR-grade' su

kullanıldı. Toplam 25 µL reaksiyon karışımı içeren kapillerler, hedef bölgenin çoğaltılması ve SNP analizi için RT-PZR sistemine yerleştirildi.

SNP analizi için, SNP analizlerine özgün primer-prob setlerinin Tm dereceleri ve bu setle çoğaltılacak hedef bölgenin büyüklüğüne göre, RT-PZR protokolünün optimizasyon çalışmaları yapıldı. Öncelikle hedef bölgenin amplifikasyonu sağlandı ve daha sonra amplikonun identifikasyonu erime eğri analizi
(melting curve analysis) ile yapıldı. Toplamda 8 SNP analizi için optimize edilen RT-PZR protokolleri Tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. PZR Koşulları ve Erime Eğrisi Analiz Koşulları

		PZR KOŞULU									MELT CURVE ANALİZ KOŞULU						
		DENATÜRASYON			BAĞLANMA			UZAMA			DENATÜRASYON	BAĞLANMA		IŞIMA ALINMASI			
Gen Adı	RS Numarası	1 (°C)	2 (Sn)	3 (°C/sn)	1 (°C)	2 (Sn)	3 (°C/sn)	1 (°C)	2 (Sn)	3 (°C/sn)	1 (°C)	2 (Sn)	1 (°C)	2 (Sn)	BAŞLANGIÇ SICAKLIĞI (°C)	BİTİŞ SICAKLIĞI (°C)	SICAKLIK ARTIŞI (°C/sn)
MERTK	RS869016	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
MERTK	RS4374383	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
AXL	RS2304232	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
AXL	RS2304234	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
TYRO3	RS2289743	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
TYRO3	RS2277537	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
GAS6	RS8191974	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7
GAS6	RS1803628	95	30	4,8	55	20	4,8	72	20	4,8	96	60	47	300	45	90	0,7

Sonuçlar analiz edilirken aşağıdaki tablo kullanılmıştır:

Tablo 8. PZR Sonuçları Analizleri

Parametre	Boya	Gözlenen Nükleotitler		Nükleotit Melt Sıcaklıkları (°C)	
RS869016	FAM	G	A	63	66
RS4374383	HEX	A	G	67	64
RS2304232	FAM	A	G	73	68
RS2304234	HEX	T	C	70	64
RS2289743	FAM	C	G	73	66
RS2277537	HEX	A	G	69	65
RS8191974	FAM	C	T	69	74
RS1803628	HEX	G	A	74	70

5.7. Plazma Örneklerinde GAS6 Protein Seviyelerinin Belirlenmesi

Çalışmamızda SNP analizinin yanı sıra hasta ve kontrol örneklerinde plazma GAS6'nın seviyelerini de belirlemeyi amaçladık. Anabilim Dalımızda daha önce ELISA metoduyla GAS6 ölçümü yapılmış ve IFCC (Internetional Federation of Clinical Chemistry) ve CLSI'ın (Clinical and Laboratory Standarts Institute) rehber kitaplarına göre plazma GAS6 referans aralığı belirlenerek yayınlanmıştır (Cagman ve ark., 2017).

Plazma GAS6 seviyelerinin belirlenmesinde ticari olarak satın alınan GAS6 ELISA kiti kullanılarak aşağıdaki işlem basamakları gerçekleştirilmiştir:

5.7.1. Çözeltilerin hazırlanması

1. "Capture" antikor: 1 vial insana karşı farede geliştirilmiş GAS6 antikoru PBS ile sulandırılarak son konsantrasyonu 720 µg/ml olan stok çözelti elde edildi. Bu stok çözeltiden de son konsantrasyonu 4 µg/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.
2. Ölçüm antikoru: Biyotinle işaretlenmiş 1 vial insana GAS6 proteinine karşı keçiden elde edilmiş GAS6 antikoru, 1 ml PBS ile sulandırılarak konsantrasyonu 18 µg/ ml olan stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden son konsantrasyonu 100 ng/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.
3. Standart GAS6 çözeltisi: 1 vial rekombinant insan GAS6 proteini 0.5 ml seyreltme çözeltisiyle sulandırılarak son konsantrasyonu 150 ng/ml olan stok

çözelti hazırlandı. Stok çözeltiden 2 kat seri dilusyonlarla standart grafiği hazırlandı.

4. Streptavidin-HRP çözeltisi: Vial, üzerinde belirtilen 1:200 oranındaki çalışma konsantrasyonuna göre %1 BSA içeren PBS ile sulandırıldı ve buzdolabında saklandı.
5. PBS çözeltisinin hazırlanması: 137 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 8.1 mM Na_2HPO_4, 1.5 mM KH_2PO_4 (pH 7.4) içeren çözelti 0.22 um'lik filtreden süzülerek buzdolabında saklandı.
6. Bloklama çözeltisi: 5 gr BSA (Fraksiyon V, Roche) 100 ml PBS içerisinde çözülerek hazırlandı (pH 7.4).
7. Yıkama çözeltisi: PBS tamponunda %0.1 Tween 20 (Polysorbate 20) pH 7.4).
8. Substrat çözeltisi: A reaktifi (Hidrojen peroksit) ve B reaktifi (Tetrametilbenzidin) 1:1 oranında karıştırılarak kullanıldı.
9. Reaksiyon durdurma çözeltisi: 2 N H_2SO_4

5.7.2. Kuyucukların antikorla kaplanması

1. Düz dipli 96 kuyucuklu bir plağın her bir kuyucuğuna, taze hazırlanmış olan "capture" antikor çalışma çözeltisinden 100 µl eklendi ve kapağı kapatılarak buzdolabında bir gece boyunca inkübasyona bırakıldı.
2. Ertesi gün kuyucuklardaki bağlanmamış antikor aspire edilerek 400 µl yıkama çözeltisiyle 5 kere yıkandı ve aspire edildi.
3. Daha sonra her bir kuyucuğa 300 µl bloklama çözeltisi konularak oda sıcaklığında 1,5 saat bekletildi.
4. İnkübasyonun ardından yine 5 kez yıkama ve aspirasyon işlemleri tekrarlandı. Böylece plak örnek yüklemek için hazır hale getirildi.

5.7.3. GAS6 ölçüm işlemleri

1. PBS ile dilüe edilmiş olan örnekler ve standartlar, kuyucuklara 100 µl olarak pipetlendi, kapağı kapatılarak 37 °C 'de 1 saat inkübe edildi.
2. 5 kez yıkama ve kurutma işlemleri yapılarak plak iyice kurutuldu.
3. Bu işlemin ardından her bir kuyucuğa 100 µl detection antikoru eklendi. Üzerine yeni bir kapak kapatılarak 37 °C 'de 1 saat inkübe edildi.
4. 5 kez yıkama ve kurutma işlemleri yapıldı ve plak iyice kurutuldu.

5. Daha sonra taze hazırlanmış streptavidin- HRP çalışma çözeltisindan kuyucuklara 100 µl eklenerek kapağı kapatıldı ve oda sıcaklığında 20 dakika inkübe edildi.
6. 5 kez yıkama ve kurutma işlemleri yapıldı.
7. Yıkama işlemlerinin ardından substrat çözeltisindan her bir kuyucuğa 100 µl eklenerek kapağı kapatıldı ve oda sıcaklığında, karanlıkta 20 dakika inkübe edildi.
8. İnkübasyon sonrası reaksiyon durdurucu çözeltiden, her bir kuyucuğa 50 µl eklenerek hafifçe çalkalandı ve hemen 450 nm dalga boyunda mikroplak okuyucusunda okundu.
9. Hazırlanan standart grafikten yararlanılarak örneklerin konsantrasyonu hesaplandı.

5.8. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için GraphPad Prism 8.01 kullanıldı. Allel ve genotip dağılımı ve bu dağılımın Hardy-Weinberg dengesine uyumunun belirlenmesi için ki-kare testi uygulandı. Normal dağılım gösteren bağımsız iki grubun karşılaştırmasında Independent sample t testi kullanıldı. $p<0.05$ anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

6.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubuna ait demografik özellikler Tablo 6'da sunulmuştur. Hasta ve kontrol grubunun yaş, beden kitle indeksi (BKİ) ile serum FSH, LH, TSH, PRL ve Östradiol seviyeleri arasındaki farklılık T-testi ile analiz edilmiştir. Gruplar arasında yaş, serum TSH ve östradiol seviyeleri bakımından istatistiksel anlamlı bir fark bulunmazken ($p>0,05$); BKİ, serum FSH, LH ve PRL seviyeleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Serum LH ve PRL seviyeleri ile BKİ hasta grubunda kontrole göre yüksek; serum FSH değerleri ise kontrole kıyasla daha düşük bulunmuştur.

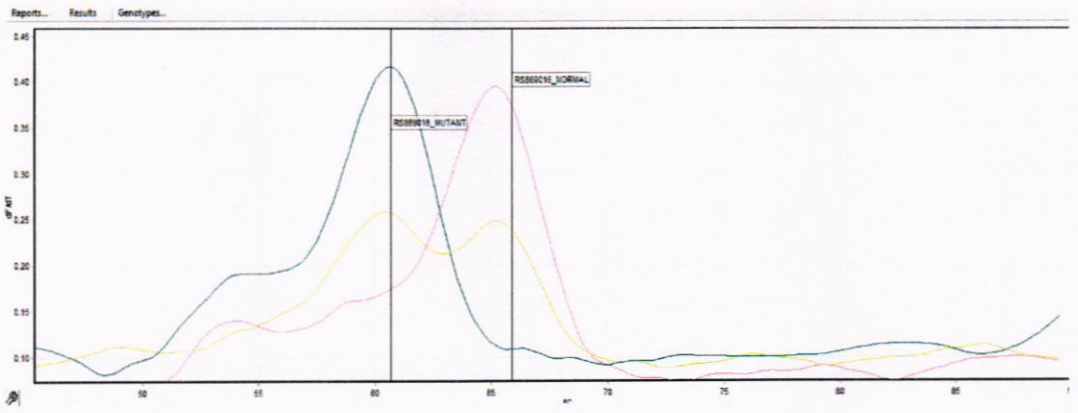
Tablo 9. Çalışma grubuna ait demografik özellikler

	Kontrol (n=52)	**Hasta (n=80)**	**p değeri**
Yaş	23,40±5,69	22,19±4,78	0,354
BKİ	22,26±3,94	25,64±5,70	**0,001**
FSH	7,53±5,57	5,62±1,83	**0,019**
LH	4,08±1,42	7,30±4,02	**0,02**
TSH	1,74±0,44	2,09±0,30	0,825
PRL	13,08±4,45	17,81±9,31	**0,022**
Östradiol	37,02±2,45	47,16±4,75	0,096

6.2. *MERTK* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti

6.2.1. c.61 ± 2737G > A (rs 869016) polimorfizmine ait bulgular

Optimizasyonu yapılan koşullar sonucunda çoğaltılan amplikonun varlığı belirlendikten sonra, polimorfizmi belirlemek amacıyla erime eğrisi analizi yapıldı. Buna göre 63 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin GG genotipine, 63 °C ve 66 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin GA genotipine ve 66 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de AA genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 7).



Şekil 7. *MERTK* c.61 ± 2737G > A (rs 869016) SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg testi, allel ve hastalık arasındaki ilişkiyi test etmeden önce kullanılan bir testtir. Çalışma grubunu oluşturan kontrol ve PKOS hasta grubunda c.61 ± 2737G > A varyantına ait olan G/A allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler arasındaki uyum **Tablo 10'da** gösterilmiştir. Her iki grup için de populasyonun dengede olduğu saptanmıştır (p>0.05).

Tablo 10. Çalışma gruplarında *MERTK* c.61 ± 2737G > A varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 869016	Genotipler	Gözlenen Değer	Beklenen Değer	Ki Kare (X^2)	P değeri
Kontrol	GG	23	19,7	3,75	**0,053**
	GA	18	24,6		
	AA	11	7,7		
Hasta	GG	32	31,6	0,03	**0,86**
	GA	36	36,7		
	AA	12	10,6		

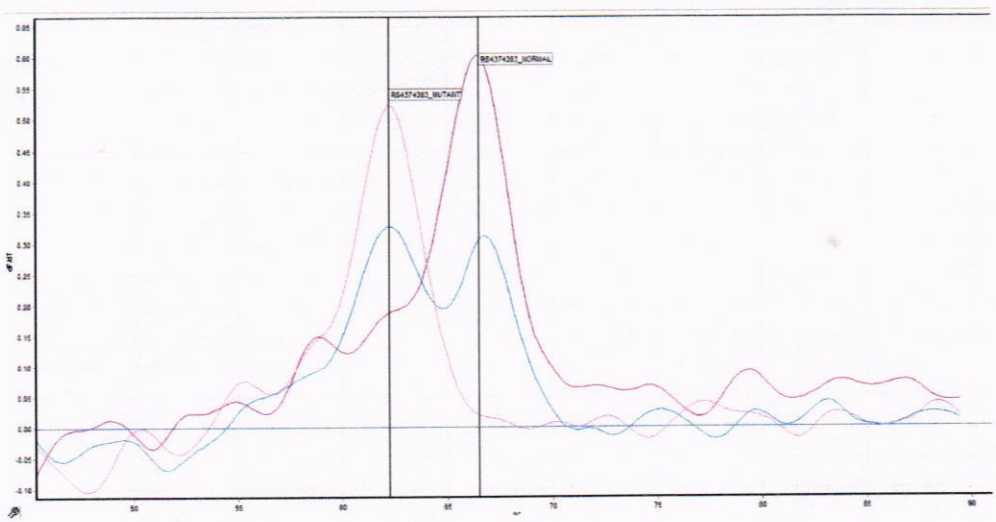
MERTK geni c.61 ± 2737G > A tek nükleotid polimorfizmi için allel (p=0.79) ve genotip dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.43). Bu gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizm sonuçlarına göre G allelli hasta (%62,5) ve kontrol (%61,54) grubunda daha sık bulunmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına ait genotip ve allel dağılımı ise **Tablo 11'de** gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışma gruplarında *MERTK* geni c.61 ±2737G > A polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs869016	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
GG	23 (%44,23)	32 (%40)			
GA	18 (%34,62)	36 (%45)			0,43
AA	11 (%21,15)	12 (%15)			
GG	23 (%44,23)	32 (%40)	1,19	0,58-2,44	0,84
GA+AA	29 (%55,77)	48 (%60)			
Allel sıklığı					
G	64 (%61,54)	100 (%62,5)	1,042	0,62- 1,72	0,89
A	40 (%38,46)	60 (%37,5)			

6.2.2. g.119580A>G (rs 4374383) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR sonucu elde edilen erime eğrisi analizine göre 67 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AA genotipine, 67 °C ve 64 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AG genotipine ve 64 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de GG genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 8).



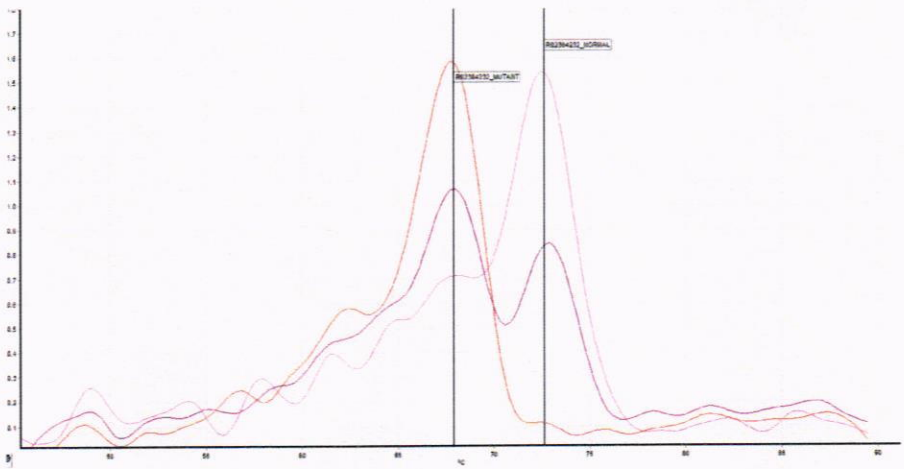
Şekil 8. *MERTK* geni g.119580A>G SNP analizine özgün erime eğrisi

Çalışma grubumuzu oluşturan kontrol ve PKOS hasta grubunda g.119580A>G varyantına ait olan A/G allellerinin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler arasındaki ilişkiyi belirlemek için yapılan istatistiksel analiz sonucunda, kontrol grubu için popülasyonun dengede olmadığı ($p<0,05$); hasta grubunda ise populasyonun dengede olduğu saptanmıştır ($p>0.05$). Kontrol grubu dengede olmadığı için genotip ve allel frekansı hesaplanmamıştır.

6.3. *AXL* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti

6.3.1. c.2169 ± 9A > G (rs 2304232) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre 73 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AA genotipine, 73 °C ve 68 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AG genotipine ve 68 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de GG genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 9).



Şekil 9. *AXL* geni c.2169 ± 9A>G SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg analizi sonucunda, kontrol ve PKOS hasta grubunda c.2169 ± 9A> G varyantına ait olan A/G allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler arasındaki denge **Tablo 12'de** gösterilmiştir. Her iki grup için de populasyonun dengede olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 12. Çalışma gruplarında *AXL* geni c.2169 ± 9A>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 2304232	Genotipler	Gözlenen Değer	Beklenen Değer	Ki Kare ($X^{2)}$	P değeri
Kontrol	AA	36	35,6	0,18	**0,67**
	AG	14	14,9		
	GG	2	1,6		
Hasta	AA	55	53,6	1,07	**0,3**
	AG	21	23,7		
	GG	4	2,6		

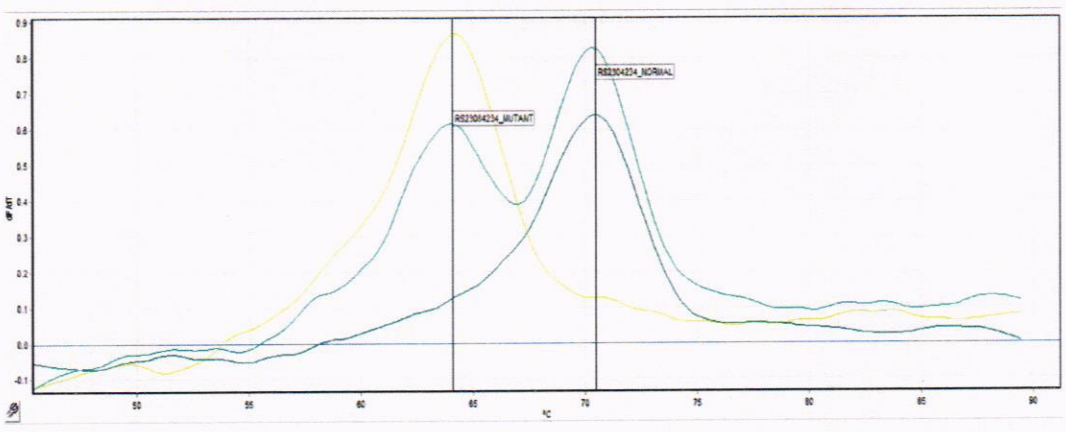
AXL geni c.2169 ± 9A>G tek nükleotid polimorfizmi için genotip (p=0.95) ve allel (p=0.99) dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizm sonuçlarına göre A allelli hasta (%69,23) ve kontrol (%68,75) grubunda daha sık bulunmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına ait genotip ve allel dağılımları Tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Çalışma gruplarında *AXL* geni c.2169 ± 9A>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs 2304232	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
AA	36 (%69,23)	55 (%68,75)			
AG	14 (%26,92)	21 (%26,25)			0,95
GG	2 (%3,85)	4 (%5)			
AA	36 (%69,23)	55 (%68,75)	1,02	0,49-2,24	0,99
AG+GG	16 (%30,77)	25 (%31,25)			
Allel sıklığı					
A	86 (%82,69)	131 (%81,88)	1,06	0,56-2,02	0,99
G	18 (%17,31)	29 (%18,13)			

6.3.2. 41748753 T / C (rs2304234) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre 70 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CC genotipine, 70 °C ve 64 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CT genotipine ve 64 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de TT genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 10).



Şekil 10. *AXL* geni 41748753 T/C (rs2304234) SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg testi sonucunda, kontrol ve PKOS hasta grubunda 41748753 T/C varyantına ait olan T/C allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler

arasındaki uyum **Tablo 14'de** gösterilmiştir. Kontrol grubu "Hardy-Weinberg eğrisi" bakımından dengede iken hasta grubunu oluşturan popülasyonun dengede olmadığı saptanmıştır ($p>0.05$ ve $p<0,001$, sırasıyla).

Tablo 14. Çalışma gruplarında *AXL* geni 41748753 T/C varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 2304234	**Genotipler**	**Gözlenen Değer**	**Beklenen Değer**	**Ki Kare (X^2)**	**P değeri**
Kontrol	TT	13	11,1	1,15	**0,28**
	TC	22	25,8		
	CC	17	14,1		
Hasta	TT	35	27,6	11,6	**0,001**
	TC	24	38,8		
	CC	21	13,6,6		

AXL geni 41748753 T/C tek nükleotid polimorfizmi için genotip dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,08$). Diğer taraftan CC genotipi CT+TT genotipiyle kıyaslandığında hasta grubunda istatistiksel anlamlı olarak arttığı belirlendi ($p=0,04$) (Tablo 15). Ayrıca, CC genotipine sahip olmanın hastalık açısından kontrole kıyasla 2,33 kat risk oluşturduğu istatistiksel olarak saptandı. Benzer şekilde allel frekansı açısından da değerlendirildiğinde sınırda da olsa C alleline sahip olmanın hastalık açısından kontrole kıyasla 1,66 kat daha fazla risk taşıdığı belirlendi ($p=0,057$).

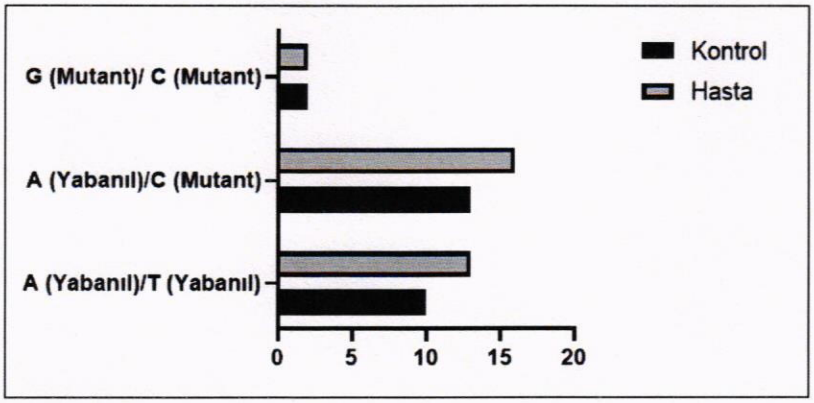
Tablo 15. Çalışma gruplarında *AXL* geni 41748753 T/C varyantları için genotip ve allel sıklığı

rs2304234	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
CC	13 (%25)	35 (%81,25)			
CT	22 (%42,31)	24 (%18,75)			0,08
TT	17 (%32,69)	21 (%26,25)			
CC	13 (%25)	35 (%56,25)	2,33	1,06-4,59	**0,04**
CT+TT	39 (%75)	45 (%43,75)			
Allel sıklığı					
C	48 (%46,15)	94 (%58,75)	1,66	1,00-2,7	**0,057**
T	56 (%53,85)	66 (%41,25)			

6.3.3. *AXL* c.2169 ± 9A>G ve 41748753 T/C polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grupları arasında, *AXL* geni **c.2169 ± 9A>G** ve **41748753 T/C** polimorfik bölgelerine ait birleşik genotiplerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (P>0.05, R=0,63).

Kontrol grubunu oluşturan 52 bireyin % 40'ı A (yabanıl)/T (yabanıl), % 52' si A (yabanıl)/C (mutant) ve % 8 G (mutant)/C (mutant) olarak saptanmıştır. Hasta grubunun ise % 41,93'ü A (yabanıl)/T (yabanıl), % 51,61'i A (yabanıl)/C (mutant) ve % 6,45 G (mutant)/C (mutant) olarak bulunulmuştur (Şekil 11).

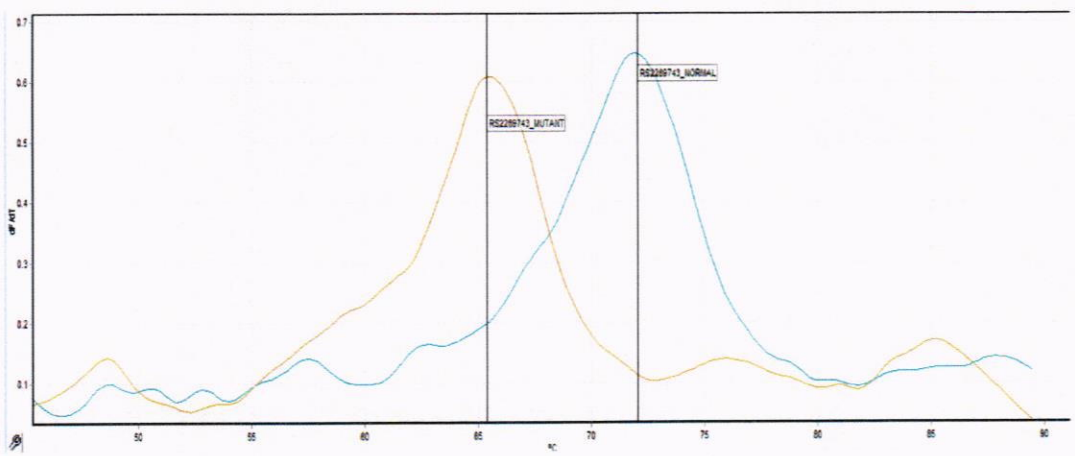


Şekil 11. *AXL* geni c.2169 ± 9A>G ve 41748753 T/C Polimorfizmleri İçin Bileşik Haplotip Analizi Sonuçları

6.4. *TYRO3* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti

6.4.1. g.9467C>G (rs 2289743) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre 73 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CC genotipine, 73 °C ve 66 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CG genotipine ve 68 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de GG genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 12).



Şekil 12. *TYRO3* geni g.9467C>G SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg denge analizi sonucunda, kontrol ve PKOS hasta grubunda g.9467C>G varyantına ait olan C/G allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması

beklenen genotipler arasındaki denge **Tablo 16'da** gösterilmiştir. Her iki grup için de populasyonun dengede olduğu saptanmıştır (p>0.05).

Tablo 16. Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.9467C>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 2289743	Genotipler	Gözlenen Değer	Beklenen Değer	Ki Kare (X^2)	P değeri
Kontrol	CC	35	35,6	0,29	**0,59**
	CG	16	14,9		
	GG	1	1,6		
Hasta	CC	65	65,7	0,85	**0,35**
	CG	15	13,6		
	GG	0	0,7		

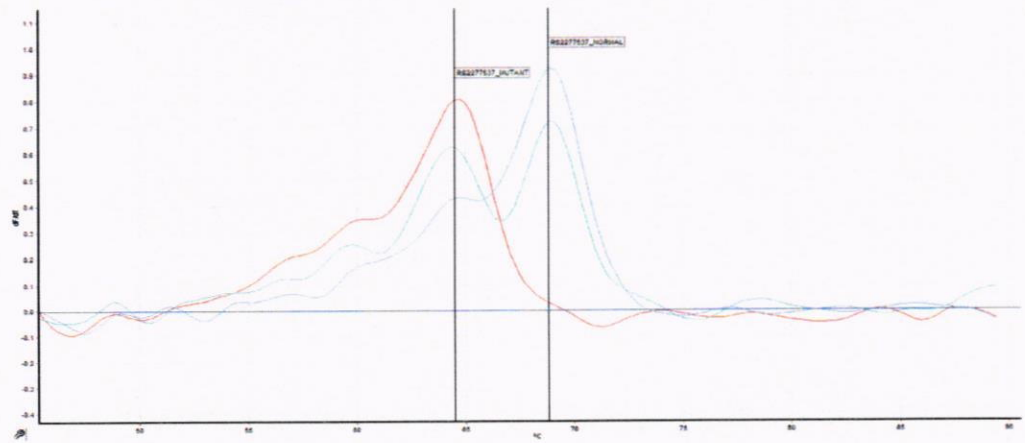
TYRO3 geni g.9467C>G tek nükleotid polimorfizmi için genotip (p=0.09) ve allel (p=0.08) dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizm sonuçlarına göre C allelli hasta (%90,23) ve kontrol (%82,69) grubunda daha sık bulunmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarına ait genotip ve allel dağılımları **Tablo 17'de** gösterilmiştir.

Tablo 17. Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.9467C>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs 2289743	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
CC	35 (%68,63)	65 (%81,25)			
CG	16 (%31,37)	15 (%18,75)			0,09
CC	35 (%67,31)	65 (%81,25)			
CG+GG	17 (%32,69)	15 (%18,75)	2,11	1-4,63	0,09
Allel sıklığı					
C	86 (%82,69)	145 (%90,63)			
G	18 (%17,31)	15 (%9,38)	2,02	1-4,27	0,08

6.4.2. g.10861A>G (rs 2277537) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre 69 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AA genotipine, 69 °C ve 65 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin AG genotipine ve 65 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de GG genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 13).



Şekil 13. *TYRO3* geni g.10861A>G SNP analizine özgün erime eğrisi

Çalışma grubumuzu oluşturan kontrol ve PKOS hasta grubunda g.10861A>G varyantına ait olan A/G allellerinin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler arasındaki uyum **Tablo 18'de** gösterilmiştir. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda, kontrol grubu için populasyonun dengede olduğu ($p>0,05$); hasta grubunda ise populasyonun dengede olmadığı saptanmıştır ($p<0.05$).

Tablo 18. Çalışma gruplarında *TYRO3* g.10861A>G varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 2277537	Genotipler	Gözlenen Değer	Beklenen Değer	Ki Kare (X^2)	P değeri
Kontrol	AA	20	18,5	0,76	**0,38**
	AG	22	25		
	GG	10	8,5		
Hasta	AA	42	33,8	16,24	**0,000056**
	AG	20	36,4		
	GG	18	9,8		

TYRO3 geni g.10861A>G tek nükleotid polimorfizmi için genotip dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,11$). Bu gen bölgesindeki tek nükleotid polimorfizm sonuçlarına göre A ve G alleli sırasıyla hastalarda 104 (%65) ve 56 (%35); kontrol grubunda ise 62 (%59,62) ve 42 (%40,38) olarak bulunmuş ve gruplar arasında allel frekansı bakımından istatistiksel bir anlam bulunamamıştır ($p=0,43$) (**Tablo 19**).

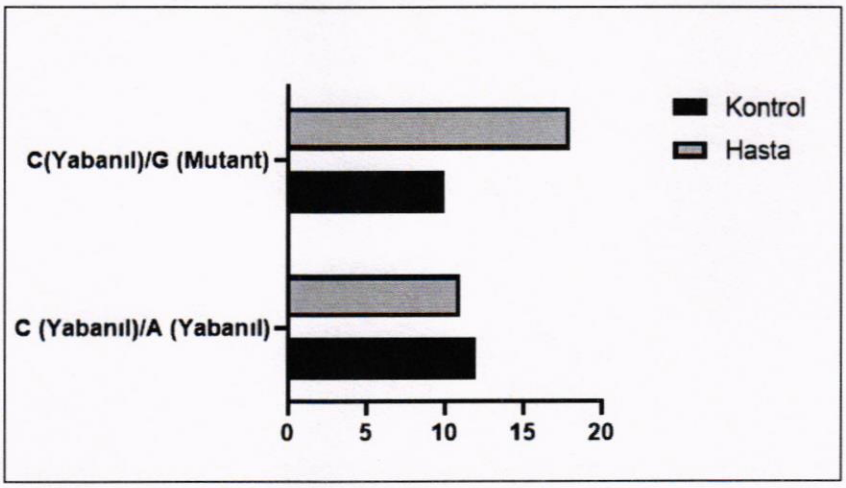
Tablo 19. Çalışma gruplarında *TYRO3* geni g.10861A>G polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs2277537	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
AA	20 (%38,46)	42 (%52,5)			
AG	22 (%42,31)	20 (%25)			0,11
GG	10 (%19,23)	18 (%22,5)			
AA	20 (%38,46)	42 (%52,5)	1,77	0,87-3,48	0,15
AG+GG	32 (%61,54)	38 (%47,5)			
Allel sıklığı					
A	62(%59,62)	104 (%65)	1,26	0,75-2,08	0,43
G	42(%40,38)	56 (%35)			

6.4.3. g.9467C>G ve g.10861A>G polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grupları arasında, *TYRO3* geni **g.9467C>G ve g.10861A>G** polimorfik bölgelerine ait birleşik genotiplerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (P>0.05, R=1,96).

Kontrol grubunu oluşturan 52 bireyin % 54,55'i C (yabanıl)/A (yabanıl), % 45,55'i C (yabanıl)/G (mutant) saptanırken; % 0 G (mutant)/G (mutant) olarak saptanmıştır. Hasta grubunun ise % 37,93'ü C (yabanıl)/A (yabanıl), % 62,07'si C (yabanıl)/G (mutant) ve % 0 G (mutant)/G (mutant) olarak bulunmuştur (Şekil 14).

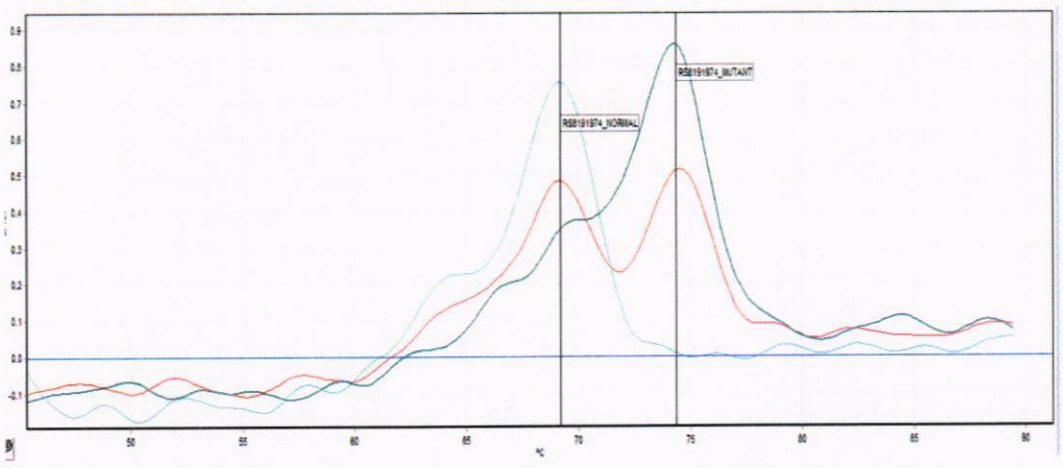


Şekil 14. *TYRO3* g.9467C>G ve g.10861A>G Polimorfizmleri İçin Bileşik Haplotip Analizi Sonuçları

6.5. *GAS6* Gen Polimorfizmi Bulguları ve Hardy-Weinberg Dengesine Uygunluğunun Tespiti

6.5.1. c.834+7G>A (rs 8191974) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre 69 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin GG genotipine, 69 °C ve 74 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin GA genotipine ve 74 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de AA genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 15).



Şekil 15. *GAS6* geni c.834+7G>A SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg analizi sonucunda, kontrol ve PKOS hasta grubunda c.834+7G>A varyantına ait olan G/A allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması

beklenen genotipler arasındaki denge **Tablo 20'de** gösterilmiştir. Her iki grup için de populasyonun dengede olduğu saptanmıştır (p>0.05).

Tablo 20. Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.834+7G>A varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 8191974	Genotipler	Gözlenen Değer	Beklenen Değer	Ki Kare (X^2)	P değeri
Kontrol	GG	24	22,2	3,34	**0,06**
	GA	18	21,6		
	AA	10	5,2		
Hasta	GG	49	46,5	2,34	**0,12**
	GA	24	29		
	AA	7	4,5		

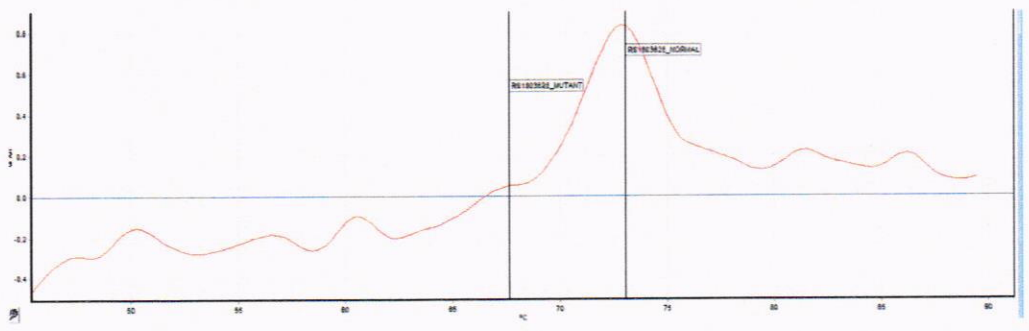
GAS6 geni c.834+7G>A tek nükleotid polimorfizmi için genotip dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0.12). Diğer taraftan, iki grup arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark olduğu ve G allellinin hasta grubunda %76,25, kontrol grubunda ise %63,46 oranında bulunduğu saptandı (p=0,027). G alleli taşıyan bireylerde hastalık oluşturma riski T alleli taşıyan bireylere göre 1,85 kat daha fazla bulundu. Hasta ve kontrol gruplarına ait genotip ve allel dağılımları **Tablo 21'de** gösterilmiştir.

Tablo 21. Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.834+7G>A polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs 8191974	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
GG	24 (%46,15)	49 (%61,25)			0,12
GA	18 (%34,62)	24 (%30)			
AA	10 (%19,23)	7 (%8,75)			
GG	24 (%46,15)	49 (%61,25)	1,84	1-3,84	0,10
GA+AA	28 (%53,85)	31 (%38,75)			
Allel sıklığı					
G	66 (%63,46)	122 (%76,25)			
A	38 (%36,54)	38 (%23,75)	1,85	1,084-3,163	**0,027**

6.5.2. c.1332C>T (rs1803628) polimorfizmine ait bulgular

RT-PZR analizi sonucu elde edilen erime eğrisi sonuçlarına göre; 74 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CC genotipine, 74 °C ve 70 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin CT genotipine ve 70 °C'de Tm derecesine sahip örneklerin de TT genotipine sahip oldukları belirlendi (Şekil 16).



Şekil 16. *GAS6* geni c.1332C>T SNP analizine özgün erime eğrisi

Hardy-Weinberg testi sonucunda, kontrol ve PKOS hasta grubunda varyantına ait olan C/T allellerin oluşturduğu genotiplerle, olması beklenen genotipler arasındaki uyum **Tablo 22'de** gösterilmiştir. Kontrol grubu ve hasta grubunun "Hardy-Weinberg eğrisi" bakımından dengede olduğu saptanmıştır ($p>0.05$).

Tablo 22. Çalışma gruplarında *GAS6* geni g. c.1332C>T varyantları için Hardy-Weinberg dengesine ait bulgular

rs 1803628	**Genotipler**	**Gözlenen Değer**	**Beklenen Değer**	**Ki Kare (X^2)**	**P değeri**
Kontrol	CC CT TT	47 5 0	47,1 4,8 0,1	0,13	**0,71**
Hasta	CC CT TT	67 11 2	65,7 13,6 0,7	2,9	**0,09**

GAS6 geni c.1332C>T tek nükleotid polimorfizmi için genotip dağılımı bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,38$). Diğer taraftan, iki grup arasında allel dağılımı bakımından istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı ve C allellinin hasta grubunda %90,63 kontrol grubunda ise %95,19 oranında bulunduğu saptandı ($p=0,23$). Hasta ve kontrol gruplarına ait genotip ve allel dağılımları **Tablo 23'de** gösterilmiştir.

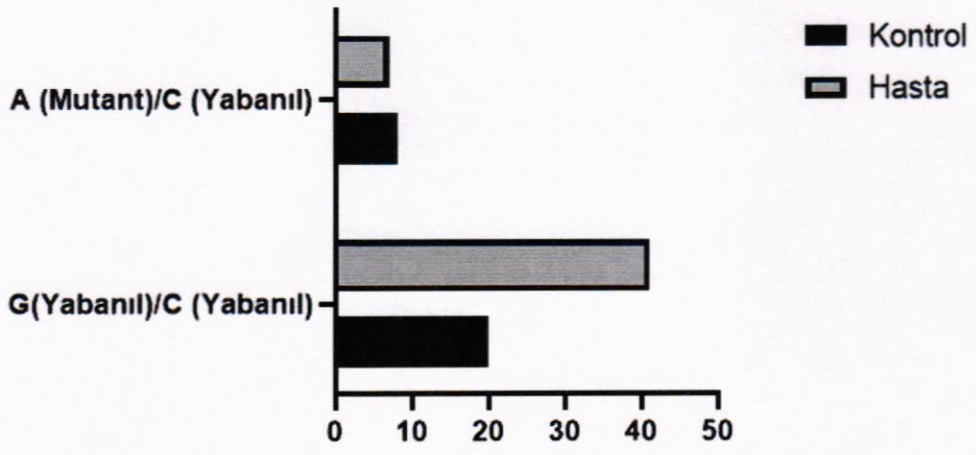
Tablo 23. Çalışma gruplarında *GAS6* geni c.1332C>T polimorfizmine ait genotip ve allel sıklığı

rs 1803628	Kontrol n (%)	Hasta n(%)	Odd Ratio (R)	Güven Aralığı (%95)	P değeri
CC	47 (%90,38)	67 (%83,75)			
CT	5 (%9,62)	11 (%13,75)			0,38
TT	0 (%0)	2 (2,5)			
CC	47 (%90,38)	67 (%83,75)	1,82	0,6-4,86	0,31
CT+TT	5 (%9,62)	13 (%16,25)			
Allel sıklığı					
C	99 (%95,19)	145 (%90,63)	2,05	0,78-5,26	0,23
T	5 (%4,81)	15 (%9,38)			

6.5.3. *GAS6* c.834+G>A T ve c.1332C>T polimorfizmlerinin birleşik genotip analizinin değerlendirilmesi

Hasta ve kontrol grupları arasında, *GAS6* geni **c.834+G>A T ve c.1332C>T** polimorfik bölgelerine ait birleşik genotiplerinin dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (P>0.05, R=0,42).

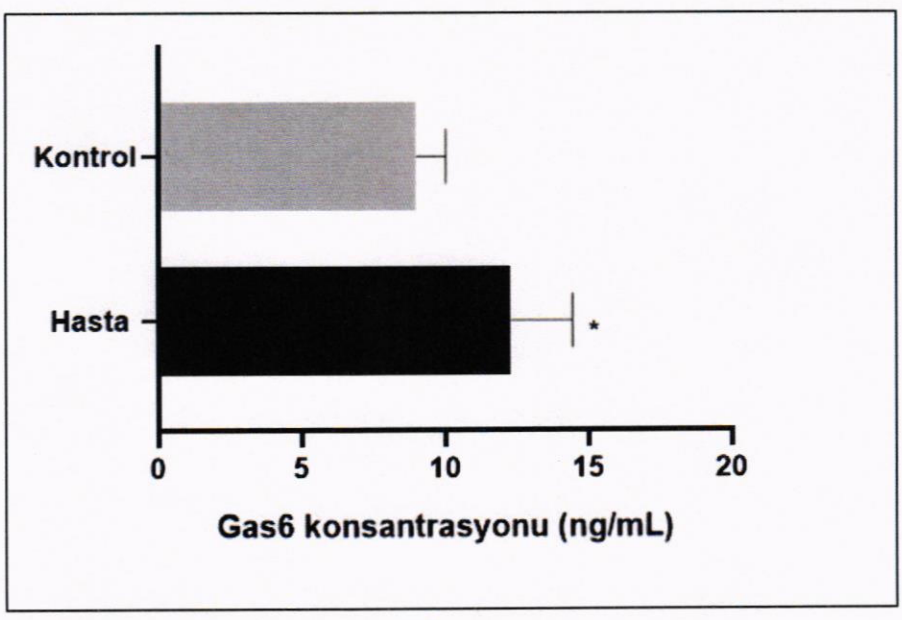
Kontrol grubunu oluşturan 52 bireyin % 71,43'ü G (yabanıl)/C (yabanıl), % 28,57' si G (mutant)/C (yabanıl) olarak saptanmıştır. Hasta grubunun ise % 85,42'si G (yabanıl)/C (yabanıl), % 14,58' i A (mutant)/C (yabanıl) olarak bulunulmuştur (Şekil 17).



Şekil 17. *GAS6* geni c.834+G>A T ve c.1332C>T Polimorfizmleri İçin Bileşik Haplotip Analizi Sonuçları

6.6. Kontrol ve Hasta Gruplarında Plazma GAS6 Seviyeleri

Yapmış olduğumuz istatistiksel analizler sonucunda, kontrol grubunun plazma GAS6 seviyeleri 9,14±4,95 ng/mL, hasta grubunun ise 11,65±6,87 ng/ mL olarak belirlendi (Şekil 18). İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak da anlamlıydı (p=0,02)



Şekil 18. Hasta ve kontrol grubunda plazma GAS6 seviyeleri

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu tez çalışmasında; genetik, çevresel, immünolojik ve biyokimyasal çok sayıda faktörün patofizyolojisinde rol oynadığı bir hastalık olan PKOS'un *GAS6* ve TAM reseptör polimorfizmleriyle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada, hasta ve kontrol gruplarımız arasında yaş seviyeleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı belirlendi. Özellikle üreme çağındaki genç kadınlarda görülen bu hastalık için bizim popülasyonumuz da bu bakımdan uygunluk göstermektedir.

PKOS'lu kadınlarda obezite prevelansının yüksek olmakla birlikte hastalığın temel bir özelliği olmadığı; bunula birlikte PKOS'da görülen hiperisülinemi derecesinin ve diğer kilinik bulguların artmasına sebep olduğu rapor edilmiştir. (Baillargeon ve Nestler, 2006; Li ve ark., 2017). Bizim çalışma gruplarımız arasında BKİ açısından istatistiksel anlamlı bir fark olduğu ve WHO sınıflandırmasına göre hasta grubunun fazla kilolu, kontrol grubunun ise normal kilolu olduğu belirlendi. Diğer taraftan, Yılmaz ve ark., (2016) Türk populasyonunda yapmış oldukları çalışmada, PKOS'lu kadınların kontrole kıyasla daha yüksek bir BKİ'ye sahip olduklarını fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını göstermişlerdir.

PKOS'lu hastalarda östrojen ve androjen metabolizmasında bozukluklar söz konusudur (Baptiste ve ark. 2010). Bu nedenle PKOS'un oluşumundan, hipotalamik-hipofiz-over ekseninin (HHO ekseni) anormal işleyişi sorumlu tutulmaktadır. Benzer şekilde, bizim çalışmamızda da androjen hormonlarının seviyelerinde düzensizlikler saptanmıştır. PRL ve LH seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı; FSH seviyelerinin de anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Östradiol seviyelerinde de kontrole kıyasla artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Demirci ve ark. (2010) da Türk populasyonunda yapmış oldukları çalışmada, PKOS'lu hastalarda LH, LH/FSH oranı, serbest testosteron ve DHEAS seviyelerinin kontrole kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu rapor etmişlerdir. PKOS'lu hastalarda artan LH seviyeleri over teka hücreleri tarafından androjen salınımını uyarır (Nestler ve ark., 1991). Androjen konsantrasyonunun artmasıysa SHBG'nin hepatik üretimini baskılar (Nestler ve ark., 1998). Çok yeni yayınlanan bir metaanaliz çalışmasında PKOS'lu hastalarda SHBG seviyelerinin azaldığı ve hastalığın teşhisinde kullanılabilecek bir

faktör olduğu ileri sürülmüştür (Deswal ve ark., 2018). Hem androjen fazlalığı hem de SHBG'nin üretiminin baskılanması sonucunda da hiperandrojenizm gelişmektedir.

Folikülde bulunan oosit, olgunlaşma aşaması sırasında çevresindeki diğer somatik hücrelerle sürekli iletişim halindedir. Bu olgunlaşma aşamaları sırasında oositten ve çevresindeki diğer hücrelerden salgılanan hormonlar aracılığıyla oosit mikroçevresi kontrol altında tutulmaktadır. Oldukça karmaşık olan bu sistemde rol alan proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyon veya polimorfizmler bu döngüyü etkilemekte ve başta PKOS olmak üzere infertiliteye sebep olan hastalıklara neden olduğu ileri sürülmektedir. PKOS'un oluşumuna genetik faktörlerin sebep olabileceğine dair çok sayıda çalışma yayınlanmış olmasına rağmen, PKOS ile ilişkilendirilebilecek fenotipik özelliklerin karmaşıklığı nedeniyle bu konuda belirsizlikler devam etmektedir (Tumu ve ark., 2013; Radavelli-Bagatini ve ark., 2013)

PKOS'un patofizyolojisinde İR, BGT ve obezitenin rol oynadığı bilinmektedir. Diğer taraftan, bu etkenlerin hangi mekanizmalar üzerinden hastalık oluşumunu tetiklediği hala çok iyi bilinmemektedir. Yapmış olduğumuz literatür çalışmasında, PKOS ile ilgili genetik polimorfizm çalışmalarının daha çok bu konularda yapıldığını belirledik (Tumu ve ark., 2013; Yun ve ark., 2010). Kaur ve ark., (2012) yapmış oldukları çalışmada, İR'ye sahip PKOS hastaları ile İR'si olmayan PKOS hastalarının granüloza hücrelerinde mikrodizin ve eş zamanlı PZR çalışmaları sonucunda İR, KVH, infertilite ve inflamasyonla ilişkili genlerin ekspresyonlarında farklılıklar bulunduğunu göstermişlerdir.

PKOS'lu hastalarda sıklıkla karşılaşılan İR, bu hastalarda T2DM ve KVH gelişme riskini arttırmaktadır. Şimdiye kadar İR'nin altında yatan patofizyolojik mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır. Literatürde her geçen gün İR gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülen yeni protein veya genler rapor edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda GAS6 adı verilen K vitaminine bağımlı bir proteinin, İR oluşumuna etkisi olabileceğine dair çalışmalar dikkati çekmektedir (Dihingia ve ark. 2017; Hsieh ve ark, 2015; Fouad ve ark, 2015).

Yapmış olduğumuz literatür çalışmasında, PKOS ve GAS6 ilişkisini gösteren tek bir çalışma bulunduğunu belirledik. Bu çalışmada deneysel PKOS modeli oluşturulan hayvanlarda GAS6'nın ekspresyon seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (Salilew-

Wondim ve ark., 2015). Bu çalışmadan yola çıkılarak, bu klinik çalışma planlanmış ve PKOS-GAS6 ilişkisinin insanlarda ortaya çıkarılması amaçlanmıştır.

Hung ve ark., (2010) da yaşları 20-75 arasında olan 96 NGT, 82'si BGT ve 100'ü T2DM'li toplam 278 kişiden oluşan Tayvan popülasyonunda, T2DM hastalarının (11.5 ± 0.42 ng / mL) NGT (14.3 ± 0.66 ng / mL) ($p < 0.001$) sahip kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük plazma GAS6 konsantrasyonlarına sahip olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle, yüksek plazma GAS6 seviyelerinin T2DM için önemli bir risk faktörü olabileceğini ve GAS6'nın bozulmuş glikoz metabolizması ve İR için potansiyel bir marker olarak kabul edilebileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bu araştırıcı grubunun 2014 yılında yapmış olduğu başka bir çalışmada, normal sağlıklı grupta GAS6 seviyelerinin İR, inflamasyon ve endotel disfonksiyonuyla ilişkisi incelenmiştir (Kuo ve ark., 2014). 20-75 yaş aralığındaki Tayvanlı 126 erkek ve 151 kadında yapılan çalışmada, Gas seviyelerinin kadınlarda (13.39 ± 0.45 ng/mL) erkeklere (12.62 ± 0.51 ng/mL) göre daha yüksek olduğu fakat bunun istatistiksel bir anlam taşımadığı belirlenmiştir. Ayrıca kadınlarda GAS6 seviyeleri ile İR, abdominal obezite ve inflamasyon arasında anlamlı bir korelasyon olduğu erkeklerde ise herhangi bir korelasyon saptanmadığı rapor edilmiştir. Bunun nedeni olarak da GAS6'nın plazma seviyelerinin eşey hormonları özellikle de östrojen aracılığıyla düzenlenmiş olmasını ileri sürmüşlerdir.

Anabilim Dalımız Laboratuvarında validasyonunu yapmış olduğumuz ve Türk popülasyonunda plazma GAS6 referans aralığını belirlediğimiz çalışmamızda da yukarıdaki çalışmaya paralel bulgular elde etmiştik (Cagman ve ark., 2017). Plazma GAS6 seviyeleri, erkeklerde ortalama 7,8 ng/mL; kadınlarda ise 9,9 ng/mL olarak tespit edilmiştir.

Lee ve ark., (2012), c.834 + 7G> A *GAS6* gen polimorfizmi ile T2DM patogenezi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. AA genotipine sahip olanların GG genotiplilerden daha yüksek plazma GAS6 seviyelerine ve daha düşük glikoz, hemoglobin A1c (HbA1c), HOMA-IR ve TG düzeylerine sahip oldukları gösterilmiştir. Ayrıca AA genotipinin T2DM'li hastalarda NGT grubuna göre daha az, BGT grubunda ise bulunmadığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak AA genotipinin c.834 +

7G> A *GAS6* polimorfizminin T2DM'ye karşı koruyucu bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Erek-Toprak ve ark. (2014), plazma GAS6 seviyeleri ile albüminüri arasında bir korelasyon olduğunu; normoalbüminürili T2DM hastalarının sağlıklı kontrole göre daha yüksek GAS6 seviyelerine sahip olduğunu; mikroveya makroalbüminüri hastalarının ise hem normoalbüminüri hem de sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve GAS6'nın diyabetik nefropatinin prognozu için faydalı bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Erkoc ve ark., (2015) ise T2DM hastalarda yaptıkları çalışmada *GAS6* intron 8 c.834 + 7G> A polimorfizminin diyabetik nefropati açaısından bir risk oluşturmadığını fakat retinopatisi olan nefropatili hastalarda A allelinin sıklığının daha az olduğu ve bu nedenle koruyucu bir rol üstlenebileceğini öne sürmüşlerdir.

Hsiao ve ark. (2014), ortalama yaşları 13.3 olan 358 erkek ve 369 kızdan oluşan toplam 727 Tayvanlı ergende *GAS6* ve *AXL* gen polimorfizmlerinin yağlanma ve İR üzerine etkilerini incelemişlerdir. *GAS6 rs8191973*, *GAS6 rs8191974, AXL rs4802113* ve *AXL rs2304232* SNPleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmada, *GAS6 rs8191974*'ün GG genotipine sahip erkeklerde daha yüksek BKİ olduğunu göstermişlerdir. *AXL rs2304232* gen polimorfizminde GG genotipli erkeklerde insülin seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğu ve HOMA-IR'in daha fazla arttığı gösterilmiştir. Çalışma sonucunda ilginç bir şekilde kız ergenlerde anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir.

Hsieh ve ark. (2015), Asya popülasyonunda İR, obezite ve T2DM'nin gelişiminde *GAS6* varyantlarının genetik etkilerini araştırmak için bir kohort çalışması yapmışlardır. Çalışma Stanford, Hawaii ve Tayvan'dan 1300 kardeş çiftini içeren SAPPHIRe (Stanford Asya Hipertansiyon ve İR Programı Özel Programı) çalışma kohortu altında gerçekleştirilmiştir. Çalışmadan elde edilen sonuçlar; *rs8191974, rs8191973, rs7323932* ve *rs7331124 GAS6* varyantlarının hiçbirinin obezite ve T2DM gelişimiyle ilişkili olmadığını göstermiştir.

Mısır popülasyonunda plazma GAS6 proteini konsantrasyonlarının ile *GAS6* geni c.843 + 7G> A polimorfizminin T2DM hastalarında glukoz toleransı ile ilişkili olup olmadığının araştırıldığı bir başka çalışmada ise, serum GAS6 seviyelerinin T2DM hastalarında (12.2 ± 0.6 ng / mL) kontrollere (14.8 ± 0.9 ng / mL) kıyasla anlamlı

derecede düşük olduğu gösterilmiştir. Gen polimorfizmi sonuçlarına göre ise GG genotipinin diyabetik hasta popülasyonunda çok sık görüldüğü, buna karşın A allelinin sıklığının kontrol grubundakilere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir AA genotip grubundakilerin, GG genotip grubuna (11.8 ± 0.5 ng / mL) kıyasla daha yüksek GAS6 seviyelerine (12.7 ± 0.8 ng / mL) sahip olduğu da belirtilmiştir. Bu çalışmada yazarlar, önceki çalışmalara benzer şekilde T2DM hastalarında AA genotipinin koruyucu bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır (Fouad ve ark., 2015)

Kazakova ve ark (2017) tarafından Çin popülasyonunda yapılan çok yeni bir çalışmada, *rs8191974 GAS6* varyantının T2DM ile ilşikili olduğu; CC genotipli bireylerin daha HG, kilo, bel ve kalça oranına sahip oldukları belirlenmiştir. Buna karşılık, T allelinin T2DM'de koruyucu bir faktör olduğunu tespit etmişlerdir.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar değerlendirildiğinde GAS6'nın hem plazma konsantrasyonu hem de çeşitli varyantlarının İR, T2DM ve obezitedeki rolleri hakkında birbirleriyle çelişkili olduğu görülmektedir. Bu farklılıkların popülasyon sayısı, tür ve ırklardan kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. Biz de çalışmamızda c.834 + 7G> A *GAS6* polimorfizmini inceledik ve hasta grubunda GG genotipine sahip bireylerin AA genotipine sahip olanlardan daha fazla olduğunu belirledik. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,12). Bununla birlikte, G alleline sahip olmanın hastalık oluşum riskini 1,85 kat arttırdığını ve A allelinin koruyucu bir özelliğe sahip olduğunu tespit ettik (p=0,027). Bu hasta grubunda plazma GAS6 seviyelerinin hasta grubunda kontrole göre anlamlı bir yüksekliğe sahip olduğunu da saptadık.

PKOS hasta grubunda plazma GAS6 seviyelerinin yüksekliği çeşitli sebeplerden kaynaklanmış olabilir. Birinci neden olarak; PKOS'lu hastalarda artmış olan östrojen seviyelerinin *GAS6* geni üzerindeki düzenleyici rolünden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. *GAS6* geni promotör bölge üzerinde bulunan östrojen-cevap elemanı bölgesine bağlanan östrojen reseptörleri *GAS6* geni ekspresyonunda artışa buna bağlı olarak da plazma GAS6 konsantrasyonunun artmasına neden olabilir. Bir başka neden olarak GAS6'nın yapısında bulunan ve reseptörlerine bağlanması için elzem olan SHBG bölgesinin östrojen ve androjenleri bağlayabilme kapasitesine sahip olmasıdır. PKOS'lu kadınların dolaşımında artan östrojen ve androjenler GAS6'nın C bölgesine

bağlanarak, onun reseptörlerine bağlanmasını engeleyebilir. Bu nedenle dolaşımda konsantrasyonları yüksek bulunabilir. Bir diğer neden de *GAS6* rs8191974 varyantının biyolojik olarak aktif GAS6 proteininin üretimini inhibe etmesi gösterilebilir. Böylece, membranda bulunan reseptörlerine bağlanamayan GAS6 dolaşımda yüksek seviyelerde bulunabilir.

Bu tez çalışmasında *GAS6* polimorfizmine ek olarak TAM reseptör polimorfizmlerini de inceledik. Literatür çalışmalarına bakıldığında GAS6'nın fizyolojik fonksiyonlarını daha çok AXL reseptörü aracılığıyla gerçekleştirdiği görülmektedir. *AXL* polimorfizminin PKOS'da rolüne dair herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada *AXL rs2304234* varyantında CC genotipinin hasta grubunda kontrole kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğunu bununla birlikte, yine istatistiksel anlamlı olarak C allelinin hastalık oluşturma riskinin 1,66 kat risk taşıdığı tespit edilmiştir.

AXL reseptörünün özellikle inflamasyonel durumlarda plazma konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir. Bununla birlikte, GAS6 ve AXL'in ligand-reseptör etkileşimi karmaşık bir fenomendir ve çeşitli patolojik ve fizyolojik durumlarda farklıdır. GAS6/AXL mekanizmasının sitokin sinyalizasyonunu düzenlemede önemli bir rol oynadığı öne sürülmüştür (Lemke ve ark., 2010). Bu sinyalizasyon vasküler inflamasyonu, İR'yi ve BGT'yi inhibe etmektedir. Ancak, birkaç çalışma obez kişiler arasında GAS6'nın İR ve inflamasyon ile güçlü bir pozitif korelasyonu olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalar, GAS6 sinyalinin vasküler inflamasyonun patogenezinde, İR'de ve BGT'de belirgin bir rol oynadığını göstermiştir.

Diğer taraftan, HG konsantrasyonlarının GAS6'nın AXL reseptörüne afinitesinin azalmasına neden olmasının, GAS6'nın spesifik translasyon sonrası modifikasyonlarını tetikleyebileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle, bozulmuş bir GAS6-AXL etkileşimi İR patolojik mekanizmasına, BGT'ye ve vasküler enflamasyona aracılık edebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz yüksek GAS6 konsantrasyonlarının hem *GAS6* geni hem de *AXL* geninde tespit etmiş olduğumuz polimorfizmlerden kaynaklanmış olabileceğini düşünüyoruz. *AXL* geninde meydana gelen polimorfizm, GAS6'nın membranda bulunan AXL reseptörüne bağlanmasını engelleyebilir ve sonuçta GAS6 plazma konsantrasyonlarında artışa neden olabilir.

Yapılan bu tez çalışmasından elde edilen bulgular, GAS6/TAM reseptör yolağının PKOS patogenezinde rol oynayabileceğini ve GAS6'nın bu anlamda hastalığın tedavisi bakımından potansiyel bir terapötik ajan olabileceğini ortaya koymaktadır.

8. KAYNAKLAR

Aadland E, Odegaard OR, Røseth A, Try K. Free protein S deficiency in patients with chronic inflammatory bowel disease. Scand. J. Gastroenterol. 1992;27:957-960.

Abbasi-Ranjbar Z, Sharami SH, Kazemi S, Sayyad-Abdi D, Dalil Heirati SF. The Relation Between Free Testosterone and Components of Metabolic Syndrome in Women With Polycystic Ovary Syndrome. J Family Reprod Health. 2018;12(1):1-7.

A-Gonzalez N, Bensinger SJ, Hong C, Beceiro S, Bradley MN, Zelcer N, Deniz J, Ramirez C, Díaz M, Gallardo G, de Galarreta CR, Salazar J, Lopez F, Edwards P, Parks J, Andujar M, Tontonoz P, Castrillo A. Apoptotic cells promote their own clearance and immune tolerance through activation of the nuclear receptor LXR. Immunity. 2009 21;31(2):245-58.

Aigner E, Bachofner N, Klein K, De Geyter C, Hohla F, Patsch W, Datz C. Retinol-binding protein 4 in polycystic ovary syndrome--association with steroid hormones and response to pioglitazone treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(4):1229-35.

Akbarzadeh S, Ghasemi S, Kalantarhormozi M, Nabipour I, Abbasi F, Aminfar A, Jaffari SM, Motamed N, Movahed A, Mirzaei M, Rahbar AR. Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI. Gynecol Endocrinol. 2012;28(7):521-4.

Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC, Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. Circulation. 2009; 120:1640-1645.

Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15:539-553.

Alciato F, Sainaghi PP, Sola D, Castello L, Avanzi GC. TNF-alpha, IL-6, and IL-1 expression is inhibited by GAS6 in monocytes/macrophages. J Leukoc Biol. 2010;87(5):869-75.

Anderson HA, Maylock CA, Williams JA, Paweletz CP, ShuH, Shacter E. Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. Nat Immunol. 2003;4:87-91.

Angelillo-Scherrer A, Burnier L, Flores N, Savi P, DeMol M, Schaeffer P, Herbert JM, Lemke G, Goff SP, Matsushima GK, Earp HS, Vesin C, Hoylaerts MF, Plaisance S, Collen D, Conway EM, Wehrle-Haller B, Carmeliet P. Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy. J Clin Invest. 2005;115(2):237-46.

Angelillo-Scherrer A, de Frutos P, Aparicio C, Melis E, Savi P, Lupu F, Arnout J, Dewerchin M, Hoylaerts M, Herbert J, Collen D, Dahlbäck B, Carmeliet P. Deficiency or inhibition of GAS6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. Nat Med. 2001;7(2):215-21.

Arai H, Nagai K, Doi T. Role of growth arrest-specific gene 6 in diabetic nephropathy. Vitam Horm. 2008;78:375-392.

Augustine KA, Rossi RM, Van G, Housman J, Stark K, Danilenko D, Varnum B, Medlock E. Noninsulin-dependent diabetes mellitus occurs in mice ectopically expressing the human AXL tyrosine kinase receptor. J Cell Physiol. 1999 ;181(3):433-47.

Avanzi GC, Gallicchio M, Cavalloni G, Gammaitoni L, Leone F, Rosina A, Boldorini R, Monga G, Pegoraro L, Varnum B, Aglietta M. GAS6, the ligand of Axl and Rse receptors, is expressed in hematopoietic tissue but lacks mitogenic activity. Exp Hematol. 1997;25(12):1219-26.

Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, Lizneva D, Natterson-Horowtiz B, Teede HJ, Yildiz BO. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2016;2:16057.

Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(11):4237-4245.

Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. Fertil Steril. 1999;72:915–25.

Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89: 2745–2749.

Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. Obstet Gynecol. 2018;132(2):321-336.

Baillargeon JP, Nestler JE. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(1):22-4.

Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Diabet Med. 1999; 16:442-443.

Balogh I, Hafizi S, Stenhoff J, Hansson K, Dahlbäck B. Analysis of GAS6 in human platelets and plasma. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(6):1280-1286.

Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2010;122(1-3):42-52.

Barber TM, Franks S. Adipocyte biology in polycystic ovary syndrome. Mol Cell Endocrinol. 2013;373(1-2):68.

Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab. 1986; 62: 904-910.

Behrens EM, Gadue P, Gong SY, Garrett S, Stein PL, Cohen PL. The mer receptor tyrosine kinase: expression and function suggest a role in innate immunity. Eur JImmunol. 2003;33(8):2160-7.

Bellan M, Pirisi M, Sainaghi PP. The GAS6/TAM System and Multiple Sclerosis. Int J Mol Sci. 2016 28;17(11).

Bellido-Martín L, de Frutos PG. Vitamin K-dependent actions of GAS6. Vitam Horm. 2008;78:185-209.

Bhagat N, Agrawal M, Luthra K, Vikram NK, Misra A, Gupta R. Evaluation of single nucleotide polymorphisms of Pro12Ala in peroxisome proliferator-activated receptor-γ and Gly308Ala in tumor necrosis factor-α genes in obese Asian Indians: a population-based study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2010 11;3:349-56.

Bhattacharyya S, Zagórska A, Lew ED, Shrestha B, Rothlin CV, Naughton J, Diamond MS, Lemke G, Young JA. Enveloped viruses disable innate immune responses in dendritic cells by direct activation of TAM receptors. Cell Host Microbe. 2013 14;14(2):136-47.

Binder MD, Cate HS, Prieto AL, Kemper D, Butzkueven H, Gresle MM, Cipriani T, Jokubaitis VG, Carmeliet P, Kilpatrick TJ. Gas6 deficiency increases oligodendrocyte loss and microglial activation in response to cuprizone-induced demyelination. J Neurosci. 2008 14;28(20):5195-206.

Binder MD, Fox AD, Merlo D, Johnson LJ, Giuffrida L, Calvert SE, Akkermann R, Ma GZ; ANZgene, Perera AA, Gresle MM, Laverick L, Foo G, Fabis-Pedrini MJ, Spelman T, Jordan MA, Baxter AG, Foote S, Butzkueven H, Kilpatrick TJ, Field J.Common and Low Frequency Variants in MERTK Are Independently Associated with Multiple Sclerosis Susceptibility with Discordant Association Dependent upon HLA-DRB1*15:01 Status. PLoS Genet. 2016 18;12(3):e1005853.

Bogardus C, Lillioja S, Mott DM, Hollenbeck C, Reaven G. Relationship between degree of obesity and in vivo insulin action in man. Am J Physiol. 1985;248(3 Pt 1):E286-91.

Borgel D, Clauser S, Bornstain C, Bièche I, Bissery A, Remones V, Fagon JY, Aiach M, Diehl JL. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. Crit Care Med. 2006;34(1):219-22.

Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016;31:2841–55.

Bozkaya Ö. Klinisyenler İçin Mutasyon ve Polimorfizm. Turkiye Klinikleri J Pediatr. 2009;18(2):47-53.

Braunger J, Schleithoff L, Schulz AS, Kessler H, Lammers R, Ullrich A, Bartram CR, Janssen JW. Intracellular signaling of the Ufo/AXL receptor tyrosine kinase is mediated mainly by a multi-substrate docking-site. Oncogene. 1997;14:2619-31.

Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:E1967–7.

Burstyn-Cohen T, Heeb MJ, Lemke G. Lack of protein S in mice causes embryonic lethal coagulopathy and vascular dysgenesis. J Clin Invest. 2009;119(10):2942-53.

Cagman Z, Bingol Ozakpinar O, Cirakli Z, Gedikbasi A, Ay P, Colantonio D, Uras AR, Adeli K, Uras F. Reference intervals for growth arrest-specific 6 protein in adults. Scand J Clin Lab Invest. 2017;77(2):109-114.

Cakal B, Gokmen A, Yalinkilic M, Cakal E, Ayaz S, Nadir I, Ozin Y, Dagli U, Ulker A. Natural anticoagulant protein levels in Turkish patients with inflammatory bowel disease. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010;21(2):118-21.

Caraux A, Lu Q, Fernandez N, Riou S, Di Santo JP, Raulet DH, Lemke G, Roth C. Natural killer cell differentiation driven by TYRO3 receptor tyrosine kinases. Nat Immunol. 2006;7(7):747-54.

Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;82(3): 661-665.

Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. Eur J Endocrinol. 2006;154(1):141-5.

Carmina E. Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. Front Horm Res. 2013;40:40–50.

Carpentier AC. Postprandial fatty acid metabolism in the development of lipotoxicity and type 2 diabetes. Diabetes Metab. 2008; 34(2):97-107.

Carrera Silva EA, Chan PY, Joannas L, Errasti AE, Gagliani N, Bosurgi L, Jabbour M, Perry A, Smith-Chakmakova F, Mucida D, Cheroutre H, Burstyn-Cohen T, Leighton JA, Lemke G, Ghosh S, Rothlin CV. T cell-derived protein S engages TAM receptor signaling in dendritic cells to control the magnitude of the immune response. Immunity. 2013 25;39(1):160-70.

Cavalli M, Pan G, Nord H, Wallén Arzt E, Wallerman O, Wadelius C. Genetic prevention of hepatitis C virus-induced liver fibrosis by allele-specific downregulation of MERTK. Hepatol Res. 2017;47(8):826-830.

Cavet ME, Smolock EM, Ozturk OH, World C, Pang J, Konishi A, Berk BC. Gas6-axl receptor signaling is regulated by glucose in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28(5):886-91.

Choi JH, Rhee EJ, Kim KH, Woo HY, Lee WY, Sung KC. Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2011;165(5):789–796.

Cohen PL, Caricchio R, Abraham V, Camenisch TD, Jennette JC, Roubey RA, Earp HS, Matsushima G, Reap EA. Delayed apoptotic cell clearance and lupus-like autoimmunity in mice lacking the c-mer membrane tyrosine kinase. J Exp Med. 2002 1;196(1):135-40.

Comim FV, Hardy K, Franks S. Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. PLoS One. 2013 18;8(11):e80416.

Costa M, Bellosta P, Basilico C. Cleavage and release of a soluble form of the receptor tyrosine kinase ARK in vitro and in vivo. J Cell Physiol . 1996;168:737-744.

Czech MP, Corvera S J. Signaling mechanisms that regulate glucose transport. Biol Chem. 1999; 274(4):1865-1868.

Deepika ML, Reddy KR, Yashwanth A, Rani VU, Latha KP, Jahan P. TNF-α haplotype association with polycystic ovary syndrome - a South Indian study. J Assist Reprod Genet. 2013;30(11):1493-503.

Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatsas G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2012;28(12):974-8.

Demirci H, Yilmaz M, Ergun MA, Yurtcu E, Bukan N, Ayvaz G. Frequency of adiponectin gene polymorphisms in polycystic ovary syndrome and the association with serum adiponectin, androgen levels, insulin resistance and clinical parameters. Gynecol Endocrinol. 2010;26(5):348-55.

Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. Syst Biol Reprod Med. 2018;64(1):12-24.

Dihingia A, Kalita J, Manna P. Implication of a novel Gla-containing protein, GAS6 in the pathogenesis of insulin resistance, impaired glucose homeostasis, and inflammation: A review. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:74-82.

Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, Phung OJ,Wang A, Hoeger K, Pasquali R, Erwin P, Bodde A, Montori VM, Murad MH. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(12):4655-63.

Dormady SP, Zhang XM, Basch RS. Hematopoietic progenitor cells grow on 3T3 fibroblast monolayers that overexpress growth arrest-specific gene-6 (GAS6). Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 24;97(22):12260-5.

Dronavalli S, Duka I, Bakris GL. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nat Clin Pract Endocrinol Metab. 2008;4:444-452.

Dumesic DA, Abbott DH. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. Semin Reprod Med. 2008; 26: 53–61.

Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, Thomas AM, Grogan TR, Haykal R, Schooler TA, Okeya BL, Abbott DH, Chazenbalk GD. Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4178-4188.

Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev. 1997;18(6):774-800.

Ebejer K, Calleja-Agius J. The role of cytokines in polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol. 2013;29(6):536–540.

Elahi MM, Asotra K, Matata BM, Mastana SS. Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease. Biochim Biophys Acta. 2009;1792(3):163-72.

Erek-Toprak A, Bingol-Ozakpinar O, Karaca Z, Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Uras AR, Adeli K, Uras F. Association of plasma growth arrest-specific protein 6 (GAS6) concentrations with albuminuria in patients with type 2 diabetes. Ren Fail. 2014;36(5):737-42.

Erkoc R, Cikrikcioglu MA, Aintab E, Toprak AE, Kilic U, Gok O, Cetin AI, Zorlu M, Kiskac M, Cakirca M, Erkal SN, Isen HC, Karatoprak C. GAS6 intron 8 c.834 + 7G> A gene polymorphism in diabetic nephropathy. Ren Fail. 2015;37(5):866-70.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(12):6364-9.

Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2): 806–811.

Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. Fertil Steril. 2011 1;95(3):1048-58.e1-2.

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001 16;285(19):2486-97.

Feng W, Yasumura D, Matthes MT, LaVail MM, Vollrath D. Mertk triggers uptake of photoreceptor outer segments during phagocytosis by cultured retinal pigment epithelial cells. J Biol Chem. 2002 10;277(19):17016-22.

Fouad NA, Eltaher SM, Abdullah OA, Metwally RA. Serum level of growth arrest-specific 6 (GAS6) protein and genetic variations in the GAS6 gene in patients with type 2 diabetes mellitus. Egypt J Immunol. 2015;22(1):41-7.

Funakoshi H, Yonemasu T, Nakano T, Matumoto K, Nakamura T. Identification of Gas6, a putative ligand for Sky and Axl receptor tyrosine kinases, as a novel neurotrophic factor for hippocampal neurons. J Neurosci Res. 2002 15;68(2):150-60.

Furie B, Furie BC. The molecular basis of blood coagulation. Cell. 1988 20;53(4):505-18.

Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. Mol Cell Endocrinol. 2010 25;316(2):129-39.

Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26(7):883-396.

Gautier EL, Shay T, Miller J, Greter M, Jakubzick C, Ivanov S, Helft J, Chow A, Elpek KG, Gordonov S, Mazloom AR, Ma'ayan A, Chua WJ, Hansen TH, Turley SJ, Merad M, Randolph GJ, Immunological Genome Consortium. Gene-expression profiles and transcriptional regulatory pathways that underlie the identity and diversity of mouse tissue macrophages. Nat Immunol. 2012; 13(11):1118-28.

Gibot S, Massin F, Cravoisy A, Dupays R, Barraud D, Nace L, Bollaert PE. Growth arrest-specific protein 6 plasma concentrations during septic shock. Crit Care. 2007;11(1):R8.

Gjerdrum C, Tiron C, Høiby T, Stefansson I, Haugen H, Sandal T, Collett K, Li S, McCormack E, Gjertsen BT, Micklem DR, Akslen LA, Glackin C, Lorens JB. AXL is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. Proc Natl Acad Sci U S A. 2010;107(3):1124-9.

Godowski PJ, Mark MR, Chen J, Sadick MD, Raab H, Hammonds RG. Reevaluation of the roles of protein S and GAS6 as ligands for the receptor tyrosine kinase Rse/Tyro3. Cell. 1995;82:355-358.

Goruppi S, Ruaro E, Schneider C. GAS6, the ligand of AXL tyrosine kinase receptor, has mitogenic and survival activities for serum starved NIH3T3 fibroblasts. Oncogene. 1996;12(3):471-80.

Gould WR, Baxi SM, Schroeder R, Peng YW, Leadley RJ, Peterson JT, Perrin LA. Gas6 receptors Axl, Sky and Mer enhance platelet activation and regulate thrombotic responses. J Thromb Haemost. 2005;3(4):733-41.

Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2008;28:629–36.

Guermazi S, Hamza M, Dellagi K. Protein S deficiency and antibodies to protein S in patients with Behçet's disease. Thromb Res. 1997 1;86(3):197-204.

Guzel EC, Celik C, Abali R, Kucukyalcin V, Celik E, Guzel M, Yilmaz M. Omentin and chemerin and their association with obesity in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2014;30(6):419-22.

Hafizi S, Dahlbäck B. GAS6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the AXL receptor tyrosine kinase subfamily. FEBS J. 2006;273(23):5231-5244.

Hallajzadeh J, Khoramdad M, Karamzad N, Almasi-Hashiani A, Janati A, Ayubi E, Pakzad R, Sullman MJM, Safiri S. Metabolic syndrome and its components among women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. J Cardiovasc Thorac Res. 2018;10(2):56-69.

Healy AM, Schwartz JJ, Zhu X, Herrick BE, Varnum B, Farber HW. Gas 6 promotes Axl-mediated survival in pulmonary endothelial cells. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2001;280(6):L1273-81.

Hilliard BA, Zizzo G, Ulas M, Linan MK, Schreiter J, Cohen PL. Increased expression of Mer tyrosine kinase in circulating dendritic cells and monocytes of lupus patients: correlations with plasma interferon activity and steroid therapy. Arthritis Res Ther. 2014 21;16(2):R76.

Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. Womens Health (Lond). 2009; 5(5):529-40; quiz 541-2.

Hoehn HJ, Kress Y, Sohn A, Brosnan CF, Bourdon S, Shafit-Zagardo B. Axl-/- mice have delayed recovery and prolonged axonal damage following cuprizone toxicity. Brain Res. 2008 13;1240:1-11.

Holland SJ, Powell MJ, Franci C, Chan EW, Friera AM, Atchison RE, McLaughlin J, Swift SE, Pali ES, Yam G, Wong S, Lasaga J, Shen MR, Yu S, Xu W, Hitoshi Y, Bogenberger J, Nör JE, Payan DG, Lorens JB. Multiple roles for the receptor tyrosine kinase AXL in tumor formation. Cancer Res. 2005 15;65(20):9294-303.

Holte J, Bergh T, Berne C, Wide L, Lithell H. Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80(9):2586-2593.

Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1:109.

Hossain MM, Cao M, Wang Q, Kim JY, Schellander K, Tesfaye D, Tsang BK. Altered expression of miRNAs in a dihydrotestosterone-induced rat PCOS model. J Ovarian Res. 2013 15;6(1):36.

Hsiao FC, Lin YF, Hsieh PS, Chu NF, Shieh YS, Hsieh CH, Lee CH, Hung YJ. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity,systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(2):E267-74.

Hsu MI. Changes in the PCOS phenotype with age. Steroids. 2013;78(8):761-6.

Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Larsson A, Berne C, Sundstrom-Poromaa I. Prevalence of the metabolic syndrome in women with a previous diagnosis of polycystic ovary syndrome: long-term follow-up. Fertil Steril. 2011;96:1271–4.

Hung YJ, Lee CH, Chu NF, Shieh YS. Plasma protein growth arrest-specific 6 levels are associated with altered glucose tolerance, inflammation, and endothelial dysfunction. Diabetes Care. 2010;33(8):1840-4.

Hung YJ, Lee CH, Shieh YS, Hsiao FC, Lin FH, Hsieh CH. Plasma growth arrest-specific protein 6 levels in premenopausal and postmenopausal women: the role of endogenous estrogen. Endocrine. 2014;47(3):923-9.

Hurtado B, Abasolo N, Muñoz X, García N, Benavente Y, Rubio F, García de Frutos P, Krupinski J, Sala N. Association study between polymorphims in GAS6-TAM genes and carotid atherosclerosis. Thromb Haemost. 2010 ;104(3):592-8.

Ishimoto Y, Nakano T. Release of a product of growth arrest-specific gene 6 from rat platelets. FEBS Lett. 2000;466(1):197-199.

Jambou D, Candito M, Staccini P, Appert-Flory A, Fischer F, Gibelin P, Toulon P. AA genotype of single-nucleotide polymorphism c.834+7G>A in GAS6 gene (rs8191974) is not protective for acute myocardial infarction. Int J Lab Hematol. 2013;35(5):e17-20.

Jeon YE, Lee KE, Jung JA, Yim SY, Kim H, Seo SK, Cho S, Choi YS, Lee BS. Kisspeptin, leptin, and retinol-binding protein 4 in women with polycystic ovary syndrome. Gynecol Obstet Invest. 2013;75(4):268-74.

Ji R, Meng L, Jiang X, Cvm NK, Ding J, Li Q, Lu Q. TAM receptors support neural stem cell survival, proliferation and neuronal differentiation. PLoS One. 2014 16;9(12):e115140.

Jia R, Hanafusa H. The proto-oncogene of v-eyk (v-ryk) is a novel receptor-type protein tyrosine kinase with extracellular Ig/GN-III domains. J Biol Chem. 1994; 269: 1839-1844.

Jiang L, Liu CY, Yang QF, Wang P, Zhang W. Plasma level of growth arrest-specific 6 (GAS6) protein and genetic variations in the GAS6 gene in patients with acute coronary syndrome. Am J Clin Pathol. 2009;131(5):738-43.

Joham AE, Palomba S, Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. Semin Reprod Med. 2016;34(2):93-101.

Joseph DR. Sequence and functional relationships between androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin and its homologs protein S, GAS6, laminin, and agrin. Steroids.1997; 62(8-9):578-88.

Kanazawa J, Masuko H, Yatagai Y, Sakamoto T, Yamada H, Kitazawa H, Iijima H, Naito T, Saito T, Noguchi E, Hirota T, Tamari M, Hizawa N. Association analyses of eQTLs of the TYRO3 gene and allergic diseases in Japanese populations. Allergol Int. 2019;68(1):77-81.

Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(2):227-37.

Karakose M, Demircan K, Tutal E, Demirci T, Arslan MS, Sahin M, Celik HT, Kazanci F, Karakaya J, Cakal E, Delibasi T. Clinical significance of ADAMTS1, ADAMTS5, ADAMTS9 aggrecanases and IL-17A, IL-23, IL-33 cytokines in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2016;39(11):1269-1275.

Kaur S, Archer KJ, Devi MG, Kriplani A, Strauss JF 3rd, Singh R. Differential gene expression in granulosa cells from polycystic ovary syndrome patients with and without insulin resistance: identification of susceptibility gene sets through network analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(10):E2016-21.

Kaya C, Pabuccu R, Berker B, Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. Fertil Steril. 2010;93(4):1200–1207.

Kazakova EV, Zghuang T, Li T, Fang Q, Han J, Qiao H. The GAS6 gene rs8191974 and Ap3s2 gene rs2028299 are associated with type 2 diabetes in the northern Chinese Han population. Acta Biochim Pol. 2017;64(2):227-231.

Khan TN, Wong EB, Soni C, Rahman ZS. Prolonged apoptotic cell accumulation in germinal centers of MER-deficient mice causes elevated B cell and CD4+ Th cell responses leading to autoantibody production. J Immunol. 2013 15; 190(4):1433-46.

Kim HA, Nam JY, Jeon JY, An JM, Jung JY, Bae CB, Suh CH. Serum growth arrest-specific protein 6 levels are a reliable biomarker of disease activity in systemic lupus erythematosus. J Clin Immunol. 2013;33(1):143-50.

Kim HJ, Park HA, Cho YG, Kang JH, Kim KW, Kang JH, Kim NR, Chung WC, Kim CH,Whang DH, Park JK. Gender Difference in the Level of HDL Cholesterol in Korean Adults. Korean J Fam Med. 2011;32(3):173-81.

Kim WJ, Park HJ, Choi YJ, Kwon EY, Kim BM, Lee JH, Chang JH, Lee Kang J, Choi JH. Association between Genetic Variations of MERTK and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Koreans. J Korean Med Sci. 2018 12;33(7):e56.

Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:3078–82.

Kuo F-C, Hung Y-J, Shieh Y-S, Hsieh C-H, Hsiao F-C, Lee C-H. The levels of plasma growth arrest-specific protein 6 is associated with insulin sensitivity and inflammation in women. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(2):304-9.

Kupcinskas J, Valantiene I, Varkalaitė G, Steponaitiene R, Skieceviciene J,Sumskiene J, Petrenkiene V, Kondrackiene J, Kiudelis G, Lammert F, Kupcinskas L. PNPLA3 and RNF7 Gene Variants are Associated with the Risk of Developing Liver Fibrosis and Cirrhosis in an Eastern European Population. J Gastrointestin Liver Dis. 2017;26(1):37-43.

Lafdil F, Chobert MN, Couchie D, Brouillet A, Zafrani ES, Mavier P, Laperche Y. Induction of GAS6 protein in CCl4-induced rat liver injury and anti-apoptotic effect on hepatic stellate cells. Hepatology. 2006 ;44(1):228-39.

Lai C, Lemke G. An extended family of protein-tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. Neuron. 1991;6(5):691-704.

Landay M, Huang A, Azziz R. The degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. Fertil Steril. 2009;92:643–7.

Le MT, Nguyen VQH, Truong QV, Le DD, Le VNS, Cao NT. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Syndrome among Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study from Central Vietnam. Endocrinol Metab (Seoul). 2018;33(4):447-458.

Lee CH, Chu NF, Shieh YS, Hung YJ. The growth arrest-specific 6 (GAS6) gene polymorphism c.834+7G>A is associated with type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2012;95(2):201-6.

Lee CH, Shieh YS, Hsiao FC, Kuo FC, Lin CY, Hsieh CH, Hung YJ. High glucose induces human endothelial dysfunction through an AXL-dependent mechanism. Cardiovasc Diabetol. 2014, 26;13:53.

Lemke G, Lu Q. Macrophage regulation by Tyro 3 family receptors. Curr Opin Immunol. 2003;15(1):31-6.

Lemke G, Rothlin CV. Immunobiology of the TAM receptors. Nat Rev Immunol. 2008;8(5):327-36.

Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. J Obstet Gynaecol. 2017;37(8):1036-1047.

Li S, Loos RJ. Progress in the genetics of common obesity: size matters. Curr Opin Lipidol. 2008;19(2):113-21.

Li YH, Lu CH, Lin FH, Su SC, Liu JS, Hsieh CH, Hung YJ, Shieh YS, Lee CH. Plasma Growth Arrest-Specific 6 Protein and Genetic Variations in the GAS6 Gene in Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord. 2019;17(1):22-28.

Lijnen HR, Christiaens V, Scroyen L. Growth arrest-specific protein 6 receptor antagonism impairs adipocyte differentiation and adipose tissue development in mice. J Pharmacol Exp Ther . 2011;337:457-464.

Linné Y. Effects of obesity on women's reproduction and complications during pregnancy. Obes Rev. 2004; 5(3):137-143.

Liu E, Hjelle B, Bishop JM. Transforming genes in chronic myelogenous leukemia. Proc Natl Acad Sci USA. 1988; 85: 1952-1956.

Losonczy G, Vajas A, Takács L, Dzsudzsák E, Fekete A, Márhoffer E, Kardos L, Ajzner E, Hurtado B, de Frutos PG, Berta A, Balogh I. Effect of the GAS6 c.834+7G>A polymorphism and the interaction of known risk factors on AMD pathogenesis in Hungarian patients. PLoS One. 2012;7(11):e50181.

Lu Q, Lemke G. Homeostatic regulation of the immune system by receptor tyrosine kinases of the Tyro 3 family. Science. 2001 13;293(5528):306-11.

Ma GZ, Stankovich J; Australia and New Zealand Multiple Sclerosis Genetics Consortium (ANZgene), Kilpatrick TJ, Binder MD, Field J. Polymorphisms in the receptor tyrosine kinase MERTK gene are associated with multiple sclerosis susceptibility. PLoS One. 2011 8;6(2):e16964.

Mackay DS, Henderson RH, Sergouniotis PI, Li Z, Moradi P, Holder GE, Waseem N, Bhattacharya SS, Aldahmesh MA, Alkuraya FS, Meyer B, Webster AR, Moore AT. Novel mutations in MERTK associated with childhood onset rod-cone dystrophy. Mol Vis. 2010 9;16:369-77.

Manfioletti G, Brancolini C, Avanzi G, Schneider C. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (GAS6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. Mol Cell Biol. 1993;13(8):4976-85.

Maquoi E, Vörös G, Carmeliet P, Collen D, Lijnen HR. Role of Gas-6 in adipogenesis and nutritionally induced adipose tissue development in mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005;25(5):1002-7.

Mark MR, Chen J, Hammonds RG, Sadick M, Godowsk PJ. Characterization of GAS6, a member of the superfamily of G domain-containing proteins, as a ligand for Rse and AXL. J Biol Chem. 1996 19;271(16):9785-9.

Mark MR, Scadden DT, Wang Z, Gu Q, Goddard A, Godowski PJ. Rse, a novel receptor-type tyrosine kinase with homology to AXL/Ufo, is expressed at high levels in the brain. J Biol Chem. 1994 8;269(14):10720-8.

Marsden PJ, Murdoch AP, Taylor R. Tissue insulin sensitivity and body weight in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2001; 55:191-199.

McColl A, Bournazos S, Franz S, Perretti M, Morgan BP, Haslett C, Dransfield I. Glucocorticoids induce protein S-dependent phagocytosis of apoptotic neutrophils by human macrophages. J Immunol. 2009 1;183(3):2167-75.

Melaragno MG, Wuthrich DA, Poppa V, Gill D, Lindner V, Berk BC, Corson MA. Increased expression of Axl tyrosine kinase after vascular injury and regulation by G protein-coupled receptor agonists in rats. Circ Res. 1998 5;83(7):697-704.

Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18(5):719-36.

Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2010;16(4):347-63.

Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Tapanainen JS. Insulin sensitivity, insulin secretion, and metabolic and hormonal parameters in healthy women and women with polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod. 2000; 15(6):1266-1274.

Muñoz X, Obach V, Hurtado B, de Frutos PG, Chamorro A, Sala N. Association of specific haplotypes of GAS6 gene with stroke. Thromb Haemost. 2007;98(2):406-12.

Musso G, Cassader M, De Michieli F, Paschetta E, Pinach S, Saba F, Bongiovanni D, Framarin L, Berrutti M, Leone N, Corvisieri S, Parente R, Molinaro F, Sircana A, Bo S, Gambino R. MERTK rs4374383 variant predicts incident nonalcoholic fatty liver disease and diabetes: role of mononuclear cell activation and adipokine response to dietary fat. Hum Mol Genet. 2017 1;26(9):1785.

Nagata K, Ohashi K, Nakano T, Arita H, Zong C, Hanafusa H, Mizuno K. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. J Biol Chem. 1996 22;271(47):30022-7.

Nakamura YS, Hakeda Y, Takakura N, Kameda T, Hamaguchi I, Miyamoto T, Kakudo S, Nakano T, Kumegawa M, Suda T. Tyro 3 receptor tyrosine kinase and its ligand, Gas6, stimulate the function of osteoclasts. Stem Cells. 1998;16(3):229-38.

Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab. 1998;83:2001–2005.

Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Rittmaster RS, Clore JN, Blackard WG. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1991;72(1):83-9.

Neubauer A, Fiebeler A, Graham DK, O'Bryan JP, Schmidt CA, Barckow P, Serke S, Siegert W, Snodgrass HR, Huhn D, et al. Expression of axl, a transforming receptor tyrosine kinase, in normal and malignant hematopoiesis. Blood. 1994 15;84(6):1931-41.

Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet. 2007 25;370(9588):685-697.

O'Bryan JP , Fridell YW , Koski R , Varnum B , Liu ET. The transforming receptor tyrosine kinase, AXL, is post-translationally regulated by proteolytic cleavage. J Biol Chem . 1995;270:551-557.

O'Bryan JP, Frye RA, Cogswell PC, Neubauer A, Kitch B, Prokop C, Espinosa R 3rd, Le Beau MM, Earp HS, Liu ET. AXL, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. Mol Cell Biol. 1991;11(10):5016-31.

O'Donnell K, Harkes IC, Dougherty L, Wicks IP. Expression of receptor tyrosine kinase Axl and its ligand Gas6 in rheumatoid arthritis: evidence for a novel endothelial cell survival pathway. Am J Pathol. 1999;154(4):1171-80.

Ohashi K, Nagata K, Toshima J, Nakano T, Arita H, Tsuda H, Suzuki K, Mizuno K. Stimulation of sky receptor tyrosine kinase by the product of growth arrest-specific gene 6. J Biol Chem. 1995 29;270(39):22681-4.

Ojeda-Ojeda M, Murri M, Insenser M, Escobar-Morreale HF. Mediators of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome (PCOS). Curr Pharm Des. 2013;19(32):5775–91.

Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Zdun D, Bożentowicz-Wikarek M, Sikora J, Chudek J, Skałba P. Are plasma levels of visfatin and retinol-binding protein 4 (RBP4) associated with body mass, metabolic and hormonal disturbances in women with polycystic ovary syndrome? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;162(1):55-61.

Orlik B, Madej P, Owczarek A, Skałba P, Chudek J, OlszaneckaGlinianowicz M. Plasma omentin and adiponectin levels as markers of adipose tissue dysfunction in normal weight and obese women with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81(4):529–35.

Ozakpinar OB, Sahin S, Verimli N, Simsek GG, Maurer AM, Eroglu M, Tetik S, Uras F. Association between the growth arrest-specific 6 (GAS6) gene polymorphism c.834 + 7G>A and preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;29(7):1149-53.

Özden A, Emir F. Genetik Polimorfizm ve Polimorfizm Çalışmalar. Güncel Gastroenteroloji. 2006:24-28.

Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR, İnsan Trombositleri ile GAS6 (Growth Arrest Spesific-6) Proteini Arasındaki İlişki, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2010, İstanbul (Danışman: Prof.Dr. F.URAS).

Paolino M, Choidas A, Wallner S, Pranjic B, Uribesalgo I, Loeser S, Jamieson AM, Langdon WY, Ikeda F, Fededa JP, Cronin SJ, Nitsch R, Schultz-Fademrecht C, Eickhoff J, Menninger S, Unger A, Torka R, Gruber T, Hinterleitner R, Baier G, Wolf

D, Ullrich A, Klebl BM, Penninger JM. The E3 ligase Cbl-b and TAM receptors regulate cancer metastasis via natural killer cells. Nature. 2014 27;507(7493):508-12.

Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. BJOG. 2006; 113(10):1148-1159.

Patti ME, Kahn CR. The insulin receptor a critical link in glucose homeostasis and insulin action. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 1998; 9(2-4):89-109.

Petta S, Valenti L, Marra F, Grimaudo S, Tripodo C, Bugianesi E, Cammà C, Cappon A, Di Marco V, Di Maira G, Dongiovanni P, Rametta R, Gulino A, Mozzi E, Orlando E, Maggioni M, Pipitone RM, Fargion S, Craxì A. MERTK rs4374383 polymorphism affects the severity of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol. 2016; 64(3):682-90.

Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. Clin Endocrinol (Oxf). 2001;54(4):447-53.

Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 67: 460–464.

Prieto AL, O'Dell S, Varnum B, Lai C. Localization and signaling of the receptor protein tyrosine kinase TYRO3 in cortical and hippocampal neurons. Neuroscience. 2007 5; 150(2):31934.

Qin J, Li L, Zhang D, Yu H, Tan H, Zhang J, Deng B, Kijlstra A, Yang P. Analysis of receptor tyrosine kinase genetics identifies two novel risk loci in GAS6 and PROS1 in Behçet's disease. Sci Rep. 2016 25;6:26662.

Radavelli-Bagatini S, de Oliveira IO, Ramos RB, Santos BR, Wagner MS, Lecke SB, Gigante DP, Horta BL, Spritzer PM. Haplotype TGTG from SNP 45T/G and 276G/T of the adiponectin gene contributes to risk of polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2013, 36(7):497-502.

Rahman ZS, Shao WH, Khan TN, Zhen Y, Cohen PL. Impaired apoptotic cell clearance in the germinal center by Mer-deficient tingible body macrophages leads to

enhanced antibody-forming cell and germinal center responses. J Immunol. 2010 15;185(10):5859-68.

Ranasinha S, Joham AE, Norman RJ, Shaw JE, Zoungas S, Boyle J, Moran L, Teede HJ. The association between Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and metabolic syndrome: a statistical modelling approach. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83(6):879-87.

Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988; 37:1595-607.

Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (syndrome X): an expanded definition. Annu Rev Med. 1993;44:121-31.

Rebuffé-Scrive M, Cullberg G, Lundberg PA, Lindstedt G, Björntorp PH. Anthropometric variables and metabolism in polycystic ovarian disease. Metab Res. 1989; 21(7):391-397.

Recarte-Pelz P, Tàssies D, Espinosa G, Hurtado B, Sala N, Cervera R, Reverter JC, de Frutos PG. Vitamin K-dependent proteins GAS6 and Protein S and TAM receptors in patients of systemic lupus erythematosus: correlation with common genetic variants and disease activity. Arthritis Res Ther. 2013 12;15(2):R41.

Rees DJ, Jones IM, Handford PA, Walter SJ, Esnouf MP, Smith KJ, Brownlee GG. The role of beta-hydroxyaspartate and adjacent carboxylate residues in the first EGF domain of human factor IX. EMBO J. 1988;7(7):2053-61.

Reverchon M, Ramé C, Bertoldo M, Dupont J. Adipokines and the female reproductive tract. Int J Endocrinol. 2014;2014:232454.

Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. J Natl Cancer Inst. 1998 2;90(23):1774-86.

Robins RS, Lemarié CA, Laurance S, Aghourian MN, Wu J, Blostein MD. Vascular GAS6 contributes to thrombogenesis and promotes tissue factor up-regulation after vessel injury in mice. Blood. 2013 24;121(4):692-9.

Robinson DR, Wu YM, Lin SF. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene. 2000;19(49):5548-5557.

Rost S, Fregin A, Ivaskevicius V, Conzelmann E, Hörtnagel K, Pelz HJ, Lappegard K, Seifried E, Scharrer I, Tuddenham EG, Müller CR, Strom TM, Oldenburg J. Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature. 2004 5;427(6974):537-41.

Rothlin CV, Carrera-Silva EA, Bosurgi L, Ghosh S.TAM receptor signaling in immune homeostasis. Annu Rev Immunol. 2015;33:355-91.

Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. Cell. 2007 14;131(6):1124-36.

Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2004;81(1):19-25.

Rüeger S, Bochud PY, Dufour JF, Müllhaupt B, Semela D, Heim MH, Moradpour D, Cerny A, Malinverni R, Booth DR, Suppiah V, George J, Argiro L, Halfon P, Bourlière M, Talal AH, Jacobson IM, Patin E, Nalpas B, Poynard T, Pol S, Abel L, Kutalik Z, Negro F. Impact of common risk factors of fibrosis progression in chronic hepatitis C. Gut. 2015;64(10):1605-15.

Saarela T, Hiltunen M, Helisalmi S, Heinonen S, Laakso M. Tumour necrosis factor-alpha gene haplotype is associated with pre-eclampsia. Mol Hum Reprod. 2005;11(6):437-40.

Saccone S, Marcandalli P, Gostissa M, Schneider C, Della Valle G. Assignment of the human GAS6 gene to chromosome 13q34 by fluorescence in situ hybridization. Genomics. 1995;30:129-131

Salilew-Wondim D, Wang Q, Tesfaye D, Schellander K, Hoelker M, Hossain MM, Tsang BK. Polycystic ovarian syndrome is accompanied by repression of gene signatures associated with biosynthesis and metabolism of steroids, cholesterol and lipids. J Ovarian Res. 2015, 13;8:24.

Sambrook J, Fritsch EF, Shuman HA. Molecular Clonning: a Laboratory Manual, 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, New York, 1989.

Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatorymmarkers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. Dis Markers. 2009;26(4):163-70.

Sandahl M, Hunter DM, Strunk KE, Earp HS, Cook RS. Epithelial cell-directed efferocytosis in the post-partum mammary gland is necessary for tissue homeostasis and future lactation. BMC Dev Biol. 2010 30;10:122.

Sasaki T, Knyazev PG, Clout NJ, Cheburkin Y, Göhring W, Ullrich A, Timpl R, Hohenester E. Structural basis for GAS6-AXL signalling. EMBO J. 2006 11;25(1):80-7.

Schenk S , Saberi M , Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008;118:2992-3002.

Schneider C, King RM, Philipson L. Genes specifically expressed at growth arrest of mammalian cells. Cell. 1988 9; 54(6):787-93.

Scroyen I, Frederix L, Lijnen HR. AXL deficiency does not affect adipogenesis or adipose tissue development. Obesity (Silver Spring). 2012;20(6):1168-73.

Seematter G, Binnert C, Martin JL, Tappy L. Relationship between stress, inflammation and metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2004;7(2):169-73.

Seitz HM, Camenisch TD, Lemke G, Earp HS, Matsushima GK Macrophages and dendritic cells use different AXL/MERTK/TYRO3 receptors in clearance of apoptotic cells. J Immunol. 2007; 178(9):5635-42.

Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL, Hwang JL, Ho LT. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. Hum Reprod. 2004;19(1):48-53.

Shao WH, Zhen Y, Eisenberg RA, Cohen PL. The Mer receptor tyrosine kinase is expressed on discrete macrophage subpopulations and mainly uses Gas6 as its ligand for uptake of apoptotic cells. Clin Immunol. 2009;133(1):138-44.

Shieh YS, Lai CY, Kao YR, Shiah SG, Chu YW, Lee HS, Wu CW. Expression of AXL in lung adenocarcinoma and correlation with tumor progression. Neoplasia. 2005;7:1058-64.

Shorakae S, Teede H, de Courten B, Lambert G, Boyle J, Moran LJ. The Emerging Role of Chronic Low-Grade Inflammation in the Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome. Semin Reprod Med. 2015;33(4):257-69.

Shugart EC , Levenson AS , Constance CM , Umek RM. Differential expression of gas and gadd genes at distinct growth arrest points during adipocyte development. Cell Growth Differ . 1995;6:1541-1547.

Sirmans SM, Weidman-Evans E, Everton V, Thompson D. Polycystic ovary syndrome and chronic inflammation: pharmacotherapeutic implications. Ann Pharmacother. 2012;46(3):403-18.

Sokol J, Biringer K, Skerenova M, Stasko J, Kubisz P, Danko J. Different models of inheritance in selected genes in patients with sticky platelet syndrome and fetal loss. Semin Thromb Hemost. 2015;41(3):330-5.

Spritzer PM, Lecke SB, Satler F, Morsch DM. Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome. Reproduction. 2015;149(5):R219-27.

Stefan N, Stumvoll M, Vozarova B, Weyer C, Funahashi T, Matsuzawa Y, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin and endogenous glucose production in humans. Diabetes Care. 2003;26(12):3315-9.

Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Lindsay RS, Youngren JF, Havel PJ, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. Diabetes. 2002;51(6):1884-8.

Stitt TN, Conn G, Gore M, Lai C, Bruno J, Radziejewski C, Mattsson K, Fisher J, Gies DR, Jones PF. The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. Cell. 1995 24;80(4):661-70.

Svendsen PF, Nilas L, Nørgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2008; 23(9):2113-2121.

Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. Lancet. 2011 27;378(9793):804-14.

Szász A, Strifler G, Vörös A, Váczi B, Tubak V, Puskás LG, Belső N, Kemény L, Nagy I. The expression of TAM receptors and their ligand Gas6 is downregulated in psoriasis. J Dermatol Sci. 2013;71(3):215-6.

Taichman RS, Patel LR, Bedenis R, Wang J, Weidner S, Schumann T, Yumoto K, Berry JE, Shiozawa Y, Pienta KJ. GAS6 receptor status is associated with dormancy and bone metastatic tumor formation. PLoS One. 2013 24;8(4):e61873.

Tan BK, Adya R, Farhatullah S, Lewandowski KC, O'Hare P, Lehnert H, Randeva HS. Omentin-1, a novel adipokine, is decreased in overweight insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome: ex vivo and in vivo regulation of omentin-1 by insulin and glucose. Diabetes. 2008;57(4):801-8.

Tanabe K, Nagata K, Ohashi K, Nakano T, Arita H, Mizuno K. Roles of gamma-carboxylation and a sex hormone-binding globulin-like domain in receptor-binding and in biological activities of GAS6. FEBS Lett. 1997; 408: 306-310.

Tao T, Xu B, Liu W. Ovarian HMW adiponectin is associated with folliculogenesis in women with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2013;11:99.

Todt JC, Hu B, Curtis JL. The receptor tyrosine kinase MERTK activates phospholipase C gamma2 during recognition of apoptotic thymocytes by murine macrophages. J Leukoc Biol. 2004; 75: 705-13.

Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, Pavlaki A, Stergianos S, Poulasouchidou M, Tzellos TG, Makedos A, Chourdakis M, Tarlatzis BC. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod Update. 2011;17(6):741-60.

Tumu VR, Govatati S, Guruvaiah P, Deenadayal M, Shivaji S, Bhanoori M. An interleukin-6 gene promoter polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome in South Indian women. J Assist Reprod Genet. 2013;30:1541-1546.

Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF-alpha and obesity. Curr Dir Autoimmun. 2010;11:145-56.

Uehara H, Shacter E. Auto-oxidation and oligomerization of protein S on the apoptotic cell surface is required for MER tyrosine kinase-mediated phagocytosis of apoptotic cells. J Immunol. 2008;180(4):2522-30.

Uras F, Küçük B, Bingöl Özakpınar Ö, Demir AM. GAS6 (Growth Arrest Spesific-6) and TAM Receptors in Mouse Platelets. Turk J Haematol. 2015;32(1):58-63.

Varghese J, Kantharaju S, Thunga S, Joseph N, Singh PK. Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovarian syndrome: a study from Southern India. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2015;4:113–118.

Wallet MA, Sen P, Flores RR, Wang Y, Yi Z, Huang Y, Mathews CE, Earp HS, Matsushima G, Wang B, Tisch R. MerTK is required for apoptotic cell-induced T cell tolerance. J Exp Med. 2008 21;205(1):219-32.

Wang Q, Kim JY, Xue K, Liu JY, Leader A, Tsang BK. Chemerin, a novel regülatör of follicular steroidogenesis and its potential involvement in polycystic ovarian syndrome. Endocrinology. 2012;153(11):5600-11.

Welt CK, Carmina E. Clinical review: lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98:4629-4638.

Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. J Am Soc Nephrol. 2004;15(11):2792–2800.

Wu CS, Hu CY, Chan CJ, Chang SK, Hsu PN. Genetic polymorphism of the growth arrest-specific 6 gene is associated with cutaneous vasculitis in Taiwanese patients with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2012;31(10):1443-8.

Wu KS, Hung YJ, Lee CH, Hsiao FC, Hsieh PS. The involvement of GAS6 signaling in the development of obesity and associated inflammation. Int J Endocrinol. 2015;2015:202513.

Yagami T, Ueda K, Asakura K, Okamura N, Sakaeda T, Sakaguchi G, Itoh N, Hashimoto Y, Nakano T, Fujimoto M. Effect of Gas6 on secretory phospholipase A(2)-IIA-induced apoptosis in cortical neurons. Brain Res. 2003 26;985(2):142-9.

Yagami T, Ueda K, Asakura K, Sakaeda T, Nakazato H, Kuroda T, Hata S, Sakaguchi G, Itoh N, Nakano T, Kambayashi Y, Tsuzuki H. Gas6 rescues cortical neurons from amyloid beta protein-induced apoptosis. Neuropharmacology. 2002;43(8):1289-96.

Yanagita M. GAS6, warfarin, and kidney diseases. Clin Exp Nephrol. 2004;8(4):304-9.

Ye L, Guan L, Fan P, Liu X, Liu R, Chen J, Zhu Y, Wei X, Liu Y, Bai H. Association study between GAS6 gene polymorphisms and risk of preeclampsia in Chinese population. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2017;211:122-126.

Yılmaz Ö, Pala HG, Küme T, Artunç Ülkümen B. Polikistik Over Sendromlu Kadınların Serum Lipid Konsantrasyonlarının Sağlıklı Kadınlar ile Kıyaslanması-Geriye Yönelik (Retrospektif) İnceleme. DEÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2016 30;2: 71-77.

Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation of intra-abdominal fat distribution to metabolic disorders in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2003; 79(6):1358-1364.

Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. Hum Reprod Update. 2010;16:51–64.

Yildiz BO, Bozdag G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. Hum Reprod. 2012;27:3067–3073.

Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93(1):162-168.

Yun JH, Choi JW, Lee KJ, Shin JS, Baek KH. The promoter -1031(T/C) polymorphism in tumor necrosis factor-alpha associated with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol. 2011 4;9:131.

Zafari Zangeneh F, Naghizadeh MM, Masoumi M. Polycystic ovary syndrome and circulating inflammatory markers. Int J Reprod Biomed (Yazd). 2017;15(6):375-382.

Zhu H, Sun X, Zhu L, Hu F, Shi L, Fan C, Li Z, Su Y. Different expression patterns and clinical significance of mAxl and sAxl in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2014;23(7):624-34.

Zhuang XF, Zhao MM, Weng CL, Sun NL. Adipocytokines: a bridge connecting obesity and insulin resistance. Med Hypotheses. 2009; 73(6):981–985.

Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. PCOS: Long term health consequences. Semin Reprod Med. 2017;35:271-281.

ÖZGEÇMİŞ

Adı	Gamze Gizem	**Soyadı**	TEKELİ
Doğum Yeri	İstanbul	**Doğum Tarihi**	27. 09. 1992
Uyruğu	Türkiye Cumhuriyeti	**Tel**	0542 525 00 81
E-mail	g.gizem.tekeli@gmail.com	**T.C Kimlik No**	55534132604

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	**Mezuniyet Yılı**
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Biyokimya Anabilim Dalı, Biyokimya Bilim Dalı	2019
Lisans	Ege Üniversitesi Fen Fakültesi Biyokimya Bölümü	2015
Lise	Mustafa Kaya Anadolu Lisesi	2010

İş Deneyimi

Görevi	**Kurum**	**Süre (Yıl - Yıl)**
Stayjer	Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Labaratuvarı	Temmuz-Ağustos 2014

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	İyi	Orta	İyi

Yabancı Dil Sınav Notu #								
YDS	ÜDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	82,65	84,71	73,82
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Office Programları	İyi
Microsoft Power Point	İyi

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

BAŞVURU BİLGİLERİ	**PROTOKOL KODU**	**09.2018.391**
	PROJE ADI	Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Gas6 (Growth arrest specific-6) ve Reseptörlerine Ait Gen Polimorfizmlerinin Araştırılması
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Doç.Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR

KARAR BİLGİLERİ	Tarih 04.05.2018 Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve gerçekleştirilmesinde sakınca bulunmadığı için Kurulumuzca onaylanmasına oy birliği ile karar verilmiştir. Onay sonrasında yapılacak her türlü proje değişiklikleri (katılımcılar, başlık vb.) veya protokol değişikliklerinin Etik Kurula bildirilerek proje onayının yenilenmesi gerekmektedir

ÜYELER

Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu / EK Üyeliği	Onaylanan Proje ile İlişkisi	Toplantıya katılım	İmza
Prof.Dr. Haner DİRESKENELİ	Romatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/ Başkan	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Tülin ERGUN	Dermatoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Başkan Yrd.	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Şefik GÖRKEY	Tıp Tarihi ve Etik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Handan KAYA	Patoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. M.Bahadır GÜLLÜOĞLU	Genel Cerrahi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Atila KARAALP	Farmakoloji	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	EVET HAYIR	
Prof.Dr. Semra SARDAŞ	Eczacı	M.Ü Eczacılık Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof.Dr. Başak DOĞAN	Diş Hekimi	M.Ü Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Prof. Dr. Beste Melek ATASOY	Radyasyon Onkolojisi	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Elif KARAKOÇ AYDINER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Meltem KORAY	Diş Hekimi	İstanbul Üniv. Diş Hekimliği Fak./Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç. Dr. Gürkan SERT	Hukukçu	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr: Figen DEMİR	Halk Sağlığı	Acıbadem Üniv. Tıp Fak.	Var Yok	Evet Hayır	
Doç.Dr. Pınar Mega TİBER	Biyofizik	M.Ü Tıp Fakültesi/Üye	Var Yok	Evet Hayır	
Gözde Aynur MİRZA	Sağlık Mensubu olmayan kişi	Serbest	Var Yok	Evet Hayır	



26 Temmuz 2019

Sayın Gamze Gizem TEKELİ,

27-30 Ekim 2019 tarihleri arasında Bodrum'da gerçekleştirilecek olan 16. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'ne gösterdiğiniz ilgi için teşekkür ederiz.

Kongremize göndermiş olduğunuz "Polikistik Over Sendromlu Hastalarda GAS6 ve TAM Gen Polimorfizmlerinin Etkisi" başlıklı "0105" numaralı bildiri özetiniz bildiri değerlendirme kurulu tarafından elektronik ortamda değerlendirilerek Sözlü Sunum olarak kabul edilmiştir.

Sunum gün ve saati daha sonra size bildirilecektir.

Kongremiz sizin katılımınızla daha da güçlenecek ve bilimsel hedefine ulaşacaktır. Başarılarınızın devamını dileriz.

Kongre Baskanı
Prof. Dr. Turgut ULUTİN

KONGRE SEKRETERYASI
Kongre Başkanı
Prof. Dr. Turgut Ulutin
Bilim Kurulu Başkanı
Prof. Dr. Ece Konaç
Düzenleme Kurulu Başkanı
Prof. Dr. Matem Tunçdemir

TBGDER YÖNETİM KURULU
Prof. Dr. Turgut Ulutin (Başkan)
Prof. Dr. Ayşe Özer (II. Başkan)
Prof. Dr. Matem Tunçdemir (Genel Sekreter)
Prof. Dr. Ayhan Deviren (Sayman)
Prof. Dr. Ece Konaç (Üye)
Prof. Dr. Ersan Kalay (Üye)
Doç. Dr. Didem Dayangaç Erden (Üye)

ORGANİZASYON SEKRETERYASI
ConPlus Kongre & Organizasyon
Mera Çıkmazı Sok. No:29 Çubuklu - Beykoz / İstanbul
Tel: 0 216 541 00 54 **Fax:** 0 216 541 01 08
E-mail: sekreterya@tbgk2019.org

www.tbgk2019.org