



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
HASTALARDA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
İNHİBİTÖR 1 (PAI-1) DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İHSAN BAĞLI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mert KÜÇÜK

AYDIN-2014

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ
HASTALARDA PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR
İNİHİTÖR 1 (PAI-1) DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. İHSAN BAĞLI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mert KÜÇÜK

AYDIN-2014

ÖNSÖZ

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez danışmanım Doç. Dr. Mert Küçük'e, 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 Zeynep Bağlı'ya çok teşekkür ederim.

Dr. İhsan BAĞLI

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
Önsöz	I
İçindekiler	II
Kısaltmalar	III
Tablolar Dizini	V
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1 Polikistik Over Sendromu	2
2.1.1 Tanı	2
2.1.2 Familial Görüş	3
2.1.3 Hirsutizm	3
2.1.4 Menstrual patern	3
2.1.5 Overlerin Görünümü	4
2.1.6 Obezite	4
2.1.7 Akne ve Akantozis Nigrikans	5
2.1.8 Patogenez	5
2.1.9 İnsülin Direnci	6
2.1.10 Genetik	7
2.2 Uzun Dönem Sonuçlar	7
2.2.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 Diabetes Mellitus	7
2.2.2 Dislipidemi	7
2.2.3 Kardiyovasküler Hastalık	8
2.2.4 Kanser	8
2.3 Ayırıcı Tanı	8
2.4 Klinik Değerlendirme	8
2.5 Tedavi	10
2.5.1 Hiperandrojenizm Tedavisi	10
2.5.2 Menstrual Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi	10
2.5.3 İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar	10
2.5.4 Uzun Dönem Sağlık Risklerine Yönelik Tedavi	11
2.6 Plazminojen Aktivatör İnhibitör 1	11
3. Gereç ve Yöntem	14
4. Bulgular	17
5. Tartışma	20
5.1 Limitasyonlar	25
6. Sonuç	26
Özet	27
Summary (İngilizce Özet)	28
7. Kaynaklar	29

KISALTMALAR

ACTH: Adrenokortikotropik Hormon

AMH: Anti-Mülleryan Hormon

ASRM: American Society for Reproductive Medicine

BKO: Bel-Kalça Oranı

cDNA: Tamamlayıcı Deoksiribonükleik Asit

DHEA: Dehidroepiandrosteron

DHEAS: Dehidroepiandrosteron Sülfat

DM: Diabetes Mellitus

ESHRE: European Society for Human Reproduction and Embryology

FGS: Ferriman-Gallwey Skorlaması

FSH: Folikül Stimüle Edici Hormon

GLUT: Glukoz Taşıyıcı Protein

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IGFBP: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein

IU: İnternasyonal Ünite

KAH: Konjenital Adrenal Hiperplazi

kDA: Kilodalton

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

LH: Luteinleştirici Hormon

MDA: Malondialdehit

MI: Myokard İnfarktüsü

mFGS: Modifiye Ferriman Gallwey Skorlaması

mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit

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

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

OKS : Oral Kontraseptif

PA: Plazminojen aktivatörü

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitör-1
PAI-2: Plazminojen aktivator inhibitör-2
PA sistem: Plazminojen aktivasyon sistemi
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PKOS: Polikistik Over Sendromu
SHBG: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
sIg: Yüzey immünglobulin
SMC: Düz kas hücresi
Tdt: Terminal deoksinükleotidil transferaz
TGF- β : Transforming growth faktör-beta
tPA: Doku plazminojen aktivatörü
TSH: Tiroid Stimulan Hormon
uPA: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü
uPAR: uPA reseptörü
VKİ: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo no		Sayfa No
Tablo 1:	PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri	17
Tablo 2:	PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Ölçümleri	18

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, hirsütizm, akne ve/veya alopesi gibi hiperandrojenik semptomlar ve menstruasyon düzensizlikleri ve polikistik overler ile karakterizedir. Fakat son yıllarda etyopatogenezinde 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).

Plazminojen aktivatör inhibitör -1 (PAI-1)'in ana rolü fibrinolizisin inhibisyonudur. Bunun yanında ovaryan follikül gelişmesinde, ovulasyonda ve embriyo implantasyonunda da rolü gösterilmiştir (3). PKOS'ta yüksek kardiyovasküler riske neden olan ve düzeyi değişen proinflamatuvar (C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, PAI-1, endotelin-1) moleküllerden biri de PAI-1 dir (4). Birçok çalışmada PAI-1 düzeyinin PKOS grubunda yükselmiş olduğu gösterildiği halde bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılabilmiş değil. Hiperandrojeneminin mi yada insülin direncinin mi buna yol açtığı vurgulanmaktadır. Hiperinsülinemi PKOS'lu hastalarda PAI-1 düzeyini arttırarak azalan fibrinolizis ile protrombotik bir zemin hazırladığı iddia edilmiştir (5).

Bu çalışmada artan oksidatif stres, insülin direnci, aterosklerozis ve obeziteyle yakın ilişkisi olan ve bunların neticesi olarak ortaya çıkan kronik düşük düzey inflamasyonun gözlenebildiği PKOS'lu kadınlarda ve sağlıklı kontrol grubu kadınlarda PAI-1 düzeylerini incelemeyi amaçladık.

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

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Polikistik Over Sendromu

Polikistik over tanımı ilk kez 1814 yılında yapılmıştır (6). 1935 yılında Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (Amenore, hirsütizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardır. Bu hastaları kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler ve semptomların gerilediğini görmüşlerdir. 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 (7, 8).

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 (9).

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 veya biyokimyasal hiperandrojenizm 3) polikistik over görünümü bu kriterlerden herhangi ikisinin bulunmasının PKOS tanısı için yeterli olacağı belirtilmiştir (10).

2006'da en son olarak Androjen fazlalığı cemiyeti (AES) NIH kriterlerini yeniden modifiye ederek 3 kriterin de karşılanması şeklinde tanı kriterlerinin son halini belirlemiştir (11).

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 Familial Görüş

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 sendromun olduğu ve prevalansın PKOS olmayan kadınların ailelerindeki prevalanstan anlamlı olarak yüksek olduğu belirlenmiştir (12). PKOS'lu hastaların erkek kardeş ve babalarının serum Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeylerinin kontrol grubundaki kadınların erkek kardeş ve babalarınınkinden yüksek olduğu da gösterilmiştir (13).

2.1.3 Hirsütizm:

PKOS'un en belirgin ve görsel klinik bulgusu hafiften ciddi dereceye kadar değişen düzeylerdeki hirsütizmdir. Hirsütizm, kadınlarda terminal kılların erkek tipinde artması ve dağılımı olarak tanımlanır. Hirsütizm PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde görülür (14).

Hirsütizmin belirlenebilmesi için pek çok yöntem geliştirilmiştir. 1961 yılından itibaren Ferriman-Gallway Skorlaması (FGS) kullanılmaya başlanmıştır (15). 1971 yılında Ferriman-Lorenzo tarafından Modifiye Ferriman Gallway 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 hirsütizm olarak kabul edilir. Hirsütizmin derecesi ve dağılımı herhangi bir hastalık için spesifik değildir (16).

2.1.4 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 (17). 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 (18).

2.1.5 Overlerin Görünümü

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 (19). Bu folikül büyümesinde durma tam da normalde dominant folikülün büyümek için seçildiği evrede olmaktadır (20).

2003'de tanımlanan revize Rotterdam kriterlerinde polikistik overler 2-9mm arası 12 ve üzeri folikül içeren ya da >10ml hacmi olan overler olarak tanımlanmaktadır. Bazı çalışmalarda ise ovaryan hacim >7,5ml eşik değer olarak kabul edilmektedir (21). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70-90 kadarında polikistik over morfolojisi görülmektedir. Polikistik over morfolojisi görülenlerin ise yalnızca beşte bir kadarında PKOS görülmektedir (22).

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 (23).

2.1.6 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 (24). PKOS'ta obeziteden bağımsız bir şekilde belirgin viseral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle, kontrol obezilere göre bel/kalça oranı (BKO) daha yüksek bulunmuştur (25). Bu yağ dağılım paterni 'Android Obezite' olarak adlandırılır ve diğer hiperandrojenizm yapan durumlarda, DM'ta 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 (26). 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 periferel aromatisasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümünü artırır, karaciğerden seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) yapımını azaltarak, serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerinin yükseltir ve overin stroma dokusunda androjen sentezini uyaran insülin düzeyinde artışa neden olur (27).

2.1.7 Akne ve Akantozis Nigrikans

PKOS'lu hastalarda artmış androjen üretimi nedeniyle pilosebase 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 (28). 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 (29).

2.1.8 Patogenez

Günümüzde PKOS patogenezini halen net olarak açıklanabilmiş değildir. Temel olarak üç farklı hipotezle (luteinize edici hormon (LH) hipotezi, over hipotezi ve insülin hipotezi) hastalığın oluş mekanizması açıklanmaya çalışılmaktadır (30). Son zamanlarda, bu üç mekanizmanın birbirleriyle yakın ilişkide olduğu gösterilmiştir. Hastalığın; artmış hipofizer yanıtı ve hipotalamik Gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) aktivitesi sonucunda gelişen LH artışı, overlerin değişik uyarımlar karşısında abartılı androjen yanıtı vermesi ve insülin direncinin folikülogenez üzerindeki ortak olumsuz etkileri sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir (31).

Kadınlarda over içinde androjen yapımından birincil derecede sorumlu hücreler teka hücreleridir. Ovarian 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 (32). 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 (33). PKOS'lu kadınlarda serin fosforilasyonunda görülen bozukluk, insülin direnci ve androjen fazlalığının her ikisinden de sorumlu olabilir (34). Yapılan in vitro çalışmalarda, insülinin insan teka hücrelerinde ovarian steroidogenez üzerine direkt uyarıcı etkisi olduğu saptanmıştır (35). 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 (36). Ayrıca, ovulasyondan önce insülin LH'nın over foliküllerinde etkilerini artırmakta, ve bu da

prematür aktivasyon ile erken folikül ölümüne neden olmaktadır (37). Bu durum, insülin direncine bağlı gelişen hiperinsülineminin, ovarian teka hücrelerindeki LH etkilerini arttırarak androjen üretiminde artışa neden olmasıyla açıklanmaktadır (38). Artan androjenler foliküler olgunlaşmayı durdurarak ovulasyonu engellemekte ve sonuç olarak folikül ölümü gerçekleşmektedir (39).

2.1.9 İnsülin Direnci

PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi söz konusudur ve prevalansı %50 – 70 arasında değişmektedir (40). 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 (41).

Metabolik sendrom, insülin rezistansına ek olarak, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, abdominal obezite ve hiperglisemi ile karakterizedir (8). 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 (42). İnsülin salınımını inhibe eden diazoksit gibi insülin duyarlaştırıcıları 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 (43). İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir (44). İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir (45). Diğer bir mekanizma ise insülinin SHBG'nin karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır (46). Bunun sonucunda serbest androjenlerin serum miktarı artar. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1)' in hepatik üretimini azaltır. IGF-1, LH'nin ovaryan androjen üretimindeki etkisini doğrudan kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi dolaylı olarak stimüle eder (47).

2.1.10 Genetik

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 CYP 17, CYP 11A ve CYP 21 genleri PKOS'la ilgili olup olmamaları yönünden incelenmiştir. Kapsamlı alışmalar olmamakla birlikte CYP 11A'nın allelik varyantlarının PKOS'lularda aşırı androjen üretiminde ve hirşutizmde rolü olduğuna dair deliller vardır (48). Bunun aksine CYP 17 ve CYP 21 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 (49). 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 (50).

2.2 UZUN DÖNEM SONUÇLAR

2.2.1 Glukoz İntoleransı ve Tip 2 DM

PKOS'lu hastalar DM gelişimi açısından artmış risk altındadır. Yaş, VKİ, artmış bel çevresi, artmış BKO ve birinci derece akrabalarında DM yks PKOS'ta DM risk faktörleri arasında sayılabilir (51). PKOS'lu hastalarda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 DM kombine prevalansı değişik çalışmalarda %35-40 arasında bulunmuştur. PKOS'ta tanı almamış DM sıklığı %10'dur (51). 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 (13).

2.2.2 Dislipidemi

Aterojenik lipid fenotipi olarak bilinen artmış trigliserit ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (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 (52).

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 (53). 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 (54).

2.2.4 Kanser

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 (55).

2.3 AYIRICI TANI

PKOS için tanısal bir testin olmayışı, 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 (56-59).

2.4 KLİNİK DEĞERLENDİRME

Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron ya da serbest testosteron, DHEAS ve 17 hidrokspirogesterondan 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

lokalisasyonunu belirlemek için ultrason ve manyetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerine baş vurulur. Bazen yüksek androjen düzeyleri aşık 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 (60).

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 (61). Serum LH ve folikül stimüle edici hormon (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 normal LH seviyelerinin nadir olmadığını gösterir (62). 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 (63). Açlık Glukoz (mg/dl) x Açlık İnsülin (μ U/ml) /405 formülü ile hesaplanır. İnsülin direncini gösteren sınır değer değişik popülasyon çalışmalarında 2,1-3,8 arasında değişmektedir (64). 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. Hirsütizm 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 finasterid yer almaktadır (65)

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 yanıtız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilir (66). 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 (67).

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 (68). Bir biguanid analogu olan metformin en sık kullanılan ajanlardan biri olup etkisini esas olarak karaciğerde insülin duyarlılığını arttırarak ve glukoneogenezini 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 (68). Metforminin overde steroidogenez üzerinde insülin 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 (69, 70). 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 (71).

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 (72). 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 önlenebilir. 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 (51).

2.6 PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR 1 (PAI-1)

PAI-1, plazma ve endotel hücrelerinde ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (uPA) ve doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA) inhibitörü olarak ilk kez 1983 yılında tanımlanmış ve başlangıçta hızlı etkili PAI-1, β -migrating PAI-1 ve endotel hücre PAI-1 olarak adlandırılmıştır (73). PAI-1 fibrinolizisin güçlü bir inhibitörüdür. Serin proteinaz inhibitör (serpin) ailesindedir ve diğer proteaz inhibitörleri gibi kanda bulunur. PAI-1 diğer serpin inhibitörleri gibi hedef proteaza irreversible bağlanarak intihar inhibitörü gibi davranır ve sodyum dodesil sülfat (SDS) bölgesi ile kararlı kompleks oluşturur. tPA ve ürokinazın major fizyolojik inhibitörüdür. PAI-1'in moleküler ağırlığı 45-kDa olup plazmada ortalama 20 ng/mL (0.5nM) gibi çok düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır ve yarı ömrü yaklaşık 6-7 dakikadır ve PAI-1, PAI-2, PAI-3 olmak üzere üç tipi vardır (74). PAI-1'in kaynağı trombositler, monosit, makrofaj, endotel, plazma, fibrosarkom hücreleri ve hepatositlerdir. PAI-1 karaciğer, vasküler doku ve yağ dokusu başta olmak üzere farklı dokularda aktif olarak sentezlenebilir. Etkileri Protein C, Protein S, antitrombin III, heparin kofaktör II gibi antikoagülanlar ve nitrik oksit, prostoglandinler gibi

endotelial kaynaklı platelet inhibitörleri ile tamamlanır (75). PAI-1'in büyük kısmı ise aktive trombositlerden salınmaktadır. PAI-1 trombositler dışında hücrelerde depolanmaz, sentezden sonra hızlıca salınır ve salındıktan çok kısa süre sonra PAI-1 inhibitör aktivitesini kaybetmektedir. PAI-1'e bağlanan plazma ve periselüler matriks komponenti olan vitronektin PAI-1'in aktif konformasyonunu stabilize eder. PAI-1- vitronektin kompleksi plazma ve hücre kültüründe gösterilebilir. Bu durum plazmadaki PAI-1 aktivitesini izah etmektedir (76).

PAI-1 plazma düzeyi çok değişkenlik göstermektedir. Düzeyi yaşla beraber artmakta ve diurnal varyasyon göstermektedir. Sabah en fazla ve akşam en düşük düzeyde saptanmaktadır. tPA ile ters diurnal varyasyon gösterir. Plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir (75). PAI-1 aktivite düzeyi ise 8-15.7 IU/ml arasında değişmektedir (77). Artmış plazma PAI-1 düzeyleri tromboembolik hastalıklar, obezite, myokard infarktüsü (MI), koroner kalp hastalıkları ve sepsiste gözlenmektedir. Zıt olarak kanama problemleri düşük PAI-1 düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (78).

PAI-1 sentezi platelet-derived growth faktör (PDGF), trombin, interlökin-1 (IL-1), transforming growth faktör- β (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü ve endotoksin gibi sitokinlerle düzenlenmektedir. Östrojen ve insülin gibi hormonlar da PAI-1 üretimini düzenlemektedir. Yüksek PAI-1 düzeyleri insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (75). Ayrıca inflamatuvar sitokinler, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), lipoprotein-a, angiotensin-II (AT-II) ve forbol esterlerinin de PAI-1 düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (79).

Bir çalışmada 16 hafta boyunca düşük frekans elektroakupunktur uygulanan PKOS grubunda PAI-1 düzeyinde 16 hafta sonunda %21,8 ve takip eden 16 hafta sonrasında ise %31,1 azalma saptandı (80). Kilo kaybı %5-10 olduğunda PAI-1 düzeyinde azalma olur ancak bu azalmanın nedeninin yağ doku kaybına bağlı olup olmadığı henüz net olarak aydınlatılamamıştır (81). Nitekim Moran ve ark. (82) yaptıkları bir çalışmada 14 kilolu PKOS tanılı hasta grubu ile 13 PKOS olmayan kilolu kontrol grubunu sekiz haftalık kilo verme programına aldılar. Başlangıçta PKOS grubunda yüksek saptanan PAI-1 düzeyinde sekiz hafta sonra bir azalma olmadı.

PAI-1 düzeyi endotelial hücre büyüme faktörü tarafından forskolin ve heparin varlığında azalmaktadır (79). PAI-1 ateroskleroz ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Adiposit hücre kültürü çalışmalarında artmış inflamatuvar belirteçlerin PAI-1 mRNA sentezini uyardıkları gösterilmiştir (75). PAI-1 gen polimorfizmi ile plazma PAI-1 konsantrasyonu arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. 4G/5G gen polimorfizmi PAI-1 geninin promoter bölgesindeki 675. baz çiftindeki tek bir nükleotiddeki insersiyon/delesyon sonucunda ortaya çıkan sık görülen bir polimorfizmdir. Hem 4G hem de 5G bölgesi transkripsiyon aktivasyonu için bağlayıcı bölgeye

sahiptir. Yapılan klinik çalışmalarda 4G/4G genotipinin MI için %20 oranında bir risk artışına neden olabileceği gösterilmiştir (83).

PAI-1 birkaç formda bulunabilmektedir bunlar aktif, latent, proteaz-kompleks ve bağlı formdur. Aktif PAI-1'in 37°C'de yarılanma süresi 1-2 saattir ve sonra latent forma dönmektedir. PAI-1 plazmada bir glikoprotein olan vitronektin ile kompleks olarak dolaşmakta ve vitronektin PAI-1'in stabilize olmasını sağlamaktadır. tPA ve uPA ile kompleks oluştuğunda bu bağlanma geri dönüşlüdür. Fizyolojik olarak vitronektin-PAI-1 kompleksi ekstrasellüler matrikste inhibitör formda bulunur. İntegrinler ve büyüme faktörleri ürokinaz tipi plazminojen aktivatör reseptörüne (uPAR) bağlanmayı aktive etmektedir (84). Vitronektin sadece adheziv bir protein olmayıp, PAI-1'e yüksek afinite ve spesifite ile bağlanmaktadır. Ayrıca integrinler, uPAR veya her ikisi aracılığıyla da bağlantı yapabilmektedir (85). Somatomedin B için PAI 1'in affinitesi uPAR'ın affinitesinden çok daha yüksektir.

PAI-1, hücrelerin vitronektine uPAR bağımlı yapışmasının kompetatif inhibitötüdür (86). PAI-1'in plazminojen aktivatör regülasyonu ile fibrinolizisi etkileyerek veya hücre migrasyonunun regülasyonu ile doku yeniden şekillenmesini etkilediği düşünülmektedir (87).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma öncesi Adnan Menderes Üniversitesi Tıbbi 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 – Ekim 2013 tarihleri arasında Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, üreme çağındaki (18-45 yaş), revize 2003 Rotterdam PKOS tanı kriterlerine uyan 40 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, hiperprolaktinemi, 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 10 mL 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 40 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. Gravida, parite, abortus, ve dilatasyon küretaj öyküleri not edildi.

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 içermeyen tüplere aktarıldı. 4000 rpm devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Eppendorf tüpler 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 vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Bel çevresi; umblikus 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; ACCUVIX-V20 ve SONOACE X8 model cihazlar 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 Kitle

Katılımcıların serum PAI-1 düzeyi Human PAI-1 Platinum ELISA kiti (Ebioscience, San Diego, USA) kullanılarak ölçüldü.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizlerde SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 14.0) programı kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (\pm SD) ile belirtildi. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik bir yöntem olan student T testi kullanıldı. Parametrik olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Tüm istatistiksel analizler için anlamlılık sınırı $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan bu prospektif, kontrollü, klinik çalışmaya Temmuz-Ekim 2013 tarihlerinde PKOS tanısı almış 40 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak değerlendirilen 40 olgu dahil edildi. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 80 idi. PKOS ve kontrol grubunun demografik, antropometrik ölçümleri ve biyokimyasal özellikleri tablo 1-2'de gösterildi.

Tablo 1: PKOS ve Kontrol Grubunun Demografik ve Antropometrik Ölçümleri

Parametreler	PKOS grubu (n: 40) ± SD	Kontrol Grubu (n: 40) ± SD	P
Yaş (yıl)	22.8 ± 4.42	26 ± 5.87	0.006
VKİ (kg/m ²)	24.35 ± 5.68	21.98 ± 3.27	0.024
BKO	0.79 ± 0.64	0.75 ± 0.62	0.007
Sistolik KB (mm Hg)	115.75 ± 10.595	110.25 ± 9.997	0.019
Diastolik KB (mm Hg)	74.0 ± 7.528	70.75 ± 8.664	0.017
mFGS	8.90 ± 2.15	0.55 ± 1.709	0.001

PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi, BKO: bel/kalça oranı, mFGS: modifiye Ferriman-Gallway Skorlaması, KB: kan basıncı.

PKOS ve kontrol grubunda yaş ortalaması sırasıyla 22.8 ± 4.42 ve 26 ± 5.87 bulundu. PKOS grubunda yaş kontrol grubuna göre küçük bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.006). PKOS grubunda VKİ 24.35 ± 5.68 kontrol grubunda 21.98 ± 3.27 olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.024). BKO, PKOS grubunda 0.79 ± 0.64 kontrol grubunda 0.75 ± 0.62 bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.007). PKOS grubunda mFGS istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p<0.001).

Sistolik kan basıncı PKOS'u olan grupta 115.75 ± 10.595 mmHg iken kontrol grubunda 110.25 ± 9.997 mmHg ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.019$). Diastolik kan basıncı ise PKOS'u olan grupta 74.0 ± 7.528 mmHg iken kontrol grubunda 70.75 ± 8.664 mmHg ölçüldü. PKOS grubunda diastolik kan basıncı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.017$).

Tablo 2: PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Ölçümleri

Parametreler	PKOS grubu (n: 40) ± SD	Kontrol Grubu (n: 40) ± SD	P
Açlık Glukoz (mg/dl)	90.1 ± 11.38	89.5 ± 10.87	0.81
Açlık İnsülin (mU/ml)	19.13 ± 24.88	10.07 ± 8.68	0.033
LH/FSH Oranı	1.6135 ± 0.97	1.3580 ± 0.99	0.248
DHEAS (ug/dl)	291.4 ± 163.38	306.68 ± 100.9	0.616
Testosteron (ng/ml)	4.057 ± 9.73	3.46 ± 7.64	0.762
PAI-1 (pg/ml)	2405.26 ± 1056.44	1913.48 ± 795.373	0.021
HOMA-IR indeksleri	4.64 ± 6.74	2.23 ± 1.99	0.033

PKOS: Polikistik over sendromu, LH: Luteinize edici hormon, FSH: Folikül stimüle edici hormon,
DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitör 1.
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance.

LH/FSH oranına bakıldığında PKOS grubunda bu oran 1.6135 ± 0.97 iken, kontrol grubunda ise 1.3580 ± 0.98 olduğu gözlemlendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.248$). Testosteron PKOS'lu grupta 4.057 ± 9.73 ng/ml, kontrol grubunda 3.46 ± 7.64 ng/ml bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.762$).

DHEAS PKOS grubunda 291.4 ± 163.38 ug/dl, kontrol grubunda 306.68 ± 100.9 ug/dl olarak bulundu. DHEAS açısından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p= 0.616$).

Açlık glukoz değerleri PKOS'u olan grupta 90.1 ± 11.38 mg/dl, kontrol grubunda 89.5 ± 10.87 mg/dl olarak belirlendi ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.81$).

PKOS tanısı alan grupta açlık insülin seviyeleri 19.13 ± 24.88 mU/ml iken kontrol grubunda 10.07 ± 8.68 mU/ml olarak saptandı. İstatistiksel olarak PKOS grubunda açlık insülin seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.033$).

HOMA-IR indeksleri PKOS grubunda ve kontrol grubunda sırasıyla 4.64 ± 6.74 ve 2.23 ± 1.99 şeklindeydi. HOMA-IR indekslerini PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık ($p=0.033$).

PAI-1 düzeyleri incelendiğinde PKOS tanısı alan grupta PAI-1 düzeyi 2405.26 ± 1056.44 pg/ml iken kontrol grubunda 1913.48 ± 795.373 pg/ml saptandı. PKOS grubunda PAI-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.021$).

Gruplar arasında fertilitte durumları incelendiğinde PKOS grubunda gravida 0.23 ± 0.733 kontrol grubunda 0.38 ± 0.897 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.415$). Parite açısından değerler PKOS grubunda 0.15 ± 0.483 iken kontrol grubunda 0.25 ± 0.543 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.387$).

Abort sayısı PKOS grubunda 0.5 ± 0.316 iken kontrol grubunda 0.3 ± 0.158 olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.656$). Katılımcıların yaşayan çocuk sayısı PKOS grubunda 0.18 ± 0.549 kontrol grubunda 0.25 ± 0.543 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p= 0.541$). Dilatasyon küretaj sayıları PKOS grubunda 0.03 ± 0.158 iken kontrol grubunda 0.1 ± 0.379 bulundu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.387$).

5.TARTIŞMA

Prospektif olarak yaptığımız çalışmamızda PKOS'u olan olgularda PAI-1 düzeyini belirlemeyi ve PKOS'u olmayan kontrol grubu ile karşılaştırmayı amaçladık. PKOS grubu ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda PKOS grubunda PAI-1 düzeyi, VKİ, sistolik ve diastolik kan basıncı, mFGS'u, BKO, HOMA-IR indeksleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Katılımcıların yaş ortalaması kontrol grubunda PKOS grubuna göre yüksek saptandı.

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 endometriyal karsinom gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıyan, sık görülen bir endokrin bozukluktur (88).

PAI-1 güçlü bir fibrinoliz inhibitörüdür ve serumda artmış PAI-1 düzeylerinin tromboza yatkınlık ve anovulatuvar infertilite ile yakın ilişkili olduğu bildirilmiştir (89). PKOS tanısı olan kadınlarda PAI-1 yüksekliği birçok faktöre bağlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu faktörlerden en önemlisinin insülin direnci olduğu iddia edilmiştir. İnsülin direnciyle plazma açlık insülin seviyelerinde artış meydana gelmektedir. Bu hiperinsülinemik durum PAI-1 düzeylerinde anlamlı bir yükselmeye neden olmaktadır (90). PAI-1 plazmada tespit edilebilir sınırlarda olup yapılan farklı çalışmalarda normal değeri 5-40 ng/ml olarak belirtilmiştir. Tersini iddia eden çalışmalar bulunmakla birlikte yapılan çalışmaların çoğunda PKOS'lu kadınlarda serum PAI-1 düzeylerinde artış olduğunu ve bu durumun PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar yönünden artmış riske katkıda bulunabileceğini vurgulamaktadır (75).

Diamanti-Kandarakis ve ark. yaptıkları bir çalışmada PKOS grubunda PAI-1 düzeyini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadılar (91).

Benzer şekilde Sales ve ark. yaptıkları 79 kişiden oluşan PKOS ve 79 kişiden oluşan kontrol grubuna sahip bir çalışmada PAI-1 düzeyi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (92).

Lindholm ve ark.'nın yaptığı 135 PKOS tanılı hasta grubu ve 83 sağlıklı kadının kontrol grubuna alındığı bir çalışmada PKOS grubunda PAI-1 düzeyi anlamlı olarak yüksek saptandı (93).

Deligeoroglou ve ark. PKOS'ta kronik inflamatuvar belirteçler isimli çalışmalarında kontrol grubuna göre PKOS grubunda PAI-1 düzeyini yüksek buldular (94).

Mannerås-Holm ve ark. PAI-1 aktivite düzeyini 70 PKOS grubu ve 30 kontrol grubu olan bir çalışmada değerlendirdiler ve PKOS grubunda PAI-1 aktivite düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmış buldular (95).

Blair ve ark. (96) yaptıkları çalışmada oksidatif stres yaratacak inflamatuvar markerlardan CRP, PAI-1, serum amyloid A, neopterin ve myeloperoksidaz çalışıldı. PAI-1 düzeyi obez PKOS grubunda obez kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

González 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. PAI-1 düzeyini PKOS olsun veya olmasın obez olgularda daha yüksek buldular (97).

Moran ve ark. PAI-1 düzeyini inceledikleri çalışmalarında kilo verme programına alacakları 14 kilolu PKOS tanılı hasta grubu ile 13 PKOS olmayan kilolu kontrol grubunu karşılaştırdılar. PKOS grubunda PAI-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular (82).

Oral ve ark.'nın ülkemizde yaptıkları ve 2009'da yayımlanan 48 PKOS grubu ve 43 kontrol grubu bulunan çalışmalarında PAI-1 düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (98).

Yine ülkemiz'de Tarkun ve ark. PKOS'ta PAI-1 düzeyini inceledikleri bir çalışmada PKOS grubunda PAI-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek buldular (99).

Atiomo ve ark.'nın 2000 yılında yayımlanan bir çalışmasında 41 PKOS tanısı alan grup ile 25 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında PAI-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (100).

Bizde çalışmamızda yukarıda bahsedilen birçok çalışma ile (82, 91-99) uyumlu olarak PKOS grubunda PAI-1 düzeyini artmış bulduk.

Hipertansiyon sistolik kan basıncının 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının 90 mm Hg üzerinde olmasıdır. Hipertansiyon MI için dördüncü en önemli değiştirilebilir risk faktörü iken serebrovasküler hadiseler açısından en güçlü risk faktörüdür (101). 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 (102, 103, 104), bazı çalışmalarda ise normal sınırlarda kan basıncı ölçümleri rapor edilmiştir (52, 53, 105). 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 (106).

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 (97).

Atiomo ve ark. (100), Lindholm ve ark. (93), Mannerås-Holm ve ark. (95) yaptıkları çalışmalarda sistolik ve diastolik kan basıncı açısından PKOS ve kontrol grupları arasında anlamlı fark bulmadılar.

Biz çalışmamızda yukarıda bahsedilen çalışmalardan (93, 95, 97, 100) farklı olarak, sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümlerini PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulduk ancak hiçbir katılımcıda hipertansiyon saptamadık.

Kompanzatuvar olarak hiperinsülinemiye yol açan insülin rezistansı ile PKOS arasında güçlü bir ilişki vardır (33). 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 (40). Kitagawa ve ark. yaptıkları bir çalışmada obez olmayan tip 2 DM tanılı hastaların olduğu grupta PAI-1 düzeyini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptadılar (107).

González 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. Açlık glukoz düzeyini tüm grup ve subgruplarda benzer buldular ancak açlık insülin düzeyini PKOS göz ardı edildiğinde obez katılımcılarda daha yüksek buldular (97). İnsülin sensitivitesi belirlemek için parametre olarak OGTT'yi kullandılar.

Oral ve ark. yaptığı 48 PKOS grubu ve 43 kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında açlık glukoz düzeyi açısından fark bulunmazken, açlık insülin düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (98). 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. Bu çalışmada PAI-1 düzeyini en iyi predikte eden parametreler olarak yüksek açlık insülin ve düşük SHBG düzeyini buldular (95). 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 bulunmazken, açlık insülin düzeyi PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (100). 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 buldular (99). 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 (93). 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. (82) 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 (93, 95, 98, 99, 100) gibi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak açlık insülin düzeyini yüksek, açlık glukoz düzeyini benzer bulduk. Yine bizim çalışmamızda yukarıda bahsedilen bazı çalışmalardaki (82, 93, 98, 99) gibi HOMA-IR indeksi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

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 (24). PKOS'ta obeziteden bağımsız bir şekilde belirgin viseral, omental ve abdominal yağ dağılımı nedeniyle BKO daha yüksek bulunmaktadır. Bu yağ dağılımı paterni android obezite ($BKO > 0.85$) olarak adlandırılır ve hiperandrojenizmle ilişkilendirilmiştir (25).

Lindholm ve ark. yaptıkları 135 PKOS grubu ve 83 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında $VKİ$ ve BKO açısından fark bulmadılar (93).

Atiomo ve ark. 41 PKOS grubu ve 23 sağlıklı kontrol grubunun olduğu bir çalışmada gruplar arasında benzer şekilde $VKİ$ ve BKO açısından fark bulmadılar (100).

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 (95) 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 grubu karşılaştırdıkları bir çalışmada VKİ'ni PKOS grubunda daha yüksek buldular (108).

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 (109).

Wu ve ark. 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada 83 denekli PKOS grubunda 52 denekli kontrol grubuna göre VKİ ve BKO'nı yüksek buldular (110).

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 (111)

Bizde çalışmamızda bahsettiğimiz çalışmalardan birçoğuna benzer olarak (108-111) VKİ ve BKO'nı PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk.

Artmış VKİ ve BKO yüksek PAI-1 düzeyi ile ilişkili bulunmuş olup tüm bu bileşenler PKOS'un uzun dönem sağlık riskleri olan kan şekeri anormallikleri, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk teşkil ettiği iddia edilmiştir (112).

Fertil çağıdaki PKOS hastalarının hormonal durumunu özetlemeye çalışan çalışmalar sonucunda LH'nın yüksek, FSH'nın normal ya da düşük olduğu görülmüştür (45, 113). Her ne kadar artmış LH/FSH oranı tanı kriteri olmasa da uyarıcı bir marker olarak görülebilir (114) Nitekim 2003 revize Rotterdam tanı kriterlerinde LH/FSH oranı bulunmamaktadır (10).

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 (100).

Wu ve ark. (115) 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 (116).

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 (110).

Biz de çalışmamızda yukarıda bahsettiğimiz çalışmalardan bazıları (115, 116) gibi benzer biçimde, bazılarında da (100, 109) farklı olarak LH/FSH oranını PKOS ve kontrol grubu arasında benzer bulduk.

5.1 LİMİTASYONLAR

İnsülin rezistansı tanısını koymanın birkaç yolu vardır. Altın standart yöntem öglisemik hiperinsülinemik glukoz klemp tekniğidir ancak hantal bir yöntemdir. Biz çalışmamızda gerek uygulama yönteminin zor olması ve çok invazif olması fazla zaman alması nedeni ile bu yöntemi uygulamadık. Bunun yerine çalışmalarda daha fazla kullanılan serum açlık glukoz ve açlık insülin düzeyi ve bu parametrelerle hesaplanan HOMA-IR indeksini kullandık.

Bizim çalışmamızdaki limitasyonlarımızdan biri PKOS grubunu obez ve zayıf olarak ayırmamış olmamızdı, ancak yine de çalışmamızdaki PKOS grubu VKİ açısından obezite için sınır kabul edilen değerlerin üstünde değildi. Katılımcıları kilolarına göre ayırmamış olduğumuz çalışmamızda PKOS grubunda PAI-1 düzeyini yüksek saptadık. Daha fazla denek sayısı ile yapılan çalışmalarda PKOS grubunun ve kontrol grubunun obez ve obez olmayanlar olarak iki gruba ayrılması mümkün olabilecektir. Bu durumda parametrelere obezite ve PKOS'un etkisi istatistiksel olarak daha isabetli ve daha fazla sayıda denekle incelenebilecektir.

Çalışmamızda korelasyon çalışması yapmamış olmamız çalışmamız için bir limitasyon olarak karşımıza çıkmaktadır. İlgili çalışmanın kliniğimizde devam etmesi durumunda daha fazla denekle yapılacak korelasyon çalışmasının sonuçlarının daha sağlıklı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ

Sonuç olarak literatürde PKOS'ta artmış PAI-1 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. PAI-1 fibrinolizisin en potent inhibitörlerinden biri olmakla beraber oksidatif stres belirteci olarak da değerlendirilmektedir ayrıca PKOS olan gebelerde PAI-1'in tekrarlayan gebelik kaybı ve ciddi gebelik komplikasyonları ile olan ilişkisi de bazı çalışmalarda gösterildiğinden artmış PAI-1'i implantasyon ve plasentasyon bozukluklarına sebep olan bir mediyatör olarak da tanımlayabiliriz.

PAI-1 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 çalışmamızda 40 PKOS tanısı almış hasta grubu ile 40 sağlıklı gönüllüden oluşan kontrol grubunu PAI düzeyi açısından karşılaştırmayı amaçladık ve PKOS grubunda PAI-1 düzeyini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek bulduk ($p<0.05$). Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında yaşı PKOS grubunda kontrol grubuna göre düşük, VKİ, BKO, sistolik-diastolik KB, mFGS'nu ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulduk. LH/FSH oranı, DHEAS, testosteron, açlık glukoz ve açlık insülin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark bulmadık.

Buna yönelik geniş tabanlı daha fazla deneğin olduğu çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMU TANISI ALMIŞ HASTALARDA SERUM PLAZMİNOJEN AKTİVATÖR İNHİBİTÖR-1 (PAI-1) DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Çalışmanın amacı polikistik over sendromu (PKOS) tanısı almış kadınlarda fibrinolizisin potent inhibitörlerinden olan plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyini araştırmak ve sonuçlarımızı literatürdeki çalışmalarla karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Prospektif olarak planladığımız bu çalışmaya Adnan Menderes Üniversitesi Kadın Hastalıkları Ana Bilim Dalı polikliniğine Temmuz-Ekim 2013 tarihlerinde başvurmuş 2003 revize Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı almış 40 hasta ile 40 sağlıklı gönüllü alındı. PKOS ve Kontrol grubunu oluşturan katılımcıların demografik özellikleri not edildi, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diastolik kan basınçları, bel/kalça oranları (BKO) ölçüldü. Katılımcıların modifiye Ferimann Gallway Skorlaması (mFGS) yapıldı. Katılımcıların luteinize edici hormon (LH)/ folikül stimule edici hormon (FSH) oranları hesaplandı, HOMA-IR (homeostatic model assessment insulin resistance) indeksleri belirlendi. PAI-1 düzeyleri Human PAI-1 ELISA test kiti ile ölçüldü. Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel olarak student T test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. İstatistiki anlamlılık açısından $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

Sonuç: PAI-1 düzeyini PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptadık. PKOS grubunda yaş kontrol grubuna göre düşük bulundu. VKİ, BKO, sistolik-diastolik kan basıncı, mFGS, açlık insülin seviyesi ve HOMA-IR indeksleri PKOS grubunda daha yüksek bulundu. LH/FSH oranı, Dehidroepiandrosteron sülfat, testosteron ve açlık glukoz düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

Anahtar Sözcükler: PKOS, PAI-1.

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

Tel: 0 555 712 33 42

E-posta: ihsanbagli@gmail.com

SUMMARY

INVESTIGATION OF PLAZMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR-1 (PAI-1) LEVELS IN PATIENTS DIAGNOSED WITH POLYCYSTIC OVAR SYNDROME

Objective(s): The aim of this study was to investigate the plasma levels of plasminogen activator inhibitor -1 (PAI-1) a potent inhibitor of fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) and compare our result with other studies in literature.

Methods: Forty women with PCOS diagnosed using 2003 revised Rotterdam criteria and 40 healthy women who attended to Adnan Menderes University Department of Obstetrics and Gynecology, were recruited to this prospective study during July-October 2013. We noted all participant's demographic features, calculated body mass index (BMI), waist hip ratio (WHR), measured blood pressures. We performed modified Ferriman-Gallway Score (mFGS) and calculated Luteinizing hormone (LH)/Follicle stimulating hormone (FSH) ratio and homeostatic model assessment insulin resistance (HOMA-IR) of participants. PAI-1 levels were measured using Human PAI-1 elisa test. We used student T test and Mann-Whitney U test as statistical method. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant.

Results: We found PAI-1 levels, fasting insulin levels, HOMA-IR index, BMI significantly higher in PCOS group than the control group. Mean age of the participants was found lower in PCOS group when compared with the control group. Between the groups we found no statistically significant differences in terms of the LH/FSH ratio, fasting glucose, dehydroepiandrosterone and testosterone levels.

Key words: PCOS, PAI-1.

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

Tel: +90 555 712 33 42

E-mail: ihsanbagli@gmail.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. Piquette GN, Simón C, el Danasouri I, Frances A, Polan ML. Gene regulation of interleukin-1 beta, interleukin-1 receptor type I, and plasminogen activator inhibitor-1 and -2 in human granulosa-luteal cells. *Fertil Steril* 1994; 62: 760-70.
4. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, et al. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 153-9.
5. Potter van Loon BJ, Kluft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993; 42: 945–949.
6. Stein IF, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28: 181-91.
7. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol* 2008; 60: 39-51.
8. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317: 329-32.
9. 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.
10. 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.
11. 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
12. 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.
13. 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.

14. 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* 2013; 16: (Basım aşamasında)
15. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-30.
16. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51-64.
17. 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.
18. 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.
19. Mason H. Function of the polycystic ovary. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3: 80-5.
20. Magoffin DA. Ovarian enzyme activities in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 86: 9-11.
21. 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.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-88.
23. 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.
24. 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.
25. Yuçel 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.
26. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 137-45.
27. 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.

28. 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.
29. 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.
30. Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 187-97.
31. Marx TL, Mehta AE. Polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment over the short and long term. *Cleve Clin J Med* 2003; 70: 31-45.
32. 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.
33. 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.
34. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 1-17.
35. 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.
36. 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.
37. Franks S, Robinson S, Willis DS. Nutrition, insulin and polycystic ovary syndrome. *Rev Reprod* 1996; 1: 47-53.
38. 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.
39. Hillier SG, Tetsuka M. Role of androgens in follicle maturation and atresia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 249-60.
40. 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.

41. 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.
42. 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.
43. Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-41.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Legro RS, Kunesman 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.
52. 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.
53. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-12.

54. 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.
55. Coulam CB, Annegers JF, Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 403-7.
56. Culiner A, Shippel S. Virilism and theca-cell hyperplasia of the ovary; a syndrome. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1949; 56: 439-45.
57. 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.
58. 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.
59. 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
60. 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.
61. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38: 549-52.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. Moghetti P, Toscano V. Treatment of hirsutism and acne in hyperandrogenism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2006; 20: 221-34.
66. 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.
67. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, et al. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome [review]. *The Cochrane Library* 2006; 1: 1–13.

68. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 951-3.
69. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007; 356: 551-66.
70. 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.
71. 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
72. 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.
73. Moricke A, Reiter A, Zimmermann M. Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival. *Blood* 2008; 11: 4477-89.
74. Irigoyen JP, Muñoz-Cánoves P, Montero L, Koziczak M, Nagamine Y. The plasminogen activator system: biology and regulation. *Cell Mol Life Sci* 1999; 56: 104-32.
75. Vaughan DE. PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1879-83.
76. Lijnen HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 35-45.
77. Winman B. Plasminogen activator inhibitor 1 in plasma. Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995; 74: 71-6.
78. Welty FK, Mittleman MA, Wilson PW, Sutherland PA, Matheney TH, Lipinska I, Muller JE, Levy D, Tofler GH. Hypobetalipoproteinemia Is Associated With Low Levels of Hemostatic Risk Factors in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 1997; 95: 825-30.
79. Collen D, Lijnen HR. The fibrinolytic system in man. *Crit Rev Oncol Hematol* 1986; 4: 249-301.
80. Stener-Victorin E, Baghaei F, Holm G, Janson PO, Olivecrona G, Lönn M, Mannerås-Holm L. Effects of acupuncture and exercise on insulin sensitivity, adipose tissue characteristics, and markers of coagulation and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome: secondary analyses of a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2012; 97: 501-8
81. Rissanen P, Vahtera E, Krusius T, Uusitupa M, Rissanen A. Weight change and blood coagulability and fibrinolysis in healthy obese women. *nt J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 212-8.

82. 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.
83. Dawson SJ, Wiman B, Hamsten A, Green F, Humphries S, Henney AM. The two allele sequences of a common polymorphism in the promoter of the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene respond differently to interleukin-1 in HepG2 cells. *J Biol Chem* 1993; 268: 10739-45.
84. Liu D, Aguirre Ghiso J, Estrada Y, Ossowski L. EGFR is a transducer of the urokinase receptor initiated signal that is required for in vivo growth of a human carcinoma. *Cancer Cell* 2002; 1: 445-57.
85. Degryse B, Sier CF, Resnati M, Conese M, Blasi F. PAI-1 inhibits urokinase-induced chemotaxis by internalizing the urokinase receptor. *FEBS Lett* 2001; 505: 249-54.
86. Czekay RP, Aertgeerts K, Curriden SA, Loskutoff DJ. Plasminogen activator inhibitor-1 detaches cells from extracellular matrices by inactivating integrins. *J Cell Biol* 2003; 160: 781-91.
87. Gorlatova NV, Cale JM, Elokda H, Li D, Fan K, Warnock M, Crandall DL, Lawrence DA. Mechanism of inactivation of plasminogen activator inhibitor-1 by a small molecule inhibitor. *J Biol Chem* 2007; 282: 9288-96.
88. 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.
89. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69: 236-41.
90. Potter van Loon BJ, Klufft C, Radder JK, Blankenstein MA, Meinders AE. The cardiovascular risk factor plasminogen activator inhibitor type 1 is related to insulin resistance. *Metabolism* 1993; 42: 945-949.
91. Diamanti-Kandarakis E, Palioniko G, Alexandraki K, Bergiele A, Koutsouba T, Bartzis M. The prevalence of 4G/5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in polycystic ovarian syndrome and its association with plasma PAI-1 levels. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 793-8.
92. Sales MF, Soter MO, Candido AL, Fernandes AP, Oliveira FR, Ferreira AC, Sousa MO, Ferreira CN, Gomes KB. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G polymorphism and metabolic/proinflammatory factors in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 936-9.
93. 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.

94. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, Siristatidis C, Creatsas G. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28: 974-8.
95. 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.
96. Blair SA, Kyaw-Tun T, Young IS, Phelan NA, Gibney J, McEneny J. Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2013; 58: 107-14.
97. 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
98. 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: 110-6.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. Zimmermann S, Phillips RA, Dunaif A, Finegood DT, Wilkenfeld C, Ardeljan M, et al. Polycystic ovary syndrome: lack of hypertension despite profound insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 508-13.
106. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, et al. 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: 505-13.

107. Kitagawa N, Yano Y, Gabazza EC, Bruno NE, Araki R, Matsumoto K, Katsuki A, Hori Y, Nakatani K, Taguchi O, Sumida Y, Suzuki K, Adachi Y. Different metabolic correlations of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and plasminogen activator inhibitor-1 in non-obese type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 73: 150-7
108. 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.
109. 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.
110. 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)* 2013. doi: 10.1111/cen.12192. (Basım aşamasında)
111. 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.
112. Landin K, Stigendal L, Eriksson E, Krotkiewski M, Risberg B, Tengborn L, et al. Abdominal obesity is associated with an impaired fibrinolytic activity and elevated plasminogen activator inhibitor-1. *Metabolism* 1990; 39: 1044-8.
113. 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.
114. 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.
115. 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. (Basım aşamasında)
116. 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.