T.C.

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMUN'DA TGF–β1 VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ ARASINDA KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

EMİNE GÜLER

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. NURTEN AKSOY

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından **15085** proje numarası ile desteklenmiştir

ŞANLIURFA

TEMMUZ 2016

KABUL VE ONAY

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Emine GÜLER'in hazırladığı **"Polikistik Over Sendorumunda TGF-β 1 ve Tümör Belirteçleri Arasında Korelasyonun Değerlendirilmesi"** konulu çalışma 19/07/2016 jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Tıbbi Biyokimya** Anabilim Dalında **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN
Prof. Dr. Nurten AKSOY(Danışman)
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

ÜYE
Prof.Dr.Seyithan TAYSİ
Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

ÜYE
Yrd.Doç.Dr.Hasan BİLİNÇ
Harran Üniversitesi Tı p Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

19/08/2016
ONAY
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Enstitü Müdürü

İTHAF

Canımdan çok , sevdiğim,hayatıma ışık tutan biricik ANNEM'E

TEŞEKKÜR

Bu çalışmamda bana yardımcı olan danışman hocam Prof.Dr.Nurten AKSOY'A, laboratuvar çalışmamda desteğini benden eksik etmeyen ve numune bulmamda yardımcı olan hocalarıma, her mutluluğumda sevinen, her ağladığımda benle ağlayan her zaman yanımda olan biricik ablam ve biricik enişteme teşekkürlerimi sunuyorum.

Emine GÜLER

İÇİNDEKİLER SAYFA NO:

KABUL VE ONAY i
İTHAF ii
TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER iv
TABLO DİZİNİ vi
ŞEKİL DİZİNİ vii
GRAFİK DİZİNİ viii
SİMGE VE KISALTMALAR ix
ÖZET x
ABSTRACT xi
1-GİRİŞ ..... - 1 -
2. GENEL BİLGİLER ..... - 3 -
2.1.Polikistik Over Sendromu ..... - 3 -
2.1.1. Tanı ..... - 3 -
2.1.2. Prevalans ..... - 4 -
2.1.3. Etyopatogenez ..... - 5 -
2.1.4. PCOS' nda Tanıya Yönelik İslemler ..... - 6 -
2.1.5.Pkos Ve Obezite ..... - 9 -
2.1.6. PKOS ve İnsülin Direnci ..... - 10 -
2.1.7. PKOS'da Uzun Dönem Sağlık Riskleri ..... - 11 -
2.1.8.Tedavi ..... - 13 -
2.2. TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 (TGFBETA-1) ..... - 15 -
2.3.Tümör Markırları (Belirteçleri) ..... - 21 -
2.3.1. Tümör Belirteçlerinin Bazı Önemli Özellikleri ..... - 22 -
2.3.2. İdeal Tümör Belirtecinin Özellikleri ..... - 22 -

2.3.3. Tümör Belirteçleri İle İlgili İstatistik Kavramlar ..... - 23 -
2.3.4. Tümör Belirteçlerinin Sınıflandırılması ..... - 25 -
2.3.5. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı ..... - 26 -
2.3.6. Tümör Belirteçlerinin Uygulama Alanları Ve Yükselme Sebepleri ..... - 30 -
3.GEREÇ VE YÖNTEM……...-36-
3.1.Çalışmada Kullanılan Cihazlar ..... - 36 -
3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Kitler ve Sarf Malzemeler ..... - 36 -
3.3.İstatistik Analiz ..... - 38 -
4.BULGULAR ..... - 38 -
5.TARTIŞMA VE SONUÇ ..... - 45 -
6.KAYNAKLAR ..... - 47 -
7.EKLER ..... - 55 -
7.1.Etik Kurul Kararı ..... - 55 -

TABLO DİZİNİ SAYFA NO:

Tablo 1. PCOS tanı kriterleri ..... - 4 -
Tablo 2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları..... - 8 -
Tablo 3. TGF beta ailesi ve tanımlanan aktiviteleri (82) ..... - 16 -
Tablo 4. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi (104)..... - 23 -
Tablo 5. Tümör belirteçleri ve takibinde kullanılan tümörler..... - 29 -
Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubu Çeşitli Parametrelerin Karşılaştırılması..... - 39 -
Tablo 7. Hasta Grubuna ait alınan ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesi..... - 40 -
Tablo 8. Kontrol grubuna ait alınan ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesi ..... - 41 -

ŞEKİL DİZİNİ SAYFA NO:

Şekil 1. Ferriman-Gallway skorlaması ..... - 7 -
Şekil 2. TGF beta ailesinin iletim sistemi ..... - 18 -
Şekil 3. TGF-beta sinyal yolu ..... - 19 -
Şekil 4. (A) Rekombinant insan TGF-β1' in Nuclear Magnetic Resonance (NMR) yöntemi ile çıkarılan üç boyutlu seması (B) TGF-β1' in heteronüklear NMR yöntemi ile homodimer ayna görüntüsünün sematize edilmesi . ..... - 20 -

GRAFİK DİZİNİ SAYFA NO:

Grafik 1. Pcos ve kontrol grubu arasında CEA fark, standart sapma..... - 42 -
Grafik 2. Pcos ve kontrol grubu CA 125 fark,standart sapma ..... - 42 -
Grafik 3. Pcos ve kontrol grubu TGF-Beta 1 fark,standart sapma..... - 43 -
Grafik 4. Pcos ve kontrol grubu AFP fark,standart sapma..... - 43 -
Grafik 5. Pcos ve kontrol grubu CA 15-3 fark,standart sapma ..... - 44 -
Grafik 6. Pcos ve kontrol grubu CA 19-9 fark,,standart sapma ..... - 44 -

SİMGE VE KISALTMALAR

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PKO : Polikistik Over

LH : Luteinizan Hormon

FSH : Folikül Uyarıcı Hormon

E1 : Östron

E2 : Östradiol

NIH : National Institute Of Health

AES : The Androgen Excess Society

NIDDM : İnsülünden Bağımsız Diabetes Mellitus

GnRH : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

cAMP : Siklik Adenozin Monofosfat

VKİ : Vücut Kütle İndeksi

DHEAS : Dihidroepiandrosteron Sülfat

tT : Total Testeron

PRL : Proaktin

SHBG : Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

HOMA : İnsülün Direnci

mRNA : MesajcıRibonükleik Asit

HDL : İyi Huylu Kolesterol

CA : Cyproterone Asetate

TGF-BETA 1 : Transforming Factor –beta 1

ÖZET
POLİKİSTİK OVER SENDROMUN'DA TGF–β1 VE TÜMÖR BELİRTEÇLERİ ARASINDA KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

EMİNE GÜLER

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yükseklisans Tezi

Amaç : Bu çalışmada PKOS'lu hasta olan ve olmayan olgularda kanser gelişiminde önemli olan büyüme faktörlerinden TGF-β 1 seviyesinin nasıl etkilediğini ve tümör markırları ile korele olup olmadığını incelemeyi amaçladık.

Gereç Ve Yöntem : Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalın'da gerçekleştirilmiştir.PKOS tanısı konulan 40 hasta kişi ve PKOS tanısı konulmamış 40 sağlıklı kişi çalışmaya dahil edilmiştir. TGF-β 1 seviyesi ELISA yöntemiyle ölçülmüştür.Tümör markırları ise kemilüminesans yöntemle otoanalizörde çalışılmıştır.

Bulgular : Her iki grup arasında CEA ve CA125 ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bu farklılığın hasta grubunda alınan ölçümlerin ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. TGF- β1 ölçümü incelendiğinde de kontrol grubu ortalamalarının hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Diğer ölçümler incelendiğinde, gruplar arasında ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Sonuç : Literatürde PKOS'da TGF-β 1 ve tumor markırları ile ilgili çalışmalar yok denecek kadar azdır.PKOS'lu hastalarda TGF-β 1 seviyesi düşük bulunmuştur.Kontrol grubunda yüksek bulunmuştur.İncelediğimiz tümör markırlarında AFP dışında diğer markır seviyeleri PKOS'lu grupta daha yüksek çıkmıştır kontrol grubuna göre.Literatur AFP değerinin sağlıklı bireylerde yüksek olduğunu literatürle uyumlu çıkmıştır. TGF-β 1 ve tumor markırlarının hastalığın PKOS patogenizinde olası rollerini aydınlatmaya yönelik daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler : Pkos,Tgf-beta 1,Tümör belirteçleri

ABSTRACT

POLYCYSTIC OVARY SYNDROME İN TGF-β1 AND THE EVALUATION OF THE CORRELATION BETWEEN TUMOUR MARKERS

EMİNE GÜLER

Master's Thesis, Deparment of Medical Biochemistry

Aim : İn this study, the patients with PCOS and is important in the development of cancer in patients without growth factors TGF-β 1 and how it affects the level of tumor markers correlating with the we aimed to examine whether.

Material and Method : Our study Harran University, Faculty of medicine research and application hospital was carried out in the Department of Biochemistry Branch. 40 patients with people diagnosed with PCOS and PCOS has been involved in the study of 40 healthy people undiagnosed. TGF-β 1 level was measured by ELISA method. Tumor markers are kemilümluminescence method, tried in the autoanalyzer.

Findings : Among both groups, statistically significant differences in the CEA and CA125 measurement ($p < 0.05$). This is the difference between the average of the measurements of the patients received significantly higher compared to the control group. TGF-β1 measurement and control group were examined according to the average of the patient group was significantly higher ($p < 0.05$). The other measures examined, the average between the groups are not statistically significant between the level differences were observed ($p > 0.05$).

Result : In the literature, PCOS in TGF-β 1 and tumor markers work with the almost negligible. PCOS in patients with TGF-β 1 levels were lower. Were higher in the control group. We have examined the tumor markers from other markers of AFP levels in the PCOS group was higher compared to the control group. Studying on the value of the AFP is high in healthy individuals is compatible with the literature. TGF-β 1 and tumor markers in your possible PCOS patoge disease roles of lighting has more comprehensive studies.

Keywords : Pcos,Tgf-beta 1,Tumour Markers

1-GİRİŞ

Anovulasyonun büyük nedeni olan Polikistik Over Sendromu (PCOS) ilk defa 1935'de Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanıp ve uzun yıllar boyunca **Stein Leventhal** sendromu olarak bilinmiştir.Stein ve Leventhal, pkoslu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu yoluyla tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görüp bunun sonucunda hastalığın nedeninin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu ortaya atmışlardır (1).

1958 yılında ilk biyokimyasal bozukluk ortaya atılmış idrarda luteinizan hormon (LH) artmasıyla saptanmıştır ve bu tanıda kullanılmıştır (1,9). Tanıda kullanılan diğer faktörler ise yüksek LH,testesteron ve LH'ın folikül uyarıcı (FSH) lehine bozulması olmuştur (2).

Pcos kadınlarda sık rastlanılan endokrin bir patolojidir.1990'da düzenlenen National Institute of Health (NIH) Konferasın'da pcos kronik bir hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır.(3).

PCOS, değisik noktadan baslatılabilecek bir kısır döngüdür.Son çalısmalarda sadece belli kriterlere uyan hastalar bu gruba dahil olmuştur. Bu da heterojen bir kliniğin oluşmasına olanak sağlamıştır (4,5). PCOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma bulunur (6).

PCOS etyopatogenezi tam olarak net bilgilere sahip değildir (7). Bazı araştırmacılar PCOS etyopatogenezinde fikir ayrılğına düşmektedir;kimisi insülün direncini kimisi ise hiperandrojenizmi ana sebeb görmektedirler (8).

PCOS birkaç belirti ile kendini ele verebilir şu şekilde özetlersek; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla ayrıca uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkları da ekliyebiliriz (9).

Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülür bunun birçok sebebi olabilir.Fiziksel aktivite,genetik faktörler,diyetle ilgili olabilir.Ençok android tipte obezite görülür.Android obezite kardiovasküler risk taşımaktadır (10).

PKOS'da insülin direnci varlığı hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir.Yapılan çalışmalarda PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini artırdığı gösterilmiştir (11).Pkos'da görülen sağlık riskleri;kanser,kardiovasküler,tip 2 diyabet,metabolik sendrom (12).

TGF-beta ailesi, gelisimi çok yönlü olarak kontrol eden ekstraselüler büyüme faktorlerinin oluşturduğu büyük bir gruptur.TGF-beta 1,TGF-beta 2,TGF-beta 3 olmak üzere 3 alt başlıktan oluşmaktadır.Bu 3 grup sırasıyla 19,1,14 kromozom üzerinde yerleşmiş genlere sahiptirler (13).

İnsan genomunda TGF-beta ailesi uyeleri; TGF-beta izoformları, aktivinler ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) 8 gen tarafından kodlanır. Bu proteinlerin sinyalleri, spesifik heteromerik kompleks olan tip I ve tip II serine/treonin kinaz reseptorlerince uyarılır (14).

TGF-β1: 390 amino asit,TGF-β2: 412 amino asit ,TGF-β3: 412 amino asit ,TGF-β4: 304 amino asit ,TGF-β5: 382 amino asit. Bu izoformlar prekürsörlerin karboksitermal ucundan elde edilir (15).

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin protein yapıdaki maddelerdir (16,17). Tümör belirteçlerinin tayini, spektrofotometrik, nefelometrik, radyoimmünoassay (RIA), lüminesan immünoassay (LIA) ve enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile gerçekleştirilir (18,19,20).Gerçekleştirilen testlerde idrar,kan(serum/plazma),tükrük gibi tüm örnekler kullanılabilir.Kullanılan yöntemler arasına son zamanlarda yenileri eklenmiştir şu sıralanır; mikroarray ve kütle spektrofotometrisidir (21).

Farklı konularda polikistik over sendromu çalışılmıştır, ancak literatürde polikistik over sendromu TGF- β 1 seviyeleri ile tümör belirteçleri arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışma rastlanmamıştır. Çalışmamız Polikistik Over Sendromu, TGF-β 1 ve Tümör belirteçlerin korelasyonun çalışıldığı ilk çalışma olmuştur..Bu çalışmayla hastalığın patogenezinde bu parametrelerin rolünün olup olmadığının araştırılmasını amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Polikistik Over Sendromu

Anovulasyonun büyük nedeni olan Polikistik Over Sendromu (PCOS) ilk defa 1935'de Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakteristik semptom kompleksi olarak tanımlanıp ve uzun yıllar boyunca **Stein Leventhal** sendromu olarak bilinmiştir.Stein ve Leventhal, pkoslu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu yoluyla tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görüp bunun sonucunda hastalığın nedeninin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu ortaya atmışlardır (1,2,3). Daha sonra pkos uzun süre yapılan incelemeler sonucunda metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir.(4,5,6).

PCOS, değisik noktadan baslatılabilecek bir kısır döngüdür. Son çalısmalarda sadece belli kriterlere uyan hastalar bu gruba dahil olmuştur. Bu da heterojen bir kliniğin oluşmasına olanak sağlamıştır (7,8).

1958 yılında ilk biyokimyasal bozukluk ortaya atılmış idrarda luteinizan hormon (LH) artmasıyla saptanmıştır ve bu tanıda kullanılmıştır.(1,9) Tanıda kullanılan diğer faktörler ise yüksek LH,testesteron ve LH'ın folikül uyarıcı (FSH) lehine bozulması olmuştur (9,10).

Östron(E1) / Östradiol (E2) oranının östron lehine kaydığını gören bilim adamları artık pkos tanı grubuna insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave etmişlerdir (2,10). Pkos ciddi hastalıklara yol açabilen multisistemik bir sağlık sorunudur.

2.1.1. Tanı

Pcos kadınlarda sık rastlanılan endokrin bir patolojidir.1990'da düzenlenen National Institute of Health (NIH) Konferasın'da pcos kronik bir hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır (7). Sadece bunla yetinmeyen uzmanlar 2003 yılında tekrar bir toplantı oluşturmuş ve NIH kriterleri gözden geçirilip aşağıda (Tablo 1)'de yer alan üç kriterden enaz ikisinin görülmesi durumunda tanı konulması gerektiğine karar vermişlerdir (Tablo 1). (8)

Fakat The Androgen Excess Society (AES)' nin 2006 yılında yayınlanan konsensus raporunda 1990' da düzenlenen NIH kriterlerinin değiştirilerek tekrar kullanılmasını önermişler.Burada da yine hiperandrojenizm PCOS için önemli bir olmazsa olmaz kabul edilmiştir.PCO'nun görüntüsü ise ovaryan disfonksiyon grubu içinde değerlendirilip hiperandrojenizm olmadan PCOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir (Tablo 1). (12)

Tablo 1. PCOS tanı kriterleri (12)

1990 NIH tanı kriterleri

• Kronik anovülasyon ve

• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve

• Diger etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

2003 Rotterdam tanı kriterleri

• Oligo-anovülasyon

• Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

• Polikistik over görüntüsü (PCO)

2006 Androgen Excess Society Rehberi

• Hiperandrojenizm ve

• Ovaryan disfonksiyon (oligoanovulasyon ve/veya PCO görüntüsü) ve

• Diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

* Tanı için 3 kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir. Ayrıca androjen fazlalığı yapan diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi gerekmektedir.

PKOS ve PKO farklı kavramlardır.PKO morfolojik bir kavramdır.Ultrasonografik olarak 2 şekilde görüntülenir.Polikistik Over korteksinde folikül varlığı ve artmış stroma halinde bulunur.Polikistik Over Sendromu ise yukarıdaki tabloda yer alan tanı kriterlerini kapsayan bir sendromdur.Her PKOS'lu hastalar da PKO görünümü olmadığı gibi her PKO'luda da PKOS görüntüsü olmayabilir (13).

Konuya şu yönden bakıldığında ise hirsutizm ve adet düzensizliği olmayan hastalarda biyokimyasal olarak hiperandrojenizmi var bundan dolayıda akne, alopesi ve seborasi bulunan kadınlarda PKO sık görülür.Bu durumu sahip hastalara PKOS tanısı konulup konulmaması hala tartşılmaktadır.(14)

2.1.2. Prevalans

PCOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma bulunup reprodüktif çağdaki kadınların % 5- 10' unda PCOS' u bulunmaktadır.Reprodüktif çağdaki kadınlara baktığımızda ise % 7-10'unda insülünden bağımsız diabetes mellitus(NIDDM),% 50-65'inde obezite.%35-45'inde insülün direnci mevcuttur (15,16).

Endokrin polikliniğinde yapılan bir çalışmada 175 hasta ele alıp değerlendirilmiştir.Değerlendirilen hastaların PCOS olma oranları şu şekilde

belirtilmiştir;oligomenorisi olan hastalarda % 75,amenoresi olan hastaların %30'unda PCOS ulstarasyonografik olarak görüntülenmiştir ve bu hastaların % 60 hirsutizm % 90'ında LH ve serum androjen değerleri yüksek bulunmuştur (17).

2.1.3. Etyopatogenez

PCOS oluşma nedeni tam olarak net bilgilere sahip değil.Genel olarak genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, insülin direnci ve buna bağlı kompansatuar hiperinsülinemi rol oynamaktadır.(18).Bazı araştırmacılar PCOS etyopatogenezinde fikir ayrılğına düşmektedir;kimisi insülün direncini kimisi ise hiperandrojenizmi ana sebeb görmektedirler. Azziz, PKOS‟lu olguların çoğunun insülin direnci ve hiperinsülinemiye sahip olmalarına karşın, hastalıkta endokrin bozukluklardan sorumlu anahtar nedenin hiperandrojenizm olduğunu öne sürmektedir.(19) Lobo ise hiperandrojenizmin PKOS tanımında önemli olduğunu; ancak tanısal ölçüt olarak kullanılamayacağını ileri sürmektedir (20).

2.1.3.1. Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS'lu hastalarda hipotalamus-hipofiz-over'de fonksiyonel bozukluklar gözlemlenmiştir.LH artmış olarak tespit edilip bu değişime GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH‟ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (20). PKOS'da LH artarken FSH tam tersine düşük olarak seyredilmektedir (21).

2.1.3.2. Steroidogenez Değişiklikleri

PKOS'da over ve adrenal da birçok değişiklik meydana gelmektedir.Artan LH overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimini etkiler.Bu da foliküllerin gelişiminin duraksamasıyla sonuçlanır. GnRH agonistlerinin PKOS‟lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17-OHPG saptanması bu hücrelerde de nova steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen Over ekspresyonu) düşündürmektedir.(22)Teka hücrelerinde insülün, IGF-1, IGF-2 bulunup buda over androjenini etkiliyor (23).

2.1.3.3 İnsülin salınım ve etki bozuklukları

İnsülün direnci hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında görülmektedir. PKOS'da insülin direncinin değerlendirilmesinde çalışılan hasta grubunun ve kullanılan insülün direnci ölçüm metotlarının sonuç üzerinde büyük etkisi vardır.(24) İlk defa 1980 yılında Burghen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da obez ve zayıf PKOS'lu hastalarda insülün direnci gösterilmiştir (25,26). Şu da önemli bir referanstır her PKOS'na sahip bireylerde insülin direnci yoktur ki zaten PKOS tanı kriterinde de yer almaz (24).

2.1.3.4.Genetik Faktörler

PKOS'lu hastalar da ailelerin kümelenmesi sonucu genetik faktörler incelenmeye başlanmıştır (27). Genetik fatörler metabolik ve reprodüktif fenotiplerin gelişmesi bakımında son derece önemlidir.PKOS'lu hastaların anne/kız kardeşlerinde menstrüel disfonksiyonun ve hiperandrojenizm artarken baba/erkek kardeşlerin de ise serum androjen düzeyleri artar.Buna ek olarak tüm birinci derece akrabalarında insülün direnci, glukoz homeostaz bozuklukları görülme riski yaş ve VKİ karşılaştırılmıştır ve kontrol gruplarına göre artmıştır (28). PKOS gelişiminde rol oynayacak genetik faktörler incelendiğinde çalışmaların sonucu bu sendromun kompleks,poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (29).

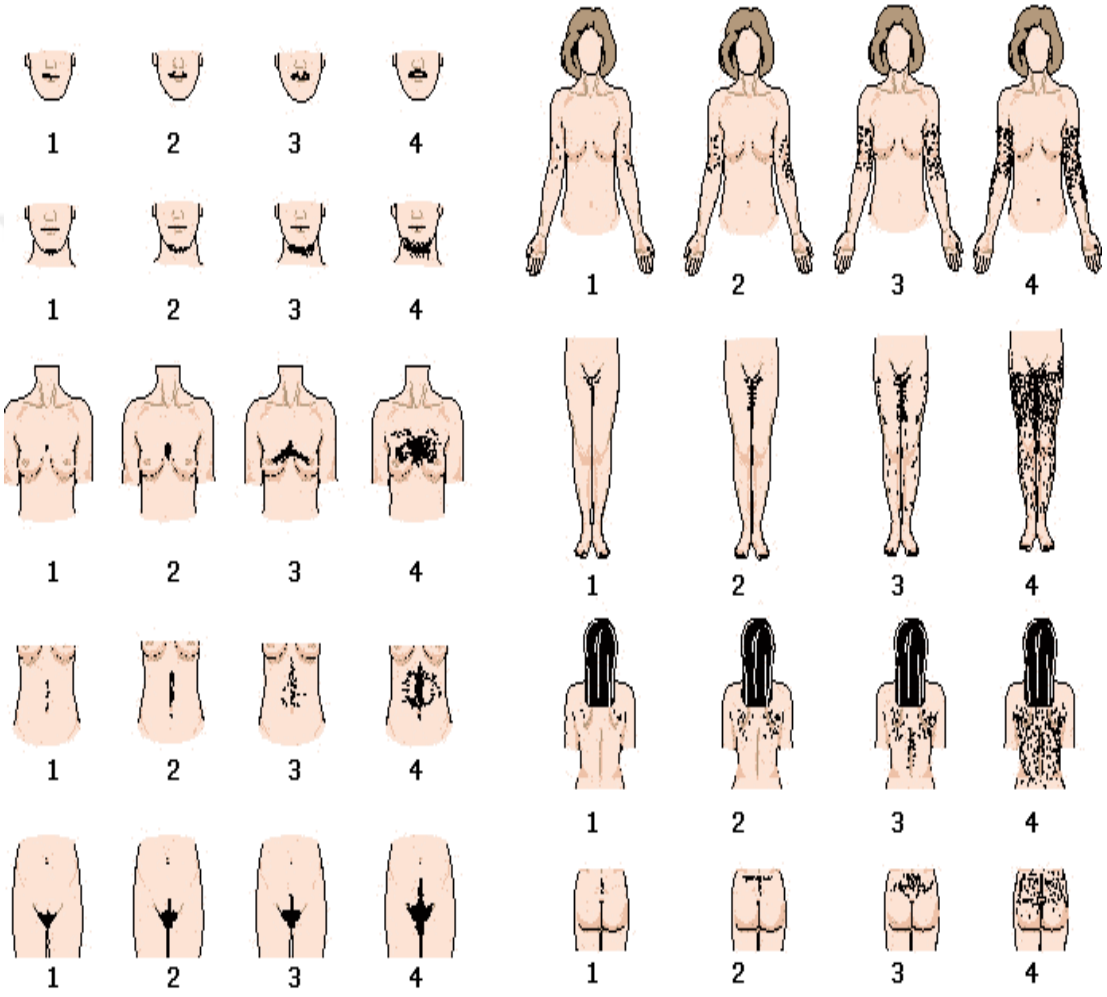
2.1.4. PCOS' nda Tanıya Yönelik İslemler

2.1.4.1. Hikaye ve Fizik Muayene

PCOS birkaç belirti ile kendini ele verebilir şu şekilde özetlersek; irregüler kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, akne, alopesi, obezite ve/veya infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi bozukluklarla ayrıca uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkları da ekliyebiliriz (30,31).

Menstrüel düzensizliklerin peripubertal başlangıçlı olur ve bu karekteristik bir özelliktir.Sıklıkla oligo-amenore şeklinde görülür.% 20 de düzenli adet görülürken % 30 'luk kısımda ise ciddi disfonksiyonel uterin kanama görülür.Yağlanma,akne PKOS' da görülür ama en önemlisi androjen fazlalığının neden olduğu hirsutizmdir ve ençok obez PKOS

hastaların da görülür.Hirsutizm modifiye olmuş FGS ile değerlendirilir (32). Bu metot ile üst dudak, çene, yanak, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam on alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam FGS ≥ 6 hirsutizm olarak tanımlanır.Yukarda da bahsettiğimiz gibi hirsutizm obez PKOS'lular da görülür. Ferriman-Gallway skorlama skalasın da çok rahat görülmektedir şekil 1 de;



Şekil 1. Ferriman-Gallway skorlaması (32)

PKOS'lu hastalar da büyük bir kısmında infertilite çok yaygındır. PKOS'daki primer defekt anovulasyondur. Bu hastalar da hiperinsülineminin LH yüksek, FSH ise düşüktür bu

durumda anovulasyona sebeb olmaktadır (33). Genel olarak ele aldığımız da PKOS tanı ve belirtilerini Tablo 2' de görebiliriz;

Tablo 2. Polikistik over sendromunun belirti ve bulguları (34)

Hirşutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25
Disfonksiyonel uterus kanama	%30
Normal menstrüel patern	%22

2.1.4.2. Pelvik USG

PKO morfolojisi her overde 12 veya 2-9 mm çapında folikül bulunmasıdır veya over volümünün 10 cm^3'ün üzerinde olmasıdır PKOS' lu kadınların % 80- 100' ü PKO morfolojisin görülürken,idiopatik hirsutizmi olan veya hiperandrojenemi hastalığı olan kadınların çoğunda da PKO morfolojisi görülebilir (35,36). Kistler büyüdükçe endokrin anormallikleri daha belirgin oluyor ve hastalığın şiddeti daha çok artıyor (37). USG'de polikistik over sendromu mevcutken eğerki klinik bulgularda ve serum androjen de herşey normal görülürse bu teşhis için bir kriter değildir.Çünkü USG'de polikistik over görünümü çeşitli sebeplerle görülebilir şu şekilde sıralayabiliriz; geç başlangıçlı hiperplazi,Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları gibi nedenlerle de oluşmaktadır (38,39).

Üreme çağındaki kadımünlar da PKO görülme sıklığı % 8-25 olarak görülür.Bu skaladaki kadınlar da % 10'na PKOS tanısı konunmamktadır (40).PKO'nun yalnızca bir belirtidir hastalık olmadığı dikkate alınmalıdır (41).

2.1.4.3.Hormon Çalışmaları

PKOS genel olarak klinik bir tanıdır çok az sayıda laboratuvar tetkiki gerekir laboratuvar tetkiki olarak serum total testosteron (tT), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçümleri yapılır ve önerilir.Ek olarak FSH,TSH,PRL,LH ölçümleride yapılabilir. T ve DHEAS ana amacı androjen üreten overyan yada adrenal kökenli tümörleri saf dışı bırakmaktır (42).

En iyi gösterge serum tT konsantrasyonudur 150 ng/dl altındaki tT değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü saf dışı eder. tT' nin 60- 80 ng/dl üzerinde ise PKOS'da anlamlıdır (43).

DHEAS seviyesini ele aldığımız da ise androjen seviyeleri çoğunda normal yada hafif yüksektir 350 ng/dl değerler yüksek kabul edilir (44).

PKOS"lu kadınlarda PRL yüksekliği görülebildiğinden bu hormonun ölçümleri de faydalı olabilir. Kan PRL seviyesi %20-30 olguda yüksektir; bu yükseklikten hiperestrojenizm sorumludur (45).

PKOS"lu olgularda endokrinolojik bozukluklar; artmış overyan ve adrenal androjenler, gonadotropin düzey bozukluğu, göreceli artmış östrojen düzeyi (özellikle östron), azalmış SHBG düzeyi ve sıklıkla artmış PRL ve insülin düzeylerini kapsar (46).

2.1.5.Pkos Ve Obezite

Obezite PKOS'lu kadınlarda sık görülür bunun birçok sebebi olabilir.Fiziksel aktivite,genetik faktörler,diyetle ilgili olabilir.Ençok android tipte obezite görülür.Android obezite kardiovasküler risk taşımaktadır (47).

Obezite de normal anovulasyonu bozan durum söz konusudur zayıflamakla bu durum önlenebilir:

1. Periferde androjenlerin östrojenlere aromatizasyonunda artıs,
2. Serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin artmasına neden olan SHBG düzeylerinde azalma,
3. Overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artıs.

Android obezite, karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Yag dokusunun bu dağılımı ile birlikte

hiperinsülinemi, glukoz toleransında bozukluk, diabetes mellitus ve androjen yapım hızında artış görülmektedir.Androjenlerdeki artıs ise SHBG düzeyini azaltarak sT ve estradiol düzeylerinin artmasına neden olmaktadır (47).

Bel/kalça oranı 0.85' ten fazla olduğunda, android tipte yağ dağılımı söz konusu olup kardiyovasküler hastalıklar için artmıs risk söz konusudur (48).

2.1.6. PKOS ve İnsülin Direnci

İnsülün pankreas hücrelerinin beta hücrelerinden salgılanır ve vücuttaki tüm hücreler tarafından stimüle edilir.Hücreler bir yandan insülüne karşı direnç gösterirken diğer bir yandan da glukoz alımı için daha fazla insülüne gereksinim duyulur buda hiperinsülineminin oryaya çıkmasına sebeb olur. PKOS'da insülin direnci varlığı hiperandrojenizmle ilişkisi gösterilmiştir.Yapılan çalışmalarda PKOS'un obeziteden bağımsız olarak insülin direncini artırdığı gösterilmiştir(19,20,46). PKOS'da insülün direnci olasılık bulguları aşağı'da görülmektedir;

PKOS'lu olgularda insülin direnci olasılığını gösteren klinik ve biyokimyasal bulgular (49);

Obezite
BKO >0.85
Subkapsüler cilt kalınlığı >50 mm
Akantozis nigrikans
Açlık insülini >30mU/L
Glukoz/insülin<4.5
Trigliserid >5.5 mmol/l
Amenore

İnsülün direncini saptama da değişik yöntemler kullanılmaktadır; Öglisemik klemp testi, açlık glukoz/insülin oranı, HOMA, vb. gibi (50,51).İnsülün direncinin sebebleri üç aşamada gösterilir (46);

1- Anormal hücre salgı ürünleri

a) Anormal insülin molekülleri

b) Proinsülin-insülin dönüşümünde patoloji

2- Dolaşımda insülin antagonistlerinin bulunması

a) Kontrinsüliner (insülin karıtı) hormonlarda artış

b) Antiinsülin antikorların varlığı

c) Antiinsülin reseptör varlığı

3- Hedef organ defekti

a) İnsülin reseptör bozukluğu

b) Reseptör sonrası bozukluk

İnsülün direncinin mekanizması nasıl olursa olsun PKOS'da insülün direnci hiperandrojenizmin ve anovulasyonun temel sebebidir.

İnsülünün teka hücrelerinde proliferasyonunu, LH aracılı androjen salınımını, P450c17 mRNA düzeyini arttırdığı, LH reseptör ve over IGF-I reseptör düzeyini arttırdığı görülmektedir (52,53,54).

İnsülün sadece androjen metabolizmasını etkilemez bununla birlikte SGBH düzeyinide düzenleyerek etkiler dolaylı olarak.PKOS SGHB düzeyini azaltır insülün direnci de SGHB düzeyini azaltır (55,56).

PKOS"da adrenal androjen yapımı artar. İnsülin 3 β-HSD ve 17β-HSD aktivitesini uyarır ve 17-20-lyase enzim aktivitesini baskılar.İnsülin yalnızca overde değil aynı zamanda sürrenalde de androjen yapımında önemli rol oynar (51).

2.1.7. PKOS'da Uzun Dönem Sağlık Riskleri

2.1.7.1. Kanser

Endometriyal kanser kadınlar da çok sık görülen ve buna bağlı ölüm oranı en yüksek olan kanser çeşitlerinden biridir.İnsülün direnci ve hiperinsülinemi kadınlar da endometriyal kanser ile ilişkilidir.PKOS ve obezitede insülin direnci ortak bir özellik olup bu özellik PKOS ve obezitenini endometriyumda insülin sinyali düzenleme de ortak özelliklere sahip olma olasılığı yüksektir.Her iki hastalıkta bulunan insülün direnci endometriyal kanser gelişimine yol açan düzensiz metabolizmaya sebeb olabilir (57).

Yapılan bir çalışma sonucu PKOS'a sahip kadınların PKOS'lu olmayan kadınlara göre endometriyum kanseri gelişimini % 3 artırdığını göstermektedir.Yaşam riski % 3 olan kanser

riskini % 9'a çıkarmaktadır.Bu çalışma PKOS'un endometriyum kanseri açısında risk faktörü olduğunu güçlendirmektedir (58,59).

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için 23.842 meme kanseri olan grubun 11.836 meme kanserli kadından 59'lu PKOS'LU 12.006 kontrol grubu ise 74 PKOS'lu olduğu görülmüş PKOS'un meme kanser riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (59,60).

Epitelyal ovaryan kanser ile PKOS arasındaki ilişki konusunda 20-54 yaş arası 4547 kadın üzerinde yapılan olgu kontrollü çalışmada 476 PKOS'lu hastada 7 over kanseri; 4081 PKOS olmayan grupta ise 24 over kanseri bulunmuştur. Veri analizleri, PKOS'lu kadınlarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ovaryan kanser riskinin 2 katına çıktığını göstermiştir (60,61).

Diğer kanserler; PKOS ve vajinal, vulvar ve servikal kanser veya uterin liyomiyosarkom yeterli çalıma bulunmamaktadır (55).

2.1.7.2.Kardiovasküler

PKOS'da hiperandrojenizm ve obeziteden dolayı dislipidemi, disfibrinojenemi ortaya çıkabilir buda kroner artar riskini artırabilir.İnsülin direnci dislipidemiye sebeb olur (62).

Sendromda tromboz eğiliminin artmış olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (63,64). Fakat PKOS"da artmış/erken kardiyovasküler mortalite veya morbidite literatürde direkt olarak gösterilmemiştir (65).

2.1.7.3. Glikoz intoleransı ve tip 2 diyabet

PKOS'lu hastalar diyabete yakalanma yönünden risk altındadır (69)**.** PKOS hastalarında bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diyabet kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur (66,67).PKOS"da tanı almamış diyabet sıklığı %10"dur (69). Bu durum tüm PKOS hastalarına diyabet taraması yapılması gerektiğini ortaya koymaktadır.En iyi test tekniği ise oral glukoz test tekniğidir (24).

2.1.7.4. Metabolik sendrom

PKOS'lu hastaların üçte ikisinde metabolik sendromu vardır özellikle de obez PKOS'lular da.Bu yüzden belçevresi ölçülmelidir ve sınır 80 cm kabul edilmelidir (68).PKOS'lu genç keadınlar da bile kardiovasküler risk artmaktadır.PKOS'lu kadınlar da kesitsel çalışmalar da yaşla beraber metabolil sendrom artığını ,boylamasına yapılan çalışmalar da yaşlanmayla prevalansında değişim olmadığı yönündedir (47,69).

Bel çevresi ile HDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin testleri PKOS'lu kadınlarda metabolik ve kardiovasküler hastalıklarınriskinin belirlenmesinde etkili test oldukları ileri sürülmektedir (70).

2.1.8.Tedavi

PKOS'un etyopatogenezi tam bilinmediği için tedavi seçenekleri sempmtomatiktir.Tedavi seçenekleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde sıralanabilir.Son zamanlar da bu seçeneklere insülin duyarlılığını artırıcı ajanlarda tedavi seçenekleri arasına konulmuştur (47).

PKOS'da ilaçla tedavi, cerrahi tedavi ve sağlıklı yaşam biçimi davranışlarının kazandırılarak davranış değişikliğinin oluşturulduğu destekleyici tedavi yöntemleri olarakşekilde ele alınmaktadır. Menstrüel düzensizlik ve akne problemi nedeniyle oral kontraseptifler, hirsutizm için epilasyon, insülin direncinin düşürülmesi amacıyla metformin içeren ilaç tedavisi, infertilite tedavisinde ovulasyon indüksiyonu, yaşam tarzı değişiklikleri (egzersiz, dengeli beslenme, ağırlık kaybı), duygu durumu ve benlik saygısını geliştirmek için sosyal destek grupları oluşturulması kullanılan yöntemlerdir (69,70).

2.1.8.1. Tıbbi Beslenme Tedavisi

Obezite tek başına başlı başına PKOS'un sebebi olmasa da yine kısır döngüde etkisi vardır.Vücut ağırlığının % 5 oranında azaldığı androjen seviyelerinin azaltığı ve ovulasyon spontan geri dönmesini sağlaığı bilinmektedir.Ağırlık azaldıkça SHGB artar bu durum insülin direncini azaltır.Ağırlık kaybı olumlu etki yaratmaktadır (71).

PKOS'lu kadınlarda metformin tedavisi ve ağırlık kaybının temel metabolik ve hormonal profiller üzerinde olumlu etkileri vardır ve yaşam tarzı değişikliği ile (diyet kısıtlaması veya egzersiz ile ağırlık kaybı) tek başına hormonal tedaviden daha fazla ağırlık

kaybı sağlanmaktadır. Metformin ve ağırlığın azaltılması tedavisi hem hiperandrojenizmi hem de insülin direncini azalmaktadır (72).

PKOS'da; düşük glisemik indeks, düşük glisemik yük, yüksek protein, düşük karbonhidrat veya modifiye yağ asidi diyetlerini içeren optimal diyet makro besin bileşimine odaklanan alternatif diyet yaklaşımları olumlu hormonal veya metabolik etkileri olduğu veya uzun süreli ağırlık kaybı sağlanması ve sürdürülmesinde daha etkili olduğu öne sürülmektedir. Şişman tüm PKOS'lu kadınlarda yeterli besinalımının sağlanarak ve sağlıklı besin seçimi ile diyetkompozisyonundan bağımsızolarak enerji alımının kısıtlanarak ağırlık kaybının amaçlanması önerilmektedir.Düşük glisemik yük ile ilişkili olarak antropometrik, reprodüktif, yönetimi hem de reprodüktif, metabolik ve psikolojik sonuçları optimize edilmesi için PKOS'da düşük glisemik yükü içeren diyet kompozisyonlarını değerlendiren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (73).

2.1.8.2. Farmakolojik Ajanlarla Tedavi

Metformin biguanid sınıfına ait insülin hassasiyetini arttırmada rol alan antidiyabetik ilaçtır. Karaciğerden glikoneogenezi inhibe eder aynı zamanda periferal insülin hassasiyetini artırır (74,75).

Metformin PKOS'lu hastaların yaşam kalitesini artırdığı görülmüştür (80). Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta, ancak gonadotropinlerle beraber kullanıldığında ovulasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır (47).

Hirsutizm medikal tedavisinde oral kontraseptifler, antiandrojenler (siproteron asetat, spironolakton, flutamide), finasterid, gonadotropin salgılatıcı hormon analogları, glukokortikoidler başta olmak üzere birçok ilaç kullanılmaktadır (76).

PKOS'ta yüksek KVH riskinden sorumlu mekanizmalardan birisinin de oksidatif stres olabileceği ileri sürülmektedir. Bu durumda hastalara uygulanan metformin tedavisinin KVH gelişimine neden olan oksidatif stresi azalttığı görülmüştür. PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde,metforminin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (77).

Cyproterone Asetate (CA) hem testesteron hemde potenti olan dönüşüm ürünü 5alfa dihydrotestosterone yarışır androjen reseptörlerine bağlanmasını inhibe eder.Bazı ülkeler de

kullanımı önerilmemektedir bununla beraber akne ve hirsutizm tedavisinde de çok etkilidir (60). Flutamide hirsutizm tedavisin de etkilidir.Fakat hepatosellüler bozulmaya sebeb olduğu için kullanımı sınırlıdır (78,79).

2.2. TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA-1 (TGFBETA-1)

TGF-beta ailesi, gelisimi çok yönlü olarak kontrol eden ekstraselüler büyüme faktorlerinin oluşturduğu büyük bir gruptur.TGF-beta 1,TGF-beta 2,TGF-beta 3 olmak üzere 3 alt başlıktan oluşmaktadır.Bu 3 grup sırasıyla 19,1,14 kromozom üzerinde yerleşmiş genlere sahiptirler. Yapısal olarak iliskili birçok polipeptid büyüme faktörleri içerirler.Bunların herbiri hücre proliferasyonu, farklılasması, motilitesi, adezyonu ve ölümü gibi süreçleri düzenleme yeteneğine sahiptir (80).

TGF-beta ailesi fibroblastlar için büyümeyi artırıcı özelliği var fakat invitro koşullarda mezenkimal hücreler için inhibe etme özelliği var.Kültür ortamlarında osteoblastların çoğalmasını uyarır,fare böbrek hücrelerinin büyümesini engeller. Karaciğer, akciğer, barsak ve bobrek epitel hucreleri ile keratinositlerin çoğalmasını inhibe eder.Kültür ortamında tümör hücrelerin gelişimini inhibe eder.(80).Bunlara ek olarak TGF-beta T ve B lenfositlerini ve B hücrelerinin antikor salgılamasını inhibe eder doğal öldürücü (“naturel killer/NK”) aktivitesini baskılar, lenfokinlerinaktive ettiği oldurucu (“lymphokine activated killer/LAK”) hucre oluşumunu azaltır.İnvovo koşullarda yeni kan hücrelerini oluştururken invitro koşullarda endotel gelişimini engeller (80).

İnsan genomunda TGF-beta ailesi uyeleri; TGF-beta izoformları, aktivinler ve kemik morfogenetik proteinleri (BMP) 8 gen tarafından kodlanır. Bu proteinlerin sinyalleri, spesifik heteromerik kompleks olan tip I ve tip II serine/treonin kinaz reseptorlerince uyarılır (81). TGF-beta ailesinin bilinen üyeleri ve aktiviteleri Tablo 3’de gösterilmiştir (82).

İn vivo TGF-beta, hücre yüzeyinde bulunan plazmin LAP’ın parçalanarak matur sitokin olusmasını sağlar ve TGF-beta aktivasyonunu gerceklestirir. Trombospondin-I ise küçük ya da büyük latent kompleksten TGF-beta’nın oluşmasını aktive eden diğer bir önemli proteindir. TGF-beta’nın aktivasyonunda ayrıca integrinler, metalloproteinazlar (MMP-2 ve MMP-9) ve kalpain de rol oynar. Aktivasyon süreci çok basamaklı olup, düzenleyici basamaklar ile sıkı kontrol altındadır (83).

TGF-beta sinyal yolu TGF-beta’nın tip II bağlanmasıyla oluşur.Bu bağlanma sonucu TGF-beta 1 TGF-beta-2 serin/trenoin kinaz arasında heteromik kompleks oluşmasını sağlar.TGF-beta 1 TGF-beta 2 tarafından fosforillenir ve aktive olur.Aktif ola TGF-beta 1 hücre nükleusuna sinyal taşıyan Smad hücrelerini fosforiller bunun yanında aktivite eder.

Smadlar 3 ana gruba ayrılır;

a) Reseptör ile regüle edilen Smadlar (R-Smadlar)

TGF-beta ailesi reseptor kinazlarının direkt substratlarıdır,

b) Common partner Smadlar (Co-Smadlar)

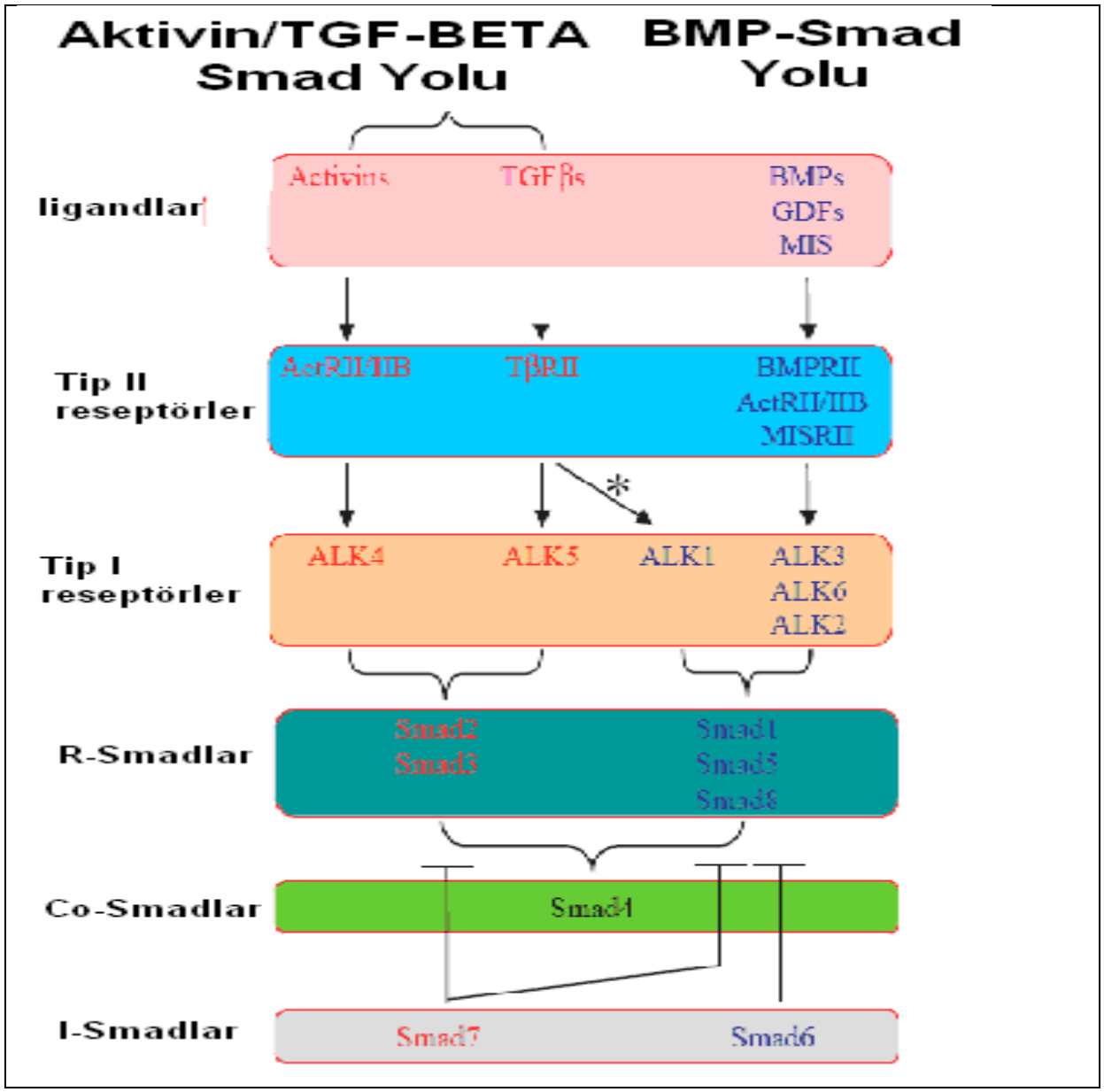
R-Smad'larla birleserek sinyal iletimine katılırlar,**İnhibötör Smadlar (I-Smadlar**

2 grubun sinyal fonksiyonunu inhibe eden antagonistlerdir (82,83)

Tablo 3. TGF beta ailesi ve tanımlanan aktiviteleri (82)

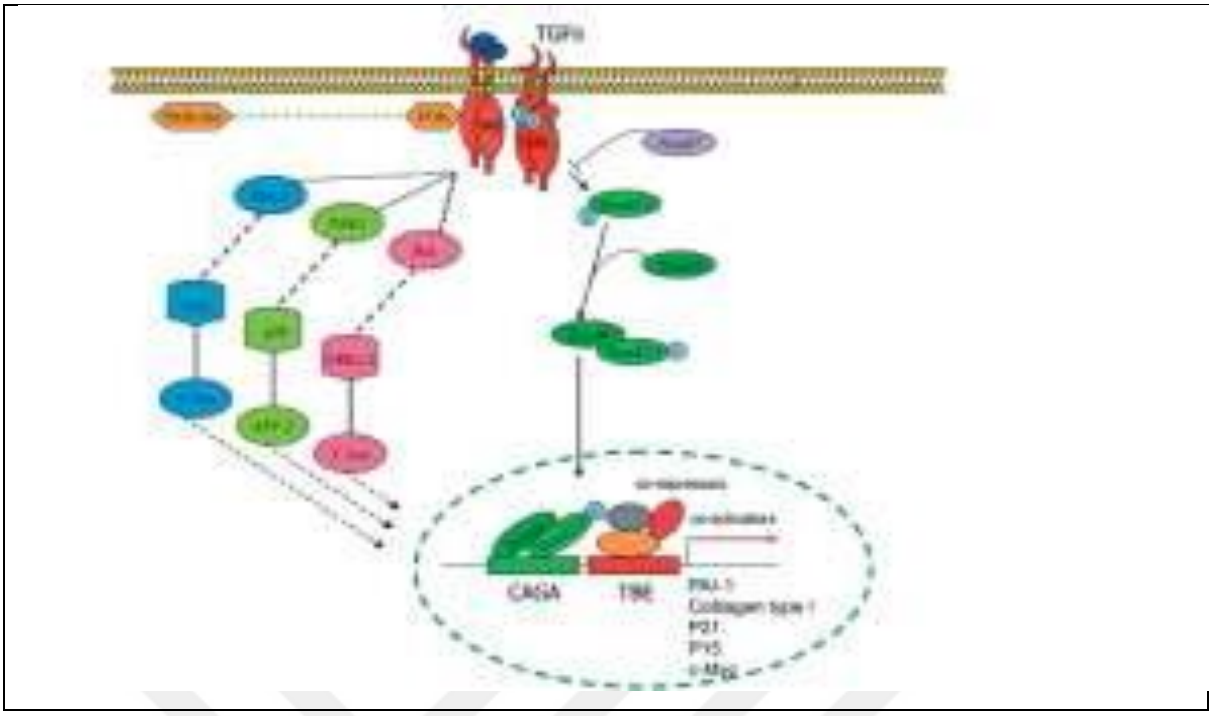
BMP2 Alt Grubu	BMP2(Dpp) BMP4	Gastrulasyon, norogenez, kondrogenez, interdijital apopitoz; kurbağada, mezoderm olusumu; Sineklerde, gozlerde ve kanatlarda dorsalizasyon
BMP5 Alt Grubu	BMP5 (60A) BMP6/Vgrl BMP8/OP2 BMP7/OP1	BMP2 ve 4 ile birlikte bu grup hemen hemen butun organların gelisimine katılırlar; norogenez
GDF5 Alt Grubu	GDF5/CDMP1 GDF6/CDMP2 GDF7	Kol ve bacakların olusumunda kondrogenez
BMP3 alt grubu	GDF10 BMP3/osteogenin	Osteogenik farklılasma, endokondral kemik olusumu, monosit kemotaksisi
Ara Üyeler	Nodal (Xnr 1-3) Dorsalin GDF9 GDF8	Aksiyal mezoderm induksiyonu, sağ-sol asimetrisi Noral tupte hücre farklılaşmasının duzenlenmesi İskelet kası büyümesi inhibisyonu
Aktivin Alt Grubu	Aktivin beta A Aktivin beta D Aktivin beta Aktivin beta B	Hipofiz hormonu olan follikul stimule edici hormonu

		(FSH) uretimi, eritroid hucre farklılasması; kurbağa da mezoderm indüksiyonu
TGF beta Alt Grubu	TGF beta3 TGF beta2 TGF beta1	Epitel ve hematopoetik hucrelerde hucre siklusunun tutulması, mezenkimal hücre proliferasyonu ve farklılasmasının kontrolu, Ekstraselüler matriks üretimi, immün baskılama
Diğer Üyeler	MIS/AMH GDNF İnhibin alfa	Muller kanalının gerilemesi Dopaminerjik nöronların sureklilıği, bobrek gelişimi



Şekil 2. TGF beta ailesinin iletim sistemi (84)

TGF-beta, Smad yolu dışında başka yolları da aktive eder örnek verilecek olursa; TGF-beta sinyali sonucunda, intestinal epitel hucrelerinde ve bazı meme kanser hucrelerinde uyarılan diğer yollar; Ras aktivasyonu, ekstraseluler sinyal ile regule kinaz ["extracellular signal-regulated kinase 1/2 (ERK1/2)"] ve c-jun-Nterminal kinaz (JNK) yolu aktivasyonu izlenir. TGF-beta ile hızlı olarak aktive edilen TAK-1 ("TGF beta activated kinase-1"), MEKK ailesinin bir üyesidir ve MAPK yolunda JNK ve p38 aktivatorudur (83).



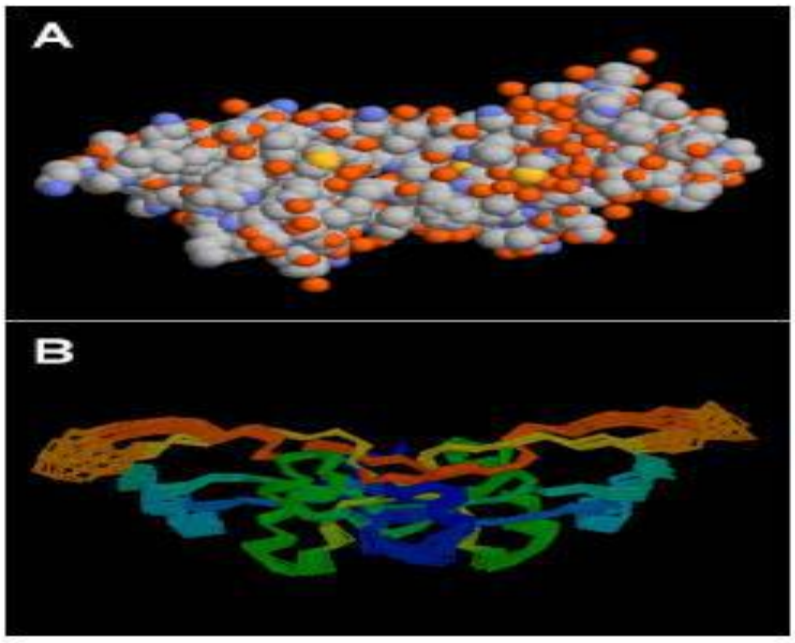
Şekil 3. TGF-beta sinyal yolu (83)

TGF-beta sinyal yolundaki değisimin kanser gelisim riskinde artısla ilişkili olduğuna dair kanıtlar cesitli calısmalarda gozlenmektedir. Bircok tumor hucresinde TGF-beta asırı ekspresyonu ve buyume inhibisyon etkisine direnç izlenmektedir. TGF-beta'nın karsinogenezdeki rolu uzerine cok sayıda calısma yapılmıs olup, farklı bircok yol olabileceği bildirilmistir. Genel popülasyonun yaklasık %14'u TGFBR1 geninin varyantı olan ve TGF-beta aracılığıyla büyüme inhibisyonunu azaltan TGFBR16A genini tasımaktadır. Son zamanlarda yapılan calısmalar gostermistir ki; homolog TGFBR16A tasıyanlarda %70, heterelog TGFBR16A tasıyanlarda ise %19 oranında kanser riski artmaktadır. TGFBR1'nin mutasyonel inaktivasyonu, TGF-beta sinyal yolunu etkileyen en sık genetik olaydır ve tum kolon kanserlerinin %20-30'unda izlenir. TGF-beta sinyalindeki azalma kanser riskinde artısına neden olmaktadır (83,84).

TGF-beta sekresyonu ve aktive TGF-beta sinyali birçok tümör tipinin agresivitesini de arttırmaktadır. TGF-beta anjiogenik faktor gibi davranarak tumorlerin neovaskularizasyona yardımcı olur. TGF-beta 1 ve beta 2, vasküler 31endotelyal büyüme faktor (VEGF) ürununu uyarır. Bu urun anjiogenezidestekleyen en az plasminojen aktivator inhibitoru (PAI) kadar kuvvetli biruyarandır. Her ikisi de anjiogenez sırasında vaskuler "remodeling"de rol alırlar.TGF-beta 1'in, tümörun vasküleritesi ve stromasının gelisimini de destekleyerek tumorun progresyonunda rol oynadığı gözlenmiştir (83,85).

Sonuc olarak tümör hucrelerde TGF-beta 1'in ekspresyonun artması, bolgesel immun yanıtı zayıflatır; bu yolla tumorun metastaz kapasitesini artırır(83). Bu konuda kolorektal kanser olgularında yapılan calısmalarda TGF-beta 1 duzeyinin artması ile metastaz gelisim riski arasında kolerasyon izlenmiştir (86).

Kanser gelişiminde TGF- beta bifazik özelliği vardır.TGF-beta ailesinin alt grubu olan TGF- beta 1 ise kolorektal adenomatoz vehiperplastik polipler gibi erken donemde epitelyal buyumeye karsı korucu olduğunu gösterilip, karsinomlarda buna zıt olarak tumor progresyonunu artırdığı görülmüştür (87).



Şekil 4. (A) Rekombinant insan TGF-β1' in Nuclear Magnetic Resonance (NMR) yöntemi ile çıkarılan üç boyutlu seması (B) TGF-β1' in heteronüklear NMR yöntemi ile homodimer ayna görüntüsünün sematize edilmesi (88).

TGF-β1: 390 amino asit
TGF-β2: 412 amino asit
TGF-β3: 412 amino asit
TGF-β4: 304 amino asit
TGF-β5: 382 amino asit

Bu izoformlar prekürsörlerin karboksitermal ucundan elde edilir (89).

2.3.Tümör Markırları (Belirteçleri)

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin protein yapıdaki maddelerdir (89,90). Tümör belirteçlerinin tayini, spektrofotometrik, nefelometrik, radyoimmünoassay (RIA), lüminesan immünoassay (LIA) ve enzim immünoassay (EIA) yöntemleri ile gerçekleştirilir (91.92,93). Gerçekleştirilen testlerde idrar,kan(serum/plazma),tükrük gibi tüm örnekler kullanılabilir.Kullanılan yöntemler arasına son zamanlarda yenileri eklenmiştir şu sıralanır; mikroarray ve kütle spektrofotometrisidir (94).

Serumda saptanan tümör belirteçlerini 3 ana faktör etkiler bunlarda kendi arasında şu şekilde kümelenmiştir;

1-Tümöre bağlı faktörler;

a) Tümör yükü

b) Aktif sekresyon etkisi

c) Tümör nekrozu

d) Tümörün metabolik etkisi

e) Tümör perfüzyon

f) Apoptoz

g) Tümör vaskilarizasyonu (95)

2-Metabolik parametreler :

a) Böbrek yetmezliğinde belirteç artar,

b) Karaciğer yetmezliğinde belirteç artar,

c) Kolestazda belirteç düşmez, artabilir (95)

3- Tedaviye bağlı faktörler :

1. Tedavi efektivitesi

2. Başlangıç yükselmesi (etkin tedavide başlangıçta tümör yıkımına bağlı belirteç artışı olabilir.)

3. Etkisiz tedavide sürekli yükselme (95)

Kullanılan testin özellikleri çok önenmlidir.Tümör belirteçleri testlere oldukça bağımlıdır.Uygulan her farklı teste farklı sonuçlar alınır özelliklede CEA'da,CA 19-9'da (95)

2.3.1. Tümör Belirteçlerinin Bazı Önemli Özellikleri

1. Başka dokularda ve kanserlerde sentezi en az düzeyde olmalıdır

2. Hasta olmayanlarda sentezi minumum olmalıdır.

3. Başka dokularda ve kanserlerde sentez edildiğinde immünolojik özellikleri farklı olmalıdır.

4. Tümörün kitlesi ile orantılı sentez edilmelidir.

5. Tümörün aktivitesi ile orantılı sentez edilmelidir.

6. Yarı ömrü çok uzun olmamalıdır.

7. Çok küçük bir kanser hücresinde bile ölçülebilir miktarlarda belirteç üretilmelidir (96).

2.3.2. İdeal Tümör Belirtecinin Özellikleri

1. Yalnız tümör hücresi tarafından oluşturulmalı (97, 98, 99).

2. Araştırılan hastalığa tutulmuş tüm kişilerde pozitif olmalı (89, 97, 100, 101).

3. Sağlıklı insanlarda ve benign hastalıklarda negatif olmalı (97, 100 ,101).

4. Ölçülebilen değerleri tümör kitlesi ile orantılı olmalı ve başka yöntemlerle tespit edilemeyen gizli hastalık durumlarında pozitif bulunmalı (89, 97,98).

5. Ölçümü ucuz ve kolay olmalı (89, 97, 98, 99, 100, 101).

6. Plazma ve idrar düzeyleri kararlı olmalı (98, 101).

7. Kanserin tüm evreleri ile ilişkili olmalı (98).

8. Çok küçük konsantrasyonlarda bile saptanabilmelidir (98). İdeal bir tümör belirteci yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalı, tümör henüz küçük iken veya hasta asemptomatik iken tümörün tanınmasına ve küratif tedavinin yapılabilmesine olanak sağlamalıdır (90).

İdeal bir tümör belirteci henüz yok (91,93,95,101). HCG ve AFP trofoblastik tümörler ve endodermal sinüs tümörleri için ideal bir belirteç diyebiliriz ancak jinekolojik tümörlerin çok az bir kısmını oluşturur (102).Ayrıca ideal bir tümör belirteci hassas ve kansere özü olmalıdır bu özelliğe en yakın olanda CEA tümörbelirtecidir (103).

İlk bilinen tümör belirteci 1846'da Henry Bence – Jones tarafından bulunmuştur .Bu tümör belirteci multiple myelomalı hasta idrarında 50°C'de çöken ve kaynatılınca kaybolan Bence Jones proteini monoklonal immunglobulinin hafif zinciri olup hala kullanılmaktadır (94)

Tablo 4. Yıllara göre tümör belirteçlerinin keşfi (104)

YIL	BİLİM ADAMI	BELİRTEÇ
1847	H. Bence Jones	Bence-Jones proteini
1928	W. H. Brown	Ektopik Hormon
1930	B. Zondek	hCG
1932	H. Chushing	ACTH
1949	K. Oh-Uti	Kan grubu antijenlerİ
1959	C. Markurt	İzoenzimler
1963	G. I. Abeku	AFP
1965	P. Gold ve S. Freeman	CEA
1969	R. Heubner ve G. Todaro	Onkogenler
1975	H. Kohler ve G. Milstein	Monoklonal antikorlar
1980	G. Cooper, R. Weinberg ve M. Bishop	Onkogen problar

2.3.3. Tümör Belirteçleri İle İlgili İstatistik Kavramlar

Tümör belirteci en iyi sonucu vermesi için bazı istatistikler değerler yapılmalıdır bunlar;

Gerçek Pozitif: Bir toplumda kanserli olduğu başka yollarla (altın standart) saptanmış hastalardan pozitif test soncu verenlerin sayısı (96).

Yalancı Pozitif: Bir toplumda kanserli olmadığı halde pozitif test sonucu verenlerin sayısı (96)

Gerçek Negatif: Bir toplumda kanser olmayan ve test sonucu negatif olanların sayısı (96)

Yalancı Negatif: Bir toplumda kanserli olduğu başka yollarla (altın standart) saptandığı halde test sonucu negatif olan hastaların sayısı (96)

Duyarlılık: Bir testin kanser olan hastaları yakalama yeteneği (96, 104)

Özgüllük: Bir testin kanser olmayan kişileri ayırabilme yeteneği (96, 104)

Pozitif Prediktif Değer (PPD): Pozitif test soncu olan hastaların kanserli olma olasılığı, test aracılığı ile doğru tanı konmuş hastalara oranı (96, 104)

Negatif Prediktif Değer (NPD): Negatif test soncu olan hastaların kanserli olma olasılığı, test aracılığı ile doğru tanı konmuş hastalara oranı (96, 104)

Prevalans: Pozitif gelen bir testin doğru olarak kanserden dolayı olma olasılığı eğer test kanser prevalansı yüksek bir toplumda yapılırsa çok büyük oranda artar (104). Prevalans değerine, örneğin bu testin sadece kanser tanısı aldığı bilinen veya kanser için risk faktörleri taşıyan hastalarda ve ayrıca da kanser varlığını düşündürtmüş olan görüntüleme tekniklerinin kullanıldığı çalışmalarda ulaşılabilir (104)

Gerçek Pozitif

DUYARLILIK=----------x 100 (96,97)

GERÇEK POZİTİF + YALANCI NEGATİF

(hastalıkta pozitiflik)

ÖZGÜLLÜK = ----------x100 (96,97)

YALANCI POZİTİF + GERÇEK NEGATİF

(sağlıkta negatiflik)

GERÇEK POZİTİF

PPD = ----------x100 (96,97)

GERÇEK POZİTİF + YALANCI POZİTİF

GERÇEK NEGATİF

NPD = ----------x100 (96,97)

GERÇEK NEGATİF + YALANCI NEGATİF

2.3.4. Tümör Belirteçlerinin Sınıflandırılması

1. Enzimler: PAP, NSE, LDH, ALP, CK (98,101,)

2. Hormonlar: Kalsitonin, ACTH, hCG, ADH, Gastrin, GH, PTH, Prolaktin(98)

3. Ektopik Üretilen Hormonlar: İnsan koryonik gonadotropini (hCG) İnsan plasental laktojeni (hPL), Seks steroidleri (E2, P, T), Üriner gonadotropin fragman (UGF) (101)

4. Onkofetal Antijenler: CEA, AFP, TPA, SCCA (98, 101)

5. Karbonhidratlar: CA 125, CA 15-3, CA 549, CA 27. 29 (98)

6. Kan Grup Antijenleri: CA 19-9, CA 50, CA 72-4, CA 242 (98)

7. Proteinler: NMP22 (transisyonel hücre karsinoması), C Peptid (İnsulinoma), Ig (multipl myeloma, lenfoma), Ferritin (karaciğer, akciğer, meme, lösemi)(98) Serum

lipide bağlı sialik asit (SSA), Gebeliğe özgü glikoprotein 1 (SP1), Plasental proteinler (PP 5, 10, 11, 12) (101)

8. Genler: Onkogenler (N-ras mutasyonu, K-ras mutasyonu, c-myc translokasyonu, …), Supresör Genler (p53 geni, retinoblastoma geni, BRCA-1, …) (98)

2.3.5. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımı

1-Neoplazi taranması

2-Prognozun belirlenmesi

3-Tedavi izlemi

4-Kanser tanısı

5-Kanserin sınıflandırılması

6-Rekürrens takibi

7-Metastaz takibi (92,97,98)

2.3.5.1. Tümör Belirteçlerinin Klinik Kullanımında Dikkat Edilmesi Gerekenler

Tümör markırlarının yukarıda değinildiği gibi en önemli özelliği yüksek bir hassaiyete **ve** spesifitesiye sahip olmasıdır.Bir kanser belirteci için eğerki % 100 hassa deniliyorsa belli kanser türünde tüm hastalarda sonucu pozitif olması gerekir.Sensivite gerçek pozitifliği, spesifite ise gerçek negatifliği gösteren önemli parametrelerdir (105).

Tüm tümör markırları da diagnostik testler gibi klinik durumlarda klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olan testlerdir. Risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanısının kesinleştirilmesi, prognozun belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında tümör belirteçleri kullanılır (102).Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir tedavi öncesi base-line değeri bilinmelidir (92,102).Referans değeri anlamlı seçilmelidir ölçümler arasında nekadar değişim olup olmadığı önemlidir.Genel olarak % 25 üzerindeki değişiklikler önem taşımaktadır ve bu konuda çalışmalar sürmektedir.Markır yarı ömürleri bilinmesi eski değerlerle karşılaştırılmasını kolaylaştırılıcaktır.Tablo 4'de tümör belirteçleri serum yarı

ömürleri alt ve üst limitleri gösterilmiştir (104).Fizyopatolojik özelliklere dikkat edilmelidir CA-125 menstruasyon döneminde ölçülmemelidir.Çünkü sonuçlar sağlıklı çıkmayacaktır 2 ile 3 kata varan artışlar söz konusu olabilir.Kolestaz CA 19-9 düzeylerini yüksek çıkarabilir.Tümör belirteçlerinin yanlış ölçülmesi düğer hasta gruplarına göre daha çok ciddi sorunlara sebebiyet verebilir (92,102).Tümör belirteci ne tanı olarak ne de tarama olarak kullanılır (95). CEA düzeyi kolorektal kanserde prognoz hakkında bilgi verir, alfa-FP ve β-HCG düzeyleri, testis tümörlerinde prognozu belirlemede yardımcı olur, PSA prostat kanseri yaygınlığı ve tümör yükü hakkında iyi bilgi verir, β- 2-mikroglobulin düzeyi, multipl myelomda prognoza katkıda bulunur (95).Fakat Türkiye'de tümör belirteçleri gereksiz ve aşırı kullanımı yaygın bu durumda sağlıklı kişilerde ve hasta kişilerde anksiyeteye ve yararsız tetkiklere neden olur (106).

2.3.5.2. Tümör Belirteçlerinin Tanı Amaçlı Kullanımları

Doku ve serumda kullanılan tümör belirteci en önemli kullanım alanlarından birisi doku orjinin belirlenmesidir.Fakat tümör belirteci dokuya özgü olmalıdır. Buna en iyi örnek erkeklerde primeri belliolmayan az diferansiye tümörlerin tanısında kullanılan serum veya dokuda alfa-feto protein (AFP) ya da β-insan koryonik gonadotropin (β-HCG) tayinidir. Primeri belli olmayan kanser denilince akla fizik muayene idrar,kan,tükrük ve histolojik mikroskobik tahlillere rağmen kanser lokalizasyonun belirlenmemesidir.tüm metastatik kanserlerin % 5-10'unda primer tayini yapılmamaktadır. Tedavisi mümkün olan primeri bilinmeyen tümörlerin bir kısmında tümör belirteçlerindeki yükseklik tanı ve tedavi yaklaşımında yardımcı olabilmektedir. Sıklıkla kullanılan belirteçler gestasyonel koryokarsinomlar için β-HCG, germ hücreli tümörler için β-HCG ve AFP, prostat kanseri için PSA, over kanseri için CA 125 ve meme kanseri için CA 15-3 yüksekliği olmaktadır (106).

Amerikan Ulusal Kanser Merkez Ağı (National Comprihensive Cancer Network-NCCN) kılavuzları primeri belli olmayan metastatik kanser nedeniyle araştırılan her erkek hastada AFP, β-HCG ve PSA'nın bakılmasını önermektedir (106,108).Kadınlar da ise mediastinal tümörle başvuranlarda AFP ve β-HCG peritoneal veya inguinal lenf nodlarında adenokanser metastazı saptananlarda CA 125, aksiler lenf nodlarında adenokanser tespit edilenlerde ise östrojen reseptörü (ER), progesteron reseptörü (PR) ve HER-2 tayinini önermektedir (106,99).Tümör belirteçlerinin en önemli özelliklerinden biride bir tümöre ait farklı histolojik alt grupları ayırmada da kullanılır.Bu amaçla AFP ve HCG iki germ tümörü

olan seminom ve nonseminomun ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (106,108).Örnek verilecek olursa seminomda AFP normal iken B-HCG yüksek çıkabilir.Tümörün histolojisi seminomla uyumlu fakat AFP değerleri yğksek çıkarsa nonseminomla tedavi edilebilir (106). Sık rastlanan solid tümörlerin ayırıcı tanısında kullanılan belirteçler Tablo 5'de gösterilmiştir (106)

2.3.5.3. Tümör Belirteçlerinin Tarama Amaçlı Kullanımları

Kanser türlerinin belirlenmesin de rol oyanarlar.Esas tanıda kullanılan tümör belirteçlerinin alt grubunu oluştururlar.Burda da ele alınan en önemli konu yüksek hassasiyet ve spesifisitesinin olmasıdır. Spesifisitesi yüksek olan bir belirleyici hastalıksız bireyleri ayırır ve buna "doğru negatiflik''denir.Sensitivite yüksek olduğunda ise hasta grupların doğrudan belirlenmesini sağlar. "Receiver Operating Curve (ROC) "adı verilen eğri yarmiyla sensitivite ve spesifisite ölçülür (97),Tümör belirleyicileri arasında yalnız protein bazlı iki test kullanılır birisi PSA diğeri ise gaitada benzidin (gizli kan - kolon kanseri için) testidir.Kanser taramasını yapabilmek için bir klinik bulgunun olmaması gerekir.Bundan dolayıdır ki testler invaziv olmamalıdır.Herhangi bir tarama olsun fark etmeksizin en önemli nokta şudur ki hastalığı erken evrede teşhis etmeli,erken tedavi seçeneğini yakalamalıdır. Asemptomatik toplulıkta tarama tetleri kullanılmamaktadır bunu en çarpıcı nedeni ise tümör belirteçlerinin sensitivitesinin yeterli olmayışı (105).

Özgün olarak değerlendirdiğimiz de tam olarak kanser tanısı konulabilecek bir belirteç yoktur.Nitekim hiçbir tümör belirtecininde mortaliteyi önlediği görülmemiştir (106)

2.3.5.4. Tümör Belirteçlerinin Prognoz Tayininde Kullanımları

Kanser tanısı konulmuş bir hastanın prognoz tayini çok önemlidir çünkü hastaya tadavi seçeneği sunar (105,106).Birçok belirteç kanser metastaz durumdayken yükselir bazıları ise benign ve malign arasında ayrım yapar (105).Burada en mühim nokta prognostik ile prediktif arasında farkın belirlenmesidir.Prognostik tedaviden bağımsız bir şekilde tümörün kemdi invazyon ve metastaz ile ilişkilidir.Prediktif ise tedavi duyarlılığı ve dirençle ilişkilidir (106). Prognostik belirteçlerden en çok kullanılalar şunlardır; Nonseminom Germ Hücreli Tümörler'de AFP, beta-HCG ve LDH'dır (106).Küçük bir ayrıntı verilecek olursa örneğin; akciğer kanserinde yüksek CEA kötü prognoza işarettir (93).

2.3.5.5. Tümör Belirteçlerinin Takip Kriterleri

1. Preoperatif belirlenir,
2. Postoperatif 2-10 gün sonra belirlenir,
3. Takipte 3 ay ara ile (ilk 3 yıl),
4. Sonraki takiplerde 6 ay ara ile tekrarlanır,
5. (son yıllarda daha seyrek aralıklarla (3 ay yerine 6 ay, 6 ay yerine 1 yıl gibi) bakılması önerilir,
6. Tedavi değişikliği öncesi tekrar bakılır,
7. Klinik olarak rezidiv (tam çıkarılamamış kalan tümör) veya relaps (nüks) şüphesi varsa bakılır,
8. Yeni evrelemede tekrar bakılır,
9. Takipte saptanan yükselme sonrası 2-4 hafta ara ile tekrar kontrol edilir (95)

Tablo 6'da tümör belirteçleri ve takibinde kullanılan tümör markırları gösterimiştir (95);

Tablo 5. Tümör belirteçleri ve takibinde kullanılan tümörler

Tümör	**İlk Seçim Belirteç**	**Ek Belirteç**
Küçük hücreli akciğer kanseri	NSE	CA 15-3
Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	CEA	SCC (epidermoid kanser) (squamose cell carcinom)
Safra kesesi kanseri	CA19-9	CEA, CA 125
İnsülinoma	İnsülin	-
Karsinoid tümör	HIES	-
Testis tümörü (non-seminom)	Alfa - FP,	Beta-HCG NSE
Kolorektal kanser	CEA	CA 19-9
Hepatoselüler kanser(HCG)	Alfa-FP	CEA, CA 19-9, CA 125
Mide kanseri	CA 19-9	CEA, CA 72-4
Meme kanseri	CA 15-3	CEA, CA125
Özofagus kanseri	CEA (adenokarsinom)	SCC(epidermoid karsinom)
Over kanseri	CA 125 CEA,	CA 15-3, CA 19-9
Pankreas kanseri	CA 19-9	CEA, CA125
Feokromositom	Katekolaminler	Vanilin mandilik asit

Multipl myelom	İmmünoglobulinler	Beta-2-mikroglobulin
Prostat kanseri	PSA	PAP
Diferansiye tiroid kanseri	Tireoglobulin	CEA, NSE
Medüller tiroid kanseri	Kalsitonin	-
Karaciğere olan metastaz (düşük düzeyde artar)	Alfa-FP (düşük düzeyde artar	CEA, ALP gama-GT, Bilirübinler
Kemik metastazı	ALP	Kalsiyum

2.3.6. Tümör Belirteçlerinin Uygulama Alanları Ve Yükselme Sebepleri

2.3.6.1. AFP (Alfa Feto Protein)

İlk defa 1963'de hepatomalı bir fare serumunda gösterilmiştir ve onkofental proteindir.Hemen hemen molekül ağırlığı 70 000 daltondur Yalnız bir polipeptit zincirlidir % 4 'lük kısmıda karbonhidrattan oluşur (107).Yetişkin insanklarda AFP oranı 1-25 nanogram/mL'dır.AFP 'nin üretim yerleri karaciğer, yolk kesesi, böbrek ve gastrointestinal epitelyumdur (105,107,110,101).Gebelikte AFP değeri pik yapar zamanlada düşer (107,110).AFP'nin hematoma taramasında etkili olduğu Afrika ve Uzakdoğuda'da kanıtlanamamıştır.Hematomalı hastalarda AFP artış seviyesi tümör yükü ile orantılıdır (107)

Uygulama sahaları

1. Karaciğer kanseri
2. Yumurtalık kanseri
3. Testis kanseri (91,92)

Diğer yükselme nedenleri

1.Gebelik

2.Kronik karaciğer hastalığı (91,92).

2.3.6.2. CEA (Karsinoembriyonik Antijen)

Hemen hemen 180 000 dalton ağırlığında kompleks yapılı bir glikoproteindir.1965'de kolon adenokarsinomlu bir hastada keşfedilmiştir ilk olarak (107). Tanımlanmış en ideal onkofetal tümör belirtecidir.Bağırsak kanseri hastaların serumlarından izole edilmiştir.Yetişkin insanların serumunda eser miktarda bulunur fazla olduğu durumlarda malignite olarak kabul edilir.Son zamanlarda tüm kanser tiplerinde görülmeye başlamıştır (97).Birincil kolorektal ve metastatik olanlarda oldukçe sık görülür (97,105). CEA sadece malignitilere özgü değildir (97,105).

2003'de yapılan bir çalışmada yedi yıllık bir çalışmanın sonucunu yayınlanmıştır. Bu çalışmada tümör markırlarıi kılavuzluğunda (CEA, TPA, Ca15-3) tedavi edilen hastalarla,tümör markırları kılavuzluğunda tedavi edilmeyen hasta grubu ile karşı karşıya getirilmiş,toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım tümör markırları kılavuzluğunda tedavi edilen grupta anlamlı derecede daha iyi olduğu gösterilmiştir (98).

Uygulama sahaları

1. Kolorektal kanserler
2. Meme kanseri
3. Akciğer kanseri
4. Mide kanseri
5. Pankreas ve safra kesesi kanserleri
6. Tiroid kanseri
7. Yumurtalık kanseri
8. Rahim kanseri (91,92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Sigara
2. Alkol
3. Mide, bağırsak sistemi, karaciğer, ve akciğerin iyi huylu patolojilerinde (91,92)

2.3.6.3. PSA (Prostat Spesifik Antijen 9)

33 kDA ağırlığında olan bir glikoproteindir.İlk defa 1970'da insan prostate dokusu ekstrelerinde bulunmuştur.Kromozom 19 genler tarafından kodlanır (108).

Uygulama sahaları

Prostat kanseri iyi huylu ve kötü huylu prostat büyümesini tespit etmede faydalı olmuştur (91).

Diğer yükselme nedenler

1. Mesane kateterizasyonu
2. Prostat biyopsisi
3. Rektal tuşe
4. Prostat hipertrofisi
5. İdrar zorluğu,
6. Akut prostatit
7. Prostat infarktı (91,92)

2.3.6.4. PAP (Prostatik Asit Fosfataz

Uygulama sahası

Prostat kanseri (91,92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Rektal tuşe
2. Prostat biyopsisi
3. İyi huylu prostat büyümesi
4. Akut prostatit
5. İdrar zorluğu (91, 92)

2.3.6.5. PALP (Plasental Alkalen Fosfataz, Regan İzoenzimi)

Plasental trofoblastlar tarafından salgılanır hamilelerin serumunda bulunan fostataz izoenzimdir.İlk defa akciğer kanserli hastaların kanında bulunuştur (100).

Uygulama sahaları

1. Akciğer kanseri
2. Over kanseri
3. Gastrointestinal ve trofoblastik malignitelerde,
4. Hodgkin hastalağında (100)
5. Seminom (PALP, LDH ile kombine edildiğinde sensitivitesi artar. Seminomada birlikte kullanıldıklarında evre 1'de %50, evre 2'de %100 anormal değerler elde edilir. (92,100)

Diğer yükselme nedenleri

1. Siroz
2. Ülseratif kolit
3. Divertikülit
4. Gebelerde 1. ve 2. trimesterde yükselir, 3. trimesterde pik yapar (99,105).

2.3.6.6. HCG (Human Koryonik Gonadotropin

HCG plasentanın sinsityotrofoblast hücrelerinde sentez edilir ve glikoprotein yapıdadır (109).Akciğer kanserlerinde oran yüksektir (110). α ve β subunitlerinden meydana gelir(98).

Uygulama sahaları

1. Testis tümörleri
2. Hidatiform mol
3. Koryokarsinoma (91.92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Marijuana içilmesi
2. Primer testis yetmezliği
3. Hamilelik (91,92)

2.3.6.7. CT (Kalsitonin), Tirokalsitonin

Ağırlığı 3400 32 aa'dan oluşmuş bir polipeptitdir. Tiroidin C hücreleri tarafından yapılır (98)

Uygulama sahaları

Medüller Tiroid kanseri (91,92,98)

Diğer yükselme nedenleri

1. Hiperparatiroidizm
2. Böbrek yetmezliği
3. Lösemi
4. Miyeloproliferatif bozukluklar
5. Akciğer kanseri
6. Meme kanseri
7. Gebelik

8. Paget hastalığı

9. pernisyöz anemi (91,92,105)

2.3.6.8. CA 125 (Kanser antijen 125)

İlk defa Bast tarafından ele alınmıştır. fare immunglobulin 1 monoklonal antikorudur (OC 125) ve epitelyal over kanseri hücrelerine karşı gösterilmiştir. OC 125 antikorunun tanıdığı antijene ise kanser antijen 125 (CA-125) diye adlandırılmıştır.Molekül ağırlığı 2000 Kd müsin benzeri proteindir (101).

Uygulama sahaları

1. Yumurtalık kanseri

2. Endometrium kanseri

3. Fallop tüp kanseri (91,92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Menstürasyon

2. Hamilelik

3. Endometriozis, perikardit, pelvis enflamasyonu

4. Pankreatit, kronik karaciğer hastalığı, siroz

5. Plevral, peritoneyal ve perikardiyal sıvı birikmesi

6. Akciğer kanseri

7. Pankreas kanseri

8. Mide kanseri

9. Kolorektal kanseri (91,92).

2.3.6.9. CA 19-9 (Kanser antijen 19-9, GICA(Gastrointestinal kanser antijen)

İnsan pankreatik ve bilier ductus hücreleri,gastrik, kolonik, endometrial,tükrük epitelleri tarafından yapılır,serumda musin olarak ortaya çıkarve ilk olarak fare kolon kanserine karşı geliştirilmiştir (105)

Uygulama sahaları

1. Pankreas kanseri (91, 92)

2. Kolorektal kanseri (91, 92)

3. Gastrik kanser (91)

4. Safra yolları kanseri (91, 92)

5. Meme kanseri (92)

6. Over kanseri (92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Sarılık

2. Mide, bağırsak kanalında, pankresada, karaciğerde, safra kesesinde iyi huylu urlar

3. Diabetik nefropati

4. Romatizmal hastalıklar

5. Yumurtalık kanseri

6. Meme kanseri (91)

2.3.6.9. CA 15-3 (Kanser antijen 15-3)

Molekül ağırlığı bir müsin glikoproteindir **(**MUC-1) (97,107). Meme kanserinde oldukça sık kulanılır. CA15-3 sekresyon üreten epitelde belirlendiği için organa ve tümöre özgü değildir (97).

Metastazlı meme kanserli hastaların %53-91'inde CA 15-3 seviyeleri artar. 30 kiloünite/l ve üzerindeki değerler yüksek olarak kabul edilir (97).CA 15-3 insanlardan karaciğere meme kanseri metastazından izole edilen pürifiye dokuya karşı ve insan sütü yağ-globulinine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlarla karakterize edilir (107).CEA ve CA 15-3 ikisi beraber kullanıldığında tedaviye cevap duyarlılığı artar (97).

Uygulama sahası

Meme kanseri (91,92)

Diğer yükselme nedenleri

1. Göğüste iyi huylu urlar

2. Kronik karaciğer hastalığı

3. Üriner enfeksiyonlar

4. Akut pankreas iltihabı

5. Otoimmün hastalıklar

6. Yumurtalık kanseri

7. Kolorektal kanserler,akciğer kanseri (91)

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 01.04.2016 tarih 03 nolu oturum ve 1 sayılı kararı ile izin alınmıştır.Bu çalışma Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü (HÜBAK) tarafından 15085 nolu proje ile desteklenmiştir.Çalışmamız Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir.Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nin Şanlıurfa ilinde yaşayan ultrasonografik (her bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya over volümünün 10 cm3 ün üzerinde olması) ve biyokimyasal-hormonal tetkikler sonucu PKOS tanısı konmuş 40 hasta grubun ve menstrüel düzensizliği olmayan hiperandrojenizm bulguları taşımayan, yapılan ultrasonografik ve biyokimyasal-hormonal tetkikler sonucu PKOS tanısı konmamış 40 sağlıklı kontrol grubundan kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonrası elde edilen serum örnekleri daha sonra çalışılmak üzere -80 °C'de saklanılmıştır.

3.1.Çalışmada Kullanılan Cihazlar

1. Otoanalizör (Abbott®)
2. ELISA yıkayıcı (DAS®)
3. ELISA okuyucu (BioTek®, ELx800)
4. Soğutmalı santrifüj (Hettich Universal® 30 RF)
5. -80°C derin dondurucu (Revco®)
6. Manyetik Karıştırıcı (Hangping®, Variomag)
7. Distile su cihazı (Nüve®)
8. Deiyonize Su Cihazı (Easypure RF®)
9. Hassas Terazi (Sartorius®)
10. Otomatik Pipetler (0,5-100µl, 50-200µl, 200-1000µl, 1-5 ml) (Gilson®)

3.2. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemeler, Kitler ve Sarf Malzemeler

1- Human TGF-BETA 1 Elisa Kit(96 test)

2- Pipet Ucu Sarı Clear-Sterile 0-200 ul

3- Pipet Ucu Mavi Clear-Sterilete 0-1000 ul

4- Pipet Ucu Beyaz Clear –Sterilete 0,5-10 ul

5- Pipet Ucu Eppendorf Clear-Sterilete 0,25ml

6- Jelsiz Biyokimya Tüpü

7- Rulo Parafin 38*100 mm

8- CA-19-9

9- CA-15-3

10- CEA

11- AFP

12- CA-125

13- Beta hCG

80 kişiden oluşan grubun (40 kişi hasta grup/40 kişi kontrol grup) serum örneklerindeki TGF-beta 1(Transforming growth factor-β1) seviyesi ELISA ticari kiti ile ölçülmüştür. Testin ilkesinde de bahsedildiği gibi; TGF-β1 anti-insan antikoru ile kuşatılmış pleyt üstüne yöntemde belirtildiği gibi yoğunlukta serum ve standartlar ek edilerek inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası yıkama işlemini bittikten hemen sonra Biotin-Konjugat kompleksi ek edilmesiyle beraber tekrar inkübe edilmiştir.İnkübasyondan sonra yıkama ve Streptavidin-HRP kompleksi bütün kuyucuklara ek edilip tekrar inkübasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Üçüncü yıkama işleminden sonra substrat ve stop solüsyonu ek edilmesinin hemen ardından ELISA Pleyt okuyucu'da 450 nm dalga boyunda optik dansiteler ölçülmüştür. Standart örneklerinin absorbanslarından kalibrasyon eğrisi oluşturularak sonuçlar hesaplanmıştır.Sonuçlar pg/mL olarak ifade edilmiştir.

Tümör markırları ölçümü ise yine 80 kişiden oluşan grubun (40 kişi hasta grup/40 kişi kontrol grup) tüp içinde bulunan serum örnekleri üzerine markırl kodlarının bulunduğu (CEA,CA125, b-HCG, AFP, CA15-3, CA19-9) barkotlar yapıştırılarak kemilüminesans yöntemle otoanalizörde çalışıldı.Sonuç olarak oluşturulan 1.hasta grup (40 kişi) ve 2. Kontrol grubu (40 kişi) arasında TGF-beta 1 ve Tümör markırları arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı.İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA)

bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak ifade edildi. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's t testi ile karşılaştırılıp parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.3.İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin özetlenmesinde tanıamlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ve standart sapma olarak tablo halinde verilmiştir. Grupların karşılaştırılmasında bağımsız iki grup için (hasta ve kontrol) Independent Samples t test kullanılmıştır. Ölçümler arasındaki ilişkiler ise Pearson Korelasyon Katsayısı ile incelenmiştir. İstatistiksel analizler SPSS v.22 paket programı ile yapılmış ve istatistik analizlerde anlamlılık düzeyi 0.05 olarak dikkate alınmıştır.

4.BULGULAR

Tablo 6'da görüldüğü üzere, gruplar arasında,CEA ve CA125 ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bu farklılığın hasta grubunda alınan ölçümlerin ortalamalarının kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür. TGF- β1 ölçümü incelendiğinde de kontrol grubu ortalamalarının hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Diğer ölçümler incelendiğinde, gruplar arasında ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık olmadığı gözlenmiştir ($p>0.05$).

Tablo 6. Hasta ve Kontrol Grubu Çeşitli Parametrelerin Karşılaştırılması

	GRUPLAR				
	PCOS (n=40)		***KONTROL (n=40)***		
	Ortalama	***Std. Sapma***	***Ortalama***	***Std. Sapma***	***p***
CEA	1.07	0.36	0.86	0.28	**0.003***
CA125	16.07	5.37	13.85	4.51	**0.039***
TGF- β1	2776.32	610.13	3312.78	1046.75	**0.004***
HCG	0.12	0.74	0.02	0.07	0.371
AFP	2.26	1.83	6.14	24.39	0.297
CA199	12.98	6.69	14.93	7.14	0.190
CA153	25.34	15.48	21.54	14.62	0.242

Independent Samples t test kullanıldı*:$p<0.05$

Tablo 7'de hasta grubu ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde CA199 ile CA125 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu ilişkilerin her iki karşılaştırmada da aynı yönlü ve zayıf olduğu tespit edilmiştir. Diğer parametreler arası ilişkiler incelendiğinde anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki bulunamadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 7. Hasta Grubuna ait alınan ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

		CEA	CA125	TGFB1	HCG	AFP	CA153	CA199
CEA	**r**	1						
	p							
	p	44						
CA125	**r**	0.090	1					
	p	0.562						
	p	44	44					
TGF1B	**r**	-0.109	-0.042	1				
	p	0.480	0.786					
	p	44	44	44				
HCG	**r**	0.105	-0.132	0.251	1			
	p	0.498	0.392	0.100				
	p	44	44	44	44			
AFP	**r**	0.021	-0.116	-0.109	-0.110	1		
	p	0.890	0.454	0.483	0.475			
	p	44	44	44	44	44		
CA153	**r**	0.126	-0.064	-0.085	-0.022	-0.041	1	
	p	0.413	0.682	0.583	0.889	0.790		
	p	44	44	44	44	44	44	
CA199	**r**	-0.088	0.449	0.043	-0.063	-0.122	-0.058	1
	p	0.573	**0.003***	0.785	0.689	0.438	0.711	
	p	43	43	43	43	43	43	43

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı ***:** $p<0.05$

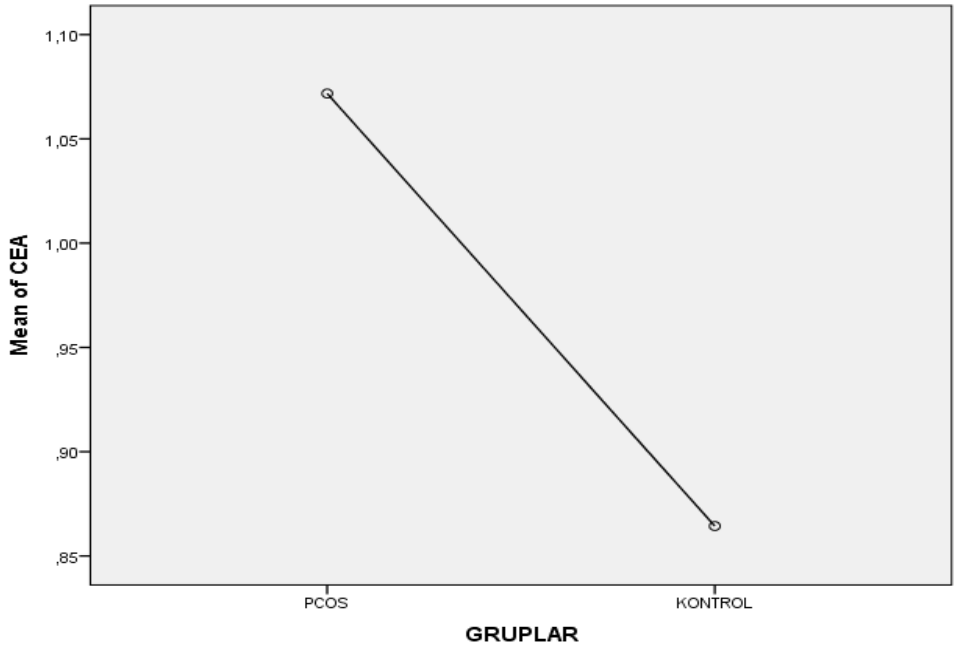
Tablo 8'de kontrol grubu ölçümleri arasında ilişki olup olmadığı incelendiğinde, yalnızca CA199 ile CA125 ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir ($p<0.05$). Bu ilişkinin aynı yönlü ve zayıf olduğu görülmüştür. Yani CA199 arttıkça CA125 değerinin de arttığı söylenebilir. Diğer parametreler arası ilişkiler incelendiğinde anlamlı düzeyde doğrusal bir ilişki bulunamadığı görülmüştür ($p>0.05$).

Tablo 8. Kontrol grubuna ait alınan ölçümler arasındaki ilişkilerin incelenmesi

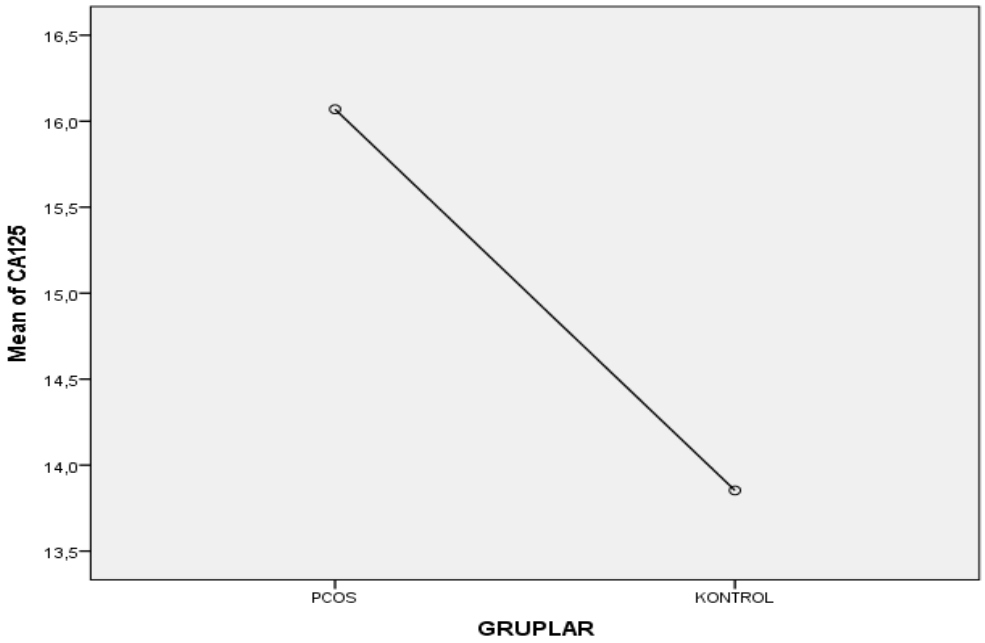
		CEA	CA125	TGF1B	HCG	AFP	CA153	CA199
CEA	**r**	1						
	p							
	p	44						
CA125	**r**	0.024	1					
	p	0.879						
	p	44	44					
TGF1B	**r**	-0.058	-0.120	1				
	p	0.709	0.439					
	p	44	44	44				
HCG	**r**	-0.173	-0.010	0.013	1			
	p	0.268	0.951	0.935				
	p	43	43	43	43			
AFP	**r**	-0.159	0.169	-0.059	0.013	1		
	p	0.304	0.271	0.706	0.936			
	p	44	44	44	43	44		
CA153	**r**	0.207	0.290	-0.194	-0.128	0.023	1	
	p	0.179	0.056	0.207	0.412	0.881		
	p	44	44	44	43	44	44	
CA199	**r**	0.389	0.052	-0.190	-0.174	-0.055	0.215	1
	p	**0.009***	0.739	0.216	0.264	0.724	0.161	
	p	44	44	44	43	44	44	44

Pearson Korelasyon Katsayısı kullanıldı *****:$p<0.05$

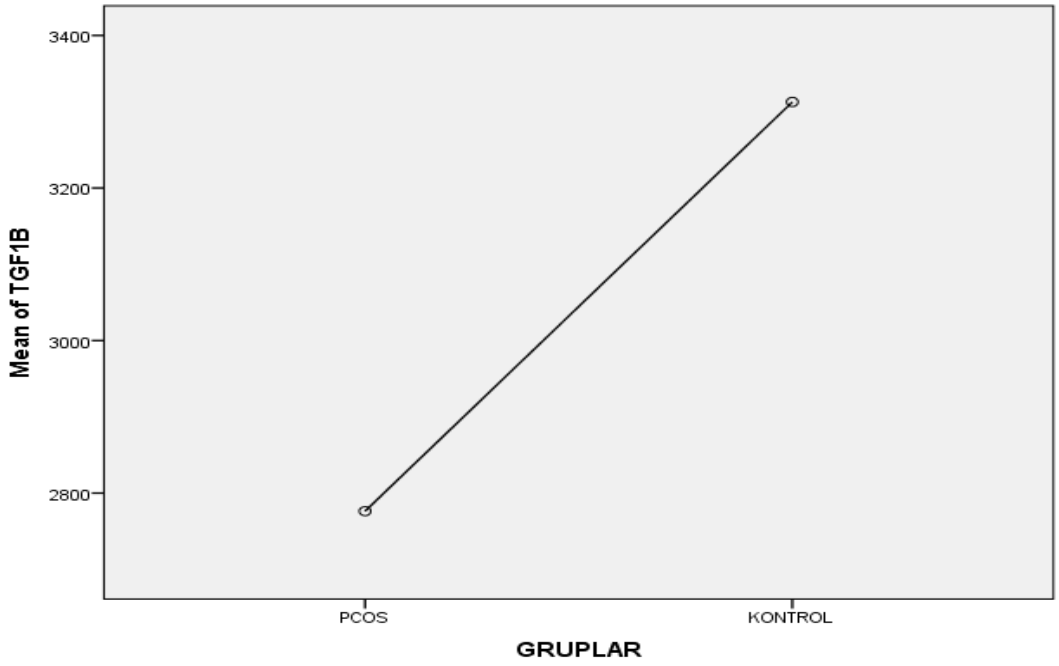
Grafik 1. Pcos ve kontrol grubu arasında CEA fark, standart sapma



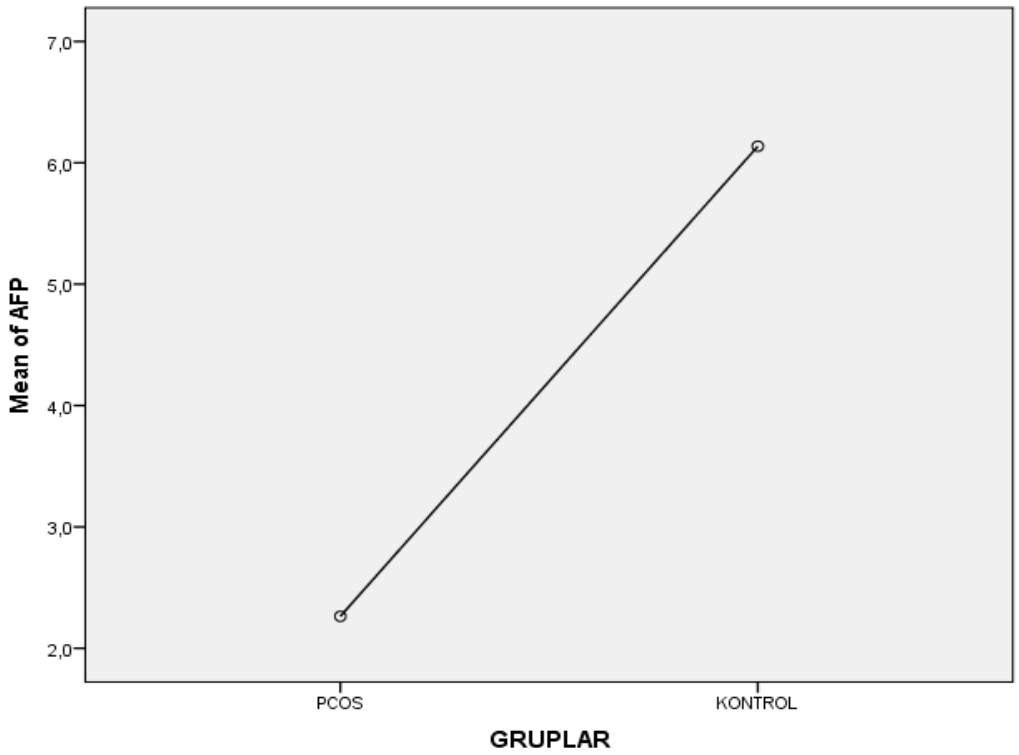
Grafik 2. Pcos ve kontrol grubu CA 125 fark,standart sapma



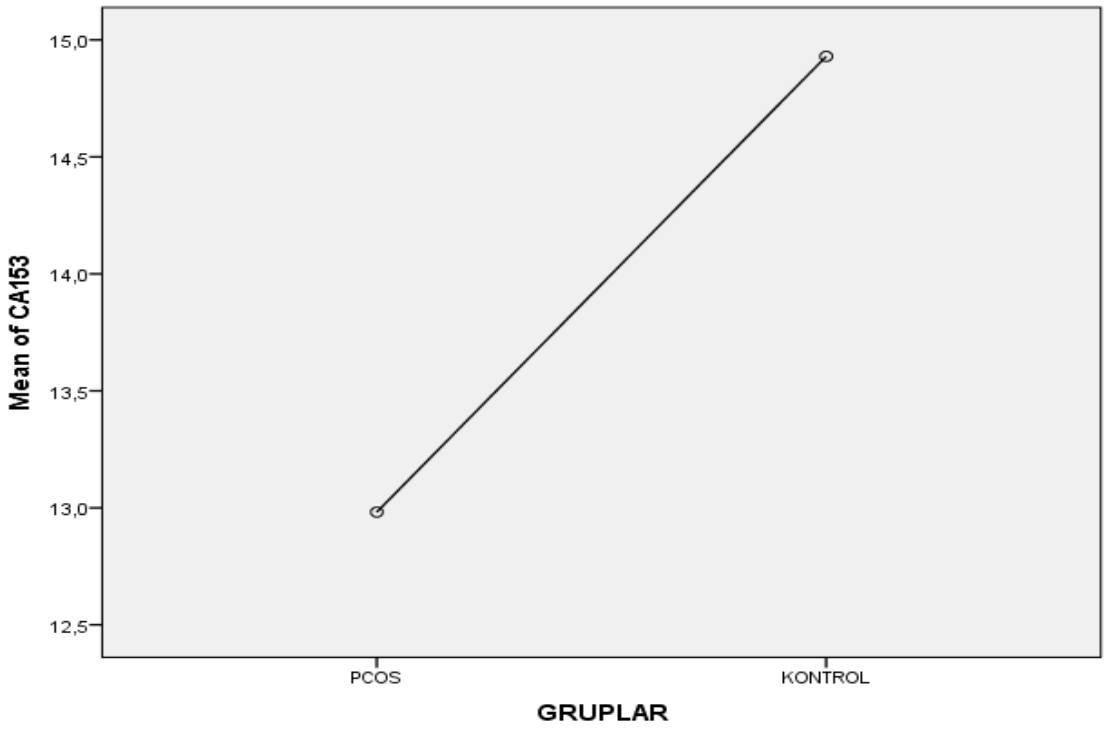
Grafik 3. Pcos ve kontrol grubu TGF-Beta 1 fark,standart sapma



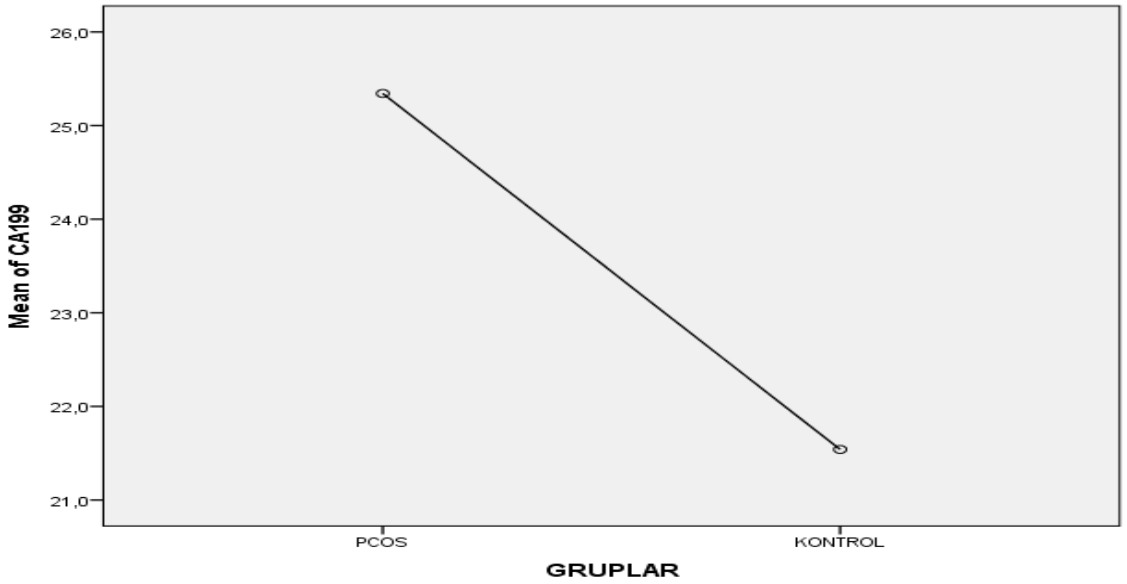
Grafik 4. Pcos ve kontrol grubu AFP fark,standart sapma



Grafik 5. Pcos ve kontrol grubu CA 15-3 fark,standart sapma



Grafik 6. Pcos ve kontrol grubu CA 19-9 fark,,standart sapma



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Pcos kadınlarda sık rastlanılan endokrin bir patolojidir.1990'da düzenlenen National Institute of Health (NIH) Konferasın'da pcos kronik bir hiperandrojenik anovulasyon olarak tanımlanmıştır.(7) Sadece bunla yetinmeyen uzmanlar 2003 yılında tekrar bir toplantı oluşturmuş ve NIH kriterleri gözden geçirilip aşağıda (Tablo 1) de yer alan üç kriterden enaz ikisinin görülmesi durumunda tanı konulması gerektiğine karar vermişlerdir.(Tablo 1) (8)

Fakat The Androgen Excess Society (AES)' nin 2006 yılında yayınlanan konsensus raporunda 1990' da düzenlenen NIH kriterlerinin değiştirilerek tekrar kullanılmasını önermişler.Burada da yine hiperandrojenizm PCOS için önemli bir olmazsa olmaz kabul edilmiştir.PCO'nun görüntüsü ise ovaryan disfonksiyon grubu içinde değerlendirilip hiperandrojenizm olmadan PCOS fenotipi olarak kabul edilmemektedir. (Tablo 1) (13)

PCOS prevalansını araştıran az sayıda çalışma bulunup reprodüktif çağdaki kadınların % 5- 10' unda PCOS' u bulunmaktadır.Reprodüktif çağdaki kadınlara baktığımızda ise

% 7- 10'unda insülünden bağımsız diabetes mellitus(NIDDM),% 50-65'inde obezite.%35-45'inde insülün direnci mevcuttur.(15,16)

Oluşum nedeni pek bilinmemekle beraber; genel olarak genetik yatkınlık, gonadotropin salgısında ve over steroid yapımında bozukluk, insülin direnci ve buna bağlı kompansatuar hiperinsülinemi rol oynamaktadır (18).

Biz bu çalışmamızda 2 ana parametrenin PKOS üzerindeki etkilerini araştırdık.Parametrelerden biri TGF-β1 birisi ise tümör markırlarıydı.(CEA,CA 125,CA 19-9,AFP,b-HCG,CA 15-3),ve 2 grup oluşturduk;

1-Kontrol grubu (40 kişi)

2-PKOS'a sahip grup (40 kişi)

TGF-β1 ELISA yöntemiyle ölçüldü .Oluşturulan 2 grup arasında TGF-β1 PKOS'lu grup da ortalama değer 2776.32 µmol, standart sapma 610.13 µmol bulunmuştur.Kontrol grubunda ise ortalama değeri 3312.78 µmol,standart sapma ise 1046.75 µmol,bulunmuştur. TGF-β1 seviyesi kontrol grubunda PKOS'lu gruba göre daha anlamlı ve yüksek çıkmıştır.Oysa TGF-β1seviyesinin PKOS'lu grupta daha yüksek çıkması beklerdik.Beklenilen durumun aksine çıkan bu sonuçta PKOS'un TGF-β1 gibi sitokinlerin normale göre daha az ve düşük üretilmesine neden olabileceğini göstermektedir.

Hasta grupta şu parametreler arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir; TGF-β1 ile CEA ve CA 125 markırları arasında, b-HCG ile CA 125 markırı arasında,AFP ile CA 125 markırı, TGF-β1 arasında,CA 15-3 ile CA 125, TGF-β1,b-HCG,AFP arasında ve son olarak

CA 19-9 ile CEA,b-HCG,AFP ve CA 15-3 markırları arasında korelasyon değerlendirilmesi sonuçlanırken

Kontrol grubunda ise şu parametreler arasında negatif korelasyon bulduk;TGF-β1 ile CEA ve CA125 markırı arasında,b-HCG ile CEA ve CA125 arasında,AFP ile CEA ve TGF-β1 arasında ,CA 15-3 ile TGF-β1 ve b-HCG arasında,CA 19-9 ile TGF-β1,B-hcg ve AFP arasında negatif korelasyon sonuçlanmıştır.

İki grubu karşılaştırdığımızda hasta grup ve kontrol grubunda negatif korelasyon parametreler arasında farklılık göze çarpmaktadır.Bu da şunu göstermektedir ki PKOS kontrol grubunda pozitif olan bir değeri negatif gösterebilir.

Yapılan bir çalışma sonucu PKOS'a sahip kadınların PKOS'lu olmayan kadınlara göre endometriyum kanseri gelişimini % 3 artırdığını göstermektedir.Yaşam riski % 3 olan kanser riskini % 9'a çıkarmaktadır.Bu çalışma PKOS'un endometriyum kanseri açısında risk faktörü olduğunu güçlendirmektedir (61,62).Biz çalışmamızda tümör markırı parametrelerinden CEAve CA 125 ele aldığımızda polikistik over sendromunda bu değerler kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır.Yapılan bu çalışma bizim çalışmamızı desteklemektedir.PKOS endometrial kanser riskisini artırabilir.

PKOS ile meme kanseri arasındaki ilişkiyi incelemek için 23.842 meme kanseri olan grubun 11.836 meme kanserli kadından 59'lu PKOS'LU 12.006 kontrol grubu ise 74 PKOS'lu olduğu görülmüş PKOS'un meme kanser riskini artırmadığı sonucuna varılmıştır (62,63).Fakat bizim yaptığımız çalışmada meme kanseri markırı olarak kullanılan CA 19-9 ve CA 15-3seviyeleri PKOS'lu grub da kontrol grubuna göre daha yüksek çıkmıştır.Bu çalışılan PKOS'a sahip kişilerde daha ciddi bir şekilde meme kanseri taraması yapılabilir.

AFP değerlendirğimizde ise normal yetişkin her bireyde görülür ve hamilelikte pik yapar yaptığımız çalışmada bu durumla uyumludur kontrol grubu AFP seviyesi PKOS'lu kişilere göre daha yüksek bulunmuştur.

Sonuç olarak hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılması için çalışmamızın daha çok popülasyon üzerinde uygulanarak teyit edilmesi gerekmektedir.Böylece yaygın olan polikistik over sendromu yeni tedavi stratejileri geliştirilebilir,tedavilerinde maliyetinin azalmasına katkıda bulunulabilir. Bu konuda literatür bilgisine katkıda bulunup konuyla ilgili daha fazla araştırma yapılmasının önü açılabilir.

6.KAYNAKLAR

1. Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. 7 th Edition, 2007: 470-491,1177-1205.

2. Speroff L, Fritz M. A: Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility, Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011; 501-502.

3. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER, et al: Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oliaoamenorrheic infertility. Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2361-2365.

4.Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;465-91.

5. Rajkhowa M, Glass MR, Rutherford AJ et al. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? BJOG 2000;107:11-8.

6. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. BMJ 1998;317:329-32.

7. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. Lancet 2007;25:685-97.

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

9. Barnes R, Rosenfleld R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. Ann intern Med 1989; 110: 386-399.

10. Taylor Ann E: Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 877- 903.

11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91:423745.

12. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.

13. Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;1:113-31.

14.Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. South Med J 2001;94:190-6.

15. Kidson W. Polycystic ovary syndrome: a new direction in treatment. Med J Aust1998;169:537-40.
16. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol 1989;31:87-120.
17. Barbieri RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism. Fertil Steril 1988;50:197-212.
18. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3b-hydroxysteroid dehydrogenase. J Biol Chem 2001;276:16767-71.
19. Lobo RA. What are the key features of importance in polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 2003;80:259-61.
20. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf) 1989;31:87-120.
21. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. J Clin Invest 1976; 57:1320 9.
22. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79:1158-65.
23. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. Hum Reprod 1995;10:75-81.
24. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online 2004;8:649-56.
25. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J Clin Endocrinol Metab 1980;50:113-6.
26. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. Endocr Rev 1997;18:774-800.
27. Legro RS, Spielman R, Urbanek M, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Dunaif A. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. Recent Prog Horm Res 1998;53:217-56
28. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2031-6.
29. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. Hum Reprod Update 2001;7:3-7.

30. Toprak S, Yonem A, Cakir B. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. Horm Res 2001;55:65-70.
31. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2004;18:685-706
32.Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. Am J Obstet Gynecol 1981;140:815-30.
33. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. Reprod Biol Endocrinol 2003;1:109-14.
34.Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. J Clin Endocrinol Metab 1961;22:325-38.
35. Tsilchorozidou T, Overton C, Convay S.G. The Pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol 2004;60:1-28.
36. Lobo AR, Carmina E. The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome. Ann Intern Med 2000;132:989-93.
37. Farguhan CM, Birdsall M, Manning P. The prevalance of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. Aust N Z J Obstet Gyneacol 1994;34:67-72.
38. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinology 1999;151:779-80.
39. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP. Do polycysticappearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? Fertil Steril 2000;74:547-9.
40. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999;78:137-40.
41. Speroff L, Class RH, Kase NG. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7. th ed, Williams and Wilkins, Philadelphia 2005;78:465-91.
42. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:397-407.
43. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. Gynecol Endocrinol 1999;13:394-400.
44. Berek JS. Novak Jinekoloji. 13. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, Ġstanbul. 2004;74:876.
45. Yaralı H, Demirtas E. Polikistik Over Sendromu. Reproduktif Endokrinoloji ve Ġnfertilite. 2006;18:249-59.

46. De Leo V, Marca A, Petraglia F. Insulin lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. Endocr Rev 2003;24:633-67.

47. Pişkinpaşa, S.,Yıldız, B.O. (2005) Polikistik Over Sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 36 (3), 168-174.

48. Kirschner MA, Samojik E, Drejda M et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:473-6.

49. Must A, Jacques PF, Dallal GE et al. Long term morbidity and mortality of overweight adolescents: a fol1ow-up of the Harvard Growth Study of 1922 to 1935 New Engl J Med 1992;327:1350-8.

50. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989;38:1165-9.

51. Katz A, Nambi SS, mather K, Baron AD, Follman Da, sullivan G, Quon MJ. Quntative insulin sensivity check index:a simple accurate method for assessing insulin sensivity in humans. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2402-10.

52. Radziuk J. Insulin sensivity and its measurement. Structural commonalities among the methods. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4426-33.

53. Zawedzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach: Polycystic ovary syndrome. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds), Blackwell Scientific, Boston 1992;19:377-84.

54. Azziz R. Androgen excess is the key element in the polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003;80:252-4.

55. Talbott, E., Clerici, A., Berga, S.L., Kuller, L., Guzick, D., Detre, K., Daniels, T, Engberg, R.A. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. J Clin Epidemiol 1998;51:415-22.

56. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? Human Reprod 2003;17:2495-9.

57. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS Insulin, somatotropic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. J Clin Endocrinol Metab 1996;81(8): 2854-64.

58. Li, X.,Shao, R. (2014) PCOS and Obesity: İnsulin Resistance Might be a Common Etiology for the Development ofType I Endometrial Carcinoma. *Am J Cancer Res 2014*, 4 (1), 73-79.

59. Haoula, Z., Salman, M.,Atiomo, W. (2012) Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*, 27 (5), 1327-1331.

60. Dumesic, D.A.,Lobo, R.A. (2013) Cancer risk and PCOS. *Steroids*, 78 (8), 782-785.

61. Chittenden, B., Fullerton, G., Maheshwari, A.,Bhattacharya, S. (2009) Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reproductive biomedicine online*, 19 (3), 398-405.

62. Schildkraut, J.M., Schwingl, P.J., Bastos, E., Evanoff, A.,Hughes, C. (1996) Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology*, 88 (4, Part 1), 554-559.

63. Turan, V., Erdogan, M., Yeniel, Ö., Ergenoglu, M.,Kazandı, M. (2011) Polikistik Over Sendromu Tanısı Konmuş 89 Hastanın Biyokimyasal, Hormonal Kan Parametrelerinin ve Klinik Bulgularının İncelenmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 50 (3),179-182.

64. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3287-90.

65. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? Reprod Biomed Online 2004;9:505-10.

66. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? Endocr Rev 2003;24:302-12.

67. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84:165-9.

68. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2001;75:177-84.

69. Polat, M., Boynukalın, F.K.,Yaralı, H. (2013) Polikistik Over Sendromu ve Metabolik Sendrom. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics*, 6 (4),55-61.

70. Kadıoğlu, M.,Kızılkaya Beji, N. (2013) Polikistik Over Sendromu ve Hemşirelik Yaklaşımı. *F.N. Hem. Derg*, 21 (3), 187-197.

71. Costello, M., Shrestha, B., Eden, J., Sjoblom, P.,Johnson, N. (2007) Insulinsensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism,acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer inpolycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* (1), CD005552.

72. Arıcı, A., Attar, E., Balaban, E., Buyru, F.,Çolgar, U. (2006) Reprodüktif Endokrinoloji ve İnfertilite. *İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul*, 249-259.

73. Al-Nozha, O., Habib, F., Mojaddidi, M.,El-Bab, M.F. (2013) Body weight reduction and metformin: Roles in polycystic ovary syndrome.*Pathophysiology*, 20 (2), 131-137.
74. Moran, L.J., Ko, H., Misso, M., Marsh, K., Noakes, M., Talbot, M. ve diğerleri. (2013) Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines. *J Acad Nutr Diet*, 113 (4), 520-545.
75. Aghahosseini, M., Aleyaseen, A., Safdarian, L., Moddaress-Hashemi, S., Mofid, B.,Kashani, L. (2010) Metformin 2,500 mg/day in the treatment of obese women with polycystic ovary syndrome and its effect on weight, hormones, and lipid profile. *Arch Gynecol Obstet*, 282 (6), 691-694.
76. Güney, E. (2003) Hirsutizmli Hastaların Klinik ve Laboratuvar Deerlendirmesi. *T Klin Tıp Bilimleri*, 23, 94-100.
77. Koçer, D., Muhtaroğlu, S.,Bayram, F. (2008) Polikistik Over Sendromlu Hastalarda, Metformin Tedavisinin Malondialdehid Düzeyi ile Paraoksonaz 1 Aktivitesi Üzerine Etkisi. *Erciyes Tıp Dergisi*, 30 (2), 65-70.
78. Muderris, II, Bayram F, Guven M. Treatment of hirsutism with lowest-dose flutamide (62.5 mg/day). Gynecol Endocrinol 2000;14:38-41.
79. Gambineri A, Pelusi C, Genghini S. Effect of flutamide and metformin administered alone or in combination in dieting obese womwn with polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004;60:241-9.
80. Ekmekci A, Erbas. Kanserin molekuler mekanizması-onkogenler ve buyume faktorleri Baskı 72, TDFO, Ankara 1991.
81. Moustakas A, Souchelnytskyi S, Heldin C-H. Smad regulation in TGF beta signal transduction. J Cell Sci 114(24): 4359-4396, 2001.
82. Soyoz M, Ozcelik N. TGF beta (transforming growth factor beta) ve sinyal iletimi. Turkiye Klinikleri J Med Sci 27(4): 426-433, 2007.
83. Kaminska B, Wesolowska A, Danilkiewicz M. TGF beta signalling an its role in tumour pathogenesis. ABP 52(2): 329-337, 2005.
84. Biswas S, Chytil A, Washington K, Romero-Gallo J, Gorska AE, Wirth PS, Gautam S, Moses HL, Gardy WM. Transforming growth factor receptor type II ınactivation promotes the establishment and progression of colon cancer. Cancer Resh 64(14): 4687-4692, 2004.
85. Xiong B, Gong LL, Zahang F, Hu M-B, Yuan HY. TGF beta1 expression and angiogenesis in colorectal cancer tissue. World J Gastroenterol, . Sparks R

8(3): 496 498,2002.77.
86. Friedman E, Gold LL, Klimstra ZZ, Winawer S, Cohen A. High level of transforming growth factor beta1 correlate with disease progression in human colon cancer. Cancer Epidemiology 4: 549-554, 1995.
87. Sparks R, Bigler J, Sibert JG, Potter JD, Yasui Y, Ulrich CM. TGF beta1 polymorphism (L10P) and risk of colorectal adenomatous and hyperplastic polyps. IJE 33(5): 955-961, 2004.
88. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF beta in hepatic fibrosis. Frontiers in Bioscience. 2002; 7: 793-807.
89. Massague J. The transforming growth factor-beta family. Annu Rev Cell Biol. 1990; 6: 597 641.
90. Üstüner I, Kahraman K, Sönmezer M, Tezcan S. Over Tümörlerinde Tümör Belirteçleri ve Klinik Önemleri. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası 2004; 57: 239-248.
91. Altınışık M. Tümör Belirteçlerinin Klinik Tanıda Önemi, http: //www. mustafaaltinisik. org. uk/56-shmyo-13. ppt (24. 03. 2013).
92. Zengin E, Tümör Belirteçleri, www. ctf. edu. tr/index. php?... JSROOT%5Cemel... JSROOT%5Cemel (20. 03. 2013).
93. Küçükusta AR. Tümör Markerleri. Endoskopi Dergisi 1992; 1: 50-52.
94. Yasasever V, Oğuz H. Moleküler Tıpta Tümör Belirleyiciler. Türk Onkoloji Dergisi 2004; 19: 8-36.
95. Altınbaş M. A'dan Z'ye Onkoloji(1), ERÜ Tıp Fakültesi, Kayseri, 2002: 725.
96. Emerk K, Onat T, Sözmen Y. İnsan Biyokimyası(2), Palme yayınevi, Ankara 2002: 813.
97. Engin K. Meme Kanserleri(1), Nobel Kitabevleri, İstanbul, 2005: 652.
98. Enli Y. Tümör Belirteçleri, http://www.docstoc.com/docs/116196715/T%EF%BF%BDm%EF%BF%BDr-Belirte%EF%BF%BDleri-YE (20. 03. 2013).
99. İyibozkurt C. Adneksiyel Kitlede Tümör Belirteçleri, http: //www. trsgo. org/folders/file/Cem_iyibozkurt. pdf (20. 04. 2013).
100. Koçar B. Küçük Hücre Dışı Akciğer Kanserli Olguların Serum VEGF ve CEA Değerleri ve Mediastinal Lenfadenopati Pozitifliği (Mediastinoskopik Tetkik ile) Arasındaki Korelasyon, Uzmanlık Tezi, Yedikule Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Klinik, İstanbul 2006: 83.
101. Dolgun ZN. Pelvik ya da Adneksiyal Kitle ile Başvuran Olgularda Over Kanseri Ayırıcı Tanısında HE4 ve CA 125 Tümör Belirteçlerinin Kullanımının

Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğm Bölümü, İstanbul 2009: 56.
102. Bozkurt M. CA-125, CA15-3, CA-19-9, Karsinoembriyonik Antijen ve Alfafetoprotein Serum Düzeylerinin Benign ve Malign Adneksiyal Kitlelerin Ayrımındaki Yerinin Değerlendirilmesi ve Farklı Test Kombinasyonlarının Tanısal Doğruluğa Katkısı, Uzmanlık Tezi, Taksim Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul Yasasever V, Oğuz-2007: 8119.
103.Polat Y, Kökoğlu E, Caner M, Bal K, Sonsuz A, Küçükyılmaz H. Değişik Kanserliler ve Normal Kişilerde Alfa-Feto-Protein (AFP) ve Karsino-Embrionik Antijen (CEA) Değerlerinin Karşılaştırılması. Endoskopi Derg 1992 ; 1: 17-22.
104. Casciato DC, Lowitz BB. Klinik Onkoloji El Kitabı(4), Manavoğlu O. (Edt), Palme Yayıncılık, Ankara, 2004: 762.
105. Ayyıldız MO, Kızılay E, Müftüoğlu E. Tümör markırları ve klinik kullanım alanları. Türk Klin Tıp Bilim 1999; 19: 114-122.
106. Kılıç L, Akyan F. Onkoloji ve Tümör Belirteçleri. Klinik Gelişim 2011; 24: 1-3.
107. Özden A, Türkçapar N. Tümör Markırları ve Klinik Önemi. Güncel Gastroenteroloji 2005; 9: 271-181.
108. Teber İ, Kurul C. Mediastinal Tümör Belirteçleri, TTD Toraks Cerrahisi Bülteni 2010; 1(3): 229-134.
109. Bayrak M, Ölmez FÖ, Kurt E ve ark. Lokal İleri ve Metastatik Mide Kanserli Hastalarda Tedavi Öncesi AFP, CEA ve CA 19-9 Serum Seviyeleri ile Klinikopatolojik Faktörlerin Arasındaki İlişki. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2011; 37 (3) 139-143.
110.Küçükusta A.R, Tümör Markerleri. Endoskopi Dergisi 1992; 1: 50-52.

7.EKLER

7.1.Etik Kurul Kararı

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararı

TARİH	: 01.04.2016
OTURUM	: 03
SAAT	: 14:30

16/03/11	**Karar:** Üniversitemiz Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Nurten AKSOY'un sorumlu araştırmacı olduğu **"Polikistik Over Sendromu'nda (PKOS) TGF-B1'in Tümör Belirteçleri ile Korelasyonunun Değerlendirilmesi"** başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine, Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir. ASLI GİBİDİR Prof. Dr. Nurten AKSOY Etik Kurul Başkanı