



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
HASTALARDA THROMBIN ACTIVATABLE
FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFİ)
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. METİN GÜLDAŞ

DANIŞMAN

Yrd.Doç. Dr. Sündüz Özlem ALTINKAYA

AYDIN-2014

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
HASTALARDA THROMBIN ACTIVATABLE
FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFİ)
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. METİN GÜLDAŞ

DANIŞMAN
Yrd.Doç. Dr. Sündüz Özlem ALTINKAYA

AYDIN-2014

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışman hocam Yrd.Doç.Dr.Sündüz Özlem Altinkaya'ya, asistanlığım süresince eğitimime katkıda bulunan tüm hocalarıma, mesaimi paylaştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma, her türlü fedakârlığı gösteren ve desteğini benden esirgemeyen aileme, anlayışla, sabırla her zaman her konuda yanımda olan sevgili eşim Dilek Gültaş'a çok teşekkür ederim.

Dr. Metin GÜLDAŞ

İÇİNDEKİLER

Önsöz	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	III-IV
Tablolar Dizini	V
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	2
2.1 Polikistik Over Sendromu-Tarihçe	3
2.1.1 Tanı	4
2.1.2 Prevalans	4
2.1.3 Patogenez	4
2.1.4 PKOS Patolojisi	5
2.1.5 Familiyal Görüş	5
2.1.6 Hirsutizm- Hiperandrojenizm	6
2.1.7 Menstruel Patern	7
2.1.8 PKOS'da Ultrasonografi	7
2.1.9 Obezite	8
2.1.10 Akne ve Akantozis Nigrikans	9
2.1.11 İnsülin Direnci	9
2.1.12 Beta Hücre Disfonksiyonu	10
2.1.13 Genetik	10
2.2 Uzun Dönem Sonuçlar	11
2.2.1 Glukozİntoleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus	14
2.2.2Dislipidemi	15
2.2.3 Kardiyovasküler Hastalık	15
2.2.4 Kanser	15
2.2.5 Hipertansiyon	16
2.3 Ayırıcı Tanı	16
2.4 Klinik Değerlendirme	17
2.5 Tedavi	17
2.5.1 Hiperandrojenizm Tedavisi	17
2.5.2 Menstrual Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi	18
2.5.3 İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	18
2.5.4 Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi	19
2.6 Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor (TAFI)	19
2.6.1 TAFI 'nin Sentezi	20
2.6.2 TAFI' nın Fibrinolizdeki Rolü	20
3. Materyal ve Metod	21
4. Bulgular	21

5.Tartışma	24
6.Sonuç	27
6-Özet	31
7-Summary (İngilizce Özet)	35
8.Kaynaklar	36

KISALTMALAR

APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

BKO: Bel/Kalça Oranı

CP: Karboksipeptidaz

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DM: Diabetes Mellitus

DHT: Dihidrotestosteron

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

FGS: Ferriman-GallweySkorlaması

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

GH:Growth Hormon

HDL: Yüksek DansiteliLipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

HLA: Human Lökosit Antijen

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

INR: International Normalised Ratio

IU: İnternasyonal Ünite

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

kDA: Kilodalton

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Luteinleştirici Hormon

mFGS: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması

NIH/NICHHD: National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development

OKS : Oral Kontraseptif

PT: Protrombin zamanı

PA: Plazminojen aktivatörü

TAFI: Thrombin Activatable Fibrinolysis İnhibitor

TM: Trombomodulin

PKOS: Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

uPA: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa No
Tablo 1: PKOS ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Antropometrik Ölçümleri	27
Tablo 2: PKOS ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Ölçümleri	28
Tablo 3: PKOS ve Kontrol Gruplarının Hematolojik Ölçümleri	29

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	Sayfa no
Şekil-1: Ferriman–Gallwey Skorlama Sistemi	7
Şekil-2: Normal ve aberan insülin sekresyonu	12
Şekil-3: PCOS’da insülin rezistansı	13

1.GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) dünya çapında yaklaşık %6,4-6,8 prevalans oranı ile üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (1). PKOS artmış ovaryan ve adrenal androjen salgısı, hirsutizm, akne ve/veya alopesi gibi hiperandrojenik semptomlar ve menstruasyon düzensizlikleri ve polikistik overler ile karakterizedir. Fakat son yıllarda etiopatogenezinde insülin direncinin rolünün ortaya konması ve obezite, tip 2 diabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, iskemik kalp hastalıkları gibi uzun dönem sağlık riskleriyle ilişkisi gösterilmiştir (2).

Prokarboksipeptidaz B olarak da bilinen thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) bir enzime dönüştürüldüğünde fibrinolizisi kuvvetli inhibe eden bir plazma zimojenidir (3). Bu molekül; koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayar da anahtar rol oynamaktadır. TAFI, plazminojen-plazmin sistemine etki ederek fonksiyon gösterir. TAFI, fibrinden karboksi-terminal lizin rezidülerini ayırarak fibrinolizi inhibe eder ve böylece plazmin formasyonunu da sınırlandırarak etki eder (4,5). Bir fibrinoliz inhibitörü olarak TAFI Tip 2 DM ve metabolik sendromla ilişkili bulunmuştur. TAFI'nin plazma seviyeleri bağımsız ve anlamlı bir şekilde insülin direnci göstergeleri ile ilişkili bulunmuştur (6). Literatürde PKOS hastalarında TAFI düzeyleri ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. PKOS hastalarında kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu artmıştır (7). TAFI koagülasyon, fibrinolizis ve inflamasyon ile ilişkili olduğundan, arteriyel tromboz, venöz tromboz ve kardiyovasküler hastalıklarda rol oynayabilir (8). Birçok çalışmada TAFI düzeylerinin PKOS grubunda yükselmiş olduğu gösterildiği halde bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değildir. PKOS patogenezinde insülin rezistansının rol oynadığı düşünülmektedir ve obezitenin eşlik ettiği hastalarda insülin rezistansı şiddetlidir (9). Son yıllarda artmış TAFI düzeylerinin insülin direnci sendromunun bir parçası olduğu gösterilmiştir. Hiperinsülineminin PKOS'lu hastalarda TAFI düzeyini arttırarak azalan fibrinolizis ile protrombotik bir zemin hazırladığı iddia edilmiştir (6).

Bu çalışmada artan oksidatif stres, insülin direnci, ateroskleroz ve obeziteyle yakın ilişkisi olan ve bunların neticesi olarak ortaya çıkan kronik düşük düzey inflamasyonun gözlenebildiği PKOS'lu kadınlarda ve sağlıklı kontrol grubu kadınlarda TAFI düzeylerini incelemeyi amaçladık.

Elde edilecek verilerin, kadın yaşam kalitesini olumsuz olarak etkileyen ve sistemik bir hastalık olan PKOS patogenezinin açıklamaya katkıda bulunmasının yanı sıra olası tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine de katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu- Tarihçe

Polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (10). 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardı. Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdi. Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış, Radyoimmunoassay tekniğinin gelişmesiyle birlikte biyokimyasal androjenizm belirlenebilmiş, ultrasonografi ile polikistik overler gösterilebilmiş, ilerleyen süreçte de insülin direnci – PKOS ilişkisi ortaya konmuş ve bozukluk, multisistem metabolik - reproduktif bir sendrom olarak kabul edilmiştir (11,12).

2.1.1 Tanı

PKOS'un tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. 1990 yılında National Institutes of Health/National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferansı'nda ilk kez tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu tanı kriterleri:

- 1) Kronik anovulasyon
- 2) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi
- 3) İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing Sendromu, konjenital adrenal hiperplazi (KAH), hiperprolaktinemi) ekarte edilmesidir. Günümüzde oligo-anovulasyon için kabul edilen kriter yılda altı ya da daha az sayıda adet görmektir (13). Tanı için bu kriterlerin tümü gereklidir.

European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) ve American Society for Reproductive Medicine (ASRM) tarafından 2003'te Rotterdam'da düzenlenen toplantı sonucunda yeni tanı kriterleri belirlenmiştir. Hiperandrojenemi ile birlikte seyreden diğer durumlar ekarte edildikten sonra 1) oligo-anovulasyon 2) klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm 3) polikistik over görünümü ve bu kriterlerden herhangi ikisinin bulunmasının PKOS tanısı için yeterli olacağı belirtilmiştir (14). Bu üç kriterden mutlak herhangi ikisi gereklidir.

2006'da en son olarak Androjen fazlalığı cemiyeti (Androgen Excess Society, AES) NIH kriterlerini yeniden modifiye ederek 3 kriterin de karşılanması şeklinde tanı kriterlerinin son halini belirlemiştir (15). Bu kriterler :

- a) Androjen fazlalığı (Klinik/ Biyokimyasal hiperandrojenizm)
- b) Ovaryan disfonksiyon (Oligo-anovulasyon ve /veya polikistik over morfolojisi)
- c) Diğer androjen fazlalığı ve ovulatuvar disfonksiyon nedenlerinin dışlanması şeklindedir.

2.1.2 Prevalans

Polikistik over sendromuyla, polikistik overler karıştırılmamalıdır. Polikistik overlere herhangi bir klinik sendromda tanı konulabilir. PCOS'un tahmini sıklığı çalışma yapılan popülasyon ve overlerin ultrasonografik görüntülenmesinin tanı kriterlerine dahil edilip edilmemesine göre değişebilir. Tipik klinik görünümün varlığında sonografik olarak polikistik overlerin görülmesi sendromun tanısını desteklerken, hiperandrojenizm hikayesi olmayan normal ovulatuvar kadınlarda da polikistik overlerin bulunabileceği gösterilmiştir (16-17) . Daha da ötesi PCOS'lu kadınların az bir kısmında ultrasonografi ile takipte normal folikül gelişimi ve düzenli ovulasyon olduğu görülmüştür (18). Sonuç olarak, tanı için polikistik overin tespiti klinik olarak uygun görülmektedir. Bununla birlikte, polikistik overlerin morfogenezi hastalığın yegane şartı değildir. PKOS; amenore, oligomenore, hirsutizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını içeren semptom topluluğuna sahip kadınlarda polikistik overlerin bulunmasıdır. Polikistik over görünümü prevalansı %23 olarak rapor edilmiştir. Sonraki üç prevalans çalışmalarında oran %16-%30 arasında bildirilmiştir (19-20-21-22).

2.1.3 Patogenezi

Günümüzde PKOS patogenezi halen net olarak açıklanabilmiş değildir. Temel olarak üç farklı hipotezle (LH hipotezi, over hipotezi ve insülin hipotezi) hastalığın oluş mekanizması açıklanmaya çalışılmaktadır (23). Son zamanlarda, bu üç mekanizmanın birbirleriyle yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Hastalığın, artmış hipofizer yanıtsızlık ve hipotalamik Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) aktivitesi sonucunda gelişen LH artışı, overlerin değişik uyarılar karşısında abartılı androjen yanıtı vermesi ve insülin direncinin folikülogenez üzerindeki ortak olumsuz etkileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (24).

Kadında over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. Ovaryan androjen yapımını düzenleyen anahtar enzim ise P450c17'dir. Bu enzimin serin fosforilasyonu enzim aktivitesinde artışa neden olmakta ve bu durum da androjen

biyosentezindeki artışla sonuçlanmaktadır (25). PKOS'lu kadınlarda serin fosforilasyonunda görülen bozukluk, insülin direnci ve androjen fazlalığının her ikisinden de sorumlu olabilir (26). Dunaif ve ark. PKOS'lu kadınların cilt fibroblastlarında yaptıkları çalışmada, insülinin reseptöre bağlanmasında problem olmadığını, ancak insülin reseptöründe serin fosforilasyonunda artma ve insülin bağımlı tirozin fosforilasyonunda azalma ile karakterize bağlanma sonrası bir bozukluk olduğunu göstermişlerdir (27). Yapılan in vitro çalışmalarda, insülinin insan teka hücrelerinde ovarian steroidogenez üzerine direkt uyarıcı etkisi olduğu saptanmıştır (28). Ek olarak, PKOS'lu kadınlarda teka hücre yanıtının normal kadınlara göre çok daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu etkinin insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) reseptörlerinden ziyade, insülin reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (29). Ayrıca, ovulasyondan önce insülin LH'nın over foliküllerinde etkilerini artırmakta, ve bu da prematür aktivasyon ile erken folikül ölümüne neden olmaktadır (30). Bu durum, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülineminin, ovaryan teka hücrelerindeki LH etkilerini artırarak androjen üretiminde artışa neden olmasıyla açıklanmaktadır (31). Artan androjenler foliküler olgunlaşmayı durdurarak ovulasyonu engellemekte ve sonuç olarak folikül ölümü gerçekleşmektedir (32).

2.1.4 PKOS Patolojisi

Polikistik over, makroskopik olarak normal over büyüklüğünün 2-5 katı kadardır. Gros olarak beyaz bir kapsülle çevrilidir. Aynı sayıda primordial follikül vardır, ancak gelişen ve atreziye giden follikül sayısı iki kat artmıştır. Mikroskopide yüzeyel korteks, fibrotik ve hiposellülerdir, ve damarları içerir. Küçük atrofik foliküllere ilaveten, artmış sayıda luteinize teka interna içeren

folliküller de vardır (33). En dıştaki tunica kalınlığı %50, kortikal stroma 1/3 kat, subkortikal stroma 5 kat artmıştır. Stromadaki artış, hem teka hücre hiperplazisine hem de aşırı follikül atrezisine bağlıdır. Over hilus hücre toplulukları (hiperplazi) normalden 4 kat fazladır (34). Hipertekozis terimi; over stromasında dağınık şekilde yerleşmiş, luteinize olmuş teka benzeri hücre grupları olduğunu kastetmektedir. Hipertekozisin de sürekli anovulasyon olayının bir sonucu olduğu, ancak bu olayın hipertekozisde daha şiddetli seyrettiği söylenebilir. İnsüline karşı olan direnç hipertekozis derecesiyle ilişkilidir (35).

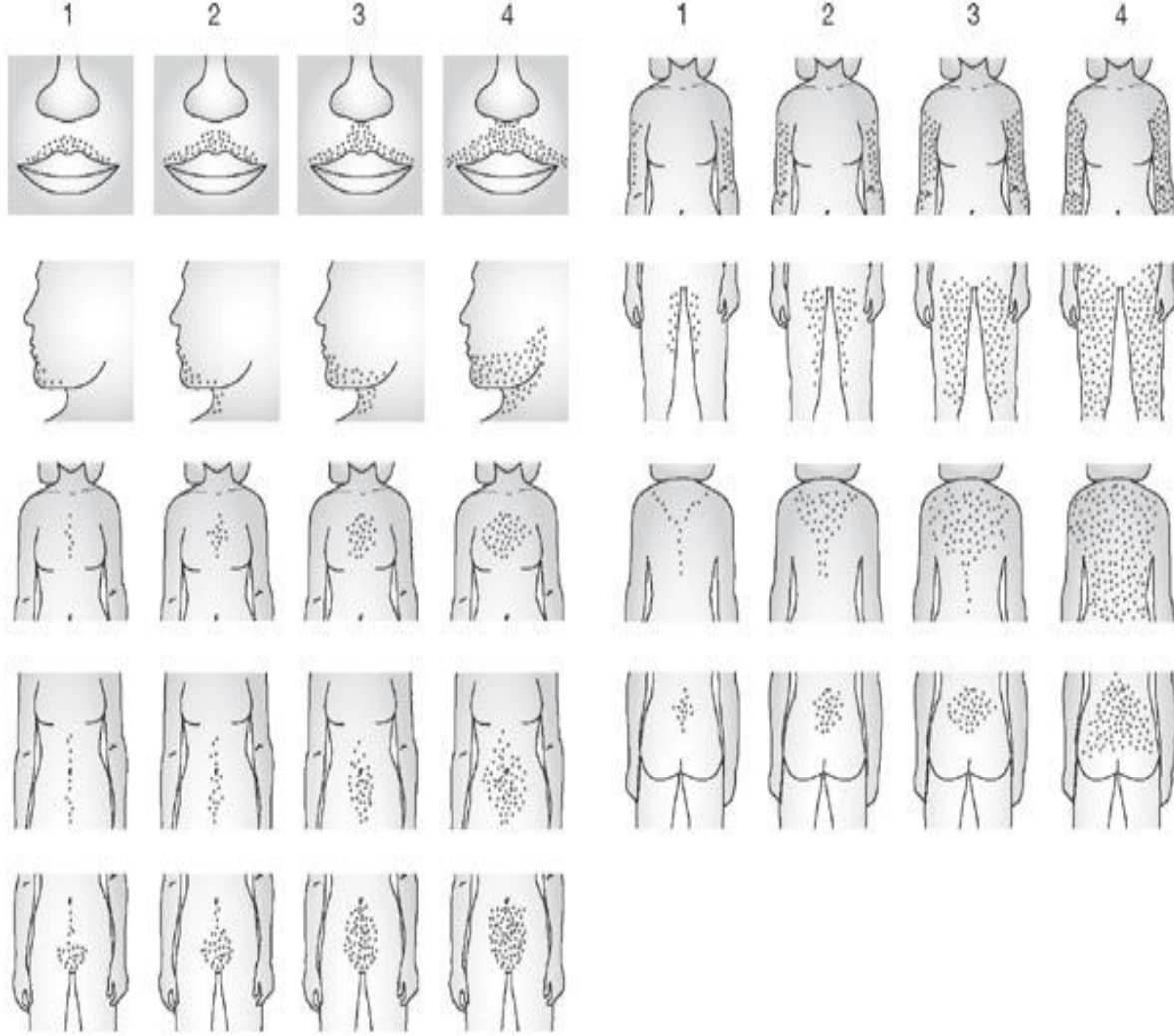
2.1.5 Familial Görüş

PCOS'un ailevi olabileceği bildirilmiştir (36). Birçok çalışmada kız kardeş ve annesi PKOS olan kadınlarda bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının kız kardeş ve annesinde PKOS olmayan kadınlardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. 29 PKOS olan, 10 PKOS olmayan kadının ailelerinin incelendiği bir çalışmada; PKOS'u olan kadınların kız kardeşlerinin %66'sında, annelerinin %52'sinde bu sendromun olduğu ve prevalansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevalanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (37). PKOS'lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum DHEAS düzeylerinin kontrol grubundaki kadınların erkek kardeş ve babalarınınkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir (38). Sonuç olarak yapılan diğer benzer çalışmalar da değerlendirildiğinde bu bulgular göstermektedir ki, PCOS'lu kadınların birinci derece akrabaları PCOS için anlamlı derecede risk altındadırlar. Bu bulgular hiperandrojeneminin bir genetik temeli olabileceğini, kısmen de hastalığın ailevi olabileceğini desteklemektedir.

2.1.6 Hirşutizm-Hiperandrojenizm

PKOS'un en belirgin ve görsel klinik bulgusu hafiften ciddi dereceye kadar değişen düzeylerdeki hirşutizmdir. Hirşutizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Hirşutizm PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde görülür (39).

Hirşutizmin belirlenebilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallwey Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır (40). 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması (mFGS) şekliyle en son halini almıştır. Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan dokuz bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt, bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Bu dokuz bölgedeki toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirşutizm olarak kabul edilir.



Şekil-1: Ferriman–Gallwey Skorlama Sistemi

Hirşutizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (41). Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidradenitis supürativa da görülebilir. Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebaze ünit üzerindeki etkisidir. Hirşutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Primer olarak etkilenen alanlar; fasiyal bölge ve vücudun suprapubik alanlarıdır. Sık olmamakla birlikte PCOS’da, virilizasyon (örn; maskülinizasyon, temporal saç açılması, kliteromegali) oluşabilir. Klinik hiperandrojenizm hızlı ve şiddetli gelişmişse; androjen üreten tümör oluşumunu ekarte etmek için ileri inceleme yapılmalıdır. Birçok kadın anti-androjen tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kıl giderici tüm

kozmetik metodlardan fayda görür ve bu yöntemlerle yeniden kılınma tekrarlamamaktadır. Bunun aksine antiandrojenler kıl sayısını azaltmayıp gelişim oranını azaltmaktadır. Normal kadınlarda testosteron üretimi 0,2-0,3 mg/gün 'dür. Yaklaşık olarak testosteronun %50'si androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testostereona adrenal gland ve overler yaklaşık olarak eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. DHEAS'ın hemen hemen tamamı, DHEA'un büyük çoğunluğu adrenal glanddan üretilir. Dolaşımdaki androjenlerin yaklaşık olarak %80'i, seks steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG) denen bir beta-globuline, yaklaşık olarak %19'u da zayıf olarak albumine bağlanır, geriye kalan %1 kadarı serbesttir. Androjenite esas olarak serbest ve kısmen de albumine bağlı fraksiyonlara dayanır. DHEA, DHEAS ve androstenedion anlamlı olarak proteinlere bağlanmazlar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl follikülleri ve derideki pilosebace birim gibi birçok duyarlı dokuda major nükleer androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümünden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır. Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (42).

2.1.7 Menstruel Patern

PKOS'ta menstrüel bozukluk, düzensiz, uzun aralıklarla adet kanaması olması ya da adet kanamasının olmaması şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Anovulatuvar kanamalar için tipik olan, premenstrüel semptomların öncülük etmediği 'beklenmeyen, tahmin edilemeyen' kanamalar görülür. Kanama miktarı genellikle fazla değildir, ancak belirgin endometrial hiperplazi gelişen hastalarda anemi, ortostatik hipotansiyon gelişecek kadar kanama görülebilir. Oligomenore, peripubertal başlangıçlı olmalıdır ve menarştan itibaren yılda 6'dan az adet görme şeklinde tarif edilmiştir. Amenore ise, gebelik yokluğunda, 3 ay ya da daha fazla süre menstruasyon kanamasının olmamasıdır (43). Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, %5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir (44).

2.1.8 PKOS'da Ultrasonografi:

Ultrasonografide PKO görünümü tanı kriterlerinden biri olmakla beraber diğer bulguların yokluğunda PKOS tanısı koyduramaz.(45). Reproduktif yaştaki 257 sağlıklı kadında yapılan bir

çalışmada; USG'de %23 oranında polikistik overler görülmüştür. Yine benzer şekilde PKOS'lu hastalarının bir kısmında USG'de normal overler görülmüştür (46,47). PKOS'ta overler, artmış küçük antral foliküller, kalınlaşmış kapsül altında uzanan hipertrofiye teka hücre duvarı ile karakterizedir. Her ne kadar polikistik overde folikül büyümesi durmuşsa da steroidogenez artarak devam etmektedir (48). Bu folikül büyümesinde durma tam da normalde dominant folikülün büyümek için seçildiği evrede olmaktadır (49).

2003'de tanımlanan revize Rotterdam kriterlerinde polikistik overler 2-9 mm arası 12 ve üzeri folikül içeren ya da >10ml hacmi olan overler olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ovaryan hacim >7,5 ml eşik değeri olarak kabul edilmektedir (50). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70-90 kadarında polikistik over morfolojisi görülmektedir. Polikistik over morfolojisi görülenlerin ise yalnızca beşte bir kadarında PKOS görülmektedir (51).

Ancak revize 2003 Rotterdam kriterlerine göre polikistik over tanımı oral kontraseptif (OKS) kullanan kadınlarda over morfolojisindeki değişiklikler nedeniyle geçerli değildir. Dominant folikül varlığı ise incelemeyi sonraki sıklusa ertelemeyi gerektirir (52).

2.1.9 Obezite

Obezite, ölçülen vücut ağırlığının, ideal vücut ağırlığının %20 üzerinde olmasıdır. Vücut kitle indeksininin (VKİ) 30 kg/m^2 'nin üzerinde olması olarak da tanımlanabilir. PKOS'lu kadınların yaklaşık %42'si obez, %24'ü kilolu (VKİ: $25-29.9 \text{ kg/m}^2$) bulunmuştur (53). PKOS'ta obeziteden bağımsız bir şekilde belirgin viseral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezlere göre bel/kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (54). Bu yağ dağılım paterni 'Android Obezite' olarak adlandırılır ve diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, diabetes mellitusta (DM) ve hiperlipidemide görülebilir. Jinekoid Obezite'de yağ birikimi özellikle kalça ve uyluk bölgesinde olur ve sonuç olarak bunlarda BKO genellikle 1'den küçüktür. Bu iki obezite şeklinin ayırımında BKO kullanılmaktadır. Bu oran, 0.85 üzerinde ise android obezite, altında ise jinekoid obezite olarak değerlendirilir (55). PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı öyküsü bulunur. PKOS'daki obezite android tipte obezitedir. Bu tip obezitede karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest

testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa neden olmaktadır (56-57-58). Zayıf PKOS'lularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunmakta ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısıyla teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (58). Obezitenin varlığı PKOS'ta görülen klinik özellikleri etkileyen fonksiyonel anormalliklere neden olabilir. Bu durum PKOS'tan bağımsız olarak obezite ilişkili insülin direnci ve bunun sonucu olan hiperinsülinemi için de geçerlidir. Obezite periferik aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırır, karaciğerden SHBG yapımını azaltarak, serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin yükseltir ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artışa neden olur (59).

2.1.10 Akne ve Akantozis Nigrikans

PKOS'lu hastalarda artmış androjen üretimi nedeniyle pilosebace ünitelerin aşırı uyarılması sonucunda yağlı cilt görülebilir. Ancak ne yağlı cilt ne de aşırı androjen üretimi akne ile ilişkili değildir. Dolayısıyla izole bir semptom olan akne PKOS'un bir bulgusu olarak kabul edilmemelidir (60). Ense, parmak araları, deri kıvrımları, diz ve dirsek gibi basıya maruz kalan bölgelerde simetrik, koyu, ipeksi plaklar şeklinde görülür. Akantozis Nigrikans, epidermal hiperkeratoz ve dermal fibroblast proliferasyonu ile meydana gelir. Hiperandrojenemik kadınların %5–50'sinde görülen Akantozis Nigrikans hiperinsülineminin şiddeti ile doğru orantılı olarak ortaya çıkmaktadır. Hiperinsülineminin regülasyonu ile birlikte koyu renk giderek açılır (61).

2.1.11 İnsülin Direnci

İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (62). PKOS'daki insülin direncinin etiyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Hiperandrojenemik kadınlarda hepatik ve periferik insülin direnci birlikte görülür. İlave olarak bu hastalarda beta hücre defekti de görülür. PKOS' lu kadınların lenfosit, adipoz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (57). PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi söz konusudur ve prevalansı %50–70 arasında değişmektedir (63). Artmış insülin direnci sadece artmış DM riski

ile ilişkili olmayıp aynı zamanda da artmış lipid anormallikleri başta olmak üzere kötü klinik sonuçlarla da ilişkilidir. İnsülin düzenleyici ilaç kullanımının insülin duyarlılığını arttırdığı, androjen seviyelerini azalttığı, hatta bazı olgularda ovulasyonu yeniden sağladığı gösterilmiştir (64).

Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (12). İnsülin direnci gelişmesine neden olan birkaç mekanizma vardır. Bunlar; periferik hedef doku direnci, karaciğerdeki klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır.

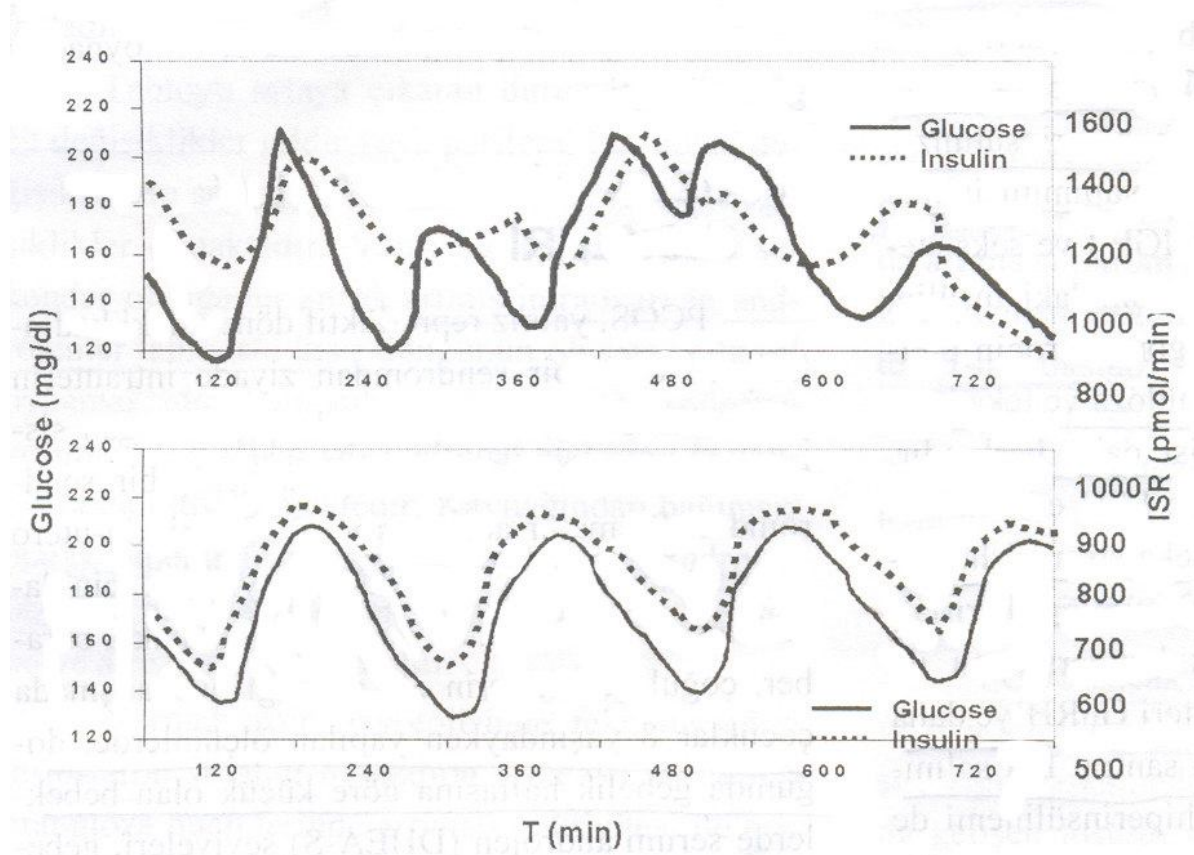
PKOS'taki insülin direncinin fizyopatolojisi henüz kesinlik kazanmamıştır. İnsülin reseptör sayısında ya da afinitesinde azalma görünmemektedir (65). İnsülin salınımını inhibe eden diazoksit gibi insülin duyarlaştırmacıları verildiğinde androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgilerin rehberliğinde PKOS'taki primer olayın insülin rezistansı olduğu hiperandrojenizmin insülin direncine sekonder geliştiği düşünülmektedir.

Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme yol açmaktadır. İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini stimüle eder (66). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (67). İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (68). Diğer bir mekanizma ise insülinin SHBG'nin karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır (69). Bunun sonucunda serbest androjenlerin serum miktarı artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)' in hepatic üretimini azaltır. IGF-1, LH'nın ovaryan androjen üretimindeki etkisini doğrudan kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi dolaylı olarak stimüle eder (70).

2.1.12 Beta Hücre Disfonksiyonu

PKOS'da beta hücre disfonksiyonu gösterilmiştir (71). Bu olgularda bazal ve postprandial sekretuar insülin cevabı, kiloya göre eşleştirilen normal androjen seviyelerine sahip kontrollerle karşılaştırılarak, beta hücre disfonksiyonu ortaya konmuştur (72). PKOS'lu olgularda yemek alımını takiben insülin sekresyonundaki artış kaotiktir. Postprandial insülin sekresyonun

pulsatilitesi normal fakat amplitüdü azalmıştır ve bu durum tip 2 diyabetteki durumla benzerlik gösterir (73) (Şekil2).



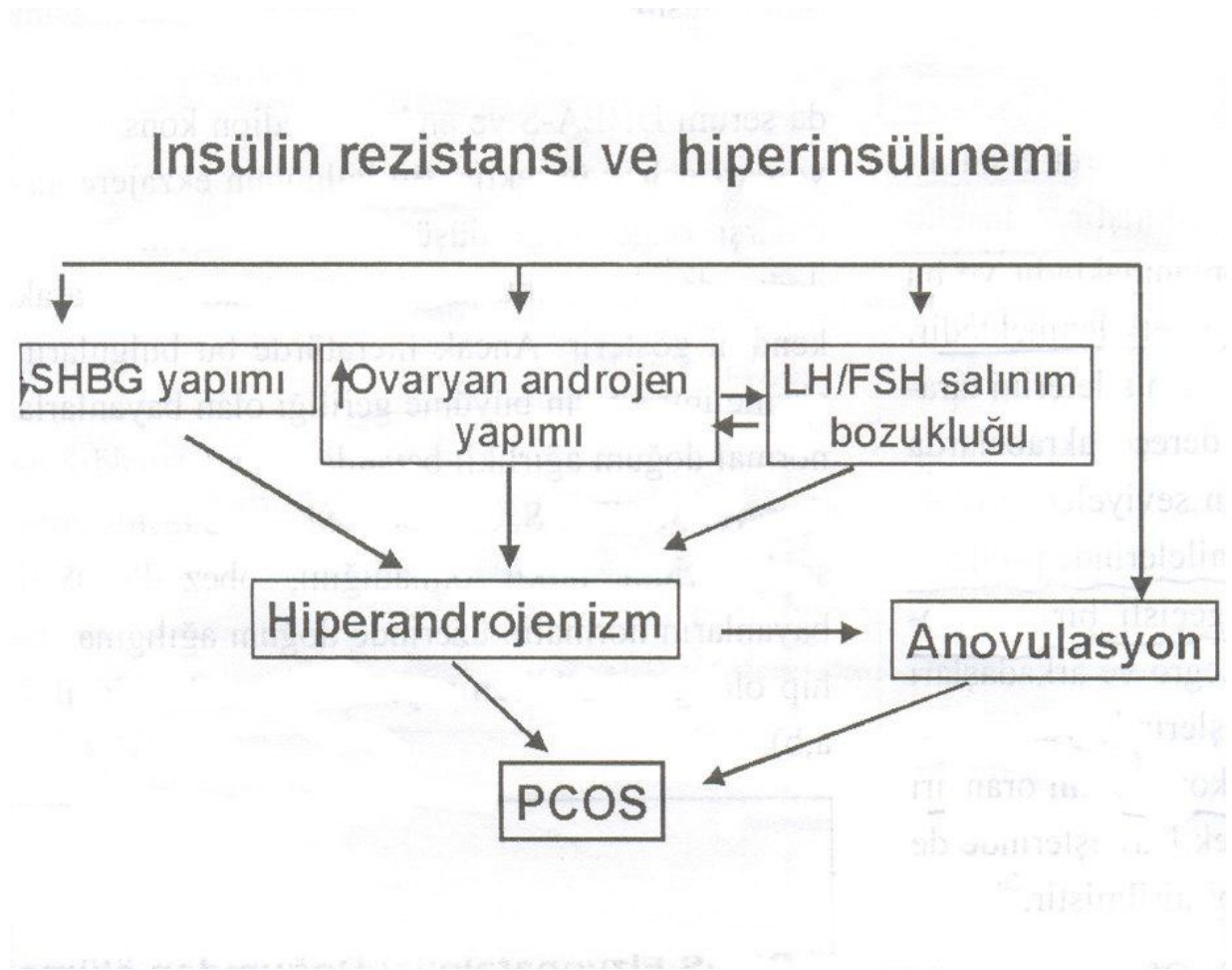
Şekil-2: Normal ve aberan insülin sekresyonu

PCOS'daki yüksek diyabet prevalansının insülin sekresyonundaki defektten kaynaklandığı öne sürülmüştür (73). İntravenöz glukoz tolerans testi yapılarak serum glukoz ve insülin ölçümleri ile elde edilen hiperbolik eğrilerde 16 PKOS'lu olgunun bir alt grubunda sekretuar insülin disfonksiyonu görülmüştür. Bu grup özellikle birinci derece akrabalarda diabetes mellitus olan olgulardır (74). Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangi olayların primer olduğu tartışma konusu olsa dahi hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir. Bu düşüncayı destekleyen gözlemler vardır. Ovaryan ve/veya adrenal androjen üretiminin supresyonu insülin rezistansını desteklemektedir (75-76). Ooforektomize PKOS'lu olgulara egzogen androjen verilmesi de endojen insülin konsantrasyonlarını arttırmaktadır (77). İnsülin sekresyonunu inhibe eden diazoksit gibi insülin sensitizörleri verildiğinde ise androjen düzeylerinde düşüş olmaktadır. Bu bilgiler ışığında

PKOS'daki primer olayın insülin rezistansı olduğu hiperandrojenizmin insülin rezistansına sekonder geliştiği düşünülmektedir. Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme neden olmaktadır.

1) İnsülinin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini sitümüle eder (78). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyonuna yol açtığı düşünülmektedir (79). 2) İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak etkileyebilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (80). Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır. 3) Diğer bir mekanizma insülinin SHBG'in hepatik üretimini azaltmasıdır (81). Böylece dolaşımdaki serbest androjenlerin düzeyi artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken (82), IGFBP-1'in hepatik üretimini azaltır (83). IGF-1, LH'in ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak amplifiye ederken kendisi de bu üretimi direkt stimüle eder (84). p450c17 (17 alfa hidroksilaz/17,20 liyaz) enziminin liyaz kısmının PKOS'lu hastalarda aktivitesinin artmış olduğu düşünülmektedir (79). Bu enzim serin fosforilasyonu ile sitümüle olur. Bu durum değişken serin fosforilasyonunun seks steroidi yapan organlar kadar insüline duyarlı dokularda da oluşabildiğini,

bunun da insülin üretimine neden olduğu düşünülmektedir (Şekil 3).



Şekil-3: PKOS’da insülin rezistansı.

Bu hastalardaki artmış plazma insülin düzeylerinin bazı dokularda nasıl etki gösterdiğini açıklamak zordur. Bir açıklama, fazla insülin seviyesinin başka reseptörler, örneğin IGF-1 reseptörleri, üzerinden etki etmesidir. Çünkü insülin etkisindeki defektin, aynı bireyde, bütün hücre tiplerinde değil, yalnız bazı hücre tiplerinde görüldüğü bilinmektedir (85). İnsülin farklı organ sistemlerinde farklı ikincil iletiler kullanabilir. Öyle görünmektedir ki daha sonra PKOS tanısı alacak olgularda aslında başlangıçta fizyolojik olan insülin rezistansı puberteden sonra da devam etmektedir.

Kompanzatuvar hiperinsülinizm karaciğerden IGFBP-1 ve SHBG yapımını inhibe eder, böylece hedef organlarda IGF-1 ve seks steroidi biyoyararlanımı artar. Dolaşımdaki insülin, IGF-1 ve

IGFBP-1 fonksiyonu gonadotropin etkisini artırır, ancak IGF-1'in granüloza ve teka hücreleri arasındaki parakrin etkisi daha baskındır. IGFBP' ler granüloza hücresinde FSH etkisini inhibe eder. İnsülin ve IGF'ler teka-stromal hücrelerden LH aracılı androjen yapımını arttırmaları. Artmış androjenlerin periferik konversiyonu ile östrojen yükselir. Östrojen pitüiteri GnRH'ye daha duyarlı kılar. Hiperöstrojenemi santral LH salınımını artırır ayrıca fizyolojik hiperinsülinemi de hipotalamus ve/veya pitüitere etki ile LH pulsatilitesini artırır.

2.1.13 Genetik

PKOS'ta ailesel geçiş de düşünülmektedir. Bir çalışmada Human lökosit Antijen (HLA) DRw 6 frekansının PKOS olgularında arttığı ve 6. kromozom üzerindeki HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile ilgisinin olduğu belirtilmiştir (86). PKOS için yapılan genetik araştırmalarda bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda steroid hormonlar, karbonhidrat metabolizması ve gonadotropin sekresyonu ile ilgili aday genlere odaklanılmıştır. Bu genler içinde stereoid biyosentezinde rol oynayan CYP17, CYP 11A ve CYP21 genleri PKOS'la ilgili olup olmamaları yönünden incelenmiştir. Kapsamlı çalışmalar olmamakla birlikte CYP 11A'nın allelik varyantlarının PKOS'lularda aşırı androjen üretiminde ve hirsutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır (87). Bunun aksine CYP17 ve CYP21 genlerinin incelenmesi sonucu PKOS'taki rollerini destekleyecek bulguya rastlanmamıştır. Androjen reseptör geni, trinükleotid tekrar sayısı ve androjenik etki arasında ters ilişki olması açısından PKOS'un genetik alt yapısında aday bir gen olarak durmaktadır (88). Ayrıca SHBG allelinde missens ve frame shift mutasyona bağlı olarak bir vakada gebelik esnasında hiperandrojenizmin olması ve 4 vakada PKOS olması bu proteinin genetik bir rolü olabileceği konusunda uyarıcıdır (89). PCOS'lu kadınlarda insülin direncine eğilim olması nedeni ile karbonhidrat metabolizmasında rolü olan genler incelenmiştir. Yapılan iki çalışmada insülin reseptör gen lokusu yanındaki bir bölgenin PKOS ile ilgili olduğu bildirilmiştir (90-91). Sonuç olarak bu bölge önemli sayılır ve PKOS için aday bir gen içerebilir. Bu metabolizmada PKOS için diğer aday genler leptin, resistin ve TNF-alfa'dır. Ancak son ikisi için bir ilişki ortaya konmamıştır (92-93-94). Gonadotropin sekresyonu bakımından PKOS için aday gen çalışması çok az çalışmada yapılmıştır. Dopamin GnRH sekresyonunu inhibe ettiğinden dopamin reseptör gen değişiklikleri PKOS'daki artmış LH sekresyonuna katkıda bulunabilir (95). Erken dönemlerdeki tarama çalışmaları follistatin geninin PKOS'da aşırı eksprese edildiğini bildirmektedir (96). Aktivin bağlayıcı bir protein olarak follistatin aktivitesinin artması FSH

düzeyini azaltarak foliküler arresti açıklayabilir. Bununla birlikte pek çok çalışma follistatin geninin PKOS fenotipi ile ilişkisini ortaya koymamıştır (97).

2.2 UZUN DÖNEM SONUÇLAR

2.2.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS patofizyolojisinde insülin rezistansı temel rol oynamaktadır. Bazal insülin rezistansına obezitenin etkileri de eklenince PKOS'lu olgular ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabetes riski taşırlar. PKOS'lu hastalar DM gelişimi açısından artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi ve birinci derece akrabalarında DM öyküsü PKOS'ta DM risk faktörleri arasında sayılabilir (98). PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur. Bir çalışmada ABD ve Avustralya'daki PCOS'lu olgulardaki tekrarlanan glukoz tolerans testleri ile bozulmuş glukoz toleransından tip2 diabete geçişin 2-5 kez arttığı gösterilmiştir (99). PKOS'ta tanı almamış DM sıklığı %10'dur (98). Bu nedenlerle PKOS tip 2 DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmekte ve tüm PKOS hastalarında DM taraması yapılması önerilmektedir. PKOS'ta glukoz intoleransı anormalliklerinin taranmasında en iyi metodun oral glukoz tolerans testi (OGTT) olduğu düşünülmektedir (38).

2.2.2 Dislipidemi

PKOS'lu kadınlarda lipid anormallikleri normal benzer kontrollere kıyasla önemli derecede artmış total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit ile karakterizedir (100). Birçok risk faktöründen bağımsız olarak PKOS'da bu lipid profili mevcut olabilirken, lipid metabolizmasında da bu faktörlerin etkisi önemli olabilir. Daha önceki çalışmalar açıkça göstermiştir ki, obezite, bozuk glukoz toleransı ve ters lipid profili ile ilişkilidir. PKOS'da lipid metabolizmasında androjen fazlalığının etkisi iyi anlaşılamamıştır (101). Aterojenik lipid fenotipi olarak bilinen artmış trigliserit ve LDL, azalmış HDL seviyeleri PKOS'ta VKİ'nden bağımsız bir şekilde görülebilir. Sebebi multifaktöryel olmakla birlikte insülin rezistansı aracılığıyla indüklenen lipoliz ve ekspresyonu azalan hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz bu değişikliklerde rol oynamaktadır (102).

2.2.3 Kardiyovasküler Hastalık

Hiperandrojenizm, insulin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM, dislipidemi ve androjenik obezite nedeniyle PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için yüksek risk altında oldukları düşünülmektedir (103). PKOS'lu ve normal kadınlardan oluşan 206 kişilik bir çalışmada PKOS'lu kadınların, total kolesterol, LDL ve trigliserid değerlerinin kontrol grubundaki kadınlardan belirgin olarak yüksek olduğu saptanmıştır. PKOS'ta kardiyovasküler hastalığın klinik olarak ortaya konulabilmesi için PKOS'lu kadınlar ve kontrol grubunda karotis arter doppleri ile intima media kalınlıkları karşılaştırılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkla doğrudan ilişkili olan intimal kalınlık artışı PKOS grubunda belirgin olarak daha fazla saptanmıştır (104).

2.2.4 Kanser

Polikistik ovaryan sendromlu ve anovulasyonlu hastaların aralarında olduğu infertil olgularda kanser riskinin artmış olduğu görülmektedir (105). PKOS'da karşılanmamış östrojen ve infertilitenin endometrium üzerine etkileri endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olarak gösterilmişse de meme kanseri üzerine etkiler tartışmalıdır. PKOS'lu hastalarda yüksek androjenik ortamın over kanseri için risk faktörü olduğu ve over kanserinin PKOS hastalarında 2.5 kat fazla görüldüğü yönündeki çalışmalardan sonra prospektif geniş hasta popülasyonu ile yapılan çalışmalar PKOS'da over kanseri yönünde de risk artışı olmadığını ortaya koymuştur (106). PCOS reproduktif morbidite ve artmış endometrial kanser ile alakalı olarak bilinmektedir. PKOS'lu genç kadınlarda endometrial kanser gelişmesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar vardır. Kronik anovulasyon endometrial kanser için riski artırır (107). Hiperandrojenik PKOS'lu anovulatuvar kadınlarda endometrial hiperplazi; oral kontraseptif haplar ya da progestinler ile önlenabilir (108). Hiperandrojenik kadınlarda plazma SHBG seviyesinde azalma ve serum testosteron ve serbest östrojenlerdeki artışın artmış meme kanseri riskine yol açtığı yönünde bildirimler mevcuttur. Son zamanlarda hiperinsülinemi ve insülin rezistansı meme kanseri için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (109). Fakat Gammon ve Thomson (1991) çok merkezli bir çalışma da PKOS ve meme kanseri arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (110).

2.2.5 Hipertansiyon

Hipertansiyon genetik, fiziksel inaktivite, stres, tuzlu diyet gibi pek çok faktörden etkilenir. İnsülin rezistansı olan ancak obez olmayan PKOS'lu kadınların daha sık hipertansiyon geliştirdiklerine ait veriler bugün elimizde yoktur, ancak obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir. Bir çalışmada 33 PKOS'lu kadında tedavi gerektiren hipertansiyon %33 oranında bulunurken, populasyon bazlı kontrollerde bu oran %11 olarak bulunmuştur (111). Aşikar diyabeti bulunmayan bireylerde, santral obezite, glukoz intoleransı, hipertrigliseridemi, azalmış HDL kolesterol ve hipertansiyon kardiyovasküler hastalık için artmış risk ile ilişkilidir.

2.3 AYIRICI TANI

Hipofiz ve adrenal bez hastalıklarına bağlı menstrüel bozukluk ve hirsutizm geliştiği düşünülen olgular, hiperprolaktinemi, konjenital adrenal hiperplazi, akromegali açısından değerlendirilmelidir. 21 hidroksilaz eksikliğinde gelişen, geç başlayan (lale onset) konjenital adrenal hiperplazinin (KAH) ayırımında; kortikotropine 17 alfa hidroksiprogesteron cevabı ölçülerek ayırım yapılabilir (112). Hirsutizmi şiddetli olup, kısa sürede gelişen olgularda serum testosteronu 7 nmol/l'tnin üzerinde ise over veya adrenal bezin androjen salan tümörlerinden şüphelenilmelidir (113). PKOS için tanısız bir testin olmayışı ve PKOS'un anovulasyon ve hiperandrojenizmi içinde barındıran geniş bir klinik spektrumla birliktelik göstermesi nedeniyle ayırıcı tanıda benzer klinik görünümlü hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir. Bu benzer klinik tablolar fonksiyonel ve neoplastik olmak üzere iki tiptir. Fonksiyonel hastalıklar ovaryan hipertekozis, KAH ve Cushing Hastalığı'dır. Neoplastik grupta ise over ve adrenal bezlerin androjen salgılayan tümörleri bulunur (114-115-116-117).

2.4 KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron ya da serbest testosteron, DHEAS ve 17 hidroksiprogesterondan ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme önerilir. Bunların dolaşımdaki düzeyleri diüurnal ritm gösterdiği için ölçümler sabah saatlerinde yapılmalıdır. Testosteron ve DHEAS ölçümlerinin asıl amacı over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. Testosteron için 200 ng/dl ve DHEAS için 7000 ng/dl'nin üzerindeki değerler maligniteyi düşündürür. Bu durumda tümör lokalizasyonunu belirlemek için ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme

yöntemlerine başvurulur. Bazen yüksek androjen düzeyleri aşikar bir ovaryan lezyonla birlikte olmayabilir ve bulgu olarak bilateral kistik olmayan ovaryan büyüme saptanabilir. Eğer semptomlar da ani başlangıçlı değil de kademeli olarak ortaya çıkıyorsa bu durumda akla hipertekozis gelmelidir. Genellikle bu hastalarda şiddetli insülin direnci ve akantozis nigrikans görülür. 17 hidroksiprogesteron tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılır. Bazal 17 hidroksiprogesteronun eşik konsantrasyonu, maksimal fiyat–yarar sağlamak için 3ng/mL olarak belirlenmiştir (118).

Anovulasyona bağlı gelişen oligomenoreyi değerlendirmeye yönelik prolaktin ve tiroid stimulan hormon düzeyleri de bakılmalıdır. PKOS'ta %20–40 hastada kronik östrojen maruziyetinin laktotrop hücreleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülen prolaktin yüksekliği bildirilmiştir (119). Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman belirlenemeyebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde LH seviyeleri normal aralıklardadır. Endojen LH seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir ki bu da, PKOS'lu obez kadınlarda anormal LH seviyelerinin nadir olmadığını gösterir (120). Benzer olarak, LH/FSH oranının da tanıda katkısı azdır.

İnsülin rezistansı tanısını koymanın birkaç yolu vardır. Altın standart yöntem öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp tekniğidir ancak hantal bir yöntemdir. Onun yerine serum açlık glukoz ve açlık insülin sonuçlarıyla hesaplanan HOMA-IR (homeostatic model assessment insulin resistance) indeksinin kullanılması daha uygundur (121). Açlık Glukoz (mg/dl) x Açlık İnsülin (μU/ml) /405 formülü ile hesaplanır. İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir (122). PKOS'u olan hastalarda insülin direncini ölçmenin rutinde yeri yoktur ancak yüksek riskli kişilerde önerilmektedir.

2.5 TEDAVİ

Tedavi hedefleri hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde kategorize edilebilir.

2.5.1 Hiperandrojenizm Tedavisi

Klinik hiperandrojenizmin tedavisinde farmakolojik yaklaşımlar ovaryan steroidogenezin baskılanması, hedef organdaki androjenik etkilerin giderilmesi ve hiperinsülineminin azaltılması şeklindedir. Tedavi sonuçlarının en erken altı ay sonunda ortaya çıkabileceğinin hastaya anlatılması önemlidir. Androjen baskılayıcı tedavide OKS ajanlar, uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir. Hirşutizm tedavisinde OKS kullanımı etkili bir seçenektir. OKS'ler ovaryan steroidogenezisin baskılanmasının yanı sıra SHBG düzeylerinde de artış sağlarlar. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu ilaç grubunda androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamit) ve 5 α -redüktaz inhibitörü olan finasterid yer almaktadır (123).

2.5.2 Menstrual Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi

OKS'ler menstrual siklusu düzenlerler, endometriyum üzerinde koruyucu etkiye sahiptirler ve androjen düzeyini azaltırlar. Ovulasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovulasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtızsız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir (124). Laparoskopik ovaryan drilling gibi cerrahi ovulasyon indüksiyon metodları, PKOS'ta küçük hasta gruplarında belli düzeyde başarıyla kullanılmıştır. Bu yöntemlerin postoperatif yapışıklık gelişimi gibi riskleri mevcuttur (125).

2.5.3 İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülineminin hiperandrojenizm ve bozulmuş follikülogenez üzerine etkisi, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanların PKOS tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir (126). Bir biguanid analogu olan metformin en sık kullanılan ajanlardan biri olup etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezi inhibe ederek gösterir. Ayrıca, kas ve yağ dokusunda insülin aracılı glukoz alımını arttırır. PKOS'ta metformin tedavisi ile androjen düzeylerinde azalma, spontan ovulasyon oranlarında artma ve klomifen yanıtını arttırıcı etki, klinik çalışmalarla gösterilmiştir (126). Metforminin overde steroidogenez üzerinde insülininden bağımsız olarak direk etkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Metformin, klomifen sitrat ile beraber kullanıldığında ovulasyon ve gebelik oranlarında artış sağlamakta, ancak gonadotropinlerle

beraber kullanıldığında ovulasyon yanıtı açısından etkili olmamaktadır (127-128). Tiazolidindionlar insülin duyarlılığını artırır. Grubun ilk temsilcisi olan troglitazon karaciğer yetmezliğine neden olduğu için artık kullanılmamaktadır. Halen kullanımda olan rosiglitazon ve pioglitazonla yapılmış çalışmalar, bu ajanların PKOS'ta hiperandrojenizm ve ovulatuvar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu göstermiştir (129).

2.5.4 Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi

PKOS hastalarında artmış glukoz intoleransı ve tip 2 DM riskine yönelik olarak tanı aşamasında OGTT uygulanması ve her yıl tekrarlanması önerilmektedir (130). Böylelikle bozulmuş glukoz toleransı olan yüksek riskli hastalarda yaşam tarzı değişikliği ve metformin gibi erken tedavi seçenekleriyle tip 2 DM'a ilerleyiş geciktirilebilir ya da önlenir. Gerek tip 2 DM gerekse kardiyovasküler hastalık gibi uzun dönem sağlık riskleri yönünden kilo kontrolünün önemi hastaya vurgulanmalıdır. Diyet ve egzersiz uygulamaları ile sağlanan çok düşük düzeydeki kilo kayıplarının bile metabolik, endokrin ve reproduktif parametreler üzerinde olumlu etkileri gösterilmiştir (98).

2.6 THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI)

Son yıllarda yeni bir fibrinolitik inhibitor olan TAFI (Thrombin Activatable Fibrinolysis Inhibitor); EC (Enzyme Carboxypeptidase) olarak tanımlandı. Bu molekül; koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayarın anahtar rol oynamaktadır. Thrombin tarafından aktifledikten sonra fibrinolizin "down" regülasyonunu yapmaktadır.

TAFI bir karboksipeptidazdır ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesidir. Bu enzimler plazmada bulunmakta ve pankreas gibi birçok dokuda da yer almaktadır. Serumda labil karboksipeptidaz aktivitesi ve bunun karboksipeptidaz N (CPN) ölçümü ile ilişkisi ilk kez 1988 yılında raporlanmıştır (131-132). Bu yeni karboksipeptidaz aktivitesi plazmada hazırda bulunmuyor, fakat kan pıhtılaşmasından sonra ortaya çıkıyordu. Bu yeni karboksipeptidaz enzimi CPN'den stabilize, optimum pH ve substrat spesifitesi açısından ayrılıyordu. Ek olarak taze insan serumu, iyon-değişim kromatografisi tarafından ayrıldığında temel karboksipeptidaz aktivitesi sergileyen 2 pik bulundu. İlk pikteki karboksipeptidaz (CP) aktivitesi 37°C'de anstabil iken, 2'nci pikteki CP aktivitesi 37°C'de stabildi. Anstabiliteden dolayı bu yeni enzime karboksipeptidaz U (CPU=unstabil) denildi (132-133). Campell ve Okada ayrıca koagülasyon süresince indüklenen Arginin'in karboksipeptidaz

aktivitesinde artış gösterdiler (134). Bu enzime de karboksipeptidaz R (CPR) olarak isimlendirdiler (R=buradaki arjinini tanımlıyor). Eaton ve Ark.'ları (135) aynı enzimi alfa 2-anti plazmin saflaştırma sürecinde (plazminojen ayırma afinite kromatografisi kullanarak) keşfettiler. Enzimin cDNA'sı insan karaciğerinden klonlandı ve aminoasit dizisi tanımlandı. Bu enzime plazma prokarboksipeptidaz B (B=temel) denildi, çünkü aktif enzim pankreatik karboksipeptidaz B ile benzer aktiviteye sahipti. Wang ve arkadaşları (136) karboksipeptidaz U ve plazma karboksipeptidaz B'nin eşdeğer proteinler olduklarına karar verdiler. Aktive protein C'nin profibrinolitik etkisinin ardındaki mekanizmayı araştırırken (137-138) Bajzar ve ark. (3) aynı enzimi saflaştırdılar ve bunun trombin tarafından aktive edilebileceği ve bu aktivite ile fibrinolizin inhibe olabileceğini gösterdiler. Bu enzime de TAFI adını verdiler. Aynı enzim için kullanılan CPU, CPR, pCB ve TAFI isimlerinden, TAFI en yaygın olarak kullanılan isimdir. TAFI karaciğerde 423 aminoasit'ten oluşan bir prepropeptid şeklinde sentezlenir. N-terminal sinyal peptid (22 aminoasitten oluşan) intrasellüler olarak ayrılır (135). TAFI Molekül ağırlığı 55 kDA olan bir glikoproteindir. TAFI plazmada 4-15 mg/ml konsantrasyonda bulunur (139-140). TAFI'nin tripsin, plazmin, trombin veya mezotrombin tarafından aktiflenmesi Arginin-92'den kesilerek gerçekleştirilmektedir. Böylece aktivasyon peptidi açığa çıkmaktadır. Bu aktivasyon peptidi, 4 potansiyel N-bağlı glikolizasyon bölgeleri içermektedir. 309 aa'lık ve 36 kDA'luk katalitik ünitesi glikolize değildir. TAFI'nin yapısındaki aktivasyon peptidi ve katalitik ünite arasında disülfid bağları bulunmaktadır. Aktivasyon peptidinin glikolizasyonu, TAFI'nin yarı ömrünü artırmakta ve stabilize etmektedir (141). Sıçanlarda plazma eliminasyon çalışmaları TAFI'nin yarı ömrünün birkaç saat olduğunu öne sürmektedir (142). Glikolize olmayan pankreatik CPB' nin sadece birkaç dakikalık yarı ömrü vardır .

TAFI 423 aminoasitlik bir prepropeptid olarak karaciğerde sentezlenir. Sekresyon ile 22 aminoasit'lik N-terminal sinyal peptid çıkarılır. TAFI trombin, tripsin ve plazmin ile TAFIa olan aktif forma dönüşür. Bu dönüşüm katalitik sahadaki Arginin 92' den aktivasyon peptidin ayrılmasıyla gerçekleşir. Aktivasyon peptidi 4 glikolizasyon bölgesi içerir. TAFIa sonra çeşitli konformasyonel değişiklikler sonucunda inaktivasyona uğrar. Sonuç itibarıyla trombin tarafından Arg 302'den yıkımı gerçekleşerek TAFIa, 25 kDA ve 11 kDA olmak üzere 2 parçaya ayrılır.

2.6.1 TAFI ' NIN SENTEZİ:

İnsan TAFI'si karaciğerde sentezlenir (135-143). İnsan TAFI geni yaklaşık 70 bp fragman içermektedir ve karaciğerde TAFI'nin spesifik transkripsiyonunda önemli rol oynamaktadır (144). İn situ hibridizasyon

çalışmaları şunu göstermiştir ki: (fare) TAFI mRNA'sı KC lobulünde perisantral bir dağılım göstererek hepatositte heterojen olarak ekspresse edilmektedir (145). Son zamanlarda TAFI ayrıca trombositlerde de saptanmıştır ve trombosit stimulasyonu ile sentezlenebileceği varsayılmıştır (146). TAFI varlığı domuz, tavşan, köpek, maymun ve fare plazmasında pıhtı lizisi veya aktivite testleri ile gösterilmiştir. (145-147-148).

2.6.2 TAFI'NİN FİBRİNOLİZDEKİ ROLÜ:

Pıhtılaşma mekanizması, inaktif proenzimlerin aktive olmuş enzimlere çevrildiği bir dizi enzimatik reaksiyonlar sonucunda meydana gelen trombinin, eriyebilir nitelikteki fibrinojeni erimeyen lifsel protein olan fibrine dönüştürmesiyle sonuçlanan bir süreçtir (149).

Doğal olarak bulunan antikoagülanlar üç ana gruba ayrılırlar:

1. Anti-trombinler,
2. Protein C ve Protein S,
3. Plazminojen-Plazmin sistemi.

Plazminojen-Plazmin sistemi fibrini parçalamaya ve fibrin polimerizasyonunu kontrol etmeye yarar. Plazminojenin, aktif hali olan plazmine dönüşmesi ya faktör XII'ye bağımlı bir yoldan, ya da plazminojen aktivatörleri (PA) ile olur. İki grup plazminojen aktivatörü vardır:

1. Ürokinaz benzeri PA (uPA) plazmada ve çeşitli dokularda bulunur ve sıvı halindeki plazminojeni aktive eder.
2. Doku tipi PA (tPA), başlıca endotel tarafından sentezlenir ve fibrine yapıştığında aktif olur.

Fibrin parçalanma ürünleri de güçlü antikoagülanlar olarak iş görürler (149). TAFI, Plazminojen-Plazmin sistemine etki ederek fonksiyon gösterir. Fibrinolitik sistem, fibrin formasyonu oluştuktan sonra plazminojen ve t-PA'nın fibrinin yüzeyine bağlanmasıyla başlar. Bu bağlanmaya karboksi- terminal lizin rezidülerinin (kısmi yıkılmış fibrinden açığa çıkan) ve plazminojen ile t-PA'daki lizin bağlanma bölgeleri ile etkileşimi aracılık eder (150-151). Plazmin fibrini yıkar ve böylece daha ileriki dönemde plazmin formasyonunu stimüle edecek yeni karboksi- terminal lizin rezidüleri ortaya çıkar. TAFI'nın fibrinden bu karboksi-terminal lizin rezidülerini

ayırarak fibrinolizi inhibe ettiği ve böylece plazmin formasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (3-152-153). Pıhtılaşma sırasında plazmada TAFI'nin aktivasyonu, plazminojen bağlanmasıyla azalışla ve pıhtı erimesiyle birlikte kısmi yıkılmış fibrinden, karboksi terminal lizinlerin ayrılmasıyla sonuçlanır (154). TAFI'nin fibrinolizdeki etkisi, plazmin tarafından TAFI'nin aktivasyonu ve plazminin TAFIa tarafından inaktivasyonu ile düzenlenir. t-PA ile plazminojen plazmine dönüştüğünde fibrinoliz başlar. Plazmin fibrini çözer ve fibrin yıkım ürünlerine ayrılır. t-PA ve plazminojenin fibrinle etkileşimi sonucunda katalitik etkinlik 100 bin kat artar. TAFIa kısmi yıkılmış fibrinden karboksi-terminal lizini açığa çıkartır ve böylece plazminojenin t-PA aracılı katalizinde fibrin kofaktör fonksiyonu gösterir. Karboksi-terminal lizin rezidülerinin kaybı sonucunda t-PA/ plazminojen / fibrin kompleksi formasyonu önlenir ve böylece plazmin formasyonu inhibe edildiği gibi fibrin pıhtısının yıkımı da inhibe edilir. Bu şekilde TAFI, t-PA'nın yol açtığı fibrinolizi etkin bir şekilde inhibe etmektedir. Fibrinolizin ve plazminojen aktivasyonun "down" regülasyonundan dolayı, plazma TAFI düzeylerinin pıhtı yıkım zamanının major belirleyicileri olduğu açıktır.

TAFI, Trombomodulin- Trombin kompleksi tarafından çok etkin bir biçimde aktive edildiği için, trombin yapımı ve endoteldeki trombomodulin konsantrasyonu, TAFI aktivasyonunun en önemli regülatörleridir. Trombomodulin-Trombin kompleksi doza bağlı olarak hem TAFI, hem de Protein C'yi beraber aktive edebilir. Bununla birlikte; düşük konsantrasyonda Trombomodulin TAFI aktivasyonunu artırırken; yüksek konsantrasyonda Trombomodulin Protein C aktivasyonunu artırır, böylece trombin oluşumunu azaltarak sonuçta TAFI aktivasyonunu da azaltmış olur (155). TAFI'nin trombin tarafından aktiflenmesi Trombomodulin tarafından 1250 kat artırılır. Trombomodulin ayrıca Protein C'nin trombin tarafından aktivasyonunu hızlandırır (156). Epitelyal büyüme faktörü (EGF) delesyonu bulunan mutantlardaki çalışmalarda Protein C ve TAFI aktivasyonu için Trombomodulin gerekliliği gözlenmiştir (157).

Moleküler düzeyde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir ki trombin, EGF-like proteinin 5. ve 6. izoformuna bağlanır. EGF-like protein 4, trombin bağlanması için gerekli değildir, fakat Protein C aktivasyonu için gereklidir. EGF-like domain 3, TAFI aktivasyonu için esansiyeldir. EGF-3, EGF-4,5 ve 6'nın c-loop'unu içeren rezidüleri TAFI aktivasyonunu yapabilir. E25, D5 ve R89 / R 93 / E94 rezidüleri trombinin aktif bölgesinin üzerinde lokalizedir ve TAFI aktivasyonu için önemlidir (157). R178/ R180/ D183/ E229, R233 rezidüleri trombinin aktif bölgesinin altında lokalizedirler ve Protein C aktivasyonunda yer alır (158). TAFI ve Protein C aktivasyonunda yer alan trombin ve Trombomodulin için bu farklı yapıların varlığı balansı hangi yöne kayacağına göstergesi olabilirler. Burada kesin bilinen şudur ki: Trombomodulin bu olayda çifte rol alır. Bir taraftan Protein C'nin aktivasyonunu tetikleyerek trombin oluşumunu baskımlarken, diğer taraftan bu düşük konsantrasyonlardaki trombinin TAFI aktivasyonunda daha etkili hale getirir ve sonuçta fibrinolizi regüle eder.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma öncesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan "Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu" alındı. Çalışma, prospektif kohort çalışması olarak planlandı.

ÇALIŞMA GRUBUNUN BELİRLENMESİ

PKOS Grubu

Temmuz 2013 – Şubat 2014 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (18-45 yaş), revize 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan 38 hasta çalışmaya dahil edildi. DM, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren

endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, tetkiklerin yapıldığı dönemde ve son 6 ay içinde OKS, anti-androjenler, infertilite tedavisi gibi seks hormon profilini, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı olanlar çalışmaya alınmadı. PKOS'lu hasta grubu seçiminde, 2003 revize Rotterdam ESHR/ASRM tanı kriterleri göz önünde bulunduruldu. 1. Oligo/anovulasyon 2. Klinik hiperandrojenizm ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi (diğer hiperandrojenemi nedenleri ekarte edilerek) 3. Ultrasonografik olarak polikistik over görünümü. Bu üç kriterden en az ikisinin varlığında PKOS tanısı konuldu. Oligo-anovulasyon, klinik olarak oligo-amenore (yılda 6'dan az sayıda adet görme veya gebelik yokluğunda 3 ay veya daha uzun süreyle adet görememe) varlığı ile belirlendi. Hiperandrojenizmin klinik belirleyicisi olarak hirsütizm varlığı esas alındı. Hastaların hirsütizm skorları, mFGS sistemi kullanılarak belirlendi. Skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsütik olarak kabul edildi. Polikistik overler, revize 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında follikül bulunması ve/veya over volümünün 10mL üzerinde olması ile tanımlandı.

Kontrol Grubu

Yukarıda belirtilen hastalıkları olmayan, dışlama kriteri olmayan düzenli menstrüel siklusları bulunan klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizmi bulunmayan üreme çağındaki (18-45 yaş) sağlıklı 37 gönüllü kadın kontrol grubunu oluşturmak üzere çalışmaya alındı.

Çalışmaya dâhil olan her kişide sigara kullanımı sorgulandı. Genel fizik muayene, nabız-tansiyon ölçümleri, VKİ, BKO hesaplaması, mFGS yapıldı, HOMA-IR indeksleri hesaplandı.

Hasta ve Kontrol Grubunun Belirlenmesi

Revize 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan, dışlama kriteri olmayan üreme çağındaki (18-45 yaş) kadınlar çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu, klinik olarak adet düzensizliği ve hirsütizmi bulunmayan, biyokimyasal olarak hiperandrojenizm tespit edilmemiş, sağlıklı kadınlardan oluşturuldu.

Dışlama Kriterleri

DM, Cushing sendromu, androjen salgılayan tümörler ve geç başlangıçlı 21-hidroksilaz eksikliğini içeren endokrinopatisi olan hastalar, enfeksiyon hastalıkları, hipertansiyonu, tiroid

disfonksiyonu, hiperprolaktinemisi, kronik karaciğer hastalığı bulunanlar, insülin salgılanmasını ve fonksiyonunu, seks hormonlarını etkileyen veya değiştiren ilaç kullananlar, alkol ve sigara kullanıcıları çalışma dışında tutuldu. Böbreküstü bezi veya over kaynaklı androjen salgılayan tümörleri ekarte etmek için önceden bakılmış DHEAS ve testosteron düzeyleri incelendi. Testosteron düzeyi >200 ng/dl, DHEAS düzeyi >7000 ng/dl olan olgularda ileri araştırma yapılması planlandı. Ancak bu düzeylerin üzerinde olan olguya rastlanmadı.

Örneklerin Toplanması ve Analiz Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmada yer alan her bir bireyden erken foliküler fazda (kendiliğinden veya progesteron ile uyarılmış adet 2-5. günlerinde) 12 saat açlık sonrası antekubital venöz kan örnekleri alındı. Örnekler antikoagulan madde (sitrata) içeren tüplere aktarıldı. 4000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Eppendorf tüpleri içinde çalışma zamanına kadar -80°C derecede saklandı. Örnekler derin dondurucudan çıkarıldıktan sonra oda ısısına getirildikten sonra çalışıldı.

Vücut Kitle İndeksinin Hesaplanması

Olguların ilk başvurusunda boy (m) ve kiloları (kg) ölçülerek, kg/m^2 cinsinden VKİ hesaplandı. Bel çevresi; umbilikus hizası esas alınarak, kalça çevresi; femurun büyük trokanter düzeyi esas alınarak ölçüldü ve BKO hesaplandı.

İnsülin Rezistansının Belirlenmesi

İnsülin rezistansını değerlendirmek için HOMA-IR indeksi kullanıldı. HOMA açlık Glukoz (mg/dl) x Açlık İnsülin ($\mu\text{U/ml}$) /405 formülü ile hesaplandı. Hesaplama sonucu 2,1-3,8 arasında çıkan değerler normal, üstündekiler ise insülin rezistansı olarak kabul edildi.

Ultrasonografik Değerlendirme

Hastaların ultrasonografik değerlendirmesi kliniğimizce, transvajinal veya transabdominal yolla yapıldı. Ultrasonografik değerlendirmeler Medison marka; SONOACE X8 model cihaz kullanılarak yapıldı. Polikistik over görünümü, 2003 revize Rotterdam konsensus kararı

tanımlamasına göre (10), en az bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9 mm çapında folikül bulunması ve/veya en az tek taraflı over volümünün 10 ml'nin üzerinde olduğunda tanımlandı.

Kullanılan Kitler

Katılımcıların serum TAFI düzeyleri IMUCLONE TAFI ELISA test kiti kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 20.0) programı kullanıldı. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) şeklinde gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testiyle araştırıldı. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya Temmuz 2013 -Şubat 2014 tarihlerinde PKOS tanısı almış 38 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 37 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 75 idi. PKOS ve kontrol grubunun demografik, antropometrik ölçümleri, biyokimyasal ve hematolojik özellikleri Tablo 1-2-3'de gösterildi.

Tablo 1: PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri

Parametreler	PKOS grubu (n: 38)	Kontrol Grubu (n: 37)	p
Yaş (yıl)	23.18 ± 4.10	24.64 ± 3.39	0.097
VKİ (kg/m ²)	23.25 ± 5.79	22.13 ± 3.57	0.319
BKO	0.79 ± 0.06	0.75 ± 0.06	0.017
Sistolik KB (mm Hg)	120 (90-140)	110 (90-130)	0.134
Diastolik KB (mm Hg)	70 (60-90)	70 (50-85)	0.919
mFGS	9 (2-12)	0 (0-4)	<0.001

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, BKO: Bel/Kalça oranı, mFGS: Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlaması, KB: Kan basıncı.

PKOS ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 23.18 ± 4.10 ve 24.64 ± 3.39 bulundu. PKOS grubunda yaş kontrol grubuna göre küçük bulundu. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.097). PKOS grubunda VKİ 23.25 ± 5.79 kg/m², kontrol grubunda 22.13 ± 3.57 kg/m² olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.319). BKO, PKOS grubunda 0.79 ± 0.06 kontrol grubunda 0.75 ± 0.06 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.017). PKOS grubunda mFGS 9 (2-12) kontrol grubunda 0 (0-4) olarak bulundu. PKOS grubunda mFGS istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p<0.001). Sistolik kan basıncı PKOS'u olan grupta 120 (90-140) mmHg iken kontrol grubunda 110 (90-130) mmHg ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.134). Diastolik kan basıncı ise PKOS'u olan grupta 70 (60-90) mmHg iken kontrol grubunda 70 (50-85) mmHg ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.919).

Tablo 2: PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Ölçümleri

Parametreler	PKOS grubu (n: 38)	Kontrol Grubu (n: 37)	p
Açlık Glukoz (mg/dl)	88.5 (71-127)	87 (69-100)	0.061
Açlık İnsülin(mU/ml)	10.5 (2.7-44)	7.1 (2.6-16)	<0.001
FSH (mIU /mL)	5.12±1.44	4.47±1.67	0.076
LH (mIU / mL)	6.8 (4.2-24)	4.8 (2-9.6)	<0.001
LH/FSH Oranı	1.43 (0.63-4.86)	1.03 (0.43-2.78)	0.007
DHEAS (ug/dl)	349 (105-700)	250 (104-360)	0.003
Serbest Testosteron (ng/ml)	1.94 (0.44-5.3)	1.1 (0.58-2.8)	<0.001
HOMA-IR indeksleri	1.98 (0.43-13.8)	1.41 (0.4-3.56)	0.002

PKOS: Polikistik over sendromu, LH: Luteinize edici hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, TAFI: Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance.

LH/FSH oranına bakıldığında PKOS grubunda bu oran 1.43 (0.63-4.86) iken, kontrol grubunda ise 1.03 (0.43-2.78) olduğu gözlemlendi ve istatistiksel olarak PKOS grubunda LH/FSH oranı anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p= 0.007). FSH, PKOS grubunda 5.12±1.44 mIU/mL iken, kontrol grubunda 4.47±1.67 mIU/mL bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.076). LH, PKOS grubunda 6.8 (4.2-24) mIU/mL iken, kontrol grubunda 4.8 (2-9.6) mIU/mL bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.001). Serbest Testosteron PKOS'lu grupta 1.94 (0.44-5.3) ng/ml, kontrol grubunda 1.1 (0.58-2.8) ng/ml bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p< 0.001). DHEAS PKOS grubunda

349 (105-700) ug/dl, kontrol grubunda 250 (104-360) ug/dl olarak bulundu. DHEAS açısından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p= 0.003).

Açlık glukoz değerleri PKOS'u olan grupta 88.5 (71-127) mg/dl, kontrol grubunda 87 (69-100) mg/dl olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.061).

PKOS tanısı alan grupta açlık insülin seviyeleri 10.5 (2.7-44) mU/ml iken kontrol grubunda 7.1 (2.6-16) mU/ml olarak saptandı. İstatistiksel olarak PKOS grubunda açlık insülin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p< 0.001).

HOMA-IR indeksleri PKOS grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 1.98 (0.43-13.8) ve 1.41 (0.4-3.56) şeklindeydi. HOMA-IR indekslerini PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık (p=0.002).

Tablo 3: PKOS ve Kontrol Grubunun Hematolojik Ölçümleri

Parametreler	PKOS grubu (n: 38)	Kontrol Grubu (n: 37)	P
PT	14.16 ± 1.49	14.42 ± 1.42	0.44
APTT	29.78 ± 4.44	31.08 ± 2.95	0.14
INR	1.05 ± 0.13	1.08 ± 0.079	0.30
TAFI(%)	107.42 ± 34.77	91.86 ± 23.88	0.027

PT: Protrombin zamanı, APTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı, INR: International Normalised Ratio

PT, PKOS grubunda 14.16±1.49 sn, kontrol grubunda 14.42±1.42 sn olarak bulundu. PT açısından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p= 0.44).

APTT, PKOS'u olan grupta 29.78±4.44 sn, kontrol grubunda 31.08±2.95 sn olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.14).

INR değeri PKOS'u olan grupta 1.05±0.13 iken, kontrol grubunda 1.08±0.079 olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.30).

TAFI düzeyleri incelendiğinde PKOS tanısı alan grupta TAFI düzeyi 107.42 ± 34.77 (%) iken kontrol grubunda 91.86 ± 23.88 (%) olarak saptandı. PKOS grubunda TAFI düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.027$).

5.TARTIŞMA

Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda PKOS'u olan olgularda TAFI düzeyini belirlemeyi ve PKOS'u olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. PKOS grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda PKOS grubunda TAFI düzeyi, açlık insülin düzeyi, LH/FSH oranı, DHEAS düzeyi, serbest testosteron düzeyi, mFGS'u, BKO, HOMA-IR indeksleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Katılımcıların yaş ortalaması ve VKİ açısından PKOS grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

PKOS, üreme çağındaki kadınların %4-12'sini etkileyen, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizm bulguları ile karşımıza çıkan, insülin direnci ve obezitenin sıklıkla eşlik ettiği, Tip 2 DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyum kanseri gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur (159).

Son yıllarda yeni bir fibrinolitik inhibitor olan TAFI koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayar da anahtar rol oynamaktadır. Thrombin tarafından aktiflendikten sonra fibrinolizin "down" regülasyonunu yapmaktadır. TAFI bir karboksipeptidazdır ve metalloproteinaz ailesinin bir üyesidir. TAFI plazmada 4-15 mg/ml konsantrasyonda bulunur (139-140). Tersini iddia eden çalışmalar bulunmakla birlikte yapılan çalışmaların çoğu, PKOS'lu kadınlarda serum TAFI düzeylerinde artış olduğunu ve bu durumun PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden artmış riske katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır (130).

Biz bu çalışmada yeni keşfedilmiş fibrinolitik sistemin doğal inhibitorlerinden olan TAFI düzeyleri ile PKOS arasındaki ilişkiyi inceledik. Bu molekül; koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki ince ayar da anahtar rol oynamaktadır. TAFI; fibrinolizle uyarılan t-PA'yı güçlü olarak inhibe etmektedir. Oral ve ark.'nın ülkemizde yaptıkları ve 2009'da yayımlanan 48 PKOS ve 43 kontrol vakası bulunan çalışmalarında TAFI düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (160). Yine ülkemizde Karakurt ve ark. PKOS'ta TAFI düzeyini inceledikleri bir çalışmada PKOS grubunda TAFI düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular (161). Erdoğan ve ark.'nın 2008 yılında yayımlanan çalışmalarında 68 PKOS tanısı alan grup ile 26 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında TAFI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (162). Adalı ve ark. PKOS'ta TAFI düzeyini inceledikleri bir başka çalışmada PKOS grubunda TAFI düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular (163). Biz de çalışmamızda yukarıda bahsedilen

birçok çalışma (160-161-163) ile uyumlu olarak PKOS grubunda TAFI düzeyini kontrol grubuna göre artmış bulduk.

Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının 90 mm Hg üzerinde olmasıdır. Hipertansiyon myokard enfarktüsü için dördüncü en önemli değiştirilebilir risk faktörü iken serebrovasküler hadiseler açısından en güçlü risk faktörüdür (164). PKOS'u olan kadınlarda yapılmış birçok çalışma kan basıncı açısından birbiri ile çelişen sonuçlara sahiptir. Premenopozal PKOS hastaları üzerinde yapılan bazı çalışmalarda nispeten hafif yüksek kan basıncı saptanmışken (165-166-167), bazı çalışmalarda ise normal sınırlarda kan basıncı ölçümleri rapor edilmiştir (102- 103-168). Bu çeşitliliğin sebebi büyük ihtimalle çalışma popülasyonlarındaki yaş uyumsuzluğundan kaynaklanmaktadır. Ayrıca hipertansiyon PKOS'ta insülin rezistansından dolayı geç gelişir ve genellikle perimenopozal PKOS'lularda tanı koyulur (169). Gonzalez ve ark. 2013'te yayımladıkları çalışmalarında 12 PKOS (6 obez – 6 normal kilolu subgrup) ve 12 kontrol (6 obez – 6 normal kilolu subgrup) grubu bulunuyordu. Sistolik ve diastolik kan basıncını PKOS göz ardı edildiğinde obez katılımcılarda daha yüksek buldular. Obezite göz ardı edildiğinde ise PKOS ve kontrol grubunda sistolik ve diastolik kan basıncında anlamlı fark bulmadılar (170). Yine diğer çalışmalardada (171-172-173) sistolik ve diastolik kan basıncı açısından PKOS ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bildirilmedi. Literatür verileri incelendiğinde obez PKOS'lu olguların sistolik kan basınçları kontrol olgularından anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur (174). Genel olarak daha genç PKOS'lu olgularda kan basıncı normal sınırlardadır (175). Bununla birlikte gün içerisindeki kan basıncındaki değişiklik prevelansı artış göstermiştir, yaşamın ilerleyen yıllarında HT açısından orta derecede risk artışı olmuştur (176). Biz de çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalara (170-171-172-173) benzer olarak, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümleri açısından, PKOS ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Kompanzatuvar olarak hiperinsülinemiye yol açan insülin rezistansı ile PKOS arasında güçlü bir ilişki vardır (26). PKOS'u olan kadınların %50-70 kadarında insülin rezistansı saptanmaktadır ve bu olgular ister genç ister zayıf olsunlar bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM geliştirme riskine sahiptirler (63). Hori ve ark. obez tip 2 DM hastalarında görülen en yaygın bulgulardan biri olan hipofibrinolizisi değerlendirmek için, plasma TAFI seviyelerine ve aktivitesine baktılar. DM hastaları VKİ'lerine göre iki gruba ayırdılar: (VKİ $\geq$ 25 obez ve VKİ <25 normal kilolu). Bu çalışmada plazma TAFI seviyelerini DM'lu hastalarda kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek buldular. Obez DM'lu hastalarda TAFI konsantrasyonu ve aktivitesi, non-obez DM ve sağlıklı kontrollere oranla anlamlı olarak yüksek bulundu. Sonuç olarak plazma TAFI seviyeleri ile HbA1c, VKİ, insülin rezistansı arasında anlamlı korelasyon elde etmişlerdir (177). Oral ve ark. 48 PKOS grubu ve 43 kontrol grubunun olduğu bir çalışmalarında gruplar arasında açlık glukoz düzeyi açısından fark bulmazken, açlık insülin düzeyini PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek buldular (160). Bu çalışmada insülin direncini belirlemek için HOMA-IR kullanıldı. HOMA-IR PKOS grubunda kontrol

grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Mannerås-Holm ve ark. 70 PKOS ve 30 kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada açlık glukoz düzeylerini PKOS grubunda yüksek saptadılar ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Açlık insülin düzeyi ise PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu. (173). İnsülin sensitivitesi için logHOMA ile güçlü bir ilişkisi olan GDR'yi (Glukoz Dispozal Rate) kullanarak PKOS grubunda kontrol grubuna göre insülin direncini yüksek saptadılar. Atiomo ve ark. 41 kişiden oluşan PKOS grubu ve 23 kişiden oluşan kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında açlık glukoz düzeyi açısından fark bulmazken, açlık insülin düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek buldular (171). Bu çalışmada insülin sensitivitesini belirlemek için HOMA'nın temel alındığı bir bilgisayar programı kullanıldı. İnsülin sensitivitesi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Tarkun ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada PKOS grubu ile kontrol grubu arasında açlık serum glukozu için fark bulunmazken, açlık insülin düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (178). Bu çalışmada insülin direncini belirlemek için HOMA-IR indeksi kullanıldı. Çalışmamıza benzer olarak HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Lindholm ve ark. yaptıkları 135 PKOS grubu ve 83 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında açlık glukoz için fark bulmazken, açlık insülin düzeyini PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek buldular (172). Bu çalışmada insülin direncini belirlemek için HOMA-IR indeksi kullanıldı. HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Moran ve ark. (179) 14 obez PKOS tanılı hasta grubu ile 13 PKOS olmayan obez kontrol grubunu sekiz haftalık kilo verme programına aldıkları bir çalışmada kontrol grubuna göre PKOS grubunda HOMA-IR indeksini yüksek buldular. Biz de çalışmamızda yukarıda anlattığımız çalışmalardan birçoğu (160-171-172-173-178) gibi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak açlık insülin düzeyini yüksek, açlık glukoz düzeyini benzer bulduk. Yine bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen bazı çalışmalardaki (160-172-178-179) gibi HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Literatüre baktığımızda PKOS'lu olgularda VKİ kontrol grubuna göre daha yüksektir (174). Azziz ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınların yaklaşık %42'si obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$), %24'ü kilolu ($VKİ: 25-29.9 \text{ kg/m}^2$) bulunmuştur (15). PKOS'ta obeziteden bağımsız bir şekilde belirgin viseral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle BKO daha yüksek bulunmaktadır. Bu yağ dağılım paterni android obezite ($BKO > 0.85$) olarak adlandırılır ve hiperandrojenizmle ilişkilendirilmiştir (54). Lindholm ve ark. yaptıkları 135 PKO ve 83 sağlıklı kontrol vakasının olduğu bir çalışmada gruplar arasında VKİ ve BKO açısından fark bulmadılar (172). Atiomo ve ark. 41 PKOS grubu ve 23 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında benzer şekilde VKİ ve BKO açısından fark bulmadılar (171). Mannerås-Holm ve ark. 70 kişiden oluşan PKOS ve 30 kişiden oluşan kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada PKOS grubunda VKİ'ni kontrol grubuna göre yüksek saptadılar. Bu çalışmada (173) BKO hesaplanmamış olup ölçülen bel çevresi PKOS grubunda daha yüksekti. Idali ve ark. rekürren

gebelik kaybı olan 106 kontrol grubu ile yine rekürren gebelik kaybı olan 38 PKOS grubu ve rekürren gebelik kaybı olup polikistik over görünümüne sahip 33 hastayı karşılaştırdıkları bir çalışmada VKİ'ni PKOS grubunda daha yüksek buldular (180). Velazquez ve ark. PKOS grubuna metformin tedavisi başladıkları bir çalışmada PKOS grubunda tedavi öncesi ve sonrası, kontrol grubuna göre VKİ ve BKO'nı yüksek buldular (181). Wu ve ark. 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada 83 denekli PKOS grubunda 52 denekli kontrol grubuna göre VKİ ve BKO'nı yüksek buldular (182). Saranya ve ark. 2014 yılında yayımlanan çalışmalarında 31 kişilik PKOS grubu ile 30 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdılar, VKİ ve BKO'nı PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek buldular (183). Biz de çalışmamızda bahsettiğimiz çalışmalardan birçoğuna benzer olarak (180-183) BKO'nı PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ancak bahsettiğimiz çalışmalardan farklı olarak VKİ açısından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadık.

Fertil çağıdaki PKOS hastalarının hormonal durumunu özetlemeye çalışan çalışmalar sonucunda LH'nin yüksek, FSH'nin normal ya da düşük olduğu görülmüştür (68-184). Her ne kadar artmış LH/FSH oranı tanı kriteri olmasa da uyarıcı bir marker olarak görülebilir (185). Nitekim 2003 revize Rotterdam tanı kriterlerinde LH/FSH oranı bulunmamaktadır (14). Atiomo ve ark. 41 PKOS tanısı almış hasta grubu ve 23 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada PKOS grubunda LH/FSH oranını daha yüksek buldular (171). Wu ve ark. (186) 210 kişiden oluşan PKOS grubu ile 205 kişilik kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmada LH/FSH oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulmadılar. Cho ve ark. 12 PKOS tanılı grup ile 11 sağlıklı kontrol grubunu LH/FSH oranı açısından karşılaştırdılar. Katılımcılardan farklı günlerde aldıkları kan örneklerinin ortalama LH/FSH oranını her iki grupta benzer buldular (187). Velazquez ve ark. PKOS grubuna metformin tedavisi başladıkları bir çalışmada tedavi öncesi PKOS grubunda, kontrol grubuna göre yüksek olan LH/FSH oranını tedavi sonrasında her iki grupta benzer buldular (181). Biz çalışmamızda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardan birine benzer şekilde (171) LH/FSH oranını PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek saptadık.

Literatürde PT ve APTT değerlerini PKOS'lu hastalarda azalmış olarak bulan çalışmalar bulunmaktadır (188-189-190). Karakurt ve ark. 42 PKOS tanılı grup ile 30 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yaptıkları bir çalışmada PT, APTT değerlerini her iki grup arasında benzer buldular (161). Biz çalışmamızda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardan (188-189-190) farklı olarak PKOS grubu ile kontrol grubu arasında PT, APTT, INR değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık.

6. SONUÇ

Sonuç olarak literatürde PKOS'ta artmış TAFI düzeyi bazı çalışmalarda gösterilmiş olmakla beraber bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Biz bugün PKOS'ta uzun dönem sağlık risklerinden biri olan kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan birçok parametrenin olduğunu bilmekteyiz. TAFI fibrinolizisin en potent inhibitörlerinden biri olmakla beraber oksidatif stres belirtici olarak da değerlendirilmektedir.

TAFI düzeyi yüksekliğinin obeziteye mi yoksa PKOS'a mı, ya da PKOS'ta gelişen insülin rezistansı ve buna sekonder meydana gelen hiperandrojenizme mi bağlı olduğu netliğe kavuşmamıştır.

Biz prospektif olarak planladığımız alışmamızda 38 PKOS tanısı almış hasta grubu ile 37 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu TAFI düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçladık ve PKOS grubunda TAFI düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulduk ($p=0.027$). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında yaşı ve VKİ'ni PKOS grubu ile kontrol grubu arasında benzer, BKO, LH düzeyi, LH/FSH oranı, açlık insülin düzeyi, serbest testosteron, DHEAS, mFGS'nu ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduk. Açlık glukoz düzeyi, PT, APTT ve INR açısından gruplar arasında anlamlı fark bulmadık.

Bulgularımız literatür verileri ile de incelenecek olursa, buna konuya yönelik geniş tabanlı daha fazla deneğin olduğu prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürür niteliktedir.

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM THROMBİN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış kadınlarda fibrinolizisin potent inhibitörlerinden olan thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) düzeyini araştırmak ve sonuçlarımızı literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planladığımız bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine Temmuz 2013-Şubat 2014 tarihleri arasında başvurmuş 2003 Revize Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış 38 hasta ile 37 sağlıklı gönüllü alındı. PKOS ve kontrol grubunu oluşturan katılımcıların demografik özellikleri not edildi, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basınçları ölçüldü, bel/kalça oranları (BKO) hesaplandı. Katılımcıların açlık glukoz düzeyi, luteinize edici hormon (LH), folikül stimule edici hormon (FSH), dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), serbest testosteron, International Normalised Ratio (INR), protrombin zamanı (PT), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (APTT) değerleri belirlendi, modifiye Ferimann Gallwey Skorlaması (mFGS) yapıldı. LH/FSH oranları hesaplandı, HOMA-IR (homeostatic model assessment-insulin resistance) indeksleri belirlendi. TAFI düzeyleri IMUCLONE TAFI ELISA test kiti ile ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak student T test ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık açısından $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Sonuç: TAFI düzeyini PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık. BKO, LH düzeyi, LH/FSH oranı, DHEAS, serbest testosteron, mFGS, açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR indeksleri PKOS grubunda daha yüksek bulundu. Yaş, VKİ, açlık glukoz düzeyleri, FSH düzeyi, sistolik ve diastolik kan basınçları, PT, APTT ve INR açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Anahtar Sözcükler: PKOS, TAFI

İletişim adresi: Metin GÜLDAŞ, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN / TÜRKİYE

Tel: 0 553 480 45 70

E-posta: drmguldas@hotmail.com

SUMMARY

INVESTIGATION OF THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR (TAFI) LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Objective: The aim of this study was to investigate the plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), a potent inhibitor of fibrinolysis, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: 38 women with PCOS and 37 healthy controls, attended to Adnan Menderes University, Department of Obstetrics and Gynecology, were recruited for this prospective study during July 2013-February 2014. Demographic features, body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), systolic, diastolic arterial blood pressures and modified Ferriman Gallwey (mFG) scores were noted. Laboratory tests included fasting glucose, fasting insulin, luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), free testosterone, International Normalised Ratio (INR), prothrombin time (PT), Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). LH/FSH ratio and homeostatic model assessment-insulin resistance (HOMA-IR) were calculated. TAFI levels were measured using IMUCLONE TAFI ELISA test. Student T and Mann-Whitney U tests were used for statistical analyses. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: TAFI, fasting insulin, DHEAS, LH and free testosterone levels, HOMA-IR, LH/FSH ratio, WHR, mFG scores were found to be significantly higher in PCOS group than the control group. No significant difference was found in age, BMI, systolic and diastolic blood pressures, fasting glucose levels, FSH levels, INR, PT, APTT.

Key words:PCOS, TAFI

Correspondence: Metin GÜLDAŞ, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Adnan Menderes University, Aydın, Turkey.

Tel: +90 553 480 45 70

E-mail: drmguldas@hotmail.com

7.KAYNAKLAR

1. Dasgupta S, Reddy BM. Present status of understanding on the genetic etiology of polycystic ovary syndrome. J Postgrad Med 2008;54:115–25.
2. Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. Obes Res 2002;1:14-21.
3. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 1995;270:14477–14484.
4. van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activator- inhibitor activity in endothelial cell - conditioned medium. Blood 1985; 65: 444-51
5. Wang W, Boffa PB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. J Biol Chem 1998;273: 27176-81.
6. Aubert H, Frere C, Aillaud MF, Morange PE, Juhan-Vague I, Alessi MC. Weak and nonindependent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. J Thromb Haemost 2003; 1:791–797.
7. Kannel W, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. Am Heart J 1990; 120:672–676.
8. Hamsten A, de Faire U, Walldius G, Dahlén G, Szamosi A, Landou C, Blombäck M, Wiman B. Plasminogen activator inhibitor in plasma: risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet 1987; 8549:3–9.

9. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165–1174.

10. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;28:181-91.

11. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60:39-51.

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

13. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 786-9.

14. 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.

15. Azziz R, Carmina E, Dewailly D et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.

16. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries –a common finding in normal women. *Lancet*. 1988;1(8590):870-2.

17. van Hooff MH, Voorhorst FJ, Kaptein MB, Hirasig RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens, and insulin. *Fertil Steril*. 2000;74(1):49-58.

18. Mason HD, Willis DS, Beard RW, Winston RM, Margara R, Franks S. Estradiol production by granulosa cells of normal and polycystic ovaries: Relationship to menstrual cycle history and concentrations of gonadotropins and sex steroids in follicular fluid. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79:1355-1360.
19. Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How Common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Aug;37(2):127-34.
20. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The Prevalance of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34(1):67-72.
21. Michelmores K, Balen A. Prevalance and clinical features of polycystic ovary syndrome in 224 young female volunteers. *HRA*. 1998; 12: 52-62.
22. Şeftalioğlu A . Genel İnsan Embriyolojisi. Ankara, 1996.
23. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 187-97.
24. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 31-45.
25. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 10619-23.
26. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995; 96: 801-10.

27. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 2004; 60: 1-17.

28. Barbieri RL, Makris A, Randall RW, Daniels G, Kistner RW, Ryan KJ. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism. J Clin Endocrinol Metab 1986; 62: 904-10.

29. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2001-5.

30. Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. Rev Reprod 1996; 1: 47-53.

31. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard R, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. J Clin Endocrinol Metab 1994; 79: 1158-65.

32. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1997; 11: 249-60.

33. Berek J, Adashi EY, Hillard P. Novak's Gynecology; Chapter: 25, 1996; 837.

34. Hugheston PE. Morphology and morphogenesis of Stein-Leventhal ovary. Obstet Gynec Survey 1982; 37: 59-62

35. Speroff L, Glass R, Kase N. Anovulasyon ve PCOS. in: Erk A (ed.). Klinik Jinekoloji Endokrinoloji ve infertilite. istanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 1996; 457-482

36. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 8;95(25):14956-60.
37. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 38-43.
38. 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.
39. Sahmay S, Aydın Y, Atakul N, Aydoğan B, Kaleli S. Relation of antimüllerian hormone with the clinical signs of hyperandrogenism and polycystic ovary morphology. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(2):130-4.
40. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
41. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51-64.
42. Coulam CB, Annegers JF, Kraz JC. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983;61(4):403-7.
43. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18: 671-83.
44. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 2000; 15: 24-8.

45. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-407.

46. Kousta E, White DM, Cela E, et al. The prevalence of polycystic ovaries in women with infertility. *Hum Reprod* 1999;14: 2720-2723.

47. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acien M, Mauri M, Alfayate R. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72(1):32-40.

48. Mason H. Function of the polycystic ovary. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 80-5.

49. Magoffin DA. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 9-11.

50. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Lombardi G, Lobo RA. Ovarian size and blood flow in women with polycystic ovary syndrome and their correlations with endocrine parameters. *Fertil Steril* 2005; 84: 413-9.

51. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456-88.

52. Christensen JT, Boldsen J, Westergaard JG. Ovarian volume in gynecologically healthy women using no contraception, or using IUD or oral contraception. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 784-9.

53. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.

54. Yucel A, Noyan V, Sagsoz N. The association of serum androgens and insulin resistance with fat distribution in polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 26: 81-6.

55. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 137-45.

56. Speroff L, Glass RH, Kase NG; Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. First Edition, 1973; 256-257

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

58. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1999; 18: 403-413.

59. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1989; 83: 23-9.

60. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 499-507.

61. Hud JA Jr, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD Jr. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Arch Dermatol* 1992; 128: 941-4.

62. Barnes R, Rosenfield R L. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110: 386-399.

63. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 109: 242-6.
64. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, Fiorini S, Cognigni GE, Filicori M, Morselli-Labate AM. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2767-74.
65. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-9.
66. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.
67. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-53.
68. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981; 108: 1441-9.
69. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
70. Cara JF, Rosenfield RL. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988; 123: 733-9.
71. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 942-7.

72. O'Meara NM¹, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects in beta-cell functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76(5):1241-7.

73. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, et al. Abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231-9.

74. Ehrmann DA. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome: Role of the beta-cell. *Polycystic ovary syndrome*, ed. Chang RJ, Heindell JJ, Dunaif A. New York: Marcel Dekker, Inc. 2002:159-70.

75. Geffner ME, Kaplan SA, Bersch N, Golde DW, Landaw EM, Chang RJ. Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril* 1986;45(3):327-33.

76. Singer F, Bhargava G, Poretsky L. Persistent insulin resistance after normalization of androgen levels in a woman with congenital adrenal hyperplasia. A case report. *J Reprod Med* 1989;34:921-6.

77. Aziz R, Potter HD, Bradley EL Jr, Boots LR. Delta-5 androstene-3-beta, 17beta-diol in healthy eumenorrheic women: relationship to body mass and hormonal profile. *Fertil Steril* 1994;62:321-6.

78. Stewart RE, Spicer LJ, Hamilton TD, Keefer BE. Effects of insulin-like growth factor I and insulin on proliferation and on basal and luteinizing hormone-induced steroidogenesis of bovine thecal cells: involvement of glucose and receptors for insulin-like growth factor I and luteinizing hormone. *J Anim Sci*. 1995;73(12):3719-31.

79. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RE. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16(3):322-53.

80. Adashi EY, Hsueh AJ, Yen SS. Insulin enhancement of luteinizing hormone and FSH release by cultured pituitary cells. *Endocrinology* 1981;108:1441-9.

81. Nestler JE, Jacobowics DJ, Reamer P, Gun RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.

82. Poretsky L, Glover B, Laumas V, Kalin M, Dunaif A. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian insulin binding, and ovarian insulin-like growth factor-1 binding in the rat. *Endocrinology*. 1988;122:581-5.

83. Pao CI, Farmer PK, Begovic S, Villafuerte BC, Wu GJ, Robertson DG, Phillips LS. Regulation of insulin-like growth factor-1 and IGFBP-1 gene transcription by hormones and provision of amino acids in rat hepatocytes. *Mol Endocrinol* 1993;7(12):1561-8.

84. Cara JF, Rosenfield RL. IGF-1 and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 1988;123:733-9.

85. Ciaraldi TP, Morales AJ, Hickman MG, Odom-Ford R, Yen SS, Olefsky JM. Lack of insulin resistance in fibroblasts from subjects with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1998;47(8):940-6.

86. Hague WM, Adams J, Algar V, Drummond V, Schwarz G, Bottazzo GF, Jacobs HS. HLA associations in patients with polycystic ovaries and in patients with congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990;32(4):407-15.

87. Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Conway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R. Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 397-402.

88. Mifsud A, Ramirez S, Yong EL. Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3484-8.

89. Hogeveen KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J Clin Invest* 2002; 109: 973-81.

90. San Millán JL, Sancho J, Calvo RM, Escobar-Morreale HF. Role of the pentanucleotide (tttta)(n) polymorphism in the promoter of the CYP11a gene in the pathogenesis of hirsutism. *Fertil Steril* 75(4):797-802,2001.
91. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Davies TF, Tomer Y. Evidence of association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin gene locus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(1):446-9.
92. Korhonen S, Romppanen EL, Hiltunen M, Mannermaa A, Punnonen K, Hippeläinen M, Heinonen S. Lack of association between C-850T polymorphism of the gene encoding tumor necrosis factor- α and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16(4):271-4.
93. Tong Y, Liao WX, Roy AC, Ng SC. Association of AclI polymorphism in the FSH beta gene with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000;74(6):1233-6.
94. Conway GS, Conway E, Walker C, Hoppner W, Gromoll J, Simoni M.. Mutation screening and isoform prevalence of the FSH receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;51(1):97-9.
95. Legro RS, Muhleman DR, Comings DE, Lobo RA, Kovacs BW. A dopamine D3 receptor genotype is associated with hyperandrogenetic chronic anovulation and resistant to ovulation induction with clomiphene citrate in female hispanics. *Fertil Steril*. 1995;63(4):779-84.
96. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A.. Thirty –seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: Strongest evidence for linkage is with follistatin . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(15):8573-8.
97. Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, Legro RS, Driscoll DA, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS., et al. Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4455-61.

98. 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
99. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2001;286(19):2421-6.
100. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61(5):946-51.
101. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Fliccory M, Flamigni C, (eds). *The ovary: regulation dysfunction, and treatment*. New York: Elsevier Science, 1996, pp201-209.
102. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. 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.
103. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.
104. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 1224-9.
105. Meirow D, Schenker JG. The link between infertility and cancer: epidemiology and possible aetiologies. *Hum Reprod Update*. 1996;2(1):63-75.
106. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.
107. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S, Lindström B, Odén A, Samsioe G, Janson PO. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction –a risk factor in young women .

1	
---	--

 Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1991;41(2):143-50.
108. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1997;11(2):369-96.
109. Ciampelli M, Lanzzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome: a new look at an old subject *Gynecol Endocrinol*. 1998;12(4):277-92.

110. Gammon, MD and Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *AJE* 1991; 134(8): 818-24.
111. Dahlgren E¹, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: A long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57:505-13.
112. Hague WM, Honours JW, Adams J, Vescei P. Steroid responses to ACTH in women with PCOS. *Clin Endocrinology* 1989; 30: 355-365
113. Franks S. Polycystic ovarian syndrome. (Review) *European Journal Medicine* 1995; 13:853-861
114. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1949; 56: 439-45.
115. Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo RA. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2-6.
116. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: and polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev* 2003: CD003053.
117. Chetkowski RJ, Judd HL, Jagger PI, Nieberg RK, Chang RJ. Autonomous cortisol secretion by a lipoid cell tumor of the ovary. *JAMA* 1985; 254: 2628-31
118. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-25.
119. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38: 549-52.
120. Arroyo A, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3728-33.
121. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
122. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Insulin resistance quantification by fasting insulin plasma values and HOMA index in a nondiabetic population. *Med Clin* 2001; 117: 530-533.

123. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 221-34.

124. Cheung AP, Chang RJ. Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: a dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Hum Reprod* 1995; 10: 1054-9.

125. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic “drilling” by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD001122.

126. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.

127. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.

128. van Wely M, Bayram N, Bossuyt PM, van der Veen F. Laparoscopic electrocautery of the ovaries versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. Impact on women's health-related quality of life. *Hum Reprod* 2004; 19: 2244-50.

129. Mohiyiddeen L, Watson AJ, Apostolopoulos NV, Berry R, Alexandraki KI, Jude EB. Effects of low-dose metformin and rosiglitazone on biochemical, clinical, metabolic and biophysical outcomes in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 165-70.

130. Gambineri A, Pelusi C, Manicardi E, Vicennati V, Cacciari M, Morselli-Labate AM. Glucose intolerance in a large cohort of mediterranean women with polycystic ovary syndrome: phenotype and associated factors. *Diabetes* 2004; 53: 2353-8.

131. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. A labile enzyme in fresh human serum interferes with the assay of carboxypeptidase N. *Clin Chem* 1989; 35: 177.

132. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characterization of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biochem* 1989; 27: 277-85.

133. Hendriks D, Wang W, Scharpe S, Lommaert MP, van Sande M. Purification and characterization of a new arginine carboxypeptidase in human serum. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1034: 86-92.

134. Campbell W, Okada H. An arginine specific carboxypeptidase generated in blood during coagulation or inflammation which is unrelated to carboxypeptidase N or its subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 162: 933-9.

135. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991; 266: 21833-8.

136. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994; 269: 15937-44.

137. van Hinsbergh VWM, Bertina RM, van Wijngaarden A, van Tilburg NH, Emeis JJ, Haverkate F. Activated protein C decreases plasminogen activator-inhibitor activity in endothelial cell-conditioned medium. *Blood* 1985; 65: 444-51.

138. Bajzar L, Nesheim M. The effect of activated protein C on fibrinolysis in cell-free plasma can be attributed specifically to attenuation of prothrombin activation. *J Biol Chem* 1993; 268: 8608-16.

139. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996; 88: 2093-100.

140. Mosnier LO, Von dem Borne PAK, Meijers JCM, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998; 80: 829-35.

141. Delk AS, Durie PR, Flether TS. Radioimmunoassay of active pancreatic enzymes in sera from patients with acute pancreatitis. *Clin. Chem.* 1985; 31: 1294-1033

142. Valnickova Z, Thogersen IB, Christensen S, Chu CT, Pizzo SV, Enghild JJ. Activated human plasma carboxypeptidase B is retained in the blood by binding to alpha2-macroglobulin and pregnancy zone protein. *J Biol Chem* 1996; 271: 12937-43.

143. Vanhoof G, Wauters J, Schatteman K, Hendriks D, Goossens F, Bossuyt P, Scharpe S. The gene for human carboxypeptidase U (CPU) - a proposed novel regulator of plasminogen activation - maps to 13q14.11. *Genomics* 1996; 38: 454-5.

144. Boffa MB, Reid TS, Joo E, Nesheim ME, Koschinsky ML. Characterization of the gene encoding human TAFI (thrombin-activable fibrinolysis inhibitor; plasma procarboxypeptidase B. *Biochemistry* 1999; 38: 6547-58.

145. Marx PF, Wagenaar GT, Reijerkerk A, Tiekstra MJ, Van Rossum AG, Gebbink MF, Meijers JC. Characterization of mouse thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor. *Thromb Haemost* 2000; 83: 297-303.

146. Mosnier LO, Buijtenhuijs P, Marx PF, Meijers JC, Bouma BN. Identification of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in human platelets. *Blood*. 2003;101(12):4844-6.

147. Schatteman KA, Goossens FJ, Scharpé SS, Hendriks DF. Activation of plasma procarboxypeptidase U in different mammalian species points to a conserved pathway of inhibition of fibrinolysis. *Thromb Haemost* 1999; 82: 1718-21.

148. Bajzar L, Taylor FB Jr., Tracy PB. A baboon model can be used to assess the physiological function of TAFI. *Thromb Haemost* 1997; Suppl 1: 596.

149. Düzenli MA, Özdemir K, Sökmen A, Karadal T. Fibrinolitik ilaçların Klinik Kullanımı. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003;3(2):162-70.

150. Christensen U. C-terminal lysine residues of fibrinogen fragments essential for binding to plasminogen. *FEBS Lett* 1985; 182: 43-6.

151. Fleury V, Angles Cano E. Characterization of the binding of plasminogen to fibrin surfaces: the role of carboxy-terminal lysines. *Biochemistry* 1991; 30: 7630-8.
152. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995; 96: 2534-8.
153. Wang W, Boffa PB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998; 273: 27176-81.
154. Sakharov DV, Plow EF, Rijken DC. On the mechanism of the antifibrinolytic activity of plasma carboxypeptidase B. *J Biol Chem*. 1997; 272: 14477-82.
155. Sakata Y, Loskutoff DJ, Gladson CL, Hekman CM, Griffin JH. Mechanism of protein C-dependent clot lysis: role of plasminogen activator inhibitor. *Blood* 1986; 86: 1218-23.
156. Kurosawa S, Stearns DJ, Jackson KW, Esmon CT. A 10-kDa cyanogen bromide fragment from the epidermal growth factor homology domain of rabbit thrombomodulin contains the primary thrombin binding site. *J Biol Chem* 1988; 263: 5993-6.
157. Kokame K, Zheng XL, Sadler JE. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998; 273: 12135-9.
158. Hall SW, Nagashima M, Zhao L, Morser J, Leung LL. Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. *J Biol Chem* 1999; 274: 25510-6.
159. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod* 2010; 25: 544-51.

160. Oral B, Mermi B, Dilek M, Alanoğlu G, Sütçü R. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and other hemostatic parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(2): 110-6.

161. Karakurt F, Inegöl Gümüç İ, Bavbek N, Kargılı A, Koca C, Selcokı Y, Ozbek M, Kosar A, Akcay A. Increased thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels as a clue for prothrombotic state in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008;24(9):491-7.

162. Erdoğan M, Karadeniz M, Alper GE, Tamsel S, Uluer H, Çağlayan O, Saygili F, Yilmaz C. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(3):143-7.

163. Adali E, Yildizhan R, Kurdoglu M, Bugdayci G, Kolusari A, Sahin HG. Increased plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor levels in young obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2010;94(2):666-72.

164. Harmsen P, Wilhelmsen L, Jacobsson A. Stroke incidence and mortality rates 1987 to 2006 related to secular trends of cardiovascular risk factors in Gothenburg, Sweden. *Stroke* 2009; 40: 2691-7.

165. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-15.

166. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11: 23-8.

167. Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod* 2001; 6: 556-60.

168. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75(2): 508-13.

169. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term followup focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57(3): 505-13.

170. González F, Kirwan JP, Rote NS, Minium J. Elevated circulating levels of tissue factor in polycystic ovary syndrome. *Clin Appl Thromb Hemost* 2013; 19: 66-72

171. Atiomo WU, Fox R, Condon JE, Shaw S, Friend J, Prentice AG, Wilkin TJ. Raised plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) is not an independent risk factor in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 487-92.

172. Lindholm A, Bixo M, Eliasson M, Hudecova M, Arnadottir R, Holte J, Poromaa IS. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 743-8.

173. Mannerås-Holm L, Baghaei F, Holm G, Janson PO, Ohlsson C, Lönn M, Stener-Victorin E. Coagulation and fibrinolytic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1068-76.

174. Legro SR, Kusanman RA, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111(8):607-13.

175. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, Gorlin R, Krakoff LR. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):508-13.

176. Kahsar –Miller MD, Nixon C, Boots LR, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001; 75: 53-58

177. Hori Y, Gabazza EC, Yano Y, Katsuki A, Suzuki K, Adachi Y, Sumida Y. Insulin Resistance Is Associated with Increased Circulating Level of Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor in Type 2 Diabetic Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87:660-665

178. Tarkun I, Cantürk Z, Arslan BC, Türemen E, Tarkun P. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004; 51: 467-72.

179. Moran LJ, Noakes M, Wittert GA, Clifton PM, Norman RJ. Weight loss and vascular inflammatory markers in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2012; 25: 500-3.

180. Idali F, Zareii S, Mohammad-Zadeh A, Reihany-Sabet F, Akbarzadeh-Pasha Z, Khorram-Khorshid HR, Zarnani AH, Jeddi-Tehrani M. Plasminogen activator inhibitor 1 and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations in Iranian women with polycystic ovary syndrome. *Am J Reprod Immunol* 2012; 68: 400-7.

181. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein(a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46: 454-7.

182. Wu J, Wu Y, Zhang X, Li S, Lu D, Li S, Yang G, Liu D. Elevated serum thioredoxin-interacting protein in women with polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):538-44.

183. Saranya K, Pal GK, Habeebullah S, Pal P. Assessment of cardiovascular autonomic function in patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 192-9.

184. van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997; 67: 452-8.

185. DeVane GW, Czekala NM, Judd HL, Yen SS. Circulating gonadotropins, estrogens, and androgens in polycystic ovarian disease. *Am J Obstet Gynecol* 1975; 121: 496-500.

186. Wu XQ, Xu SM, Liu JF, Bi XY, Wu YX, Liu J. Association between FSHR polymorphisms and polycystic ovary syndrome among Chinese women in north China. *J Assist Reprod Genet*. 2014 Mar;31(3):371-7.

187. Cho LW, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Atkin SL. The LH/FSH ratio has little use in diagnosing polycystic ovarian syndrome. *Ann Clin Biochem* 2006; 43: 217-9.

188. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Alacacioglu A, Sari I. Comparison of four different treatment regimens on coagulation parameters, hormonal and metabolic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(1):35-42.

189. Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, del Rey Sánchez JM, Maties M, Escobar-Morreale HF. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive pill compared with metformin on blood coagulation tests and endothelial function in women with the polycystic ovary syndrome: influence of obesity and smoking. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(3):469-80.

190. Kebapcilar L, Taner CE, Kebapcilar AG, Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):187-93.