

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADOLESAN POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA CYP1A1
GEN POLİMORFİZM ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır

Dr.Sinem AKGÜL

ANKARA
2009

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ADOLESAN POLİKİSTİK OVER HASTALARINDA CYP1A1
GEN POLİMORFİZM ÇALIŞMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr.Sinem AKGÜL

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Orhan DERMAN

ANKARA
2009

TEŐEKKÖR

Tezimde katkıda bulunan herkese teőekkör ederim.

ÖZET

Akgül S. Adolesan Polikistik Over Hastalarında CYP1A1 Gen Polimorfizm Çalışması. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2009.

Polikistik over sendromu (PKOS) santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal bez ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde sıklıkla ortaya çıkabilen ve kronik olarak izlenen, gelecekteki yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kompleks bir hastalıktır. PKOS'un etyolojisi halen tartışma konusudur; ancak hastalığın ailevi kümelenmesi hastalığın moleküler genetik temelini araştırılmasına neden olmuş ve androjen sentezinden sorumlu proteinleri kodlayan genler incelenmiştir.

Bu çalışma adolesan PKOS'lu hastalar ile CYP1A1 gen polimorfizm arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçlamaktadır. Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Adolesan Ünitesi'nde Rotterdam kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı almış 13-18 yaşları arasında 44 hasta çalışma grubunu oluşturmaktadır. Ayrıca aynı yaş grubunda bulunan sağlıklı düzenli adet gören 120 adolesan ise kontrol grubunu oluşturmaktadır. Hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örneklerinden, Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Ünitesi Laboratuvarında DNA izolasyonu yapılmış ve ardından CYP1A1 Ile462Val polimorfizm araştırılması için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve genotipleme gerçekleştirilmiştir.

Çalışmamızda adolesan yaş grubu PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre 2.5 kat daha yüksek oranda Ile/Val genotipi sahip olduğu (OR: 2.538; 95% CR; 1.143-5.637); aynı şekilde PKOS'lu hastalarda 2.4 kat oranında Val alelinin (Ile/Val ve Val/Val) olduğu saptanmıştır (OR:2.42, 95% CR;1.099-5.397). Fakat aynı hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmasında, Val/Val genotipinde ise istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlenmemiştir.

CYP1A1 genindeki Ile462Val polimorfizmi, CYP1A1 enzim aktivitesini artırdığından ve bu da overyan katekol östrojenlerin yapımının artarak folikülogenezi durdurduğundan; bu çalışmada da bu gen polimorfizminin CYP1A1 enzim aktivitesini arttırarak adolesan PKOS gelişiminde önemli rol alabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: CYP1A1, polikistik over sendromu, polimorfizm, adolesan

Destekleyen Kuruluş: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimi. Proje no. 08 D07 101 007

ABSTRACT

Akgül S. CYP1A1 gene Polymorphism in adolescents with polycystic ovary syndrome. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics. Ankara, 2009.

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a commonly seen chronic disorder in premenopausal women and occurs because of a disturbance in the interaction between the central nervous system, pineal gland, ovaries, adrenal gland and extra glandular tissue. It is a complex disorder affecting the life quality of women. The etiology of PCOS is still cause for debate. The familial aggregation of PCOS lead to the interest of the molecular genetic basis of this syndrome, especially to the genes encoding proteins involved in androgen synthesis and the regulation of insulin synthesis and action.

The aim of this study was to evaluate the rates of CYP1A1 polymorphism in Turkish adolescent patients. The study took place at Hacettepe University Ihsan Doğramacı Childrens Hospital Adolescent and Genetic Units. The study group consisted of 44 patients between the ages of 13-18 years, diagnosed with PCOS according to the Rotterdam criteria. The control group consisted of 120 randomly selected regularly cycling healthy adolescents between the same ages. Blood examples were taken from both the patients and the control group and sent to Hacettepe University Genetic Laboratory for DNA isolation followed by polymerase chain reaction to determine the CYP1A1 Ile462Val polymorphism.

In our study those adolescents with PCOS revealed a 2.5 fold increase in the Ile/Val genotype when compared with the control group (95% CI 1.143-5.637) and similarly in patients with PCOS a 2.4 fold increase in the Val allele was found (OR:2.42, 95% CR;1.099-5.397). However, there was no statistically significant difference in the distribution of Val/Val genotype (OR: 1.0, 95% CI: 0.105–9.505).

The Ile462Val polymorphism of the CYP1A1 gene is believed to cause higher CYP1A1 enzyme activity which will then lead to a higher production of intraovarian catechol oestrogens that will inturn inhibit granulosa cell replication and folliculogenesis. We believe that in our study the gene polymorphism may increase the enzyme activity leading to PCOS.

KEY WORDS: CYP1A1, polycystic ovary syndrome, polymorphism, adolescents.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür	iii
Özet	iv
Abstract	v
İçindekiler	vi
Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Tablolar	x
1. Giriş ve amaçlar	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1 PKOS'un tanımı	2
2.2 PKOS patogenezi	2
2.2 i. Pituitar fonksiyon bozukluğu	2
2.2 ii. Steroidogenez bozukluğu	3
2.2 iii. Metabolik bileşke	3
2.3 PKOS ve Adolesan	4
2.4 PKOS'un tanı kriterleri	5
2.5 PKOS'un klinik bulguları ve belirtileri	6
2.5 i. PKOS ve Adet Düzensizliği	6
2.5 ii. PKOS ve Obezite	7
2.5 iii. PKOS ve İnsulin	8
2.5 iv. PKOS ve Hirsütizm	8
2.5 v. PKOS ve İnfertilite	10
2.5 vi. PKOS ve Cilt bulguları	11
Akne Vulgaris	11
Akantoz lekeler	11
Alopesi	11
2.6 PKOS'un tanısı	11
2.6 i. PKOS'da Muayene Bulguları	12
2.6 ii. PKOS'da Laboratuvar İncelemeleri	12
2.6 iii. PKOS'da Görüntüleme Yöntemleri	14

2.7 PKOS'un Genetik Temeli.....	14
2.7 i. Sitokrom p450 enzim sistemi.....	14
2.7 ii. CYP1A1	15
2.7 iii. CYP1A1 ve PKOS.....	17
2.7 iv. CYP17.....	17
2.7 v. CYP11A	17
2.7 vi. Steroidogenetik enzimler	18
2.7 vii. Aromataz geni	18
2.7 viii. İnsulin resistansı ile ilgili genler.....	18
2.7 ix. İnsulin reseptör geni	18
2.7 x. Hiperandrojenizm.....	19
2.7 xi. Androjen reseptör geni.....	19
2.7 xii. Folistatin geni.....	19
2.8 PKOS'un Tedavi Yöntemleri.....	19
2.8 i. Hayat tarzı modifikasyonu.....	20
2.8 ii. Hormon tedavisi	20
2.8 iii. Antiandrojenler.....	20
2.8 iv. İnsulin direnci ve tedavisi	21
2.8 v. İnfertilite tedavisi ve gebelik	21
3. Hastalar ve Yöntem	22
3.1 Çalışma ve Kontrol Grubu	22
3.2 Yöntem	23
3.3 İstatistiksel analiz	24
4. Bulgular	25
5. Tartışma	28
6. Sonuç ve Öneriler	32
7. Kaynaklar	33
8. Ek 1. Vaka verileri	41
Ek 2. Hasta ve Kontrol onam formları	52

KISALTMALAR

AKŞ	: açlık kan şekeri
17 alfa OH-P	: 17 alfa hidroksi progesteron
DHEA-SO4	: dehidroepiandrosteron sulfat
DHT	: 5-dehidrotestosteron
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
GnRH	: Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
LH	: Lüteinize Edici Hormon
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi- (Şeker Yükleme Testi)
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
T	: Testosteron
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
ŞEKİL 1: Hipotalamus-hipofiz aksı	7
ŞEKİL 2: Androjen duyarlı kıl bölgeleri	9
ŞEKİL 3: Ferriman Gallaway skorlaması	10
ŞEKİL 4: Steroidogenez ve Sitokrom P450 enzim aktiviteleri	16
ŞEKİL 5: Steroidogenez ve CYP1A1	16
ŞEKİL 6: PCR ürünlerinin agarose jel görüntüsü	24

TABLolar

Sayfa

Tablo 1. PKOS ve kontrol grubunun klinik özellikleri	25
Tablo 2. PKOS hastalarının biyokimyasal özellikleri	26
Tablo 3. Kontrol grubu (n = 120) ve polikistik over sendromuna (PKOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm (Ile/Ile)- (Ile/Val) dağılımı	27
Tablo 4. Kontrol grubu(n = 120) ve polikistik over sendromuna (PCOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm (Ile/Ile)- (Ile/Val ve Val/Val) dağılımı.....	27
Tablo 5. Kontrol grubu (n = 120) ve polikistik over sendromuna (PCOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm (Ile/Ile)-(Val/Val) dağılımı	27

1. GİRİŞ VE AMAÇLAR

Polikistik Over Sendromu (PKOS) birçok metabolik ve hormonal bozuklukla karakterize olan ve reproduktif dönemde ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik bulgular arasında adet düzensizliği, hirsütizm, kilo alma, akne, akantosis nigricans, alopesi ve hamile kalamama yer almaktadır (1). PKOS'un tam olarak patogenezi bilinmemektedir fakat gonadotropinlerin salgı bozukluğu ve steroidogenezin disregülasyonu ile karakterize kompleks, multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (2). Hastalığın ailesel kümelenmesi ilk tanımlandığı dönemden itibaren belirlenmiş olmasına ve birinci dereceden akrabalık olan bayanlarda yapılmış çalışmalarda hastalıkta kümelenme saptanmasına rağmen hastalığın genetik temeli halen tartışma konusudur. Ailevi PKOS olguları hastalığın moleküler genetik temelini araştırılmasına neden olmuştur (3). Yapılan çalışmalar PKOS'un ailesel bir hastalık olduğunu göstermiştir (4). PKOS'un etyolojisinde birçok gen çalışılmıştır; üreme ile ilgili genler, insülinin sekresyon ve faaliyetini etkileyen genler, obezite ve enerji regülasyonundan sorumlu genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler (3). Bu çalışmada ise PKOS'lu adolesanlarda CYP1A1 polimorfizmi arasındaki ilişki incelenmiştir. Östrojenler over gibi ekstrahepatik dokularda, sitokrom P4501A1 (CYP1A1) tarafından katekol östrojenlere dönüştürülmektedir. Katekol östrojenler ise granüloza hücre ve foliküler hücre büyümesini engellemektedir. CYP1A1 genindeki polimorfizmin ise enzim aktivitesini artırıp, böylelikle katekol östrojenleri artırarak, folikülogenezi etkilediği ve polikistik over sendromuna neden olduğu düşünülmektedir (5). Exon 7'nin 462. kodonundaki polimorfizm katalitik bölgede izolösinin valine dönüşümüne neden olmakta ve CYP1A1 enzim aktivitesini değiştirmektedir (5). Bu çalışmanın amacı polikistik over sendromlu adolesan kızlarda CYP1A1 gen polimorfizm ile PKOS arasında bir ilişkinin olup olmadığını, kontrol grubu ile karşılaştırarak belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendrom Tanımı

Polikistik Over Sendromu'nun literatüre ilk tanıtımının 1935 yılında Stein ve Leventhal adlı bilim adamları tarafından yapıldığı kabul edilir. Bu iki bilim adamı yayınladıkları makalede sendromu aşırı tüylenme, adet görememe, gebe kalamama, aşırı kilo alma ve diğer bazı belirtilerden oluşan bir durum olarak sunmuşlar ve yumurtalıklarda çok sayıda kistik oluşumdan bahsetmişlerdir (1). PKOS santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve kronik seyreden, gelecekteki yaşam kalitesini olumsuz etkileyen kompleks bir hastalıktır (6). En sık görülen reproduktif endokrinolojik hastalıktır (7) ve reproduktif dönemdeki kadınların %5-10 unda izlendiği düşünülmektedir (8). Aynı zamanda bu sendrom hayatı tehdit edebilecek ciddi sağlık sorunları ile de ilişkilidir, örneğin; diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser (9). PKOS birçok genetik ve çevresel faktörlere bağlı, heterojen, androjen artışının görüldüğü, farklı şiddetlerde reproduktif ve metabolik bozukluğun görüldüğü bir klinik durum olarak özetlenebilir (10).

2.2 Polikistik Over Sendromu Patogenezi

Polikistik Over Sendromun tam olarak patogenezi bilinmemektedir fakat gonadotropinlerin salgı bozukluğu ve steroidogenezin disregülasyonu ile karakterize kompleks, multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda hiperinsulinizmin hastalığın patogenezi ve metabolik komponentinde rol oynadığı gösterilmiştir (2).

2.2 i Pituiter Fonksiyon Bozukluğu

Polikistik Over Sendromunun patogenezi hastalığın folikül stimule edici hormon (FSH) ve lüteinize edici hormon (LH) arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overdeki teka

hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır.

FSH ise granuloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun estrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur ve LH FSH'ye göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (2).

2.2 ii Steroidogenez Bozukluğu

Diğer bir hipotez ise fonksiyonel over hiperandrojenizmine bağlı intraoveryan androjen fazlalığıdır. Primer fonksiyonel over hiperandrojenizminin ise steroidogenez disregulasyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı bayanlarda androjenler eşit miktarlarda hem adrenal bez hem de overlerden salınmaktadır. PKOS'lu bayanlarda ise androjenlerin ana kaynağı özellikle androstenedion salgılayan overlerdir. Dolaşımdaki androstenedion ise periferel dokularda örneğin adipoz doku ve ciltte testosterona dönüşmektedir. Artmış androjen düzeyi ise karaciğerde üretilen, testosteronu bağlayan protein olan seks-hormonu-bağlayıcı globulini (SHBG) azaltmakta, böylece biyolojik olarak aktif olan serbest testosteron düzeyi artmaktadır (2).

2.2 iii Metabolik Bileşke

İnsülin rezistansı ile sonuçlanan hiperinsülinizm, PKOS patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnsülinin, normal ve polikistik overlerdeki steroidogenezde uyarıcı rolü vardır. Buna ek olarak yüksek insülin düzeyi pitüiter bezdeki LH sekresyonunda artışa neden olmakta, böylece LH/FSH oranı artarak anovulasyona katkıda bulunmaktadır. İnsülin ve LH arasında sinerjistik etki oluşmakta böylece teka hücreleri üzerindeki etkiyi artırarak androjen yapımı artmaktadır. Hiperinsülinizm aynı zamanda SHBG seviyesini azaltmakta böylece serbest testosteron düzeyi artmakta ve hirsütizm, akne ve alopesi gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (2).

2.3 Polikistik Over Sendromu ve Adolesan

Adolesan dönemi biyolojik değişikliklerle başatme çabası yanısıra duygu ve davranışların değiştiği, sık duygusal dalgalanmanın yaşandığı, sosyal ilişkilerin geliştiği zor bir dönemdir. Sıklıkla bu dönemde ortaya çıkan PKOS, birçok adolesan kız için zaten zorlu olan bu süreci daha da komplike hale sokmaktadır. Çoğu zaman endişe veren hiperandrojenizm, genç bir bayan için büyük bir utanç kaynağı olabilir. Hirşutizm ve akne adolesanın psikososyal gelişimi üzerinde olumsuz etkilere neden olmaktadır. Aynı zamanda adet düzensizliği de kaygıya neden olmakta, bazı genç kızlar için ileri dönemde fertilitte açısından anksiyeteye neden olmaktadır. Polikistik over sendromlu adolesanlarda yapılan çalışmalarda depresyon ve anksiyetenin arttığı gösterilmiştir (11). Adolesanlar hastalığın hiperandrojenizm ve hiperinsulinizme bağlı uzun dönem komplikasyonları açısından genellikle habersiz ve kaygısızdırlar (12).

Eskiden PKOS, erişkin bayan hastalığı olarak bilinirken artık perimenarşal başlangıcı olduğu bilinmektedir. Son dönemde artan obezite insidansı ise PKOS'un bulgularını artırarak daha erken tanınmasına neden olmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde 2004 yılında yapılan National Health and Nutrition Examination (NHANES III) araştırmasına göre 12-19 yaşları arasındaki bayanların %16 sının fazla kilolu, %32 sinin ise kilo fazlalığı açısından risk altında olduğu saptanmıştır (8). Hastalığın ilk bulguları genellikle ergenliğin normal değişiklikleri olarak kabul edilmektedir (13). Erişkin dönem PKOS ile klinik ve metabolik özellikleri benzese de adet düzensizliği, anovulatuvar siklüs ve akne normal adolesan dönemin sık görülen bulgularıdır, bu nedenle bu yaş grubu için tanı kriterlerinin belirlenmesi daha da zor olmuştur (14). Adolesanlardaki oligomenore genellikle fizyolojik kabul edilmekte ve hipotalamik-pituiter-over aksın immatüritesine bağlı olduğu düşünölmektedir fakat oligomenoresi olan adolesanlarda yapılan çalışmalarda bu adolesanların birçoğunda PKOS'un biyokimyasal belirteçlerinin mevcut olduğu ve genellikle hastalığın diğer klinik bulgularının geliştiği görölmüştür. Bir adolesanda oligomenorenin ilk adet tarihinden sonraki ilk 2 yıl içerisinde düzelmesi beklenir, eğer bir hastada bu süre 2 yılı aşıyorsa PKOS'un erken klinik bulgusu kabul edilip hasta bu açıdan araştırılmalıdır (12).

Akne, pilo-sebase bezler ve kıl foliküllerinin kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Vücutta en sık, pilo-sebase bezlerin yoğun olarak yerleştiği yüz, ense, sırt, omuz ve göğüs ön bölgelerinde görülür. Özellikle ergenlik döneminde artmasının nedeni ise bu dönemdeki androjenik aktivitenin artmasıdır. Akne eğer persistan, kronik veya geç başlangıçlı ise PKOS ile ilişkili olabilmektedir (12).

Erişkin dönemde saptanan PKOS'un tedavisi yoğun bir şekilde araştırıldığından sonuçlar genellikle yüz güldürücü olmaktadır, fakat adolesan PKOS ile ilgili halen birçok soru işareti olup bu yaş grubundaki bulgu ve belirtileri tam olarak bilinmemektedir. Tanıdan şüphemiz olmadığı dönem dahil bu kadar küçük yaşta hastalığın nasıl tedavi edilmesi gerektiği, uygulanacak olan tedavinin semptomatik-proflaktik ya da pasif tedavi olup olmayacağı hala tartışma konusudur (11).

2.4 Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri

Polikistik over sendromu kronik bir ovulasyon bozukluğu olmakla birlikte ovulasyon fonksiyonunun neden bozulduğu tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. 1935 yılındaki ilk tanımından sonra hastalık ve patofizyolojisi ile ilgili birçok yeni bilgi öğrenilmesine rağmen hastalığın tanısı için spesifik tanı kriterleri bulunmamaktadır (15). 1990 yılında 'National Institute of Child Health and Human Disease of the United States National Institutes of Health (NIH) toplantısında yayınlanan kriterlere göre PKOS'un tanı kriterleri; hirsütizm, hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon olarak belirlenmiş ancak ultrasonografik olarak polikistik over saptanmasının anlamlı fakat diagnostik olmadığı kararına varılmıştır (16).

2003 yılında Rotterdam'da European Society for Human Reproduction and Embryology and the American Society for Reproductive Medicine tarafından desteklenen bir konferansta, çalışmamızda da kullanılan Rotterdam kriterleri belirlenmiştir; 1) Oligomenore 2) Hiperandrojenik klinik bulgular 3) Pelvik USG de PKOS ile uyumlu görüntü. Rotterdam kriterlerinin 3 tanesinden 2 tanesinin bulunması, aynı zamanda diğer endokrinolojik hastalıkların örneğin; geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, tiroid disfonksiyonu, neoplastik androjen salgısı, veya ilaca bağlı androjen fazlalığı ekarte edilmesi durumunda PKOS tanısı konmaktadır (17).

2.5 PKOS'un Klinik Bulguları ve Belirtileri

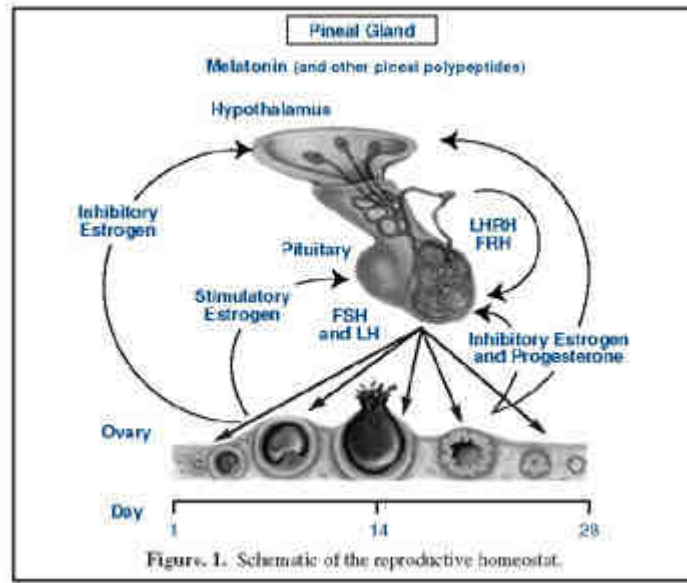
PKOS'dan şüphelenilmesini sağlayacak en önemli iki belirti gecikmelerle seyreden adet düzensizliği ve hirsütizmdir; fakat hastalar genellikle kilo alma, akne, hamile kalamama gibi belirtilerle başvurmaktadır (8).

2.5 i PKOS ve Adet Düzensizliği

PKOS'un yarattığı hormonal dengesizlikler kronik bir ovulasyon bozukluğuna neden olmaktadır ve bu bozukluğun nedeni tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir. PKOS'da en sık görülen adet düzensizliği şekli özellikle ergenlik çağından itibaren var olan ve genellikle gecikmeler veya uzun süren adet görememe dönemleri sonunda beklenmedik bir zamanda aşırı miktarda kanama görülmesidir (8). Adet düzensizliği PKOS'lu kadınların %75 inde görülen bir belirtidir (9).

Ovulasyon

Ergenlik çağının sonlarına doğru iyice olgunlaşmış olan hipotalamus-hipofiz aksından salgılanan GnRH etkisiyle hipofiz bezinden FSH hormonu salgılanır ve bu hormon her ay overlerden 20-40 adet yumurta hücresinin birden gelişim sürecine girmesini sağlar. Bol miktarda östrojen hormonu üreten bu yumurta hücrelerinden bir tanesi diğerlerinden öne geçer ve içi sıvı dolu bir keseciğin içinde olgunlaşmaya devam eder. Graaf folikülü veya dominant (baskın) folikül adı verilen bu yapı, diğer yumurta hücrelerinin ürettiği östrojen hormonunun desteğiyle daha da gelişir. Bir süre sonra adet döngüsünün başında gelişmeye başlayan yumurta hücreleri atreziye uğrarlar. Yumurta hücresi gelişimini sürdürdükçe folikül içindeki hücrelerde androjenin -östrojene dönüşümüyle östrojen hormonu desteği devam eder. Artan östrojen hormonu FSH salgısını azaltırken, LH salgısı artar ve kritik bir noktada, östrojen hormonunun en yüksek seviyeye ulaştığı bir zamanda, belli bir süre sonunda LH da ani bir artış yapar ("LH piki"). Bu artış, folikül yapısının çatlamasına ve yumurta hücresinin serbestleşmesine neden olur. Ovulasyon sonrası çatlayan folikülden ("sarı cisim") bu kez progesteron üretimi olur (18).



Şekil 1: Hipotalamus-hipofiz aksı

Yukarıda bahsedilen androjen-östrojen hormon dönüşümü sağlıklı bir ovulasyon için çok önemli bir koşuldur. Bu dönüşümün bozulması anovulasyona neden olmakta ve içinde var olan ortamın androjen hakimiyetinde olmasına neden olmaktadır. Anlatılan mekanizmayla oluşan androjen hormonu yüksekliği tüylenme ve diğer uzun vadeli sorunlara, anovulasyon ise adet düzensizliği ve infertilite sorunlarına yol açacaktır.

2.5 ii PKOS ve Obezite

Obezite, PKOS'lu kadınların %75 inde görülen bir belirtidir (9). Obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Kilo sorunu çoğu durumda özellikle abdominal bölgededir yani android tipi bir obezitedir. Obezitenin PKOS'lu bayanlarda özellikle insülin direnci ve hiperinsulinizmden sorumlu olduğu düşünülmektedir. İnsülinin de gerçek gonadotropik fonksiyonunun olduğu ve over düzeyindeki artmış insülinin artmış androjen sentezine neden olduğu düşünülmektedir. Obezitenin PKOS mekanizmasındaki diğer rollerinin ise artmış östrojen, opioid sistemde aktivite artışı, hipotalamik-pituiter-adrenal aks dengesizliği ve SHBG sentezinde azalmaya neden olduğu ön görülmektedir (19). Ayrıca obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar karşılaştırıldığında obez hastalardaki hiperandrojenizm ve buna bağlı klinik tablonun

(hirsütizm, adet düzensizliği, anovulasyon) daha ağır olduğu gösterilmiştir (20). Hastalarda sadece %5-10 luk kilo kaybının bile insülin direncini azaltıp ovulasyonu düzelttiği gösterilmiştir (21).

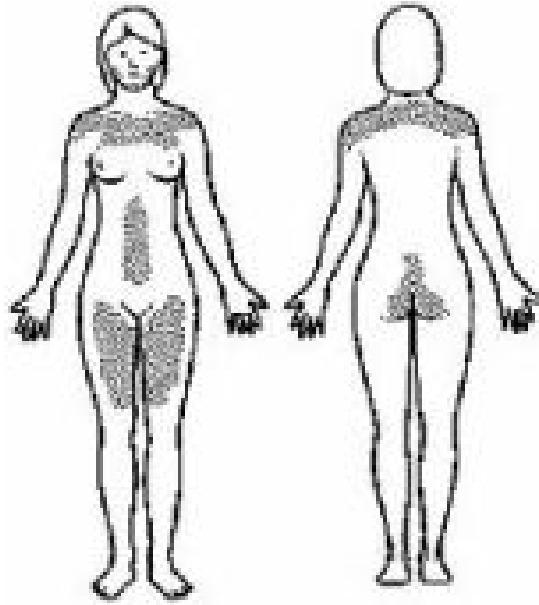
2.5 iii PKOS ve İnsulin

Son yıllarda diyabet, diyabet öncüsü olan insülin direnci, hiperinsülinemi ve PKOS ile olan ilişkisi konusunda oldukça önemli bilgiler edinilmiştir ve patogeneizde santral rol oynadığı düşünülmektedir (22). Birçok çalışmada insülin direnci ile insülin aktivite bozukluğu, β -hücresinin primer bozukluğu (23), insülinin azalmış hepatik atılımı (24) ile bu faktörlerin kombinasyonları arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırılmıştır. PKOS’u bulunan kadınlarda, post-reseptör insülin sinyal iletiminde, bir bozukluk bulunmuştur. Bu ise insülin faaliyetinde bir azalmaya neden olmakla birlikte, bunu telafi etmek üzere pankreatik β -hücrelerinden insülin salgılamasında artışa yol açmaktadır (25). β -hücresi fonksiyonu ile ilgili olarak bazı araştırmacılar, glukozaya bağlı insülin salgılamasında bir bozukluk saptamıştır. Bu ise β -hücresi fonksiyonunda birincil bir bozukluğa işaret etmektedir (23). Bazı araştırmacılar ise insülin aktivitesindeki periferik bozukluğu telafi etmek üzere artmış bir insülin tepkisi mekanizmasını tespit etmiştir (26). Ancak, bazı araştırmacılar bu akut insülin salgılamasında bir fark gözlemlememiştir (27). İnsülin hormonu artışının PKOS’a diğer önemli bir katkısı da SHBG seviyelerini düşürmesidir ve bu etkiye karaciğerdeki yapımı azaltarak neden olmaktadır. Bu protein azaldığında kanda daha çok androjen hormon serbest kalır ve PKOS belirtileri artar (28).

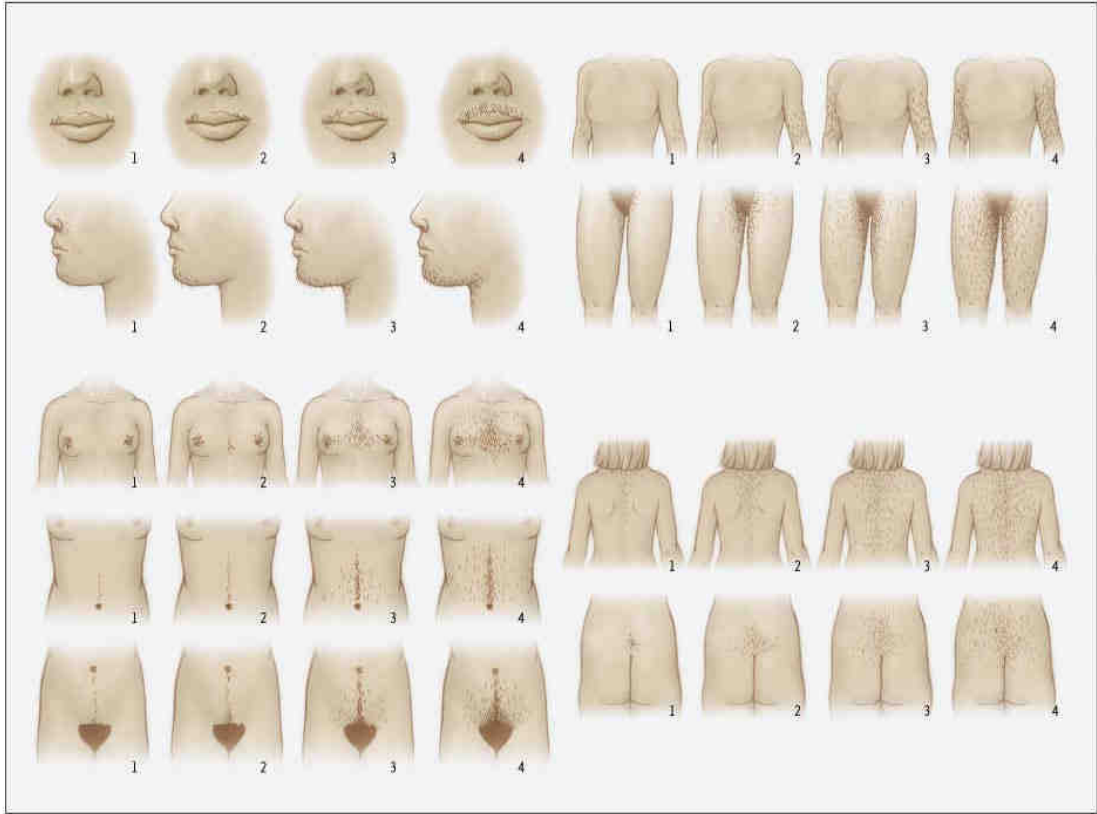
2.5 iv PKOS ve Hirsütizm

Kadında “erkek tipi kıl bölgeleri” olarak kabul edilen üst dudak üzeri, çene kemiği üzeri, yanaklar, göğüs kafesi üzeri ve göbek çevresi, kasık ile göbek arasındaki orta hat, bacakların iç yüzleri, sırt ve kalça gibi bölgelerde terminal kıllanma (androjen bağımlı) oluşması durumunda hirsütizm söz konusudur (29). Şekil 2. PKOS tanısı almış kadınların %60 ında hirsütizm yakınması olduğu görülmektedir (9) ve en sık hirsütizm nedeni PKOS’dur (30). Carmina E ve arkadaşları tarafından 950 kişilik hirsütizmi olan hasta grubunda yapılan bir

çalışmada hastaların %72.1 inde PKOS, %15.8 inde idiopatik hiperandrojenizm, %7.6 sında idiopatik hırşutizm, %4.3 ünde kongenital adrenal hiperplazi ve %0.2 sinde androjen salgılayan tümör saptanmıştır (31). Kullanılan hırşutizm skorlama yöntemi Ferriman Gallaway skorlama sistemidir. Burada 11 farklı vücut bölgesinde kıl lanma skorlaması yapılmaktadır; dudak üstü, çene, göğüs, üst-alt sırt, üst- alt abdomen, kol, ön kol, bacak ve uyluk. Skorlama her bölge için 0-4 arasında değişmektedir. Toplamda bulunan değer sekizin üzerinde ise hırşutizm olarak kabul edilmektedir (32). şekil 3



şekil 2: Androjen duyarlı kıl bölgeleri



Şekil 3: Ferriman Gallaway Skoruması

2.5 v PKOS ve İnfertilite

PKOS kronik bir anovulasyon sorunu olduğundan üreme sorunlarını da beraberinde getirir. Bu sorun, ancak tedaviyle veya uzun denemeler sonunda gebe kalma şeklinde olabileceği gibi, bazı durumlarda gebeliğin düşükle sonuçlanması şeklinde de olabilmektedir. Gebe kalamama ve düşük yapma çok çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilen karmaşık bir durumdur. Gebe kalamama nedeniyle değerlendirilen çiftlerde PKOS %40 gibi yüksek bir oranda saptanmaktadır. PKOS ve tekrarlayan düşüklerin bağlantısı uzun zamandan beri bilinen ancak nedeni henüz yeni anlaşılmaya başlamış bir durumdur. PKOS'lu kadınlar zor gebe kalmakta ve gebelik oluştuktan sonra da doğal olarak var olan düşük yapma riskinden daha yüksek oranda düşük riskiyle karşı karşıya kalabilmektedirler. Bu durum tedaviyle sağlanan gebelikler için de geçerli olmaktadır. PKOS'da düşük yapma riskinin artmış olması, artmış olan insülin ve LH hormonu seviyeleriyle ilgili gözükmektedir. İnsülin seviyelerindeki artış bebek ve anne adayları arasında kurulan damarsal

bağlantıları olumsuz etkilemekte ve bozulmuş plasenta-uterus iç tabakası ilişkisi özellikle ilk üç aylık dönemde düşüklere neden olabilmektedir (33).

2.5 vi PKOS ve Cilt bulguları

Akne vulgaris

Akne, en sık görülen cilt rahatsızlıklarından biridir ve ergenlik çağında insanların hemen hemen tümü hafif veya ağır şekliyle bu sorunu mutlaka yaşar. Sivilcelenme, PKOS'u olan kadınlarda nispeten daha sık görülen bir sorundur (34), ve PKOS'lu hastaların %15-25 inde görülmektedir (9). PKOS durumunda kanda artan androjen etkisinin akne sorununa neden olduğu düşünülmektedir. Çoğu durumda tüylenmeyle beraber olan bu sorun genellikle ergenlik döneminde kendini göstermeye başlar (34).

Ciltte Akantoz Lekeleri

Akantosis Nigrikans (Akantoz) çok ciddi bir cilt belirtisidir ve genellikle insülin direncine ve diyabete eğilime işaret eder (35). Koltuk altlarında, boyunda, kasıklarda, dirseklerde, meme altlarında veya cildin herhangi bir bölgesinde görülen bu lekeler gri-kahve renkli olup, adeta o bölge kirliymiş ve silince veya keselenince leke kaybolacakmış izlenimi verir (36). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu hastaların 1/2 -1/3 ünde akantosis nigrikans saptanmıştır (37).

Alopesi

PKOS kanda androjen hormon seviyesini artıran bir durumdur ve bazı kadınlarda “erkek tipi” androjenik tip saç dökülmesine ve saç çizgisinin alından giderek yukarıya doğru çıkmasına neden olabilir. Nispeten ender görülen ve tam prevelansı bilinmeyen bir PKOS belirtisidir. Alopesi sorunu olan hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların 2/3 ünde PKOS saptanmıştır. Bu nedenle alopesi ile başvuran hastalarda ayrıca tanıda PKOS mutlaka düşünülmelidir (38).

2.6 Polikistik Over Sendromu Tanısı

PKOS tanısını kesin olarak koyduracak “elle tutulabilir, gözle görülebilir” bir tıbbi laboratuvar incelemesi yoktur. Hirşutizm, akne, düzensiz adetler, obezite ve

akantosis nigrikansı olan her hastada tanıdan şüphelenilmektedir. Tıbbi değerlendirmenin amacı öncelikle kadının yakınmalarına neden olan sorunun gerçekten PKOS olup olmadığının belirlemektir. PKOS belirtileri çok çeşitli diğer hormonal dengesizliklerde de olabileceğinden bu ayırıcı tanının yapılması tedavinin düzenlenmesi açısından son derece önemlidir (2). Adet gecikmesi yapan nedenler arasında prolaktin hormonu yüksekliği, tiroid hormonu salgı bozuklukları ve birçok sayıda hormonal dengesizlik söz konusu olabilmektedir (39). Hirşütizme neden olabilecek geç başlangıçlı kongenital adrenal hiperplazi, androjenik tümörler, Cushing sendromu gibi hastalıklar için tetkik edilmesi gerekmektedir (31). Gerekli incelemelerle değerlendirildikten sonra diğer hastalıklar ekarte edildikten sonra PKOS tanısı gözden geçirilir. Belirtilen yakınmalara göre PKOS olduğu düşünülen bir kadın çeşitli tıbbi değerlendirmelere tabi tutulur. Bu tıbbi değerlendirmeler fizik muayene, ultrasonografi ve çeşitli laboratuvar incelemelerinden ibarettir.

2.6 i PKOS’da Muayene Bulguları

Fizik muayene sırasında öncelikle genel vücut yapısı (gynecoid-android), obezite ve yağ dağılımı (santral obezite, dorsal yağ pedi), akne, akantosis nigrikans ve erkek tip saç dökülmesinin olup olmadığı not edilmeli, vücut ağırlık indeksi hesaplanır. Tüm hastalarda Ferriman Gallaway skorlama sistemine göre hirşütizm dağılım ve şiddeti belirlenmelidir (32). Tüm hastalarda tansiyon ölçülür. Tanner evrelemesi yapılır (40). Tiroid bezi palpe edilip boyutu değerlendirilir. Kadınlarda aşırı derecede erkeklik hormonu uyarısıyla oluşan ve klitoris büyümesi, kısa zamanda ortaya çıkan aşırı tüylenme, ses kalınlaşması, kas kitlesi artışı, cinsel istekte artış, şiddetli saç dökülmesi gibi belirtiler veren bir durum olan virilizm açısından hasta mutlaka değerlendirilmelidir (2).

2.6 ii PKOS’da Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar değerlendirmesinin amacı öncelikle kadının yakınmalarına neden olan sorunun gerçekten PKOS olup olmadığının belirlenmesi ve ayırıcı tanının yapılmasıdır (2). Adet düzensizliği olan her hastada tiroid fonksiyon testleri ve prolaktin düzeyi mutlaka değerlendirilmelidir (39). Özellikle hirşütizm sorunu belirgin olan bir kadında genellikle istenen tetkikler ise Total Testosteron seviyesi

(T), DHEA-SO₄ ve 17-alfa-OH-P (17-alfa-hidroksi-progesteron) dur. Bu üç incelemeden ilk ikisi hirsütizm sorunu belirgin olan bir kadında sorunun over (T) veya adrenal bezi (DHEA-SO₄) kaynaklı bir tümör sonucu olup olmadığının değerlendirilmesi açısından önem taşır. Aslında oldukça ender görülmelerine karşın malignite ihtimali göz önünde bulundurularak bu tetkiklerin PKOS tanısının ilk basamağında tercih edilmelidir. DHEA-SO₄ seviyelerinde hafif yükselmelere %50 PKOS olgusunda rastlanır ve bu durum tedaviyle kısa zamanda normale döner. 17-alfa-OH-P ise adrenal bez kaynaklı bir salgıdır ve 21-hidroksilaz enziminin doğuştan eksikliği (konjenital adrenal hiperplazi) durumlarında seviyesi yüksek bulunur. Yine PKOS değerlendirmesinin ilk basamaklarında bu hastalığın olmadığını belirlemesi diğer tanısal basamaklara geçmeden önce tercih edilir. SHBG kanda testosteron ve diğer erkeklik hormonlarını taşıyan protein yapılı maddedir. Çok çeşitli durumlar SHBG azalmasına neden olarak kanda serbest kalan T miktarını artırır ve bu durum kıl foliküllerini uyararak tüylenme sorununun barizleşmesine neden olabilir. Özellikle ağır PKOS olgularında genellikle SHBG seviyesi düşük bulunur. PKOS insülin direnci ve diyabete eğilimi beraberinde getirir ve PKOS nedeniyle değerlendirilen hastalarda böyle bir durumun var olup olmadığı belirlenmelidir. Bu nedenle açlık kan şekeri AKŞ ve kan insülin seviyesine bakılmalıdır. Bu iki test insülin direncini belirlemede önemlidir. Testte aşikar diyabet hastalığına işaret eden bulgular çıkabileceği gibi insülin seviyesinin aşırı yükselmesi veya AKŞ/insülin oranının bozulması da bir insülin direncine işaret edebilir. İnsülin direnci ileride diyabet hastalığı gelişmesi açısından yüksek risk altında olduğunu gösteren önemli bir bulgudur. Özellikle obezitesi olan hastalarda OGTT oral glikoz tolerans testi-şeker yükleme testi (OGTT) yapılmalıdır. OGTT, insülin direnci veya diyabet hastalığı olup olmadığını değerlendiren diğer bir testtir.(2) Hipofizer hormonlar FSH ve LH ise hipofiz bezinden salgılanan ve adet döngüsünü yöneten hormonlardır. PKOS durumunda vücutta genellikle bir LH hakimiyeti vardır ve %70 kadında LH/FSH oranı artmıştır, fakat artmış olmasının tanısal değeri yoktur ve tanı kriteri olarak kullanılmaktadır (41). Bunun nedeni ise gonadotropinlerin pulsatil salınımı ve menstrual siklus boyunca yaygın değişikliğidir (42).

2.6 iii PKOS ve Görüntüleme Yöntemleri

PKOS tanısı tek başına ultrasonografi bulguları dikkate alınarak konamaz ve şüphelenilen hastada gerekliliği de halen tartışma konusudur. Kesin endikasyonu ise tümör şüphesidir (2). Overlerde polikistik görüntüsü tümüyle sağlıklı olan %20 kadında vardır ve PKOS belirtileri olmadığı sürece birinci derece öneme sahip değildir (7). PKOS tanısı alan hastaların %10-30' unda polikistik over görülmemektedir (6). PKOS da en sık görülen ultrasonografi bulgusu ise her iki overde, sayısı 12 veya daha fazla olan çapı 2-9 milimetre arasında değişen folliküller veya artmış ovarian hacimdir (>10 cm³) (43).

2.7 Polikistik Over Sendromunun Genetik Temeli

PKOS'un ailevi kümelenmesi, hastalığın moleküler genetik temelinin araştırılmasına neden olmuştur (3). Birçok yayın PKOS'un ailesel bir hastalık olduğunu ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir (4). Fakat hastalığın genetik temeli hala tartışma konusudur. Hastalığın kalıtım şeklinin saptanamamasının ise kliniğinin heterojen olmasına bağlanmaktadır. Birçok aday gen/genler olarak PKOS'un etiolojisinde çalışılmıştır; üreme ile ilgili genler, insülinin sekresyon ve faaliyetini etkileyen genler, obezite ve enerji regülasyonundan sorumlu genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler (3). Bu çalışmada ise CYP1A1 polimorfizmi değerlendirilmiştir.

2.7 i Sitokrom p450 Enzim Sistemi

Sitokrom P450 proteini birçok değişik yaşam formunda bulunmaktadır bunlar; prokaryotlar (arke, bakteriler) uniselüler ökaryotlar, (protisler, fungus) ve multiselüler ökaryotlardır (hayvan ve insanlar) . 9000 üzerinde p450 isimlendirilmiş ve 1000 p450 geni tanımlanmıştır (44). Son yapılan çalışmalara göre insan vücudunda 50 farklı CYP bulunmaktadır.

CYP enzim sisteminin yer aldığı metabolik olaylar:

- İlaçların, çevresel atıkların ve diğer ksenobiyotiklerin metabolizması,
- Steroid hormon biyosentezinde ve degradasyonunda (Şekil 4) ,
- Doymamış yağ asitlerinin intraselüler mesajcı maddelere oksidasyonunda,

- Yağda çözünen vitaminlerin metabolizmasında,
- Araknoid asit metabolizmasında (45) .

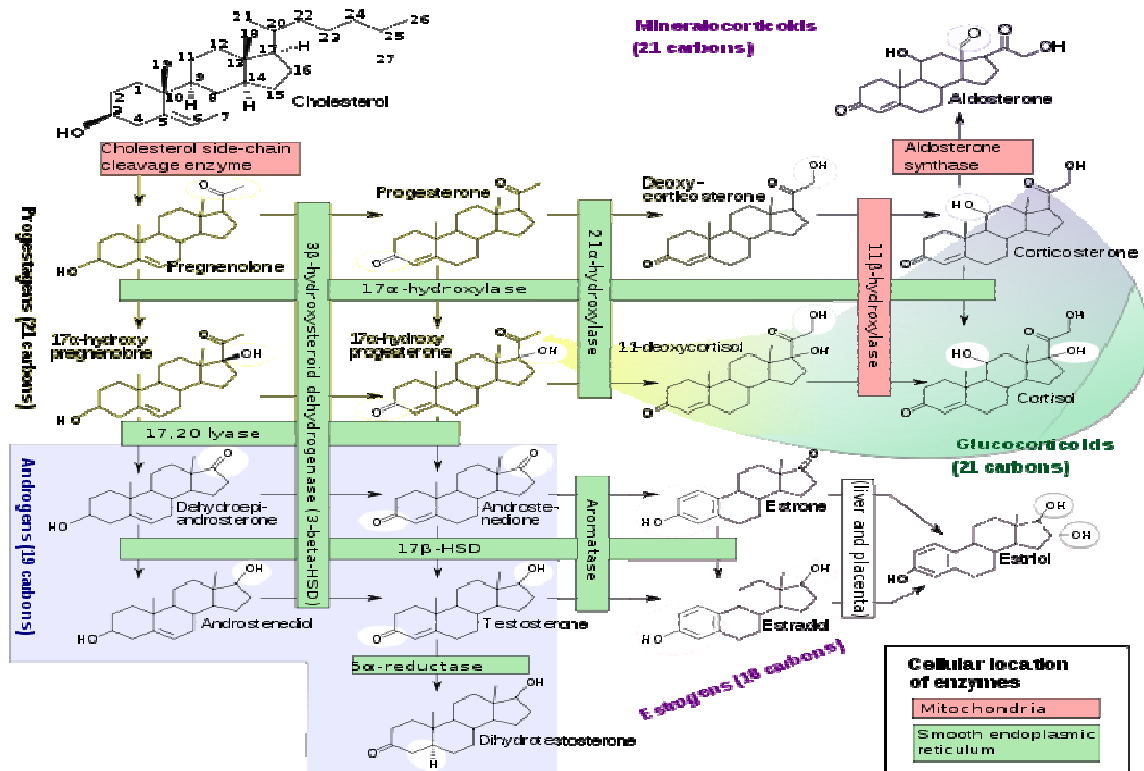
P450 enzim sistemi ilk kez 1958 yılında Martin Klingberg tarafından spektrofotometre ile tespit edilmiştir. Spetrofotometrede maksimum 450 nanometre bandında absorpsiyon verdikleri için p450 olarak isimlendirilmişlerdir. P450 proteinleri yaklaşık olarak 500 aminoasitten oluşmuştur ve proteinlerin isimlendirilmesi Nebert tarafından 1987 yılında gerçekleştirilmiştir. Sitokrom p450 'CYP' kısaltması ile belirtilmekte, enzimin ait olduğu aileye CYP sonrası gelen rakam belirlemektedir. Alt grup ise rakamı izleyen harf ile tanımlanmaktadır. Buna göre CYP1A1 enzimi P450 enzim sistemi 1.ailenin A alt grubundaki 1. enzim olarak tanımlanabilir (46).

2.7 ii CYP1A1

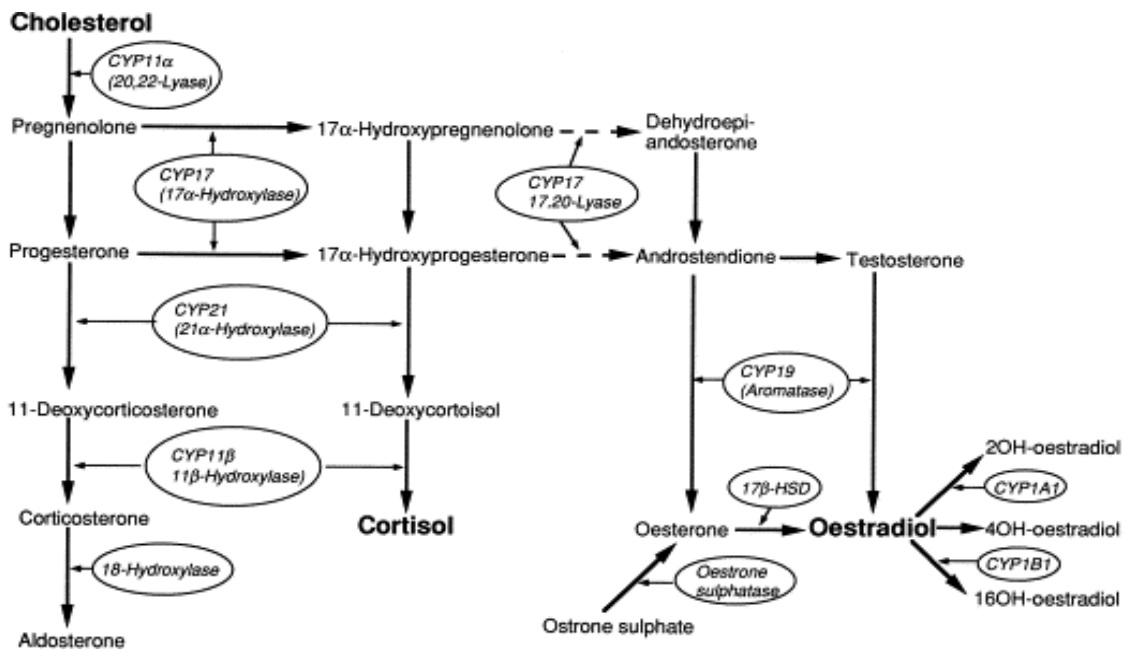
Sitokrom P4501A1 enziminin genetik lokalizasyonu 15. kromozomun uzun kolunda bulunmakta ve 512 aminoasitten oluşmaktadır. P450, en önemli enzim sistemlerinden birisidir ve özellikle karsinojenik, polisiklik aromatik hidrokarbonların epoksitlere dönüşümünü sağlar. Bu nedenle aromatik hidrokarbon hidroksilaz olarak da isimlendirilir (47). P450 sistemindeki çoğu enzim gibi CYP1A1 de genetik ve fenotipik olarak polimorfik bir yapıya sahiptir.

Günümüzde CYP1A1 geninde enzimin yapısında ve aktivitesinde farklılıklar oluşturan 4 farklı polimorfik yapı saptanmıştır. Bu polimorfizmler isimlendirilirken yayınlanma sırasına göre numaralandırılmakta ve '*' sembolü ile tanımlanmaktadır. Buna göre CYP1A1*1 normal yapıdaki geni, CYP1A1*2 MspI mutasyonunu, bu tezde çalışılan CYP1A1*3, ekzon 7 deki Adenin-Guanin(A-G) mutasyonu, CYP1A1*4 afrikalılara özgü olan intron 7 deki mutasyonları tanımlamaktadır (48).

Sitokrom P4501A1*3 genotipinde, A-G mutasyonu ile enzim yapısında izolösin yerine valin gelmekte, oluşan yeni polimorfik enzimde (izolösin/valin genotipinde ve valin valin genotipinde) 3 katlık bir aktivite artışı olmaktadır (5).



Şekil 4: Steroidogenez ve Sitokrom P450 enzim aktiviteleri.



Şekil 5: Steroidogenez ve CYP1A1

27 iii CYP1A1 ve PKOS

PKOS'lu hastalarda fonksiyonel over hiperandrojenizmine bağlı intraoveryan androjen fazlalığı görülmekte, bu primer fonksiyonel over hiperandrojenizminin ise steroidogenez disregulasyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir. Sitokrom p450 enzim sistemi ise steroid hormon biyosentezinden ve degradasyonundan sorumludur (2).

Östrojenler ekstrahepatik dokularda örneğin overlerde, sitokrom CYP1A1 tarafından 2-OH ve 4-OH katekol östrojenlere dönüşmektedir. Katekol östrojenler ise granüloza hücre replikasyonu ve foliküler hücre büyümesini engellemektedir. Exon 7'nin 462. kodonundaki polimorfizm katalitik bölgede izolösinin valine dönüşümüne neden olmakta ve CYP1A1 enzim aktivitesini değiştirmektedir. CYP1A1 genindeki polimorfizm ise enzim aktivitesini artırmakta ve böylelikle overyan katekol östrojenlerin yapımı artmakta ve bunun sonucunda ise folikülogenezi etkileyerek polikistik over sendromuna neden olduğu düşünölmektedir (5,49).

2.7.iv CYP17

Adrenal ve overyan androjen sentezindeki anahtar enzim P450C17A dır, bu enzim DHEA-SO4 ve androstenedion sentezinde gerekli olan 17a-hidroksilaz ve 17,20-liyaz aktivitesine sahiptir. P450C17A'yı şifreleyen gen ise CYP17 dir. CYP17'nin PKOS'lu hastaların teka hücrelerinden alınan primer kültürlerinde aşırı eksprese olduğu gösterilmiştir bu ise artmış mRNA stabilitesini göstermektedir. Fakat CYP17 ve PKOS çalışmalarında herhangi bir ilişki gösterilememiştir (50).

2.7.v CYP11A

Adrenal ve overyan steroidogenezdeki hız belirleyici basamak enzim P450SCC ile kolesterolün pregnenolona dönüştüğü basamaktır. P450SCC ise CYP11A geni ile şifrenmektedir. CYP11A nın promoter bölgesinde polimorfik bir bölge bulunmuştur. Bu polimorfizm bir pentanükleotid tekrarıdır (tttta)n. CYP11A promoter 4, 6, 8 veya 9 tekrar 'variable-number-tandem repeat'(VNTR) içermektedir. PKOS'un 4-tekrar alelindeki kayıp ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. CYP11A aleli aynı zamanda serum testosteron düzeyleriyle de ilişkilidir (50).

2.7.vi Steroidogenik enzimleri

21a-hidroksilaz, 3b-hidroksisteroid dehidrojenaz ve 17h-hidroksisteroid dehidrojenaz tip III gibi steroidogenik enzimleri kodlayan genlerin mutasyonları (CYP21, HSD3B2, HSD17B3) araştırılmış fakat ilişkilendirilememiştir (50).

2.7.vii Aromataz geni

Aromataz enzimi androjenin östrojene dönüşümünü sağlayan enzimdir. Aromataz geni (CYP19) 15q21.1 PKOS ile ilişkili bulunmamıştır (50).

2.7.viii İnsülin rezistansı ile ilgili genler

PKOS'lu hastalarda insülin sekresyonunda primer bir defekt mevcuttur; bu da pankreatik bir disfonksiyonu gösterir. Bu nedenle 11p15.5 lokalizasyonundaki insülin geni (INS) PKOS'da çalışılmıştır. Birçok çalışmada daha önce Tip 1 DM'nin genetiğindeki etkisi araştırılan tandem repeats (VNTR) polimorfizm (INS VNTR) çalışılmıştır. Tekrar sayısına bağlı olarak aleller 3 gruba ayrılmıştır. Sınıf I, II ve III aleller (50). Waterworth'un İngiltere'deki kadınlarda yapılan bir çalışmasında sınıf III aleller, PKOS ve serum testosteron düzeyleri arasında pozitif linkage ve homozigotik ilişki belirlenmiştir. INS VNTR polimorfizm ve PKOS arasında ilişki saptanmıştır (51).

2.7.ix İnsülin reseptör geni

Çalışmalar aynı zamanda 19. kromozomda lokalize olan insülin reseptör geni (INSR) üzerinde yapılmıştır. Bu hastalarda in vitro ve in vivo insülin reseptörünün tirozin-kinaz domaininde artmış serin fosforilasyonu gösterilse de INSR'nin bu domaininde herhangi bir bozukluk saptanmamıştır (50). Yakın dönemde yapılan bir çalışmada Amerikalı ve Çinli PKOS'lu kadınlarda INRS nin tirozin kinaz domaininde C/T değişimi içeren tek nükleotid polimorfizm saptanmıştır (52). Birçok çalışmada insulin-reseptör substrat genlerindeki allelik değişikliğin PKOS'lu hastalardaki insülin rezistansında fonksiyonel bir rol oynadığı düşünülmüştür (53,54).

2.7.x Hiperandrojenizm

Hiperandrojenizm hastalığın en belirgin bulgularından birini oluşturmaktadır. Gonadotropinler, LH ve FSH, ovarian steroidogenez ve foliküler gelişmeyi düzenlemektedir. Hastaların %40'ında LH artışı mevcuttur bu ise androjen sentezini artırır. Gonadotropinler iki parçadan oluşmaktadır, a ve b (50). LHb genindeki Trp8Arg and Ile15Thr varyantları LH aktivitesini azaltmakta ve sonuçlar tartışmalı olsa da özellikle obez bayanları PKOS'a karşı koruduğu düşünülmektedir (55). LHb ve FSHb genindeki diğer nokta mutasyonların da menstrual disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir (56).

2.7.xi Androjen reseptör geni (AR)

AR'i kodlayan genin lokalizasyonu Xq11-12'dir. AR geninde ekson 1 de polimorfik CAG tekrarı bulunmaktadır. CAG tekrarındaki patolojiler birçok klinik duruma neden olmaktadır. (>40 CAG repeats) CAG normalden az ise artmış prostat kanseri riski, infertilite, hirsutizm görülmektedir. Fakat PKOS ile tam olarak ilişkilendirilememiştir (50).

2.7.xii Folistatin geni

Üreme, insülin sekresyonu ve enerji metabolizması ile ilişkili genler araştırılırken folistatin geni ile ilişkili anlamlı istatistiksel deliller bulunmuştur. Folistatin overyan foliküllerin gelişmesini engellemekte ve androjen yapımını artırmaktadır. Hayvan modellerinde folistatin seviyeleri artırıldığında PKOS benzeri fenotipin ortaya çıktığı gösterilmiş, böylece folistatin geni ve PKOS arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Fakat PKOS' lu hastarda folistatin gen defekti saptanamamıştır (50).

2.8 Polikistik Over Sendromunun Tedavi Yöntemleri

PKOS tedavisi adolesanlarda çok önemlidir. Rahim iç tabakasının progesteron hormonu etkisinden mahrum kalması ve sürekli kalınlaşması belli bir süre sonra endometrial hiperplazi gelişmesine, hastalık uzun süre devam ettiğinde ise bu tabakada kanser gelişmesine neden olabilmektedir (57). Ayrıca, PKOS kadında androjen hormonlarının aşırı salgılandığı bir hastalıktır. Bu nedenle uzun vadede,

kadında artmış androjenik hormonlar kan lipid metabolizmasını olumsuz etkilemekte, kalp-damar sistemi hastalıklarının ortaya çıkma riskini artırmaktadır (58). Aynı zamanda hastalığın dermatolojik etkileri adolesanın kimlik gelişimini olumsuz etkilemektedir (59). PKOS tedavisindeki amaç hiperandrojenizmi azaltarak hirsütizm, akne ve ovulatuvar siklusu düzeltmektir (2). PKOS her kadında farklı belirtilerle seyredabilen bir durum olduğundan tedavi de kişinin belirti, bulgu ve beklentilerine göre kişiselleştirilir.

2.8 i Hayat tarzı modifikasyonu

Obez adolesanlarda en etkili ve en çok tercih edilen tedavi metodu hayat modifikasyonudur. Fakat aynı zamanda hastaların en zor uyguladıkları tedavi metodudur. Kilo kaybı, PKOS'un neredeyse her parametresini düzeltmektedir. Sadece %2-7 arasındaki kilo kaybı androjen düzeyini azaltarak birçok hastada ovulatuvar fonksiyonu düzeltmektedir .(59)

2.8 ii Hormon tedavisi

Östrojen-progestin kombine tedavisi hiperandrojenizmi azaltarak hirsütizm, akne ve menstrual düzensizliği önleyen, en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Östrojen komponenti LH'yı azaltarak overdeki androjen yapımını azaltmakta ve karaciğerdeki SHBG yapımını artırarak serbest plazma testosteron düzeyini azaltmaktadır (8). Kadınların %60-100 ünde kılınmanın azaldığı görülmektedir (29). Oral kontraseptifler jinekolojik olgunluğa ulaşana kadar (menarşdan sonra 5 yıl) veya yeterli kilo kaybı olana kadar devam edilmelidir. Daha sonra tedaviye ara verilerek pituiter-gonadal aksis fonksiyonu değerlendirilmeli ve spontan menstruasyonun başlaması beklenmelidir. Oral kontraseptiflerin pozitif etkileri tedaviden 3 ay sonra gözlenmekte, hastaların adetleri düzene girmekte, akne ve hirsütizm düzelmektedir (8).

2.8 iii Antiandrojenler

Antiandrojenler özellikle hirsütizmin ön planda olduğu hastalarda tercih edilmelidir. Genellikle oral kontraseptif ile kombine kullanıldığı zaman tedavi daha başarılı olmaktadır (29). Kompetitif antagonist olarak etki etmekte ve steroidlerin

androjen reseptörüne bağlanmasını engellemektedir (60). Siproteron asetat antiandrojenik özelliği olan bir progestindir. Testosteron ve 5-dehidrotestosteronun (DHT) androjen reseptörüne bağlanmasını engellemektedir. 2 mg'lık doz 35 mcgr lık etinil östradiol ile kombine edildiğinde hastaların %50 sinden fazlasında semptomların düzeldiği gösterilmiştir. Daha ağır vakalarda ise dozu 25-100 mg'a kadar artırılabilir (29).

Spironolakton bir aldosteron antagonistidir ve birçok antiandrojenik etkisi mevcuttur; ovaryan ve adrenal androjen yapımını engellemekte, DHT'nin cildin androjen reseptörüne bağlanmasını engellemekte, SHBG düzeyini artırmakta, vücuttan testosteron atılımını artırmakta ve 5a-redüktaz aktivitesini azaltmaktadır (2). Fakat ilacın progestasyonel etkisinden dolayı ara kanamalar görülebilmekte, ve sık olarak hiperkalemi ve hipotansiyon gibi yan etkilerle karşılaşabilmektedir (61).

2.8 iv İnsülin direnci ve tedavisi

Oral kontraseptifler ve anti-androjen tedavi menstrual düzensizliği ve hiperandrojenik bulguları düzeltirken, insülin direnci, hiperinsülinizm ve metabolik sonuçları üzerine etkisizdir (2). Metformin primer olarak hepatik glukoz üretimini azaltır ve periferel dokularda insülin sensitivitesini artırır (62).

Aynı zamanda bazı kanıtlar metforminin doğrudan ovaryan steroidogenezi azalttığını göstermiştir (61). İnsülin düzeyinde azalma ise androjen ve LH düzeyinde azalma ve SHBG düzeyinde artma ile sonuçlanmaktadır (2). Metforminin özellikle oligo-amenoreik adolesanlarda insulün düzeylerini düzelttiği ve menstrual sikluslarının düzene girdiği gösterilmiştir (63).

2.8 v İnfertilite tedavisi ve gebelik

Adolesan hastalarda infertilite ve hamilelik isteği sık karşılaşılan şikayetlerden olmadığından ayrıntılı olarak bahsedilmeyecektir. Ovulasyon induksiyon tedavi seçenekleri olarak öncelikle klomifen sitrat kullanılmakta, başarısız olması durumunda ise eksojen gonadotropinler veya laparoskopik ovaryan cerrahi uygulanmaktadır (64).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Çalışma ve Kontrol Grubu

Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Adolesan Ünitesi'nde Nisan 2008- Nisan 2009 yılları arasında Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan ve takibi devam eden 13-18 yaşları arasında 44 hasta ile 120 kontrol grubu hastası çalışmaya alındı. Oligomenore en az 3 aylık bir sürede menstruasyon olmaması olarak tanımlandı. Klinik hiperandrojenizm ise akne, hirsütizm veya alopesinin varlığı ile tanımlandı. Hipotalamus- hipofiz- over aksının immatüritesine bağlı olarak menstruasyon sonrası ilk 2 yıla kadar düzensizlik beklendiğinden, ilk adet tarihinden 2 yıl sonra şikayeti başlayan hastalar kabul edildi (65).

Tüm hastalara sistemik fizik muayene yapıldı ve genel vücut yapısı (gynecoid-android), obezite ve yağ dağılımı (santral obesite, dorsal yağ pedi), akne, akantosis nigrikans ve erkek tip saç dökülmesinin olup olmadığı not edildi. Tüm hastalarda vücut kitle indeksi hesaplandı. Tüm hastalarda Ferriman Gallaway skorlama sistemine göre hirsütizm dağılım ve şiddeti belirlendi (32). Skorlamamanın objektif olması açısından hep aynı kişi tarafından yapıldı. Her hastada pubertal evreleme Marshall-Tanner yöntemine göre yapıldı (40) ve virilizm bulguları açısından incelendi. Hastaların PKOS dışında başka sağlık sorunları yoktu.

Tüm hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, insülin düzeyi, östrojen, total testosteron seviyesi, DHEA-SO₄, 17-alfa-hidroksi-progesteron, FSH, LH, prolaktin düzeyleri, tiroid fonksiyon testlerine bakıldı. Hormonal bozukluk tespit edilen hastalar Pediatrik Endokrinoloji uzmanına danışıldı ve çalışmaya dahil edilmedi. Hastalara Hacettepe Üniversitesi Radyoloji Bölümü tarafından pelvik ultrasonografi yapıldı, polikistik over bulgusu ise her iki overde birden var olan sayısı 12 veya fazla olan çapı 2-9 milimetre arasında değişen folliküller veya artmış ovarian hacim (>10 cm³) olarak kabul edildi (43). Aynı yaş grubunda bulunan ve altta yatan endokrinolojik veya kronik hastalığı olmayan, düzenli olarak adet gören, klinik hiperandrojenizm bulgusu olmayan ve hormon, lipid veya karbonhidrat metabolizmasını etkileyebilecek ilaç kullanmayan 120

adolesan ise kontrol grubunu oluşturdu. Kontrol grubuna pelvik ultrasonografi yapılmadı.

CYP1A1 gen polimorfizmi; Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Genetik Ünitesi Laboratuvarında gerçekleştirildi. Bu çalışma için PKOS tanısı alan hastalardan toplanan kan örnekleri DNA izolasyonu için Genetik Laboratuvarına gönderildi. Her bir hasta ve kontrole ait DNA'lar -20°C 'de saklandı.

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu'nun 31 Temmuz 2008 tarihli FON 0/288 proje numaralı, FON 08/28-4 kara numaralı etik kurul çalışma onayı alındı. Hastadan, ailesinden ve kontrol hastası ve ailesinden bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Fonu tarafından desteklendi.

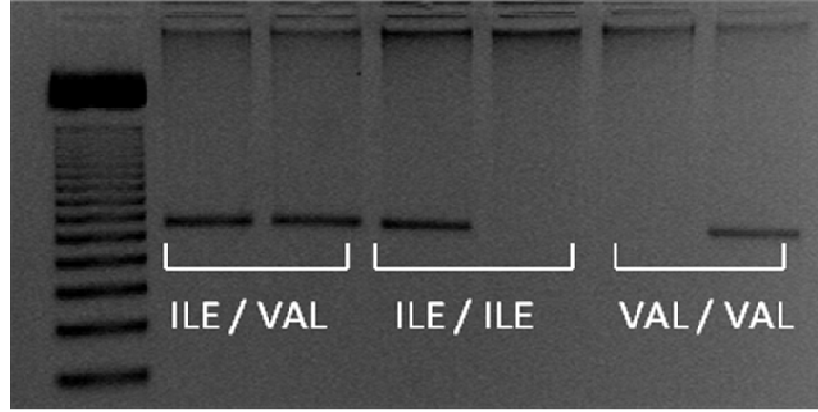
Proje numarası 08 D07101007.

3.2 Yöntem

Her iki gruptan 10 cc periferik kan alındı. Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerden elde edilen DNA'lar -20°C 'de saklandı. Genomik DNA izolasyonu yapılarak DNA elde edildi. (66) ve PCR yöntemi kullanılarak CYP1A1 genotipleme yapıldı (67).

Her DNA örneği iki 5' primeri iki ayrı reaksiyonda kullanılarak alel spesifik amplifikasyon yapıldı: 5'-AAG ACC TCC CAG CGG GCA AT-3' veya 5'-AAGACC TCC CAG CGG GCA AC-3'. Tüm reaksiyonlar 3' primer 5'-GAA AGG CTG GGT CCA CCC TCT-3' içerdi.

PCR reaksiyonu, başlangıçtaki 94°C de 2 dakikalık denaturasyonu 28 döngülük 94°C 'de 60 saniyelik, 65°C 'de 45 saniyelik ve son olarak 72°C 'de 60 saniyelik döngüler izledi. CYP1A1 genini görüntülemek için, PCR ürünleri %2'lik etidium bromid içeren agaroz jele yerleştirildi. PCR analizi her örnek için en az 2 kez uygulandı, ve PCR ürünleri jel üzerinde farklı boyutlarda iki bandın bulunmasına göre (Ile ve Val) belirlendi. Bireysel polimorfizm için 3 farklı genotip tanımlandı; homozigos wild (null) tipi (Ile/Ile), heterozigos varyant (Ile/Val) ve homozigos varyant (Val/Val).



Şekil 6. PCR ürünlerinin agaroz jel görüntüsü. 1-2. Kuyucuklar. Ile/Val alleli, 3-4. Kuyucuklar Ile/Ile allelini, 5-6. Kuyucuklar ise val/Val allelini göstermektedir. DNA marker, 50 bp.

3.3 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler SPSS 16.0 (Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. Nominal değişkenlerin frekans tablosu şeklinde analiz edilmesi için Chi-square ve Fisher's exact testleri kullanıldı. Odds ratio (OR) ve 95% güven aralığı (CI) 2×2 tablosu kullanılarak hesaplandı. Student's t test ise sayısal değerlerin analizi için kullanıldı. P değeri 0.05 ve altı istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi. Değerler, ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

4. BULGULAR

PCR yöntemi kullanarak, polikistik over hastalığına sahip 44 vaka ve 120 kontrol hastasında CYP11A1*3 polimorfizmi analiz edilmiştir. Tablo 1’de hasta ve kontrol grubuna ait fenotipik altgrupların dağılımı gösterilmiştir. Ortalama yaş 15.79 ± 1.2 . Hastaların ortalama kilosu 66.8 ± 12.2 kg ve %72 si obezdi. Kırk üç hastanın kırk ikisinde oligomenore şikayeti mevcuttu 43/44 (97.6%). Otuz yedi hasta hiperandrojenizm’in klinik bulgularını göstermekteydi (86%) bunların %72’sinde hirsütizm, %65.1’inde akne mevcuttu. Bu hastalardan ultrasonografik olarak ise otuz dört hastanın polikistik over taşıdığı gözlemlendi.(%79). Hastaların ortalama Ferriman-Gallaway skoru 10.2 ± 5.9 olarak saptandı. Tablo 2’de ise hastaların biyokimyasal özellikleri belirtilmiştir.

Tablo 1. PKOS ve kontrol grubunun klinik özellikleri

Parametre	PKOS hastaları	Kontrol
Yaş (yıl) (ortalama \pm Standard sapma)	15.79 ± 1.2	14.8 ± 1.4
Vücut ağırlığı (kg) (ortalama \pm Standard sapma)	66.8 ± 12.2	51.2 ± 9.2
Obezite (n %)	31(72%)	0
Hiperandrojenizm (n %)	37 (86%)	0
Hirsütizm (n %)	31 (72%)	0
Akne (n %)	28 (65.1%)	0
Ultrasonografik olarak multipl kist görünümü	34 (79%)	-
Oligomenore (n %)	43 (97.6%)	0
Ferriman Gallaway skorlaması	10.2 ± 5.9	-

Tablo 2: PKOS hastaları biyokimyasal özellikleri

Parametre	Ort. ± ss
FSH (mIU/mL)	4.8±2.1
LH (mIU/mL)	8.1±4.8
FSH/LH	1.6±0.9
DHEA-SO4 (ng/dL)	199.6±122
17OH Prog.(ng/dL)	1.49±0.5
Testosteron (ng/dL)	50.9±27
Östrojen (pg/dL)	61.06±50.4
SHBG (ng/dL)	30.4±23.6
İnsulin (µIU/mL)	18.4±7.39

Tablo 3-4-5 CYP1A1 geninin hasta ve kontrollerdeki dağılımını göstermektedir. Toplam 120 kontrol hastanın 50'si (25%) homozigot wild (null) tip (Ile/Ile), 65'i (32.5%) heterozigot varyant (Ile/Val), ve 5'i (2.5%) homozigot varyant idi (Val/Val). PKOS'a sahip hastaların 10'u (23.2%) homozigot wild (null) tip (Ile/Ile) 33'ü (76.7%) heterozigot varyant (Ile/Val), ve 1'i (2.3%) homozigot varyant idi (Val/Val).

Ile/Val alleli taşıyan adolesan PKOS'lu hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hasta grubunda Ile/Val alleli, bir başka deyişle heterozigot varyant allel görülme sıklığı 2.54 kat arttığı saptanmıştır (OR:2.538; 95 % CI: 1.143-5.637) (Tablo 3). Aynı şekilde Val/Val alleli taşıyan hastalar, kontrol grupları ile karşılaştırıldığında; Val/Val alleli istatistiksel olarak bir farklılık göstermemiştir (OR:1.0, 95% CI: 0.105–9.505) (Tablo 4). Ancak Val alleleline sahip (Ile/Val ve Val/Val) PKOS'lu hastaların ve kontrol gruplarının genotiplere bakıldığında, hastalar grubunda Val allel sıklığı 2.42 kat artmış olarak bulunmuştur (OR:2.43, 95% CI 1.099-5.37) (Tablo 5).

Tablo 3. Kontrol (n = 120) ve polikistik over sendromuna (PKOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm Ile/Ile- Ile/Val allel dağılımı

Parametre	Ile/Ile % (n)	Ile/Val % (n)
Kontrol	25% (50)	32.5% (65)
Hasta	23.2% (10)	76.7% (33)
OR*	1	2.538
95% CI	-	1.143-5.637
X ²	-	5.43

* OR (odds ratio) PKOS'lu hastalarda Ile/Val genotipinin Ile/Ile kıyasla relatif riskini göstermekte.

Tablo 4. Kontrol (n = 120) ve polikistik over sendromuna (PKOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm Ile/Ile- Ile/Val ve Val/Val alleller dağılımı

Parametre	Ile/Ile % (n)	Ile/Val- Ile/Val % (n)
Kontrol	25% (50)	35% (70)
Hasta	23.2% (10)	79% (34)
OR*	1	2.429
95% CI	-	1.099-5.397
X ²	-	4.978

*OR (odds ratio) PKOS'lu hastalarda Ile/Val ve Val/Val genotipinin Ile/Ile kıyasla relatif riskini göstermekte.

Tablo 5. Kontrol (n = 120) ve polikistik over sendromuna (PKOS; n = 44) sahip hastaların CYP1A1*3 polimorfizm Ile/Ile- Val/Val allel dağılımı

Parametre	Ile/Ile % (n)	Val/Val % (n)
Kontrol	25% (50)	2.5 % (5)
Hasta	23.2% (10)	2.3% (1)
OR*	1	1.00
95% CI	-	0.105-9.505
X ²	-	0.00

*OR (odds ratio) PKOS'lu hastalarda Val/Val genotipinin Ile/Ile kıyasla relatif riskini göstermekte.

5. TARTIŞMA

PKOS birçok metabolik ve hormonal bozuklukla karakterize olan ve reproduktif dönemde ortaya çıkan bir hastalıktır. Klinik bulgular arasında adet düzensizliği, hirsütizm, kilo alma, akne, akantosis nigricans, alopesi ve hamile kalamama yer almaktadır. PKOS ilk olarak tanımlandığı yıllarda sadece bir erişkin hastalığı olarak bilinsede; günümüzde artık hastalığın peri-menarş başlangıçlı olduğu bilinmektedir (8). Ayrıca son yıllarda adolesanlarda artan obezite sorunu nedeniyle hastalığın adolesanlarda daha sık görülmeye başladığı düşünülmektedir (8).

‘Adolesan Polikistik Over Hastalarında CYP11A1 Gen Polimorfizm Çalışması’ başlıklı bu çalışmamızda hasta grubumuzun yaş ortalaması 15.7 ± 1.2 , hastaların %71’i obez ve % 97.6’sında oligomenore şikayeti mevcuttu. Yapılan literatür incelemelerinde Aziz R. ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzer oranda obezite saptandığı; yine aynı çalışmada adet düzensizliğinin %75 oranında olduğu belirtilmektedir (9). Bizim çalışmamızda, oligomenorenin daha yüksek oranda saptanmasının nedeni hastalarımızın primer şikayetleri olarak ‘ adet düzensizliği’ ile ünitemize başvurması olarak yorumlanmıştır.

Hirsütizmin en sık sebebi PKOS’dur (30) ve yapılan çalışmalarda hastaların %60’ında hirsütizm tanımlanmaktadır (9). Yaptığımız çalışmada kendi hasta grubumuzda %72 oranında hirsütizm saptadık ve Ferriman-Gallaway skorlamasını 10.2 ± 5.9 olarak belirledik. Literatürde, Unsal ve arkadaşları da benzer bir çalışmada Ferriman Gallaway skorlamasını 13.1 olarak bulunduğu ifade edilmiştir (68).

Adolesanların en sık dermatolojik şikayeti olarak görülen aknenin (34) PKOS’lu hastaların %15-25’inde izlendiği belirtilmektedir (9). Bizim çalışmamızda grubumuzun %65.1’inde akne saptadık ve bu yüksek oranı hastalarımızın tamamının adolesan olmasıyla ilişkilendirdik.

Çalışmamızda Rotterdam kriterlerinin uygulanması ve bu kriterler çerçevesinde pelvik USG’nin yer alması nedeniyle hastalarımızı USG ile değerlendirdik ve hastalarımızın %79’unda PKOS saptadık. Erişkinlerde yapılan çalışmalarda bu oran %10-30 arasında değişmektedir. (9) Fakat tümüyle sağlıklı olan %20 kadında da PKO görülebilmektedir (7).

PKOS'lu hastaların biyokimyasal incelemesinde, LH hakimiyeti beklenmektedir ve hastaların %70'inde LH/FSH oranı >3 olarak bildirilmiştir. (41) Bizim çalışmamızda LH/FSH oranı 1.6 ± 0.9 olarak belirlendi. LH/FSH oranında artış olması tanıyı desteklese de tanı kriteri olarak kullanılmamaktadır. Ayrıca çalışmamızda DHEASO₄, 17-OH progesteron, testosteron düzeyleri normal olarak saptandı. Ancak SHBG düzeyinin özellikle ağır PKOS'lu olgularda azaldığı ve 30.4 ± 23.6 düzeyinde olduğu görüldü. Literatürde Xita ve arkadaşları tarafından yapılan ve SHBG ve PKOS'un sinerjik ilişkisini inceleyen bir çalışmada benzer ilişki olduğu bildirilmiştir (28). PKOS'un patogeneğinde insulin santral rol oynamaktadır (22). Yaptığımız çalışmada da kendi hasta grubumuzda artmış insülin düzeyi 18.4 ± 7.39 (Referans aralığı: 4-16) saptadık.

CYP enzim sistemi; steroid hormon biyosentezi ve degradesyonu başta olmak üzere, ilaç metabolizması, yağda çözünen vitaminler ve araknoid asit metabolizması, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu gibi çok önemli metabolik olaylarda rol alan bir enzim sistemidir. Steroid biyosentezinde ekstrahepatik dokularda östrojenler CYP1A1 enzimi ile 2-OH katekol östrojene dönüşmektedir. Katekol östrojenler ise granuloza hücre replikasyonu ve foliküler hücre büyümesini engeller (5). CYP1A1 geninin 7. ekzonunun 462. kodonunda izlenen Ile462Val polimorfizmi de (izolösin aminoasitinin yerine valin aminoasitinin yer alması) farklı etnik gruplarda farklı oranlarda saptanmıştır. Dünya geneline bakıldığında oran Kafkasyalılarda %2.7, Afrika kökenli Amerikalılarda %3, Polonyalılarda %2.2, Almanlarda % 2.8, İskandinav ülkelerinde %9, Japonlarda %19.8-20 olarak saptanmıştır (74). Ülkemizde yapılan çalışmalarda CYP1A1*3 homozigot (Val/Val) oranı araştırılmış; üniversitemizden yapılan iki çalışmada CYP1A1 polimorfizmin % 4.4 oranında olduğu belirlenirken (49,73) bir başka çalışmada bu oran % 8.4 olarak bulunmuştur (72).

CYP1A1 gen polimorfizmi ve PKOS ilişkisine bakıldığında Babu ve arkadaşları tarafından Hindistan'da yapılan bir çalışmada CYP1A1 geninin farklı bir polimorfizm olan CYP1A1-MspI homozigot mutanıtı ile PKOS arasında ilişki incelenmiş ve bu polimorfizm PKOS grubunda yüksek oranda saptanmıştır. (OR = 3.766; 95% CI: 1.308–10.838; P < 0.05) (69). Wang ve arkadaşları tarafından Çinli

kadınlarda yapılan CYP1A1 gen Ile462Val polimorfizm ve PKOS arasında ilişki bulunamamıştır (70).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada aynı gen polimorfizmi ile erişkin PKOS'lu hastalar arasındaki ilişki incelenmiş ve PKOS'lularda 7.8 kat daha yüksek oranda Ile-Val genotipi ve 7.4 kat daha yüksek oranda herhangi bir Val genotipi (Ile/Val ve Val/Val) saptanmıştır (5). Ancak adolesan PKOS hastalarında ülkemizden yapılan başka bir çalışmada CYP1A1 geni 7. ekzonunun 3'-ucunda T6235C polimorfizmi incelenmiş ve bu polimorfizmle herhangi bir ilişki bulunamamıştır (68).

Biz bu çalışmamızda adolesan yaş grubu, PKOS'lu hastalarda CYP1A1 geni Ile462Val polimorfizmini inceledik ve çalışmamızda kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda; PKOS'lu bireylerde 2.5 kat daha yüksek oranda Ile/Val genotipine sahip olduklarını gözlemledik (OR: 2.538; 95% CR; 1.143-5.637). Aynı şekilde PKOS'lu hastalarda 2.4 kat daha yüksek oranda Val aleline (Ile/Val ve Val/Val) sahip olduklarını saptadık (OR: .242, 95% CR;1.099-5.397). Ancak aynı hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırmasında, hastalarla Val/Val genotipi arasında herhangi bir istatistiksel olarak bir farklılık belirleyemedik. Çalışma grubumuzun küçük olmasının bu sonuçta etken olduğunu düşündük.

CYP1A1 gen polimorfizmi ve PKOS arasında ilişkiye global olarak bakıldığında, bizim sunduğumuz bu çalışmada da ifade ettiğimiz gibi, PKOS ve CYP1A1 Ile462Val ve Msp I polimorfizmi arasında ilişki saptanırken; CYP1A1 geni 7. ekzonunun 3'-ucunda T6235C polimorfizmi arasında ilişki gösterilememiştir (5,68,69).

Östrojenler CYP1A1 tarafından 2-OH ve 4-OH katekol östrojenlere dönüştürülmektedir ve bu katekol östrojenler granuloza hücre replikasyonu ve foliküler hücre büyümesini engellemektedir. Esinler ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, erişkin PKOS'lu hastalarda CYP1A1 genindeki Ile462Val polimorfizmin enzim aktivitesini artırdığı ve böylelikle overyan katekol östrojenlerin yapımının artarak folikülogenezi durdurduğu belirtilmiştir (5,49). Bizim çalışmamızda yer alan Ile/Val polimorfizmi sonucu artmış enzim aktivitesinin, olgularımızda adolesan PKOS gelişiminde önemli rol oynadığı düşünüldü.

Sonuç olarak adolesan PKOS'lu hastalarda yaklaşık 2.53 oranında CYP1A1 Ile462Val gen polimorfizmi saptanmıştır. Elde edilen bu bulgular CYP1A1'in değişken alellerinin, östrojenin metabolik ve ulaşım yollarını etkileyerek PKOS'a yol açtığıının bir göstergesi olabilir. PKOS, patogenezi halen tartışılmakta olan bir hastalıktır. Ancak daha fazla sayıda araştırmanın, PKOS ile ilişkisi olan pek çok yolakta yer alan gen/genlerin ilişkilerinin incelenmesi bu kompleks multigenetik hastalığın moleküler patogenezi aydınlayacaktır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hastaların ortalama yaşı 15.79 ± 1.2 . Ortalama kilosu 66.8 ± 12.2 kg ve %72'si obezdi. Kırk üç hastanın kırk ikisinde oligomenore şikayeti mevcuttu 43/44 (97.6%). Otuz yedi hasta hiperandrojenizmin klinik bulgularını göstermekteydi (86%) bunların %72'sinde hirsütizm, %65.1'inde akne mevcuttu. Bu hastalardan ultrasonografik olarak ise otuz dört hastanın polikistik over taşıdığı gözlemlendi.(%79). Hastaların ortalama Ferriman-Gallaway skoru 10.2 ± 5.9 olarak saptandı.

2. Çalışmamızda adolesan yaş grubu PKOS'lu hastalarda CYP11A1 geni Ile462Val polimorfizmini inceledik ve kontrol grubuna göre PKOS'lu bireylerde 2.5 kat daha yüksek oranda Ile/Val genotipi sahip olduğunu (OR: 2.538; 95% CR; 1.143-5.637); aynı şekilde PKOS'lu hastalarda 2.4 kat oranında Val allelinin (Ile/Val ve Val/Val) olduğunu saptadık (OR:2.42, 95% CR;1.099-5.397). fakat aynı hasta ve kontrol grubunun karşılaştırmasında, Val/Val genotipinde ise istatistiksel olarak bir farklılık gözlemlenemedi.

3. PKOS'un patogenezi halen tartışma konusudur. Ancak bu hastalıkla ilişkisi olan pek çok gen/genlerin incelenmesi bu kompleks multigenetik hastalığın moleküler patogenezi aydınlatacaktır. Bu nedenle daha büyük hasta grubu ile ileri araştırma gerekmektedir.

4. Hastalığın ilk bulguları genellikle ergenliğin normal değişiklikleri olarak kabul edilmektedir çünkü adet düzensizliği, anovulatuvar siklus ve akne normal adolesan dönemin sık görülen bulgularıdır, bu nedenle bu yaş grubu için tanı kriterlerinin belirlenmesi gerekmekte.

7. KAYNAKLAR

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
2. Katerina Harwood, Patricia Vuguin, Joan DiMartino-Nardi. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68: 209–217.
3. Evanthia Diamanti-Kandarakisan, Christina Piperi. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Human Reproduction Update*, 2005; 11: 631–643.
4. Melissa D. Kahsar-Miller, Christa Nixon, Larry R. Boots, Rodney C, Ricardo Azziz, Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertility And Sterility* 2001; 75: 356-360.
5. Esinler I, Aktas D, Otegen U, Alikasifoglu M, Yarali H, Tuncbilek E. CYP1A1 gene polymorphism and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2008; 16: 356-360.
6. Hart R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007; 19: 529-535.
7. Franks S, Polycystic ovary syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 77: 89–90.
8. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007; 19: 389-397.
9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 4237-4245.
10. Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. *J Postgrad Med*. 2008; 54: 115-125.

11. Anxiety and depression in adolescents with polycystic ovary syndrome and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Laggari V, Diareme S, Christogiorgos S, Deligeoroglou E, Christopoulos P, Tsiantis J, Creatsas G. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2009; 30 :838
12. Homburg R, Lambalk CB. Polycystic ovary syndrome in adolescence--a therapeutic conundrum. *Hum Reprod.* 2004; 19: 1039-1042.
13. Homburg R. Polycystic ovary syndrome in adolescence: new insights in pathophysiology and treatment. *Endocr Dev* 2005; 8: 137–149.
14. Driscoll DA. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 997: 49-55.
15. Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet.* 2006; 274: 227-32.
16. Zawadzki JK, Dunaif A. 1992 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, eds. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell; 377–384.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004) Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19–25.
18. *Textbook of medical physiology.* Guyton and Hall. Ninth edition. 1017-1027.
19. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 883-96. Review
20. Kiddy DS, Sharp PS, White DM, Scanlon MF, Mason HD, Bray CS, Polson DW, Reed MJ, Franks S. Differences in clinical and endocrine features between obese and non-obese subjects with polycystic ovary syndrome: an analysis of 263 consecutive cases. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 213– 220.

21. Balen AH, Rutherford AJ. Managing anovulatory infertility and polycystic ovary syndrome. *BMJ*. 2007; 29;335(7621):663-666.
22. Svendsen PF, Nilas L, Nørgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008; 12: 1-9.
23. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995; 96: 520–527.
24. Ciampelli M, Fulghesu AM, Cucinelli F, Pavone V, Caruso A, Mancuso S, Lanzone A. Heterogeneity in beta cell activity, hepatic insulin clearance and peripheral insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1997; 12: 1897–1901.
25. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptorsignaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 281: E392–E399.
26. 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: 2586–2593.
27. Gennarelli G, Rovei V, Novi RF, Holte J, Bongioanni F, Revelli A, Pacini G, Cavallo-Perin P, Massobrio M. Preserved insulin sensitivity and beta-cell activity, but decreased glucose effectiveness in normal-weight women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3381–3386.
28. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The synergistic effect of sex hormone-binding globulin and aromatase genes on polycystic ovary syndrome phenotype. *Eur J Endocrinol*. 2008; 158:861-865.
29. Mofid A, Seyyed Alinaghi SA, Zandieh S, Yazdani T. Hirsutism. *Int J Clin Pract*. 2008; 62: 433-443.
30. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril*. 2005 ;84: 778-80.

31. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 2-6.
32. Ferriman DM, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol* 1961; 21: 1440–1447.
33. Boomsma CM, Fauser BC, Macklon NS. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2008; 26: 72-84. Review
34. Lowenstein EJ. Diagnosis and management of the dermatologic manifestations of the polycystic ovary syndrome. *Dermatol Ther.* 2006; 19: 210-23. Review
35. Matsuoka LY, Wortsman J, Gavin JR, Goldman J. Spectrum of endocrine abnormalities associated with acanthosis nigricans. *Am J Med.* 1987; 83: 719-725.
36. Kandapa Charnvises¹, Sawaek Weerakiet¹, Yada Tingthanatikul¹, Surapee Wansumrith², Suwannee Chanprasertyothin², Aram Rojanasakul¹ Acanthosis nigricans: Clinical predictor of abnormal glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome *Gynecological Endocrinology*, 2005; 21(3): 161–164.
37. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499–507.
38. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149: 439-442.
39. Poppe K, Velkeniers B, Glinoeer D. Thyroid disease and female reproduction. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2007; 66: 309-321.
40. Marshall WA, Tanner JM. *Arch Dis Child.* Variations in the pattern of pubertal changes in boys. 1970; 45: 13-23.

41. Brown MA, Chang RJ. Polycystic ovary syndrome: clinical and imaging features. *Ultrasound Q*. 2007; 23: 233-238.
42. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;24; 352:1223-1236. Review.
43. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update*. 2003; 9: 505-514.
44. Fu C, Xiong J, Miao W. Genome-wide identification and characterization of cytochrome P450 monooxygenase genes in the ciliate *Tetrahymena thermophila*. *BMC Genomics*. 2009; 1;10:208.
45. Beresford AP. CYP1A1: friend or foe? *Drug Metab Rev*. 1993;25(4):503-517
46. Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA*. 1987 6(1):1-11
47. Hu Y, Oscarson M, Johansson et al. Genetic polymorphism of human CYP2E1: characterization of two variant alleles. *Mol Pharmacol*. 1997;51(3):370-376.
48. Hirvonen A, Husgafvel-Pursiainen K, Karjalainen A et al. Point-mutational MspI and Ile-Val polymorphisms closely linked in the CYP1A1 gene: lack of association with susceptibility to lung cancer in a Finnish study population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992 1(6):485-489.
49. Esinler I, Aktas D, Alikasifoglu M, Tuncbilek E, Ayhan A CYP1A1 gene polymorphism and risk of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16: 1407-1411.
50. Manuel Luque-Ramírez a,1, José Luis San Millaín b, Héctor F. Escobar—Morreale Genomic variants in polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2006; 366: 14 – 26
51. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 349: 986– 990.

52. Siegel S, Futterweit W, Davies TF, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptorgene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 78: 1240–1243.
53. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation i cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801– 810.
54. Sir-Petermann T, Perez-Bravo F, Angel B, Maliqueo M, Calvillan M, Palomino A. G972R polymorphism of IRS-1 in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia* 2001; 44: 1200– 1201.
55. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 1711– 1715.
56. Takahashi K, Karino K, Kanasaki H, et al. Influence of missensemutation and silent mutation of LHbeta-subunit gene in Japanese patients with ovulatory disorders. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 402-408.
57. Navaratnarajah R, Pillay OC, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome and endometrial cancer. *Semin Reprod Med.* 2008; 26: 62-71. Review
58. Talbott EO, Zborowski J, Rager J, Stragand JR. Is there an independent effect of polycystic ovary syndrome (PCOS) and menopause on the prevalence of subclinical atherosclerosis in middle aged women? *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 453-462.
59. Salmi DJ, Zisser HC, Jovanovic L Screening for and treatment of polycystic ovary syndrome in teenagers. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229: 369-377.
60. Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev.* 2000; 21: 363-92.
61. Suma Dronavalli, David A. Ehrmann, Pharmacologic Therapy of Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical obstetrics and gynecology.* 2007; 50: 244-254.

62. Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
63. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L: Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome. *Journal of adolescent health* 2001; 29:160–169.
64. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Hum Reprod.* 2008; 23:462-477
65. Questionnaire Study on Menstrual Disorders in Adolescent Girls in Singapore. Agarwal A, Venkat A. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009; 50:244–254.
66. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF 1988 A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research.* 1988; 16: 1215.
67. Hayashi SI, Watanabe J, Nakachi K, Kawajiri K 1991 PCR detection of an A/G polymorphism within exon 7 of the CYP1A1 gene. *Nucleic Acids Research.* 1991; 19: 4797.
68. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke Onen H, Cinaz P, Menevse A. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP1A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009; 26: 205-216. Epub 2009 Apr 22.
69. Babu KA, Rao KL, Kanakavalli MK, Suryanarayana VV, Deenadayal M, Singh L. CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 genetic polymorphism is associated with susceptibility to polycystic ovaries in South Indian women. *Reprod Biomed Online.* 2004; 9: 194–200.
70. Wang B, Wang J, Liu J, Ni F, Yan J, Zhou S, Mu Y, Cao Y, Ma X. Lack of an association between CYP1A1 gene Ile462Val polymorphism and polycystic ovary syndrome in Chinese. *Endocrine.* 2009; 36:16-19. Epub 2009 Jun 9.
71. Aktas D, Guney I, Alikasifoglu M, Yüce K, Tuncbilek E, Ayhan A. CYP1A1 gene polymorphism and risk of epithelial ovarian neoplasm. *Gynecol Oncol.* 2002; 86:124-128.

72. Aynacioglu AS, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Roots I. High frequency of CYP1A1 mutations in a Turkish population. *Arch Toxicol.* 1998;72(4):215-8.
73. CYP1A1 and GSTM1 polymorphic genotypes in patients with prostate cancer in a Turkish population. Aktas D, Hascicek M, Sozen S, Ozen H, Tuncbilek E. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004; 1;154(1):81-85.

Ek-1

Vaka verileri

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 1	2200223	03.08.91 18	(+)	65	5-5	9	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
9.12	6.68	0.73	107	1.2	< 20	62	17	32	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 2	3108031	17.05.90 18/3	(+)	70	5-5	11	(+)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-	LİPİD
4.05	4.06	1	660	1.4	70.2	37	5.8	27-79 0.34	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 3	2291071	10.03.93 15	(+)	68	5-5	5	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
2.6	7.04	2.7	49	4.4	36	247	-	23	TG- 246

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 4	2410116	20.6.94 14	(+)	70	5-5	10	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
1.59	1.13	0.71	151	2.3	K.20	37	36	9	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 5	2073019	10.3.92 16	(+)	69	5-5	14	(-)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.58	2.98	0.65	276	2.1	54.7	24	119	26-108 0.24	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 6	2280745	7.4.93	(+)	78	3-3	3	(+)	(-)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.69	14.12	3.01	143	1.9	52.6	57	15	19.4-89 0.21	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 7	2858834	14.1.92 16/7	(+)	80	5-5	11	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN- KŞ	LİPİD
4.52	8.39	1.85	499	2.7	60.2	36	11	17-105 0.16	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 8	2891702	15.12.95 13	(+)	63 (+)	5-5	(-) 3	(-)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN- KŞ	LİPİD
5.2	14.4	2.7	68	2.8	-	17	-	8.5-91 0.09	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 9	2671007	9.10.92 16	(+)	75	5-5	(-) 2	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.54	9.7	2.1	289	1.4	80	33	9.6	20	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 10	1079575	1.8.92 16	(+)	73	5-5	13	(-)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
5.07	13.19	2.6	53.6	1.6	51	63	26	17-74 0.22	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 11	2228325	2.6.92 16-2	(+)	70	5-5	3	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.01	6.97	1.73	140	1.1	K.20	12	16	11-74 0.14	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 12	2093227	26.5.91 17	(+)	52 (-)	5-5	12(+)	(+)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
3.6	8.2	2.2	219	1.6	45	92	17	15-82 0.18	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 13	2454810	8.10.93 15	(+)	81	5-5	4	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
5.12	10.32	2.01	278	1.8	99.6	45	66	14-84 0.16	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 14	2898606	15/2	(+)	62	5-5	11	(+)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
3.47	3.66	1	388		85.7	63	30	11-99 0.11	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka15	2461639	18	(+)	68	5-5	16	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
6.32	5.12	0.81	207	1.4	89.5	68	85	6-78 0.07	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 16	2854619	1994 14	(+)	69	5-5	8	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
5.79	9.02	1.55	130	1.7	91	39	18	8-80 0.1	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 17	2088472	1.3.91 17	(+)	76	5-5	(-) 2	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
1.48	6.21	4.16	210	1.1	60	48	17	20-80 0.25	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 18	1093459	15	(+)	50	5-5	12	(-)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
2.74	6.91	2.52	101	2.1	34.9	63	86	16-101 0.15	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 19	2686938	17.4.91 17	(+)	80	5-5	14	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
3.9	5.8	1.47	280	1.1	36.2	158	11.11	26-95 0.27	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 20	2866916	20.10.91 16-10	(+)	58	5-5	9 (+)	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
5.97	7.57	1.28	106	1.1	35.9	79	-	19-77 0.25	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 21	2854648	13.4.93 14-4	(+)	70 (+)	5-5	(+) 10	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
5.94	8.78	1.47	212	1.7	62	23	7.5	31-74 0.41	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 22	2236877	15-7	(+)	69	5-5	12	(+)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
5.74	8.11	1.4	233	1.4	55.5	23	12	20-92 0.21	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 23	2874633	7.8.93 15	(+)	101 (+)	5-5	2 (-)	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
4.16	9.53	2.29	123	0.9	51.4	50	25	16-89 0.17	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 24	2215824	19.11.91 16	(+)	69	5-5	16	(+)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
6.07	6.58	1	207	1.2	41	67	32	17-86 0.19	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 25	2849714	22.12.93 14	(+)	52	(+)	12	(+)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
3.97	6.97	1.75	148	1.2	52	50	42	16-91 0.17	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 26	2860864	4.6.91 17	(+)	70	5-5	8	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.24	2.5	0.58	164	1.4	58.4	64	-	8	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 27	2292924	6-1-94	(+)	(-)	5-5	20	(-)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
2.1	4.6		135	1.4	24	64	34	4	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 28	2860858	20.9.91 16	(+)	70	5-5	2	(-)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
7.93	13.5	1.7	255	1.2	67.1	41		47-87 0.51	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 29	2853333	21.11.92 16	(+)	61	5-5	17	(+)	(+)

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
14.3	27		237	2.1	53	60	8	18-92 0.19	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 30	1895674	17.11.91 16-7	(+)	77	5-5	29	(-)	(-)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
3.02	3.26	1	307	1.6	36.2	40	34	17-96 0.17	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 31	2641118	7.5.91 17-3	(+)	69	5-5	(-)	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.54	9.2	2.02	152	1.4	K.20	40	11	14-97 0.14	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 32	2876367	16-4	(+)	68	5-5	20	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
4.57	15.75	3.4	184	1.2	28.4	30	22	9-83 0.10	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 33	2250834	7.9.90 18	(+)	67	5-5	2	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
4.87	2.12	0.43	270	1.7	51	46	24	29-78 0.37	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 34	3004976	18.8.92 16	(+)	52 (-)	5-5	11	(+)	(+)*

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.37	11.05	2.75	198	1.1	46	38	19	14-89 0.15	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 34	3004995	10.06.93 15	(+)	54	5-5	9	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
4.79	5.75	1.2	166	0.9	48	39	40	7-75 0.09	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 36	3235456	5/9/92 16	(+)	49	5-5	19	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
4.99	16.7	3.36	173	1.7	74	59	75	(+)	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 37	2854628	18.5.92 18	(+)	(-)	5-5	16	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
3.56	1.52	0.42	173	1.2	K.20	16	18	11-90 0.12	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 38	2881545	26.9.93 15	(+)	48	5-5	8	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
5.7	4.31	0.75	111	1.4	K.20	52	36	12.3-82 0.14	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 39	2886456	16-2	(+)	48 (-)	5-5	16	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
1.52	4.14	2.7	167	1.0	44.6	268	42	(+)	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 40	2220138	2.3.92 18	(+)	67	5-5	9	(-)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
6.2	8.2	1.32	172	1.6	63	62		-82	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 41	2414544	14	(+)	59	5	8	-	pco

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
5.26	9.34		146	1.1		42	25	19	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 42	3044330	16	(+)	104	5	10	-	pco

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
5.5	8.19		121	1.6	160	82		12	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 43	30123567	15	(+)	62	5	9	+	Pco

FSH	LH	FSH/LH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN	LİPİD
2.2	1.1	2	183	1.2	26	51	-	15	N

İsim	Dosya no.	D.T yaş	Oligomenore	V.A	Tanner	F-G	Acne	USG
Vaka 44	2874699	7.8.93 15	(+)	101 (+)	5-5	2 (-)	(+)	(+)

FSH	LH	LH/FSH	DHEA	17OHP	TEST.	ESTR	SHBG	İNSULİN-KŞ	LİPİD
4.16	9.53	2.29	123	0.9	51.4	50	25	16-89 0.17	N

Ek-2

**GENETİK ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
(Hasta grup için)**

Çalışmanın Adı: Adolesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda CYP1A1 Gen Polimorfizm Çalışması.

(Hekimin Açıklaması)

Sayın veli/vası

Polikistik over hastalığı olan adolesanlarda genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Adolesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda CYP1A1 Gen Polimorfizm Çalışmasıdır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni çocuğunuzda/ailenizin bir üyesinde polikistik over hastalığı olmasıdır. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adolesan ve Genetik ünitelerinin ortak katılımı ile bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Sinem Akgül veya onunla birlikte çalışan görevli bir hemşire tarafından kolunuzdan 5-10 (1 tüp) ml. kadar kan alınacaktır. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler: Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacaktır. Çalışmanın sonuçları size verilmeyecek, tedavi veya takibinizi hiçbir şekilde değiştirmeyecek. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Sinem Akgül ve Doç Dr. Orhan Derman tarafından Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adolesan ve Genetik ünitelerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Sinem Akgül’ü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatri Anabilim dalı Pediatri Başasistanlığından (03123051168) ve Doç Dr. Orhan

Derman'ı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adölesan ünitesinden (03123051160) arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Dr.Sinem Akgül

Adres: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tel.03123051168

İmza

**GENETİK ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN
AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU
(Kontrol grup için)**

Çalışmanın Adı: Adolesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda CYP11A1 Gen Polimorfizm Çalışması.

(Hekimin Açıklaması)

Sayın veli/vasi

Polikistik over hastalığı olan adolesanlarda genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi Adolesan Polikistik Over Sendromlu Hastalarda CYP11A1 Gen Polimorfizm Çalışmasıdır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Sizin çocuğunuzun/ailenizin bir üyesinin anamnez ve muayenesinde polikistik over hastalığı saptanmamıştır. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adolesan ve Genetik ünitelerinin ortak katılımı ile bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Kendinizde bir şikayet olmasa bile katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Sinem Akgül veya onunla birlikte çalışan görevli bir hemşire tarafından kolunuzdan 5-10 (1 tüp) ml. kadar kan alınacaktır. Bu kandan genetik materyal, DNA elde edilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak genetik testin getirebileceği olası riskler

Genetik bilginin kullanılmasına bağlı olarak sosyal, ekonomik ve psikolojik sorunlar ortaya çıkabilir. Size ait genetik bilginin gizli kalacaktır. Çalışmanın sonuçları size verilmeyecek, tedavi veya takibinizi hiçbir şekilde değiştirmeyecek. Yine hemen belirtmeliyiz ki; bu bilgiyi sizin dışınızda birisi ile paylaşmamız sadece sizin izninizle olacaktır. Genetik testlerin önemli bir riski de bu testler sonucunda anne ya da babanın biyolojik kimliğinin de saptanmasıdır. Bu durumlarda gizlilik ilkesine bağlı kalınacaktır.

Yukarıda sayılanlar böylesi bir analizde yaşanabilecek potansiyel risklerdir. Ancak bunlardan en az oranda zarar görmenizi sağlamak için elimizden geleni yapacağız. Çalışmanın devamı sırasında ortaya çıkabilecek sorun ve riskler katılımcının/hastanın kendisine ya da ebeveyni/sorumlusuna iletilecektir.

Yapılacak genetik testin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili genetik hastalığın nedeninin öğrenilmesinde yararlı olacaktır. Şu anda bu çalışmanın hemen size veya çocuğunuza bir fayda olarak dönüp dönmeyeceğini bilmiyoruz. Ancak ilgili hastalığın temelinde yatan nedenlerin öğrenilmesi ileride ilgili hastalıktan etkilenmiş bireylere fayda sağlayacaktır.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr Sinem Akgül ve Doç Dr. Orhan Derman tarafından Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adolesan ve Genetik ünitelerinde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr Sinem Akgül’ü Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Pediatri Anabilim dalı Pediatri Başasistanlığından (03123051168) ve Doç Dr. Orhan

Derman'ı Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı Adölesan ünitesinden (03123051160) arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Dr.Sinem Akgül

Adres: Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı

Tel.03123051168

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN ÇOCUK ONAM FORMU
(Hasta grubu için)

Sevgili Kardeşim,

Benim adım Dr. Sinem Akgül polikistik over sendromulu adolesanlarda genetik (kalıtsal) nedenlerini bulmak üzere yeni bir araştırma yapmaktayız. Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Adolesan ve Genetik ünitelerinin ortak katılımı ile bu hastalığın nedenlerini ortaya çıkaracak bir araştırma gerçekleştirilecektir. Amacımız bu hastalarda CYP11A1 isimli bir genin polikistik over sendromlu hastalarda etkilenmiş olup olmadığını öğrenmektir. Araştırma ile yeni bilgiler öğreneceğiz. Bu araştırmaya katılmayı öneriyoruz.

Araştırmayı ben, Dr Sinem Akgül ve başka bazı doktorlar birlikte yapıyoruz. Bu araştırmaya katılacak olursan senden kan alacağız. Kan alınırken canın biraz acıyabilir ama çabuk geçecektir.

Bu araştırmanın sonuçları senin gibi adet düzensizliği, kıllanma fazlalığı, sivilce sorunu olan gençler için yararlı bilgiler sağlayacaktır. Bu araştırmanın sonuçlarını başka doktorlara da söyleyeceğiz, sonuçları bildireceğiz ama senin adını söylemeyeceğiz.

Bu araştırmaya katılıp katılmamak için karar vermeden önce anne ve baban ile konuşup onlara danışmalısın. Onlara da bu araştırmadan bahsedip onaylarını/izinlerini alacağız. Anne ve baban tamam deseler bile sen kabul etmeyebilirsin. Bu araştırmaya katılmak senin isteğine bağlı ve istemezsen katılmazsın. Bu nedenle hiç kimse sana kızmaz ya da küsmez. Önce katılmayı kabul etsen bile sonradan vazgeçebilirsiniz, bu tamamen sana bağlı. Kabul etmediğin durumda da doktorlar muayene ve diğer işlemlerde sana önceden olduğu gibi iyi davranır, önceye göre farklılık olmaz.

Aklına şimdi gelen veya daha sonra gelecek olan soruları istediğin zaman bana sorabilirsin. Telefon numaram ve adresim bu kağıtta yazıyor. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyorsan aşağıya lütfen adını ve soyadını yaz ve imzanı at. İmzladıktan sonra sana ve ailene bu formun bir kopyası verilecektir.

Çocuğun adı, soyadı:

Çocuğun imzası:

Tarih:

Velisinin adı, soyadı:

Velisinin imzası:

Tarih:

Araştırmacının adı, soyadı, ünvanı: Dr. Sinem Akgül- Araştırma görevlisi-Doktor

Adres : Hacettepe Üniversitesi Çocuk Hastanesi Pediatri başasistanlığı.

Sıhhiye/Ankara

Tel: 0312-3051168

İmza:

Tarih: