

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA GENETİK ETYOLOJİ

Tamer EREL, M.Levent ŞENTÜRK, Koray ELTER

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) ilk kez 1935 yılında Stein ve Levental tarafından tanımlanmıştır (1). Oligo-amenore, infertilite, hirsutizm, obezite ve bilateral büyük polikistik overleri olan kadınları tanımlayan bir klinik tarif olarak kullanılmıştır. Günümüzde reproduktif çağıdaki kadınların %10'unda görülen PKOS'da tanı, hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması ile koyulmaktadır (2). Hiperandrojenizme sebep olan diğer nedenler ise konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu ve androjen salgılayan tümörlerdir. Bu tanım 1990 yılında ABD'de National Institutes of Health-National Institute of Child Health and Human Development (NIH-NICHD) tarafından yapılmıştır.

PKOS'nda Klinik Tanıdaki Problemler

PKOS'nda görülen klinik bulgular arasında obezite, hiperandrojenizme bağlı hirsutizm, akne, erkek tipi kellik, ses kalınlaşması, muskuler hipertrofi, klitoral hipertrofi, oligo-amenore, büyük polikistik overler ve akantozis nigrikans sayılabilir. Klinik özelliklerin dağılımı tablo I'de gösterilmiştir (3). PKOS'lu kadınların en sık şikayeti infertilitedir (%75). Virilizm

bulgularına ise en az (%17) rastlanmaktadır. Buradan da anlaşılacağı üzere hiçbir klinik özellik tüm PKOS'lu kadınların fenotipini belirlemede yeterli değildir.

PKOS'nda görülen biokimyasal özellikler ise serum androjelerinde testosteron, androstenedion ve luteinizan hormon (LH) seviyesinde artış, seks hormon bağlayan globülin (SHBG) seviyesinde azalma, insülin rezistansı (İR) ve buna bağlı hiperinsülinemi ile hiperlipidemidir (4).

PKOS'nda ultrasonografi tanı koymada yardımcıdır. bilhassa 2-8 mm çapında, sayıları 5-10 arasında eğrişen, overin koresine inci kolye tarzında dilinmiş folliküllerin görülmesi ve stroma miktarının artması önemli özelliklerdir (5). Ancak reproduktif çağda herhangi bir şikayeti olmayan ve normal menstruasyon düzeninde olan kadınların %22'sinde ultrasonografide, polikistik over (PKO) görüntüsüne rastlanmıştır (6). Diğer taraftan ultrasonografi, wedge rezeksiyon yapılarak histopatolojik olarak da PKOS tanısı teyid edilen kadınların ancak %90'ını tanıyabilmiştir (7). Yaptığımız bir çalışmada, PKOS'lu kadınların over stromal alanının, normal kadınlardan daha büyük olduğunu bulduk (8). Ancak PKO'li kadınlarda over stromal alanı ile hormonal değerler arasında bir ilişki saptayamadık. Ultrasonografide PKO'leri saptanan kadınların klinik ve hor-

Tablo I: Polikistik over sendromunda klinik özellikler.

Table I:

Klinik	Sayı	Ortalama(%)	Alt-üst sınır (%)
İnfertilite	296	75	35-94
Hirsutizm	457	56	17-83
Amenore	350	47	19-77
Obezite	344	33	16-49
Düzenli menses	253	16	7-28
Virilizm	204	17	0-28

(3).

Tablo II: Ultrasonografik olarak polikistik overleri olan kadınların klinik ve endokrinolojik özellikleri.

Table II:

Özellik	Sıklık (%)
Amenore	26
Oligmenore	87
Hirsutizm	55
Yüksek LH	58
Yüksek testosteron	56
Yüksek androstenodion	60

(9).

monal özellikleri tablo II'de gösterilmiştir (9). Ultrasonografide PKO görünümü olan kadınların sadece %58'inde serum LH seviyesi yüksek bulunurken, serum testosteron ve androstenodion seviyesi her kadında yüksek bulunmamıştır. tüm bu bulgular PKOS'lu kadınların fenotipi belirlemede serum LH, androjen seviyelerinin ve ultrasonografinin de yapılma payının olabi-

leceğini bize göstermektedir. Dolayısı ile PKOS'lu kadınların tümünde bulunan ortak bir hormonal ya da ultrasonografik özellik yoktur.

PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde ise endometrium kanseri, metabolik etkileri açısından diabetes mellitus (DM), hiperlipidemi, ayrıca hipertansiyon ve kardio-

vasküler hastalık görülme sıklığı artar (4). Bu yüzden de PKOS önemli bir halk sağlığı sorunudur. PKOS'lu kadınların birinci dereceden yakınları arasında hiperinsülinemi (%69) ve hipertrigliseridemi (%56) sık olarak görülmektedir. PKOS'lu kadınların ailesinde PKO'lu olan kadın yakınlarının %79'unda, prematür kellik gösteren erkek yakınlarının ise %88'inde, hiperinsülinemi ve hipertrigliseridemi vardır (10). Özellikle hiperinsülineminin, PKO'lu ailesel geçişi göz önüne alınacak olursa potasyel bir metabolik ve genetik belirteç olarak kullanılabilirliği iddia edilmektedir. Ancak yine de PKOS'lu kadınların fenotopini belirlemede uzun dönemde görülen bu sağlık problemlerinin ne kadar yardımcı olabileceği hakkında kesin bir yargıya varmada önce başka çalışmaların sonuçlarını beklemek gereklidir. Çünkü PKOS'lu kadınlarda görülen uzun dönem etkileri, her kadında ortaya çıkmamaktadır.

Hiperandrojenemi ve hiperinsülinemi beraberliği, PKOS'nun etyopatolojisine ve önemli metabolik ve reproduktif komplikasyonlara ışık tutmaktadır (11). PKOS'nun histopatolojisinde kortikal kalınlaşma, subkapsüler atretik folliküler kistler ve stromal hipertekozis vardır (12,13). Stromal hipertekozis, over stromasındaki luteinize teka hücre adacıklarına verilen isimdir. Hipertekozis ile serum seviyesi arasında bir ilişkinin olduğu öne sürülmektedir (14).

Gerek sağlıklı, gerek hiperandrojenemili, gerekse de bunun bir alt grubu gibi düşünebileceğimiz PKOS'lu kadınlarda, İR, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı ve DM görülme sıklığı farklı farklıdır. Reproduktif çağıdaki kadınların %5.3'ünde glikoz intoleransı olduğu bildirilirken (15), obez

PKOS'lu kadınların ise %20'side glikoz intoleransı veya DM olduğu öne sürülmüştür (2). Hiperandrojenemisi olan kadınlar arasında yapılan bir çalışmada ise buların %68-76'sında İR olduğu bildirilmiştir (16). Diğer taraftan ultrasonografide PKO görünümü olan PKOS'lu kadınlar ile PKO görünümü olmayan PKOS'lu kadınların serum T, A, DHEAS, SHBG, 3∞ androstadiol glukronid, FSH ve LH seviyeleri benzer iken, PKO görünümlü kadınların daha rezistan oldukları iddia edilmiştir (17). Tüm bu klinik özellikler PKOS tanısının ne kadar zor koyulabileceğini göstermektedir.

PKOS'unda Etnik Çalışmalar

Hiperandrojenizm ve kronik anovulasyon bulgularına göre seçilmiş 25 Japon, 25 İtalyan ve 25 Amerikalı olmak üzere toplam 75 PKOS'lu kadında yapılan bir çalışmada, Japon kadınların diğerlerinden daha az obez ve daha az hirsut oldukları görülmüştür (16). Ancak, Japon kadınlarda testosteronun periferde (5∞ redüktaz ve 3∞ keto redüktaz gibi enzimlerle) yıkılmasıyla ortaya çıkan 3∞ androstenediol glukronid seviyesi normal bulunmuştur. Ayrıca, serum LH, T, E2, DHEAS seviyesi, ultrasonografideki PKO görüntü insidansı ve insülin tolerans testi ile ölçülen İR tüm gruplarda benzer bulunmuştur. Görüldüğü gibi obezite ve hirsutizm ve hatta İR'nın farklı etnik gruplarda, diet, genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak eğişebilmesine rağmen, kronik anovulasyon, ultrasonografik belirteçler ve diğer hormonal parametreler PKOS'ida oldukça sabit kalmaktadır (16,18).

Bu çalışmalar, etnik farklılıkların PKOS'nun en azından kliniğini üzerinde önemli etkisinin olabileceğini ve genetik

Tablo III: Polikistik over sendromunda ailesel geçiş.

Table III:

Yazar	PKOS kriterleri	Geçiş Şekli
Cooper ve ark., 1968 (19)	Oligomenore, hirsutizm, PKO (kuldoskopi)	OD
Ferriman ve Purdie, 1979 (21)	Hirsutizm, PKO (muayene ve cerrahi)	MD
Givens ve ark., 1988 (20)	Oligomenore, hirsutizm, PKO (jinekografi)	XD?
Hague ve ark., 1988 (22)	Klinik semptomlar, PKD (TA-USG)	OD?
Lund ve ark., 1989 (23)	Klinik semptomlar, PKO (wedge rezeksiyon)	OD?
Carey ve ark., 1993 (24)	PKO (TA-USG), erkeklerde prematür kellik	OD
Jahanfar ve ark., 1995 (25)	Klinik ve biyokimyasal parametreler, PKO (TA-USG)	?
norman ve ark., 1996 (10)	Hiperandrojenemi, PKO (TA-USG), prematür kellik, insülin ve lipidler	?

OD: Otozomal dominant; MD: Modifiye dominant; XD: X'e bağlı dominant.

çalışmalarda etnik farklılıkların göz önünde tutulması gerektiğini düşündürmektedir.

PKOS'unda Ailevi Özellikler

Polikistik over sendromunun ailesel geçişi ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır (Tablo III). Cooper ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada 18 PKOS'u kadında birinci dereceden kadın yakınlarını incelemişlerdir (19). Bu kadınların hepsi beyaz ırktan olup, PKOS tanısı klinik, biokimyasal ve kuldoskopi yapılarak koyulmuştur. Erkek yakınlarının sadece kullanmasının fazla olarak belirtildiği bu çalışmada, oligomenorenin PKOS'lu kadınların, anne ve kız kardeşlerinde kontrol grubuna göre daha fazla görüldüğü iddia edilmiştir. buna göre de otozomal dominant bir geçişin olabileceği üzerinde durulmuştur. Etnik orijinin belirtilmediği bir

başka çalışmada ise PKOS teşhis kriteri olarak hirsutizm, oligomenore, büyük overlerin bulunması alınmış ve aile üyeleri birkaç jenerasyon takip edilmişlerdir (20). Bu ailesel çalışmada 150'den fazla kişi ve özellikle erkekler de detaylı olarak irdelenmiştir. Aynı zamanda ailede PKOS ile birlikte görülebilen DM, İR, hiperlipidemi, hipertansiyon ve arteriosklerozis gibi metabolik sekeller de incelenmiştir. Sonuç olarak aynı ailede dahi PKOS fenotipinin farklı olduğu, oligomenore ve hirsutizm temel alınarak kan yakınlar sınıflandırıldığında dominant bir geçiş olabileceği üzerinde durulmuştur.

Hirsutizm, oligomenore ve hava kontrastlı röntgen (jinekografi) ile PKOS tanısı koyulan kadınların birinci derecede kadın akrabaları arasında hirsutizm, oligomenore ve infertilite prevalansının, hirsut olmayan

EREL

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA GENETİK ETYOLOJİ

kontrol grubuna göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (21). Hirsut kadınların erkek yakınlarında ise kellik insidansının artmış olduğu belirtilmiştir. Sonuçta PKOS'nun, modifiye bir geçişi olabileceği spekülasyonu yapılmıştır.

Klinik olarak menstrüel şikayetler, hiperandrojenizm, obezite ve infertilite şikayetleri olan kadınlara ultrasonografi yapılmış ve PKO tanısı koyulmuştur. Bu kadınların (n=61) kız kardeşlerinde %87 oranında, birinci derece kadın akrabalarında ise %92 oranında PKO olduğu görülmüştür (22). buna göre ailesel geçiş otozomal dominant geçişle beklenenden fazla olmaktadır.

Menstrüel şikayetleri, hirsuizmi, infertilitesi ve/veya obezitesi olan, wedge rezeksiyon ile multikistik over tanısı koyulmuş kadınların birinci derece kadın akrabalarında yüksek oranda PKOS'u şikayetlerine rastlanıldığı, birinci derece erkek yakınlarında ise daha sık prematür kellik ve fazla kıllanma bulunduğu bildirilmiştir (23). Bu ve başka çalışmalar (24) otozomal dominant geçiş fikrini desteklemektedir.

PKOS'unda genetik çevresel faktörleri incelemek için yapılan bir çalışmada, 34 mono- ve dizigoik ikiz alınmıştır. PKOS tanısı klinik, biokimyasal ve ultrasonografi ile koyulmuştur. İkizlerden 11'inde (5 mono- ve dizigotik) ultrasonografi sonuçları birbirinden farklı bulmuştur. Sonuç olarak hem çevresel (intrauterin ve ekstrauterin) hem de genetik faktörlerin PKOS'nun patogenezinde rolü olabileceği, özellikle açlık insülin seviyesi, androsteneiol glukronid ve vücut kitle indeksinin (body mass index=BMI) genetik etki altında

olabileceği iddia edilmiştir (25). Ultrasonografide PKO görünümü ve hiperandrojenizm bulguları ile PKOS tanısı koyulan 5 kadının ailesinde yapılan bir çalışmada ise hiperinsülineminin, PKO için ailesel geçişte taşıyıcı olabilecek kişilerin tespitinde kullanılabilir potansiyel bir metabolik ve genetik belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (10).

PKOS'nda aile çalışmaları ile ilgili bazı sorunlar vardır. Birinci olarak, bu çalışmalarda sadece benzer klinik şikayetleri olan kişilerden oluşmuş gruplar incelenmiştir. İkinci olarak, çalışmacılar PKOS için farklı tanı kriterleri kullanmışlardır. Üçüncü olarak, çoğu çalışmada hastanın anamnezi yeterli sayılmış veya retrospektif bilgilere dayanarak yapılmıştır. Dördüncü olarak, birçok çalışmada PKOS'ndan başka hiperandrojenemi yapan nedenler dışlanmamıştır. Son olarak da çalışmalarda erkek fenotipi üzerinde yeteri kadar durulmamıştır. İlave olarak giriş bölümünde belirtildiği üzere bugün için PKOS'nun tanı ve kriterleri arasında dahi bir anlaşma sağlanmış değildir.

PKOS'unda Genetik Çalışmalar

İnsan genomu yaklaşık 3 milyar baz çiftini içermektedir. Hücre DNA'sının sadece %10'u, bilinen proteinleri kodlayan 100 000 genden meydana gelmiştir. Proteinleri kodlayan genler, ekson ve mRNA oluşumu esnasında kaybolan intronlardan oluşmuştur. Bilinen bir genin 5'ucunda, özel bir baz kombinasyonu DNA'nın mRNA'ya transkripsiyonunu başlatır ve bu transkripsiyon 3'ucu ile veya stop kodonu ile son bulur. Transkripsiyon, genin başında bulunan "promoter" ve "enhancer"

adı verilen NA bölümleri ile regüle edilir. Nadir olarak DNA replikasyonu esnasında nükleotidler yok olabilir, başka nükleotidler eklenebilir veya bir nükleotidin yerini başka bir nükleotid alabilir ve bu anormal NA replikasyonu genellikle etkili bir onarım mekanizması ile vücut tarafından onarılır. bazen bu değişiklikler onarılamayıp kalıcı hale gelir ve buna mutasyon denir. Bunlar nokta, küçük delesyon veya insersiyon mutasyonları şeklinde olabilir. İki tür nokta mutasyonu vardır: 1-**missense mutasyonda** bir kodon değişikliği farklı bir aminoasidi kodlar. 2-**nonsense mutasyonda** ise bir stop kodon meydana gelir ve protein sentezinde prematür bir terminasyon söz konusudur.

PKOS'nda genetik çalışmalar bu kadınların karyotipine bakılması ile başlamıştır. Özellikle X kromozomal anöploid veya mozaikizm olabileceği bildirilmiştir (26-27). Ancak daha kapsamlı çalışmalarda PKOS'lu kadınların karyotipinde herhangi bir anormallik saptanmamıştır (28). İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile PKOS arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların sonuçları çok çelişkilidir. Ailesinde iki ve daha fazla PKOS'lu kişinin bulunduğu 4 ailede yapılan bir çalışmada HLA tipleri ile herhangi bir bağlantı tespit edilememiştir (29).

Ancak başka çalışmalarda DRW6 (30) ve DQAI* 501 (31) ile PKOS'u arasında bir ilişkin olabileceği öne sürülmüştür.

Moleküler biyolojide görülen son yıllardaki gelişmelere paralel olarak bazı insan üreme fonksiyon bozukluklarına sebep olan tek gen mutasyonları ve genetik defektler daha iyi anlaşılmaktadır. Tek gen mutasyonları, 1-hipotalamik-hipofiz-gonad aksını ilgilendiren GnRH ve gonadotropin-

lerin veya bunların reseptörlerini sentezleyen genlerde, 2-gonadol veya adrenal steroidogenezde rolü olan enzimleri sentezleyen genlerde veya 3-steroid ve insülin reseptörlerini sentezleyen genlerde olabilir. Şimdi bunlardan PKOS'una yol açması olası görülen ve üzerinde çalışılmış, hipotalamustan overe kadar olan yol üzerindeki hormon ve reseptörlerine ait genetik bulguları gözden geçirelim.

Hipotalamus

Dopamin, hipotalamusta reproduktif fonksiyonları kontrol eden önemli bir nörotransmitterdir. dopaminin GnRH salınımı üzerine inhibitör etkisi vardır (32). PKOS'nda santral dopamin eksikliğine bağlı olarak GnRH'un arttığı ve buna bağlı olarak da LH'nun arttığı ileri sürülmektedir (33). Dopaminin 5 tür reseptörü olup, bunlardan D3 reseptörü özellikle GnRH'un salgılanmasının düzenlendiği alan olan olfaktor tüberkül ve hipotalamusta lokalizedir (34). D3 reseptör geni 3. koromozom üzerindedir (35). Bu reseptörü kodlayan genin amino terminalinde 9. pozisyondaki serinin yerine glisin gelmesi ile oluşmuş bir mutasyon bildirilmiştir (36). Bu mutasyonla ilgili genotipi belirleyen 3 farklı allel kombinasyonundan söz edilebilir (36). bunlar, A1A1, A1A2 ve A2A2'dir. Klomifen sitrata dirençli, hiperandrojenemik anovuluar kadınlarda, D3 reseptör genotipi daha çok A2A2 alellerinden oluşmuş olup bunun PKOS tanısında genetik bir belirteç olarak kullanılabileceği iddia edilmiştir (37). Ancak bize göre, bu bulgunun PKOS'lu hastanın birinci derece akrabalarından PKOS bulguları taşıyanlarda da tespit edilmesi gerekir. Günümüze kadar yapılan çalışmalarda bu durum gösterilememiştir.

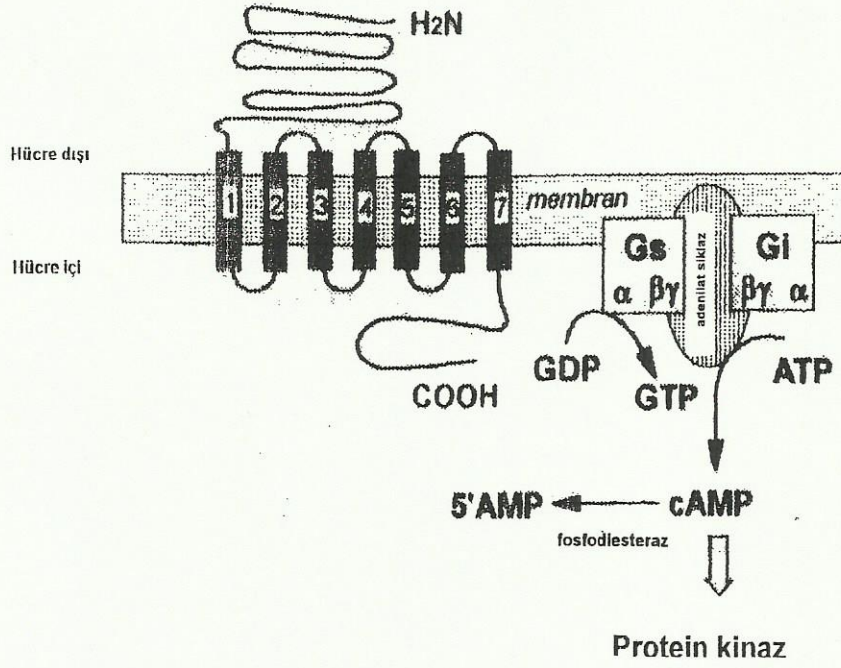
GnRH, 8. kromozomun kısa kolunda, 4 ekson içeren bir gen tarafından kodlanmaktadır. Günümüzde PKOS'na yol açabilecek GnRH geninde veya genin kodlamayan promotör veya enhancer gibi bölgelerinde herhangi bir mutasyon henüz bildirilmemiştir. Diğer taraftan GnRH reseptör geninde de mutasyona bağlı defektler olabilir. Ancak PKOS'na yol açabilen bir mutasyon henüz bilinmemektedir.

Hipofiz

Gonadotropinlerin PKOS'nun etyopatogeneğinde önemli bir rolünün olması genetik araştırmaların da bu yöne doğru odaklanmasına sebep olmuştur. Günümüze dek PKOS'nda FSH ve FSH reseptörünü kodlayan genlerde herhangi bir mutasyon tanımlanamamıştır. Diğer taraftan PKOS'nda görülen tonik LH sekresyonu, LH'nun sekresyon frekansı, amplitüdü veya her ikisinin artmasından kaynaklanıyor olubudur. bunun, primer olarak hipotalamik-hipofizer bir defekte mi, hiperandrojenemiye mi, artmış östron seviyesine mi, yoksa hiperinsülinemiye mi bağlı olarak meydana geldiği henüz netleşmemiştir (11). Dolayısıyla, genetik araştırmalar LH üzerinde yoğunlaşmıştır. Bir glikoprotein olan LH, alfa/beta alt ünitelerinden meydana gelmiştir. Alfa alt ünitesi 6. kromozomdaki 8-16 kilobaz (kb) uzunluğunda, 4 ekson içeren bir gen tarafından kodlanmaktadır. Beta alt ünitesi ise 19. kromozom üzerindeki 1,5 kb uzunluğundaki 3 eksondan meydana gelmiş bir gen tarafından kodlanmaktadır (38). Son zamanlarda bu genin 8. ve 15. kodunda mutasyon tespit edilmiş, 8. kodundaki triptofan yerine arjininin, 15. kodundaki izolösin yerine treoninin geldiği bildirilmiştir. bu mutasyonlar

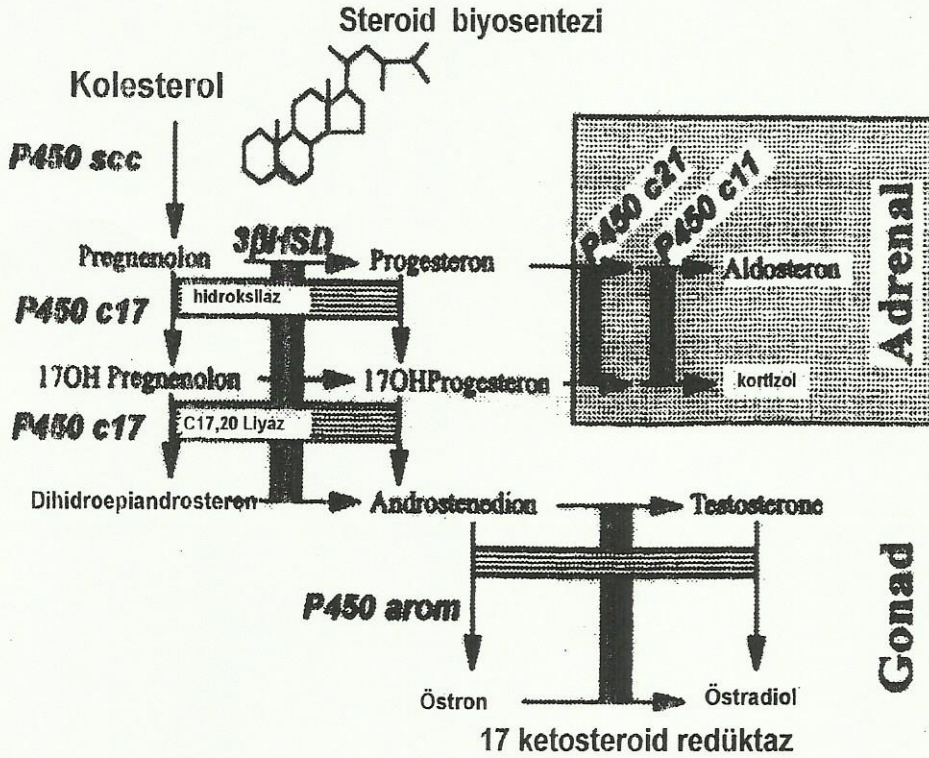
sonucu ortaya çıkan LH daha fazla biyoaktif olmakla birlikte, immülojik olarak alfa/beta heterodimere duyarlı antikorlar ile tespit edilememektedir (39,40). mutant LH'nun sekresyon sıklığında herhangi bir fark bulunmazken, yarılanma ömrünün daha kısa olduğu belirtilmiştir (41). Mutant LH, Finlandiya'da %28 gibi yüksek bir oranda görülmekte ve otozomal resesif geçiş göstermektedir (42). Mutant LH'lu kadınlar, GnRH testine PKOS'lu kadınlarda olduğu gibi aşırı bir cevap gösterir (40). menstrüel bozuklukları olan bazı kadınlarda mutant LH'nun rolü olabileceği bildirilmiştir (43). Klinik olarak ise mutant LH, ovulasyon zamanında LH pikinin tanınmamasına, düşük LH/FSH oranı dolayısı ile PKOS tanısının atlanmasına ve menopoza tanısının koyulamamasına sebep olabilir. İmmünoaktif olmayan ama daha biktif olduğu ileri sürülen mutant LH ile PKOS arasında ilişki kurulmaya çalışılmaktadır. Ancak bu konuda henüz kesin bir sonuca ulaşmak için çok erkendir.

LH reseptör geni ise 2. kromozomun p 21 bölgesinde bulunmakta, ekson 1-10 arası LHbağlayan kısmı kodlamakta, ekson 11 ise hücre içi olayları başlatan Gs proteininin modülasyonu için gerekli olan reseptörün transmembran proteinini kodlamaktadır (Şekil 1) (44). LH reseptöründeki bazı gen mutasyonları sonucunda LH'nun hiperfonksiyonu görülebilir. Örneğin hipotalamik-hipofizer sistemin aktivasyonundan bağımsız olarak görülen ailesel erken puberte olgularında bu tür mutasyonların olduğu bildirilmiştir (45-48). Bunun sonucunda Leydig hücre hiperfonksiyonu meydana gelmiştir. Ancak bu tür mutasyonların PKOS'na yol açıp açmadığı henüz bilinmemektedir.



Şekil I: LH reseptör geni ve etki mekanizması.

Figure I:



Şekil II: Steroid biosentez yolları ve etkili enzimler.

Figure II:

Gonadlar

Gonadal steroid sentezi esnasında görev alan enzimleri kodlayan genlerdeki mutasyonlara bağlı olarak bazı endokriolojik bozukluklar meydana gelebilir. bunlar başlıca 1. sitokrom P-450_{sc}, 2. 3- β hidrksisteroid dehidrogenaz (3- β HSD), 3. sitokrom P-450 c17 enzimi, 4. sitokrom P-450 aromataz ve 5. 17 ketosteroid redüktaz (17KSR) enzimlerini kodlayan genlerin mutasyonuna bağlı olarak meydana gelebilecek gonadal steroid sentez bozuklukları olup, şekil 2'de görüldüğü gibi bu enzimlerin disfonksiyonu sonucu enzimlerin prekürsörü olan steroid maddeler kanda artacak, bu enzim basamağından sonraki steroid maddeler ise azalacaktır. Bu enzimlerin üretimindeki artış ise yapımında artmaya yol açacaktır.

Sitokrom P-450_{sc} enzimi kolesterolden pregnanolon meydana gelmesini sağlar ve 15. kromozomun q23-24 bölgesinde 20 kb'lık 9 ekson içeren bir gen tarafından kodlanmaktadır. Bu enzimin eksikliği ölümcüldür. Gharani ve arkadaşları bu enzimin üretim veya aktivite artışı ile kolesterolden daha fazla pregnanolon ve dolayısı ile androjen sentezleneceğini düşünerek, PKOS'lu kadınlarda buna sebep olabilecek sitokrom P-450_{sc} enzimini kodlayan gende veya promoter'da mutasyon araştırmışlardır (49). Özellikle bu enzimin ekspresyonundan sorumlu CYP 11a geninin promoter bölgesinde tekrarlayan allelik mutasyon tespit etmişlerdir. bu polimorfik alleller ile serum total testosteron seviyesi arasında, hem PKOS'lu hem de normal kadınlarda bir ilişkinin olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu genetik defekt aile içinde artış da göstermiştir. tüm bunlara dayanarak da bu enzimin üretiminde

artış sağlayan mutasyonların PKOS'nın etyolojisinde rolü olabileceğini öne sürmüşlerdir.

3 β HSD enzimi, delta 5 steroidleri, delta 4 steroidleri çevirir. İki farklı tipi olup, her iki tipi de 1.kromozomda, p11-13 bölgesinde 7,8 kb'lık, 4'er ekson içeren iki farklı gende kodlanır. tip II gen, gonad ve adrenaldeki, tip I gen ise deri, böbrek ve plasentadaki 3 β HSD enzimini kodlar. bu enzimin total yokluğu hayatta bağdaşmaz. tip II gende nokta mutasyonlar bildirilmiş (50,51) ve kısmi 3 β HSD enzimi eksikliğinde, kadınlarda anovulasyon ve hiperandrojenemi meydana gelebileceği gösterilmiştir (52). ancak bu mutasyonlar özellikle PKOS'na atfeilmiştir.

Sitokrom P-450 c17 enzimi, 10. kromozomdaki q24-25 bölgesinde, 6,6 kb'lık, 8 ekson içeren bir gen tarafından kodlanır. Bular iki enzimidir: a) ∞ hidrksilaz ve b) C17,20-lyaz. GnRH agonisti ile hipofiz-over aksının stimülasyonuna dayanan çalışmalarda, PKOS'lu kadınlarda 17 ∞ hidrksilaz enziminin anormal bir aktivitesinin olduğu öne sürülmüştür (53-55). 17 ∞ hidrksilaz enzimini kodlayan gendeki mutasyon sonucu meydana gelen defektif kortizol yapımına bağlı konjenital adrenal hiperplazi tarif edilmiştir (56). ancak Carrey ve arkadaşları PKOS'lu 14 ailede yaptıkları çalışmada, bu genin 5' promoter bölgesinde tek bir bazı ilgilendiren bir değişiklik saptamışlardır (57). Msp A1 restriksiyon enzimi yardımı ile allelik polimorfizme bakılmış ve sonunda tek bazlık mutasyonun bu enzimi kodlayan gen ekspresyonundan sorumlu olan allel 2'yi ilgilendirdiği bulunmuştur. Bu mutasyon PKOS'lu kadınlarda normal kontrol grubuna göre daha fazla olmasına rağmen, aile-

sinde PKOS ve erkek tipi kelliği olanlarda artış göstermediği bildirilmiştir. PKOS'u olan kadınlarda alel 1 ve alel 2 prevalansı sırası ile %75 ve %25'dir ve diğer hiperandrojenik nedenleri olan ve normal olan kadınlardan farklı değildir. Bu da, bu enzimin fonksiyon bozukluğunda bu gendeki polimorfizmin önemli olmadığını göstermektedir (58).

Sitokrom P-450 aromataz, androjenleri östrojelere çeviren bir enzim olup, 15. kromozomun q 21.1 bölgesinde, 40 b'lik ve 10 ekson içeren bir gen tarafından kodlanmaktadır. PKS'unda aromataz enzim esikliği suçlanmışsa da (59), yapılan alışmalarda bu enzimi kodlayan gende PKOS'a yol açabilecek herhangi bir mutasyon bildirilmemiştir (49). bu genle ilgili olarak bildirilen yegane mutasyon seksüel infantilizme yol açmaktadır (60).

17 KSR enzimi, 17. kromozomun q25 bölgesindeki iki gen tarafından kodlanmaktadır. Yüksek serum androstenedion seviyesi ile karakterize over kaynaklı 17 KSR eksikliği PKOS'lu bir kızda bildirilmiştir (61). Ancak bu bulgunun PKOS'nda çok nadir olduğu bildirilmektedir (62). PKOS'lu kadınlarda bu gene ait bir mutasyon henüz bildirilmemiştir.

PKOS'lu kadınlarda androjen reseptörleri ile ilgili yapılan bir çalışmada, 110 hiperandrojenik, kronik anovulasyonu olan adında, herhangi bir olası mutasyonu saptamak amacı ile androjen reseptör geninin ilk esonundaki trinükleotid tekrarına bakılarak bir polimorfizm saptanmaya çalışılmıştır. Androjen reseptör genindeki allel sıklığı ile PKOS'lu kadınlar arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır (63).

İnsülin Rezistansı ve PKOS

İnsülin rezistansı, belli konsantrasyonlardaki insüline cevap olarak azalan glikoz transportudur. Hiperandrojenemi ile beraber görülen insülin rezistansına bağlı hiperinsülinemi 6 değişik sendromda görülür (tablo 4) Bu durumlardan birisi de PKOS'dur. PKOS'na rastlanan İR, insülin reseptörlerindeki fonksiyon bozukluklarından değil, reseptör kinaz ve glikoz transportu gibi reseptör sonrası defektlerden kaynaklanmaktadır (64,65).

Hiperinsülinemi, İR olan kadınlarda hiperandrojenemiye yol açabilir. GnRH agonisti ile over kaynaklı serum androjen seviyesi normale dönmüş olan PKOS'lu kadınlarda İR'nın kaybolmadığı görülmüştür (66). İn vitro olarak yapılan çalışmalarda insülinin overde özellikle androjenler başta olmak üzere steroidogenezi stimüle ettiği bildirilmiştir (67). İn vivo olarak da serum LH seviyesi yüksek olan PKOS'lu kadınlarda, insülinin, LH ile birlikte overler üzerine sinerjistik etki ederek androjen yapımını arttırdıkları öne sürülmüştür (68).

PKOS'nda İR görülmesine karşın overin hiperinsülinemiye androjen sentezini artırması ile cevap verme yeteneğini koruması paradoks gibi gözükmektedir. Ancak bu durumu açıklayabilecek 3 önemli mekanizma vardır: 1-İnsülin, overdeki İnsülin Like Growth Factor -1 (IGF-1) reseptörleri üzerinden etki edebilir ve hiperinsülinemik durumlarda bunların sayıları artabilir (69-71), 2-Overdeki insülin reseptörlerinin ekspresyonu vücuttaki diğer dokulardaki insülin reseptörlerinin ekspresyonundan farklı olabilir (72), 3-Birden fazla reseptör sonrası biyokimyasal yol olabilir (73).

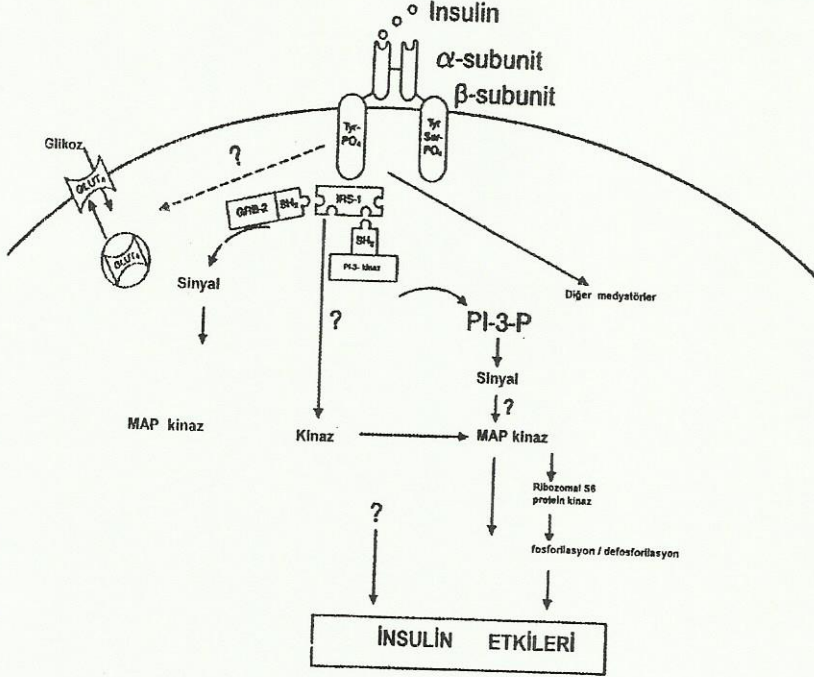
Tablo IV: Hiperandrojenizm ve hiperinsülinemik sendromlar.**Table IV:**

Sendrom	Başlama Yaşı	Etyoloji	Klinik
Leprekonizm	konjenital	insülin reseptör geninde mutasyon	gelişme geriliği, küçük yüz gonadal büyüklük
Rabson-Mendelhall	konjenital		dental prekoksit, kalın tırnak, hipofiz ve gonadal hipertrofi
Lipoatrofi	konjenital, yetişkin		ciltaltı yağ kaybı, hepatomegali
Tip A (Kahn)	adolesan		gerçek virilizasyon
Tip B (Kahn)	yetişkin	insülin reseptörüne aşı antikor otoimmün hastalık	
PKOS	adolesan	insülin reseptör sinyalinde ve glikoz transportunda defekt	anovulasyon

İR sıklıkla pankreastan insülin salınımını arttırarak kronik hiperinsülinemiye sebep olur. İnsülin reseptörü 2 α , 2 β alt ünitesinden meydana gelmiş heterotetramer yapıda bir glikoproteindir. tip I, IGF reseptörleri ile homologtur. Alfa alt ünitesi ekstrasellüler olup insülini bağlar. Beta alt ünitesi ise reseptörün transmembran ve intrasellüler kısmını oluşturur. Sinyal iletimi beta alt ünitesinin otfosforilasyonu yolu ile gerçekleşir ve intrasellüler kısmı tirozin kinaz aktivitesi gösterir (Şekil 3). İnsülin reseptör geni 19. kromozomun kısa kolunda 120 kb'lık, 22 eksona sahip bir genidir.

İR'li hastalarda insülin reseptör geninde multipl mutasyonlar bildirilmiştir. Bu mutasyonlar sonucunda : 1) reseptör biyosentezi bozulmuş olabilir, 2) hücre yüzeyine reseptör transportu bozulmuş olabilir, 3)

reseptör degradasyonunda artış olabilir, 4) insülinin reseptöre afinitesi azalmış olabilir, 5) tirozin kinaz aktivitesi bozulmuş olabilir (74). Hiperinsülinemi ile birlikte olan insülin reseptöründeki tirozin kinaz alanındaki mutasyonlara bağlı IR, PKOS'lu obez kadınlarda gösterilmiştir (75-77). Ancak bunun yanında Conway ve arkadaşları, PKOS'lu kadınlarda, tirozin kinaz fonksiyon bozukluğuna yol açan mutasyonun çok nadir olarak IR'na sebep olabileceğini iddia etmektedir (78). Ayrıca PKOS'lu kadınlarda yağ dokusunun insüline karşı cevapsızlığına, bir hücre içi glikoz taşıyıcısı olan GLUT4'ün azalmasının da yol açabileceği iddia edilmiştir (79). İnsülin rezistansı olan PKOS'lu kadınlarda, reseptör otfosforilasyonu normal bile olsa, postreseptör sinyal mekanizmasında anormallik olabilmektedir (80).



Şekil III: İnsülin reseptörü ve etki mekanizması.

Figure III:

Son zamanlarda yapılan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda insülin geninin başlangıç lokusunda bulunan "variable number of tandem repeats" (VNTR) denen ve insülinin ekspresyonunu sağlayan bölgede soydan soya geçiş gösteren bir polimorfizmin varlığı öne sürülmüş, özellikle INS-VNTR tip III/III'ün PKOS'lu kadınlarda daha fazla görüldüğü ve tip II DM ile ilişkili olduğu, genetik geçişin ise otozomal resesif tipte olduğu iddia edilmiştir (81). INS-VNTR 11. kromozomda p15.5 bölgesinde bulunmaktadır ve alellere bağlı olarak 3 genotipi vardır: a) I/I, b) I/III ve c) III/III. Çalışmada 17 ailede toplam 147 kişi incelenmiş, indeks olgular, klinik şikayet, endokrinolojik ve ultrasonografi bulgularına göre seçilmiş, 30 yaşından önce saçları dökülen erkekler, prematür kellik olarak tanımlanmışlardır. PKOS'lu kadın ve prematür kellik gösteren erkeklerde 11p15.5

ile bir bağıntının olduğu iddia edilmiştir (81).

İnsülin glikojen sentetazı stimüle ederek, kas ve yağ dokusu gibi hedef dokular da, glikozdan glikojen sentezin sağlar. İnsüline bağımlı olmayan DM'da (NIDDM) olduğu gibi PKOS'da da glikojen sentetaz aktivitesinde bozukluk olabilir. Glikoz uptake oranının azalması ile kas glikojen sentetaz aktivasyonunun azalması arasında bir ilişki vardır. Glikojen sentetaz defekti İR'nın şiddetini belirleyen önemli bir durumdur. buna bağlı olarak Rajkhowa ve arkadaşları PKOS'lu kadınlarda görülen İR'nı açıklayabilmek için glikojen sentetaz geninde Xbal polimorfizmine bakmışlardır. Ancak PKOS'lu kadınlarda görülen genotipin kontrol grubundan farklı olmadığı görülmüş ve genotiplerle insülin sensitivitesi ve glikoz intoleransı arasında bir ilişki ku-

EREL

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA GENETİK ETYOLOJİ

rulamamıştır (82). tüm bunlar PKOS'da gli-kojen sentetaz genindeki polimorfizmin genetik bir belirteç olarak kullanılmayacağını göstermektedir.

Sonuç olarak, 1) PKOS'lu kadınların bulunduğu büyük ailelerde yapılan çalışmalar, PKOS'a sebep olan geni bulmada çok yardımcı olabilir. 2) Fenotip olarak heterojen gözükmese dahi PKOS'lu fertlerin fazla olduğu ailelerin incelenmesi PKOS'nun etyolojisini aydınlatır. 3) Tüm ailedeki kişilerin fenotipleme yapılırken, bunların reproduktif ve metabolik spektrumu da göze alınmalıdır. 4) Bu fenotiplemede ailedeki erkek, prepubertal kız ve erkekler ile postmenopozal kadınlar da değerlendirilmelidir. 5) Özellikle İR önemli bir fenotipik karakterizasyon olabilir. 6) Belki de human genome project say-

esinde PKOS'unu meydana getiren gen lokusu ve lokusları ortaya çıkabilecektir.

Genetik çalışma yapılırken indeks olguların seçimi, bunların ailesindeki yakınlarının incelenmesi ve bunlar arasından PKOS olanların doğru teşhisi için kullanılacak tanı kriterleri önemlidir. Ancak PKOS'nda klinik heterojeniteye bağlı olarak genetik çalışmaların temeli olan doğru fenotipi seçme kriterleri dahi günümüzde tartışılmakta olup, tüm PKOS'lularda görülebilen bir belirleyici yoktur. Bugünkü bilgilerimizin ışığında, insülin ve LH reseptör genindeki mutasyonlar üzerinde en çok durulan konular olup, belki de PKOS'nun genetik etyolojisini açıklayabilecek ortak nokta gibi gözükmektedir.

KAYNAKLAR

1) Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J. Obstet. Gynecol.* 1935; 29: 181-191.

2) Dunaif A: Hyperandrogenic anovulation (PCOS): A unique disorder of insülin action associated with an increased risk of non-insülin-dependent diabetes mellitus. *Am J. med.* 1995; 1A (suppl) : 33-39.

3) Goldzieher MW, Green JA: The polycystic ovary. Its clinical and histological features. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 1962; 22: 325-338.

4) Azziz R, Zacur HA: Polycystic ovary syndrome. In *Reproductive medicine and surgery*. Wallach EE, Zacur HA (Eds). Mosby-Year Book, St. Louis, Missouri 1995; p: 230-249.

5) Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL: Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J. Clin. Ultrason.* 1981; 9: 219-222.

6) Polson DW, Adams J, Wasworth J, Franks S: Polycystic ovaries-a finding in normal women. *lancet* 1988; i: 870-872.

7) Takahashi K, Ozaki T, Okada M, Uchida A, Kitao M: Relationship between ultrasonography and istopathological changes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1994; 9: 2255-2258.

8) Kaleli S, Erel CT, Oral E, Elter K, Keskin M, Çolgar U: Polikistik over sendromlu kadınlarda over stromasında hipertrofi. *türk Fertilite Dergisi.* 1997; 1: 13-19.

9) Adams J, Polson D, Franks S: Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ.* 1986; 293: 355-359.

10) Norman RJ, masters S, Hague W: Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996; 66: 942-947.

11) Poretsky L, Piper B: Insülin resistance, hy-

- persecretion of LH. and a dual-defect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84: 613-621.
- 12) Dunaif A, Hoffman AR, Scully RE, Flier JS, Longcope C, Levy LJ, Crowley WF Jr: The clinical, biochemical and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet. Gynecol.* 1985; 66: 545-552.
- 13) Hughesdon PE: Morphology and morphogenesis of the Stein-Leventhal ovary and of so-called hyperthecosis. *Obstet. Gynecol. Surv.* 1982; 37: 59-77.
- 14) Nagamini M, Dinh TV, Kolver ME: Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 384-389.
- 15) Harris MI, Hadden WC, Knowler WC, Bennett PH: Prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance and plasma glucose levels in U.S. population aged 20-74 yr. *Diabetes.* 1987; 36: 523-534.
- 16) Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA: Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1807-1812.
- 17) Najmabadi S, Wilcox JG, Cacio BD, Thornton MH, Kolb BA, Paulson RJ: The significance of polycystic-appearing ovaries versus normal-appearing ovaries in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1997; 67: 631-635.
- 18) Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G: Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes* 1993; 42: 1462-1468.
- 19) Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD: Hereditary factors in Stein-Leventhal syndrome. *Am. J. Gynecol.* 1968; 100: 371-387.
- 20) Givens JR: Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol. metab. Clin. North. Am.* 1988; 17: 1-17.
- 21) Ferriman D, Purdie AW: The inheritance of polycystic ovarian disease and possible relationship to premature balding. *Clin. Endocrinol.* 1979; 1: 291-299.
- 22) Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TEA, Jacobs HS: Familial polycystic ovaries: a genetic disease. *Clin. Endocrinol.* 1988; 29: 593-605.
- 23) Lund O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S: Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1989; 28: 23-30.
- 24) Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S: Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol.* 1993; 38: 653-659.
- 25) Jahanfar S, Eden JA, Warren P, Seppala M, Nguyen TV: A twin study of polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1995; 63: 478-486.
- 26) Rojaasakul A, Gustavson KH, Lithell H, Niliius SJ: tetraploidy in two sisters with the polycystic ovarian syndrome. *Clin. Genet.* 1985; 27: 841-849.
- 27) Bishun NP, Morton WRM: Chromosome mosaicism in Stein-Leventhal syndrome. *BMJ.* 1964; 1200.
- 28) Stenchever MA, Macintyre MN, Jarvis JA, Hempel JM: Cytogenetic evaluation of 41 patients with Stein-Leventhal syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1968; 32: 794-801.
- 29) Mandel FP, Chang RJ, Dupont B, Pollack MS, Levine LS, New MI, Lu JK, Judd HL: HLA genotyping in family members and patients with familial polycystic ovarian disease. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 1983; 56: 862-864.
- 30) Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond

V, Schwarz G, Bottazzo GF, Jacobs HS: HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 1990; 32: 407-415.

31) Ober C, Weil S, Steck T, Billstrand C, Levrant S, Barnes R: Increased risk for polycystic ovarian syndrome associated with human leukocyte antigen DQA1 * 0501. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 167: 1803-1806.

32) Andersen AN, Hagen C, Lange P, Boesgaard S, Djursing H, Eldrup E, Micic S: Dopaminergic regulation of gonadotropin levels and pulsatility in normal women. *Fertil. Steril.* 1987; 47: 391-397.

33) Quigley ME, Rakoff J, Yen SSC: Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1981; 52: 231-234.

34) Sibley DR, Monsma FJ Jr: Molecular biology of dopamine receptors. *Trends. Pharmacol. Sci.* 1992; 13: 61-69.

35) LeConiat M, Sokoloff P, Hillon J, Matres MP, Giros B, Pilon C, Schwartz JC, Berger R: Chromosomal localization of the human D3 receptor gene. *Hum. Genet.* 1991; 87: 618-620.

36) Rietschel M, Nothen MM, Lammfelt LL, Sokoloff P, Schwartz JC, Lanczik M, Fritze J, Cichon S, Fimmer SR, Kerner J: A serine to glycine substitution at position 9 in the extracellular N-terminal part of the dopamine D3 receptor protein: no role in the genetic predisposition to bipolar affective disorder. *Psychiatry. Res.* 1993; 46: 253-259.

37) Legro RS, Muhleman DR, Comings DE, Lobo RA, Kovacs BW: A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female hispa-

nic. *Fertil. Steril.* 1995; 63: 779-784.

38) Gharib SD, Wierman ME, Shupnik MA, Chin WW: Molecular biology of the pituitary gonadotropins. *Endocr. Rev.* 1990; 11: 177-199.

39) Pettersson K, Ding YQ, Huhtaniemi I: An immunologically anomalous luteinizing hormone variant in healthy woman. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 164-171.

40) Furui K, Suganuma N, Tsukahara SI, Asada Y, Kikkawa F, Tanaka M, Ozawa T, Tomoda Y: Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) beta subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 78: 107-113.

41) Haavisto AM, Pettersson K, Bergendahl M, Virkamaki A, Huhtaniemi I: Occurrence and biological properties of a common genetic variant of luteinizing hormone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1257-1263.

42) Nilsson C, Pettersson K, Millar RP, Coerver KA, Matzuk MM, Huhtaniemi IT: Worldwide frequency of a common genetic variant of luteinizing hormone: an international collaborative study. *Fertil. Steril.* 1997; 67: 998-1004.

43) Suganuma N, Furui K, Furuhashi M, Asada Y, Kikkawa F, Tomoda Y: Screening of the mutations in luteinizing hormone beta subunit in patients with menstrual disorders. *Fertil. Steril.* 1995; 63: 989-995.

44) Rousseau-Merck MF, Alger M, Loosfelt H, Milgrom E, Berger R: The chromosomal location of the human FSH receptor gene on 2p21-2p16 is similar to that of the LH receptor gene. *Genomics.* 1993; 15: 222-224.

45) Manasco PK, Girton ME, Diggs RL, Doppman JL, Feullan PP, Barnes KM, Cutler GBJ, Loriaux DL, Albertson BD: A novel testis-stimulating factor in familial male precocious pu-

- berly. *N.Engl.J.Med.* 1991; 324: 227-231.
- 46) Shenker A, Laue L, Kosugi S, Merendino JJ, Minegishi T, Cutler GB: A constitutatively activating mutation of the LH receptor in familial male precocious puberty. *Nature.* 1993; 365: 652-654.
- 47) Yano K, Hidaka A, Saji M, Polymeropoulos MH, Okuno A, Kohn LD, Cutler GB: A sporadic case of male-limited precocious puberty has the same constitutively activating point mutation in LH/CG receptor gene as familial cases. *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1994; 79: 1818-1823.
- 48) Kremer H, Mariman E, Otten BJ, Moll GW, Stoelinga GBA, Wil JM, Jansen M, Drop SL, Faas B, Ropers HH, Brunner HG: cosegregation of missense mutations of the LH receptor gene with familial male-limited precocious puberty. *Hum. Mol. Genet.* 1993; 2: 1779-1783.
- 49) Gharani M, Waterworth DM, Batty S, White D, Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R: Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 397-402.
- 50) Simard J, Rheau E, Sanchez R, Laflamme N, de Launoit Y, The L, van Seters AP, Gordon RD, Bettendorf M, Heinrich U, Moshang T, New MI, Labrie F: Molecular basis of congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-HSD deficiency. *Mol. Endocrinol.* 1993; 7: 716-728.
- 51) Sanchez R, Rheau E, Laflamme N, Rosenfield RL, Labrie F, Simard J: Detection and functional characterization of the novel missense mutation Y254D in type II 3 beta HSD gene of a female patient with nonsalt-losing 3 betaHSD deficiency. *J. Clin. Endocrinol. metab.* 1994; 78: 561-567.
- 52) Erel CT, Mutlu H, Çolgar U, Ertüngealp E: Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazi (LOCAH) Jinekoloji. *Obstetrik Dergisi.* 1996; 10: 102-109.
- 53) Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW: Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil. Steril.* 1990; 53: 785-791.
- 54) Barnes RB: Polycystic ovarian syndrome and ovarian steroidogenesis. *Semin. Reprod. Endocrinol.* 1991; 9: 360-366.
- 55) Barnes RB, Ehrmann DA, Brigell DF, Rosenfield RL: Ovarian steroidogenic responses to GnRH agonist testing with Nafaralin in hirsute women with adrenal responses to adrenocorticotropin suggestive of 3 beta HSD deficiency. *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1993; 76: 450-455.
- 56) Yanase T, Simpson ER, Waterman MR: 17 alpha-Hydroxylase/17.20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr. Rev.* 1991; 12: 91-108.
- 57) Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R: Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum.Mol. Genet.* 1994; 3: 1873-1876.
- 58) Techatraksak K, Conway GS, Rumsby G: Frequency of a polymorphism in the regulatory region of the 17 alpha-hydroxylase-17.20-lyase (CYP17) gene in hyperandrogenic states. *Clin. Endocrinol.* 1997; 46: 131-134.
- 59) Ito Y, Fisher CR, Conte FA, Grumbach MM, Simpson E: Molecular basis aromatase deficiency in an adult female with sexual infantilism and polycystic ovaries. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1993; 90: 11673-11677.
- 60) Conte FA, Grumbach MM, Ito Y, Fisher CR, Simpson E: A syndrome of pseudohermaphroditism, hypergonadotropic hypergonadism, and multicystic ovaries associated with missense mutations in the gene encoding aromatase (P450

EREL

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA GENETİK ETYOLOJİ

arom). *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1994; 78: 1287-1292.

61) Pang S, Softness B, Sweeney WJ, New MI: Hirsutism, polycystic ovarian disease, and ovarian 17-ketosteroid reductase deficiency. *N.Engl.J.Med.* 1987; 316: 1295-1301.

62) Toscano V, Balducci R, Bianchi P, Mangiantini A, Sciarra F: Ovarian 17-ketoreductase deficiency as a possible cause of polycystic ovarian disease. *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1990; 71: 288-292.

63) Leyro RS, Shahbahrani B, Lobo RA, Kovacs BW: Size polymorphisms of the androgen receptor among female Hispanics and correlation with androgenic characteristics. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83: 701-706.

64) Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjasky A, Licolai T: Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in the polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 1992; 41: 1257-1266.

65) Ciaraldi TP, El-Roety A, madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SSC: Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1992; 75: 577-583.

66) Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RZ: Persistence of insulin resistance in polycystic ovary disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil. Steril.* 1986; 45: 327-333.

67) Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ: Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of human ovarian stroma and teca. *Obstet. Gynecol.* 1984; 64: 73S-80S.

68) Anttila L, Koskinen P, Jaatinen T, Erkkola R, Iijala K, Ruutiainen K: Insulin hypersecretion together with high luteinizing hormone concentration augments androgen secretion in oral glucose tolerance test in women with polycystic ovarian

disease. *Hum. reprod.* 1993; 8: 1179-1183.

69) Poretsky L, Bhargava G, Levitan E: Type I insulin-like growth factor receptors in human ovarian stroma. *Horm. res.* 1990; 33: 22-26.

70) Hernandez ER, Hurwitz A, Vera A et al: Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors and their receptors in the human ovary. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 1992; 74: 419-425.

71) Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A: The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian (125I) insulin binding and ovarian (125I) insulin-like growth factor-I binding in the rat. *Endocrinology.* 1988; 122: 581-585.

72) Poretsky L, Bhargava G, Saketos M, dunaif A: Regulation of human ovarian insulin receptors in-vivo. *Metabolism.* 1990; 39: 161-166.

73) Poretsky L: On the paradox of insulin-induced hyperandrogenism in insulin-resistant states. *Endocr.Rev.* 1991; 12: 3-13.

74) Taylor SI, Cama A, Accali D, Barbetti F, Imano E, Kadowaki H, Kadowaki T: Genetic basis of endocrine disease I: Molecular genetics of insulin resistant diabetes mellitus. *J.Clin. Endocrinol. metab.* 1991; 73: 1158-1163.

75) Cama A, Luz Sierra M, Ottini L, Kadowaki T, Gorden P, McGinley J, Taylor S: A mutation in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor associated with insulin resistance in an obese woman. *J.Clin.Endocrinol. metab.* 1991; 73: 894-901.

76) Taketani Y: Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Overview. Horm.Res.* 1990; 33 (Suppl.): 3-4.

77) Sawtawan C, Milevich L, Word RA, Carr BR, Rainey WE: Compartmentalization of type I 17 β -hydroxysteroid oxidoreductase in the human ovary. *Mol. Cell. Endocrinol.* 1994; 99: 161-168.

78) Conway GS, Avey C, Rumsby G: The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinemia and polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 1994; 9: 1681-1683.

79) Rosenbaum D, Haber R, Dunaif A: Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: decreased expression of GLUT4 glucose transporters in adipocytes. *Am. J. Physiol.* 1993; 264: E 197-202.

80) Kahn CR, White MF, Shoelson SE et al: The insulin receptor and its substrate: molecular

determinants of early events in insulin action. *Rec. Prog. Horm. Res.* 1993; 48: 291-339.

81) Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R: Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 1997; 349: 986-990.

82) Rajkhowa M, Talbot JA, Jones PW, Clayton RN: Polymorphism of glycogen synthetase gene in polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.* 1996; 44: 85-90.