



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN
HEMOSTATİK, FİBRİNOLİTİK VE DİĞER
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. HAYRİYE AK YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE -2011



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN
HEMOSTATİK, FİBRİNOLİTİK VE DİĞER
KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. HAYRİYE AK YILDIRIM
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

Tez Danışmanı: Doç. Dr. RAMAZAN MEMİŞOĞULLARI

DÜZCE-2011

ÖNSÖZ

Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda hazırlamış olduğum tıpta uzmanlık tezimin tüm aşamalarında ve uzmanlık eğitimim süresince her türlü yardım ve desteğinden dolayı tez danışmanım Doç. Dr. Ramazan MEMİŞOĞULLARI'na, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve yardımlarını esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Özlem YAVUZ'a, Doç. Dr. Abdurrahman COŞKUN'a, Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN'e teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında yardım ve desteklerinden dolayı Doç. Dr. Yusuf AYDIN'a, Yrd. Doç. Dr. Melih Engin ERKAN'a, Yrd. Doç. Dr. Fahri Halit BEŞİR'e, uzmanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum Dr. Nuri ORHAN, Dr. Taner UÇGUN, Dr. M. Engin ÖZCAN'a, tezimdaki laboratuvar testlerin çalışılmasında yardımları olan Merkez Laboratuvarımızda çalışan tüm çalışma arkadaşlarıma, tez vakalarımın sistemik muayenelerinin yapılmasında yardımları olan Dahiliye Anabilim Dalı-Endokrinoloji polikliniğinde araştırma görevlisi olarak çalışan arkadaşlarıma, biyolog Ziya ERDOĞAN'a ve desteklerinden dolayı Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri'ne teşekkür ederim.

Son olarak, tıpta uzmanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemlerinde olduğu gibi tüm zamanlarda bana her türlü desteği ve sabrı gösteren sevgili eşime, aileme ve canım oğluma teşekkür ederim.

Haziran, 2011

Hayriye AK YILDIRIM

TÜRKÇE ÖZET

POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NUN HEMOSTATİK, FİBRİNOLİTİK VE DİĞER KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİ İLE İLİŞKİSİ'NİN ARAŞTIRILMASI

Polikistik Over Sendromu (PKOS) insülin direnci, obezite, lipit profili bozukluğu, hipertansiyon ve hiperandrojenizm kardiyovasküler risk için bir küme oluşturmaktadır. Çalışmamızda PKOS'un hemostatik, fibrinolitik ve diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya yaş ve vücut kitle indeksleri benzer yeni teşhis edilmiş 44 PKOS hastası ve 41 sağlıklı gönüllü kadın dahil edildi. Grupların plazma fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI), homosistein seviyeleri, serum yüksek duyarlı C-Reaktif Protein (hsCRP), 17-OH progesteron, testosteron, folikül stimulan hormon (FSH), lütenizan hormon (LH), LH/FSH oranı, insülin, *homeostasis model assessment insulin resistance* (HOMA-IR), dihidroepiandrosteron sülfat (DEHAS), prolaktin, progesteron, tiroit stimulan hormon (TSH), serbest T4 (sT4), östradiol (E₂), trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), total kolesterol (TK) ve karotis intima media kalınlığı (KİMK) ölçüldü.

Testosteron, LH, LH/FSH oranı, insülin, HOMA-IR, E₂, glikoz, TG, TK değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak farklıydı (p<0,05). Kardiyovasküler hastalığa yol açan aterosklerotik süreçte yükselen inflamasyon belirteçleri olan fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, PAI-1, homosistein, hsCRP düzeylerinde gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Ayrıca TAFI, 17 OH Progesteron, FSH, DEHAS, prolaktin, progesteron, TSH, HDL, LDL ve ateroskleroz göstergesi kabul edilen KİMK değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Yapılan bazı çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükseldiği ve PKOS'un düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize olduğu rapor edilmesine rağmen bizim çalışmamızda yeni teşhis edilen PKOS hastalarında inflamasyon belirteçleri ve koagülasyon aktivitesinde bir artış olmadığı görüldü. Böylece hastalığın erken dönemlerinde inflamasyon olmaması neticesinde prokoagülan aktivitenin ortaya çıkmayacağı söylenebilir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, inflamatuvar belirteçler, koagülasyon, fibrinoliz, kardiyovasküler hastalık

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

THE RELATION BETWEEN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND HEMOSTATIC, FIBRINOLYTIC AND OTHER RISK FACTORS OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is associated with insulin resistance, obesity, lipid profile abnormalities, hypertension and hyperandrogenism which are all risk for cardiovascular disease. In our study, we aimed to investigate the relation of PCOS with the hemostatic, fibrinolytic and other cardiovascular risk factors.

Forty-four newly diagnosed PCOS patients and 41 healthy volunteer women adjusted for age and body mass index were included in the study. Plasma fibrinogen, factor VII, factor VIII, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI), homocysteine levels, serum hsCRP, 17-OH Progesterone, testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), LH/FSH ratio, insulin, homeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-IR), dehydroepiandrosterone sulfate (DEHAS), prolactin, progesterone, thyroid-stimulating hormone (TSH), free T4 (fT₄), estradiol (E₂), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein (LDL-C), total cholesterol (TC), glucose and carotis intima media thickness (CIMT) measurements were performed for both groups.

Testosterone, LH, LH/FSH ratio, insulin, HOMA-IR, E₂, glucose, TG, TC values were statistically different between the two groups ($p < 0,05$). Factor VII, factor VIII, PAI-1, homocysteine, hsCRP which are markers of inflammation in the course of atherosclerosis did not differ between two groups. In addition there was no statistical difference between the levels of TAFI, 17-OH Progesterone, FSH, DEHAS, prolactin, progesterone, TSH, HDL-C, LDL-C and CIMT which is an acknowledged atherosclerosis indicator.

It has been previously reported that PCOS and it is characterized by low grade inflammation and increase in the inflammatory mediator levels. However, in the present study inflammatory markers, hemostatic variables and fibrinolytic parameters were not significantly different from the healthy counterparts in early period of PCOS. The present study showed that procoagulant activity dose not arises as a result of the lack of inflammation in the early stages of the disease.

Key words: Polycystic ovary syndrome, inflammatory markers, coagulation, fibrinolysis, cardiovascular disease

SİMGE VE KISALTMALAR

ASRM/ESHRE	: <i>American Society for Reproductive Medicine ve European Society of Human Reproduction and Embryology</i>
AT III	: Antitrombin III
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
ADP	: Adenin Dinükleotid Fosfat
APC	: Aktive Protein C
ATP	: Adenin Trinükleotid Fosfat
βHCG	: <i>Beta Human Chorionic Gonadotropin</i>
5α-R	: 5-alfa-redüktaz
BHMT	: Betain Homosistein Metil Transferaz
CBS	: Sistasyonin B-Sentetaz
DHT	: Dihidrotestosteron
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dihidroepiandrosteron Sülfat
DDT	: Ditiyotreitöl
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
E₂	: Östradiol
E₁	: Östron
EDTA	: Etilendiamintetraasetikasit
ELISA	: <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
FPA	: Fibrinopeptid A
FPB	: Fibrinopeptid B
FSH	: Folikül Stimulan Hormon
FG	: <i>Ferriman- Gallwey</i>
GH	: Büyüme Hormonu
GnRH	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HRP	: <i>Horseradish Peroksidaz</i>
hsCRP	: Yüksek duyarlı C-Reaktif Protein
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance</i>
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGFBP-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1
IL	: İnterlökin
İMK	: İntima-Media Kalınlığı

İD	: İnsülin Direnci
KİMK	: Karotis İntima Media Kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LDL	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LH	: Lütenizan Hormon
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MS	: Metiyonin Sentetaz
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NKAH	: Non-Klasik Konjenital Adrenal Hiperplazi
NIH	: Ulusal Sağlık Enstitüsü
17-OHP	: 17 hidroksiprogesteron
PCR	: (<i>Polymerase Chain Reaction</i>) Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PKO	: Polikistik Over
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü -1
PAI-2	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-2
SAM	: S-Adenozil Metiyonin
SAH	: S-Adenozil Homosistein
SHBG	: Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
TSH	: Tiroit Stimülan Hormon
TG	: Trigliserit
TAFI	: Trombin ile Aktive edilebilen Fibrinoliz İnhibitorü
TMB	: <i>Tetramethylbenzidine</i>
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
TF	: Doku Faktörü
TGF-β	: Transforme Edici (Dönüştürücü) Büyüme Faktörü
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatör
u-PA	: Ürokinaz Plazminojen Aktivatör
USG	: Ultrasonografi
VLDL	: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
vWF	: <i>von Willebrand Factor</i>

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	5
2.1.1. Tanım ve tarihçe.....	5
2.1.2. Polikistik over sendromu'nun görülme sıklığı.....	8
2.1.3. Polikistik over sendromu patofizyolojisi.....	8
2.1.4. Polikistik over sendromu'nda klinik bulgular, laboratuvar değerlendirme ve ayırıcı tanı.....	12
2.2. Hemostatik ve Fibrinolitik Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	16
2.2.1. Hemostaz mekanizması.....	16
2.2.2. Plazminojen aktivatör inhibitörleri.....	20
2.2.3. Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI).....	21
2.2.4. Fibrinojen.....	23
2.2.5. Faktör VII.....	25
2.2.6. Faktör VIII.....	25
2.2.7. Faktör V leiden mutasyonu.....	26
2.2.8. PKOS'la ilişkili olabilecek kardiyovasküler diğer risk faktörleri.....	27
2.2.9. Karotis intima media kalınlığı (KİMK).....	30
2.3. PKOS'un Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Etkisi.....	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
3.1. Çalışma ve Kontrol Grubu.....	33
3.2. Antropometrik Ölçümler.....	34
3.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı'nın Ölçülmesi.....	34
3.4. Laboratuvar Ölçümleri.....	35
3.4.1. Laboratuvar testlerinin analitik performansları.....	35
3.4.2. Hormon paneli, hsCRP ve homosistein analizi.....	38
3.4.3. Glikoz ve lipit paneli analizi.....	39
3.4.4. Fibrinojen, Faktör VII, Faktör VIII analizi.....	39
3.4.5. ELISA (Enzyme-Linked İmmunosorbent Assay) analizleri.....	39
3.4.6. Faktör V leiden mutasyon analizi.....	43
3.5. İstatistiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Grupların Karşılaştırılması.....	47
4.2. Korelasyonlar.....	49
4.3. Alt Grupların Analizi.....	57
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	68
7. KAYNAKLAR.....	69
8. EKLER.....	87

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) hipotalamo-hipofizer disfonksiyon, steroidogenez bozukluğu, intraovarian bozukluklar, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi, obezite, granüloza hücreleri anormallikleri, enzimatik defektler gibi birçok bozukluğun ve genetik faktörlerin sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıktığı düşünülen multifaktöriyel bir hastalıktır. Çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen patofizyolojisi hala tartışma konusudur. PKOS'un bildirilen prevalansı PKOS'u tanımlamak için kullanılan kriterlere göre değişmektedir. 1990 Ulusal Sağlık Enstitüsü (*National Institute of Health, NIH*) tanı kriterleri kullanıldığında ortalama %4-6 (1) olmakla beraber bazı kaynaklarda %15 civarında olduğu da belirtilmektedir (2).

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluğudur (1). PKOS'da insülin direnci, obezite, lipit profili bozukluğu, hipertansiyon ve hiperandrojenizm kardiyovasküler risk için bir küme oluşturmaktadır (3). Ayrıca koagülasyon ve fibrinolitik yollardaki anormalliklerin de PKOS'da kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olabileceği bildirilmektedir (3). PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Ancak obezitenin PKOS'un gelişimini kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Non-obez PKOS'lu kadınların % 30'u, obez PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (4). PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. Androjen düzeyi yüksek 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 (5). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde anormal serum lipit profiline rastlanmaktadır (6). Artmış trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL), azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri ile diabetes mellitus (DM) hastalarının lipit profiline benzediği tespit edilmiştir. Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi, adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırır ve dolaşıma serbest yağ asidi salgılatır. Karaciğerde artan serbest yağ asitleri çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) sekresyonunu artırır ve bu da hipertrigliseridemiye neden olur (6). Conway ve ark. (7) en karakteristik lipit

değişiminin HDL₂'deki düşüklük olarak rapor etmişlerdir. Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu söylenmektedir (8). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar da daha aterojenik özelliktedir. Bu da bize HDL kolesterolde azalma ve LDL kolesterolde artmayı açıklamaktadır (9).

PKOS'da serbest yağ asitlerinde artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde düşme ve proinflamatuvar adipokinlerde [tümör nekrozis faktör (TNF- α), leptin gibi] artış gözlenebildiği ve böylece endotel fonksiyonunun bozulabileceği belirtilmektedir (10-12). Ayrıca hiperinsülinemi direkt olarak veya insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofisi ve hiperplazisini uyararak kardiyovasküler hastalık (KVH)'ların artışında önemli bir role sahip olan ateroskleroza yol açmaktadır (13).

Ek olarak PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda aterosklerotik olayların artmasına anormal koagülasyonun da katkıda bulunabileceği bildirilmektedir (14). Artmış plazma faktör VII, bir akut faz reaktanı olan faktör VIII seviyelerinin kardiyasküler hastalık açısından riskli olduğuna dair çalışmalar vardır (15-17). Yıldız ve ark. (18) tarafından DM olmayan PKOS hastaları yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından denk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında global fibrinolitik aktivitenin düştüğü gözlemlenmiştir. Plazmin oluşumunu ve fibrinolizi inhibe eden, trombotik bozukluklarda bir risk faktörü olduğu düşünülen, etkisi son yıllarda keşfedilmiş trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI) ve ayrıca fibrinolizin güçlü bir inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) konsantrasyonlarının PKOS'lu kadınlarda arttığı gözlemlenmiştir (14,19,20). Bu da tromboz eğilimini arttırmakta ve miyokard infarktüsü (MI) gelişimi için kolaylaştırıcı bir faktör olmaktadır. Oral ve ark. (20) tarafından PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada plazma TAFI, PAI-1, D-dimer, antitrombin III (AT III) ve trombomodulin seviyeleri yaş ve VKİ bakımından denk kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli derecede yüksek bulunmuştur. Fakat Erdoğan ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarının plazma TAFI seviyeleri sağlıklı kontrollerinkine benzer bulunmuştur.

Trombofilinin kalıtsal nedenlerinden biri olan Faktör V Leiden Mutasyonu pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonunu yavaşlatarak tromboza eğilimi

arttırmaktadır (21). Bu yüzden PKOS'un kardiyovasküler komplikasyonları ile Faktör V Leiden Mutasyonu arasında ilişki olabileceği düşünülmüştür. Şimdiye kadar az sayıda yapılan araştırmalarda Faktör V Leiden Mutasyonu ve PKOS arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (22,23).

PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükselmesi PKOS'un düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir (24). Artmış endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, düşük seviyeli kronik inflamasyon, inflamatuvar belirteçlerin [homosistein, yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein (hsCRP), fibrinojen, faktör VII ve PAI-1] seviyelerindeki değişiklikler PKOS'lu hastalarda koroner arter hastalığına yol açmaktadır (2,25). Kronik enflamasyona maruziyet devam ettiği sürece ilk etkilenen doku damar endotelidir (25). Bu nedenle karotis intima media kalınlığı (KİMK) ateroskleroz yükünü gösteren bir belirteç olarak kabul edilmiştir. KİMK artışı kardiyovasküler risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir. Birçok araştırmacı PKOS'lu hastalarda genel popülasyona göre daha yaygın anormal KİMK saptamışlardır (26-28). Bazı araştırmacılar ise PKOS'lu hastalarda KİMK'nın derecesiyle hsCRP seviyeleri arasında ilişki bulmuşlardır (27). hsCRP; MI, inme, ani kardiyak ölüm ve periferik vasküler hastalıkları içeren miyokardiyal olayların hızı ile bağlantılı bir inflamasyon belirteçidir. Aktive makrofajların ürettiği CRP'nin sadece ateroskleroz sürecinde bir inflamatuvar belirteç mi veya vasküler hastalıkların gelişiminde aktif rol alan bir belirteç mi olduğu konusunda tartışmalar vardır (6). *Boulman* ve ark. (29) tarafından 116 PKOS hastasında yapılan çalışmada CRP seviyesinin yükseldiği doğrulanmıştır. Yapılan çalışmalar plazma homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalık için güçlü bir risk faktörü olduğunu ve hafif artmış homosistein düzeylerine yol açan genetik nedenlerin, diğer faktörlerden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olabileceğini göstermektedir (30). *Loverro* ve ark. (31) çalışmasında PKOS'lu genç kadınlarda normal sınırlarda olmakla birlikte sağlıklı kişilerden anlamlı derecede daha yüksek homosistein düzeyleri tespit edilmiştir.

PKOS; obezite, tip 2 DM, hipertansiyon, endometrium karsinomu (karşılanmamış östrojene bağlı), koroner arter hastalığı, endotel fonksiyon bozukluğu ve bunlara bağlı komplikasyonların görülebildiği bir sendromdur (6). Bu nedenle hastaların geniş çapta incelenip tedavi süreçlerinin belirlenmesi hayat standartlarının

iyileştirilmesi açısından önemlidir. Bu çalışmada PKOS'un hemostatik, fibrinolitik ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini araştırarak PKOS'un uzun dönem risklerinden olan kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında katkılarının olup olmadığını tespit etmek ve böylece hastaların sağlıklı yaşam standartlarının yükseltilmesine katkıda bulunabilmek amacıyla bu komplikasyonların ortaya çıkmasını engellemek için yapılacak daha büyük çalışmalara ışık tutmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

2.1.1. Tanım ve tarihçe

PKOS santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstra glanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulmasına bağlı olarak reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen, kronik seyreden, diyabet, koroner kalp hastalığı ve kanser gibi ciddi sağlık sorunları ile de ilişkilendirilen karmaşık bir hastalıktır (32,33).

PKOS ilk olarak 1935 yılında *Irving F. Stein* ve *Michael L. Leventhal* tarafından amenore, hirsütizm, anovulasyon ve büyük polikistik over (PKO)'ler olarak tanımlanmıştır. Araştırmacılar PKOS olarak tanımladıkları 7 olguya bilateral ovaryan kama rezeksiyonu yaparak her iki overin yarısı ile $\frac{3}{4}$ 'ne yakını çıkardıklarında, overlerin normalden 2-4 kat büyük, ovaryan korteksin kalın bir tunika ile hipertrofiye olduğunu görmüşlerdir. Bu hipertrofiye de ovaryan tunikanın, gelişmekte olan foliküllerin overin yüzeyine ulaşmalarına engel olmasının neden olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca rezeksiyon sonrası bu 7 olgunun hepsinin menstrüal siklus düzenini tekrar kazandığını ve bu hastalardan ikisinin gebe kaldığını rapor etmişlerdir (34). 1958 yılında ise *McArthur, Ingersoll* ve *Worcester* (35) PKOS'lu kadınlarda idrar Lütenizan Hormon (LH) seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. 1976 yılında *Kahn* ve ark. (36) ve 1980 yılında *Burghen* ve ark. (37) bu hastalarda insülin direncini göstermişlerdir. Yine 1980 yılında PKOS'lu kadınlarda LH/FSH (folikül stimulan hormon) oranlarının LH lehine yükseldiği ortaya çıkarılmıştır (38). 1981 yılında *Swanson* ve ark. (39) tarafından polikistik overlerin ultrasonografik (USG) bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise *Adams* ve ark. (40) tarafından bu bulgular USG tanı kriteri olarak tanımlanmıştır.

1990 yılında PKOS tanısı için NIH tarafından spesifik kriterler (Tablo 1) getirilene kadar düzenli menstruel siklusları olup klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olan veya overleri ultrasonda polikistik olarak saptanan kadınlar PKOS kapsamında ele alınmaktaydı (39,40). 1990 yılında NIH'ın, PKOS tanısı için belirlediği kriterler önem sırasına göre;

- (a) hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi,
- (b) kronik anovulasyon,
- (c) bunlarla ilişkili hiperprolaktinemi, tiroid hastalıkları ve konjenital adrenal hiperplazi gibi diğer durumların dışlanması olarak sıralandı.

PKOS'da üç fenotipten bahsedilir:

- hirsütizm, hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon,
- hiperandrojenizm ve oligo-ovulasyon,
- hirsütizm ve oligo-ovulasyon.

NIH tanımlamasında ultrasonun yeri yoktur (41,42).

Tablo 1. 1990 Yılı Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) Kriterleri (41)

Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir

- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
 - Kronik anovulasyon
 - Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
-

1990 yılındaki NIH kriterleri, PKOS'un tanısı ve önemi konusunda atılmış ilk ve büyük bir adım olup, bu tarihten sonra yapılan birçok çalışma için temel oluşturmuştur. Son zamanlarda yapılan uluslararası kongrelerde PKOS'un daha geniş bir spektrumda yer alan klinik görünümle ortaya çıkabileceği görüşü hâkim olmaya başlamıştır (43). Bu nedenle 2003 yılında Rotterdam'da PKOS çalışma grubu sponsorluğunda *American Society for Reproductive Medicine* ve *European Society of Human Reproduction and Embryology* (ASRM/ESHRE) PKOS tanımını yeniden düzenlenmiştir. Bu düzenlemeye göre PKOS primer olarak overin disfonksiyonu olup hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi bu sendromun en önemli özelliklerini oluşturmaktadır. Bu toplantıda PKOS primer olarak overin disfonksiyonu nedeniyle oluşan, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler (Tablo 2) oligo-ovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya

biyokimyasal sonuçları ve USG’de en azından bir overde polikistik over (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında on veya daha fazla kistik folikül varlığı) görünümü olması olarak belirtilmiştir (43,44). PKOS’un tek bir belirtisinin olmaması ve tanısı için tek bir testin yeterli olmaması nedeniyle de, PKOS bir sendrom olarak kabul edilmiştir. 2003 yılında PKOS tanımının genişletilmesi ile a) ovulatuvar bozukluk olmadan, polikistik overler ile birlikte klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı b) klinik ve/veya biyokimyasal androjen fazlalığı olmadan, polikistik overler ile birlikte ovulatuvar bozukluk gibi yeni PKOS fenotipleri ortaya çıkmıştır.

Tablo 2. 2003 Rotterdam ASRM/ESHRE Kriterleri (43,44)

Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2’sinin olması

- Oligo-veya anovulasyon
- Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri
- Polikistik overler

2006 yılında ise *Androgen Excess Society* (AES) kriterleri yayınlanmıştır (33). AES, literatürdeki PKOS konusunda uzman olan klinisyenlerin yayınlanmış bütün çalışmalarını derleyerek PKOS’un epidemiyolojisi ve fenotipik etkilerini araştırmıştır (Tablo 3). Bu çalışmanın sonucunda PKOS’un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmıştır. Bu kriterlere göre 1990 yılı NIH fenotiplerine ek olarak bir fenotip (ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm) daha eklenmiş olup, bu hafif PKOS olarak adlandırılmıştır. Çünkü bu olgularda, tam PKOS karakterli olgulara göre uzun dönem reproduktif ve metabolik etkilerinin olmayabileceği vurgulanmıştır. Fakat bu olguları içeren uzun dönemli çalışmaların olmadığı da ayrıca belirtilmektedir (45).

Tablo 3. 2006 Androgen Excess Society (AES) Kriterleri (33)

Aşağıdaki kriterlerden hepsinini içerir

- Hiperandrojenizm [hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi]
- Overyan disfonksiyon [oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler]
- Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması

2.1.2. Polikistik over sendromu'nun görülme sıklığı

1990 NIH tanı kriteri kullanarak, açıklanamayan hiperandrojenemik kronik anovulasyon prevalansı ortalama %4-6'dır ve üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluk olduğu düşünülmektedir. Fakat yapılan çalışmalarda PKOS'un bildirilen prevalansı PKOS'u tanımlamak için kullanılan kritere göre değişmektedir (1). Yapılan eski çalışmaların çoğunda PKOS, PKO'nun morfolojik görünümü olarak tanımlanmıştır. Sadece ultrasonografik olarak PKO'nun varlığına bakılarak PKOS prevalansının %1-20 oranında olduğu bildirilmektedir (46,47). Fakat bu bulgu spesifik değildir. Çünkü PKO morfolojisi olan kadınların %25'inin de asemptomatik olduğu göz önünde tutulmalıdır (48). Ayrıca PKO hiperandrojenemik ve oligoovulasyonu olan kadınların hepsinde de görülmemektedir (43,44,49). PKOS prevalansı ile ilgili geniş ölçekli çalışma sayısı kısıtlıdır. Obezite, insülin direnci ve DM gibi metabolik bozukluklarda da PKOS prevalansı artmaktadır (50-53). PKOS'lu hastaların %50-65'i obezdir, %35- 45'inde insülin direnci ve %7-10'unda tip 2 DM mevcuttur. Ayrıca sekonder amenoreesi olan kadınlar arasındaki sıklığı %30, oligomenoreesi olanlar arasındaki sıklığı %75 ve hirsutizmi olanlar arasındaki sıklığı %90'dır (40). Yapılan çalışmalarda PKOS'un aynı ailenin bireyleri arasında görülme sıklığı da genel popülasyona göre fazla bulunmuştur (54). Ayrıca etnik ve ırksal farklılıklar da prevalansı etkileyebilmektedir (55).

2.1.3. Polikistik over sendromu patofizyolojisi

Çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen halen yeterince bilinmemektedir. PKOS aşağıda belirtilen birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olarak düşünülebilir.

- 1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 2- Steroidogenez bozukluğu
- 3- İntroovarian faktörler
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Obezite
- 6- Genetik faktörler
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler

1- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon: PKOS'un patogeneğinde hastalığın FSH ve LH arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünölmüştür. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH)'un pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overdeki teka hücrelerini stimüle ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini stimüle ederek androstenedion'un estron (E₁)'a dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur. LH, FSH'ye göre daha yüksek miktarlarda salgılandığından teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (56).

2- Steroidogenez bozukluğu: Diğer bir hipotez ise fonksiyonel over hiperandrojenizmine bağlı intra-overyan androjen fazlalığıdır. Primer fonksiyonel over hiperandrojenizminin ise steroidogenez disregülasyonuna bağlı olduğu düşünölmektedir. Sağlıklı bayanlarda androjenler eşit miktarlarda hem adrenal bez hem de overlerden salınmaktadır. PKOS'lu bayanlarda ise androjenlerin ana kaynağı özellikle androstenedion salgılayan overlerdir. Dolaşımdaki androstenedion ise periferel dokularda, örneğin adipoz doku ve ciltte testosterona dönüşmektedir. Artmış androjen düzeyi ise karaciğerde üretilen, testosteronu bağlayan protein olan seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG)'i azaltmakta, böylece biyolojik olarak aktif olan serbest testosteron düzeyi artmaktadır (56).

3- İntroovarian faktörler: Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojen'e dönüşür. Yüksek androjenik seviyede ise aromataz yerine 5-alfa-redüktaz (5 α -R) yoluna kayarlar. Serbest östradiol (E₂) ve androstenedion'un periferik dönüşümünden oluşan E₁'in *negatif feed-back* etkisi ile FSH düzeyi düşer. PKOS'lularda FSH'nin tam baskılanamaması nedeniyle yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılır fakat foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamazlar. Foliküller 2-8 mm çapında küçük foliküler kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken, başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovarian stromal dokuyu artırır. Stromal dokuda artış, LH uyarımı ile androstenedion ve testosteron sentezini artırır. Androjen seviyesinde artma normal foliküler gelişmeyi önlerken, prematür folikül atreziyi indükler (5,57).

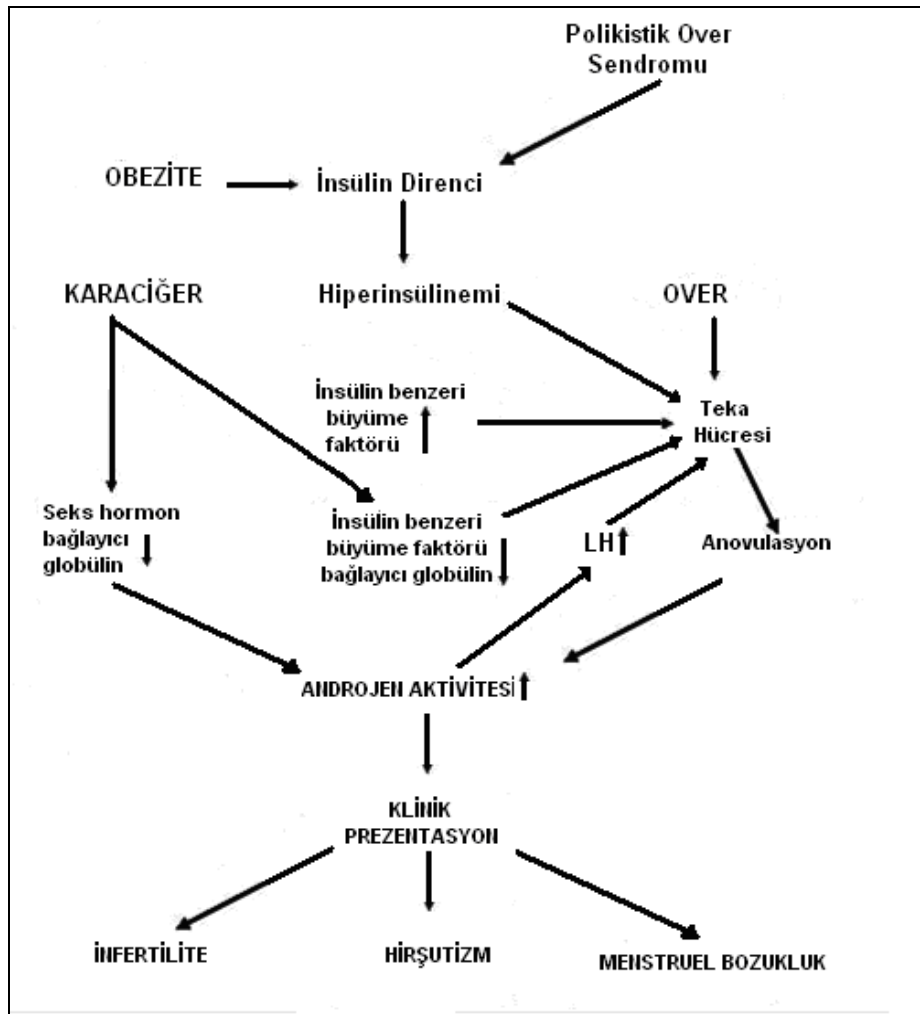
4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi: Non-obez PKOS'lu kadınların %30'unda, obez PKOS'u kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (4). İnsülin direnci: "*Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance*" (HOMA-IR = Açlık glikoz (mg/dL) x açlık insülin (μ U/mL) / 405 olarak tanımlanmaktadır. HOMA-IR > 2,5 insülin direncinin arttığını gösterir. İnsülin direnci, insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitörlere bağlı olabilir (58).

PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi 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, adipöz doku ve periferik kas dokularında insülin etkisinin araştırmak üzere yapılan çalışmalarda insülin sinyalizasyonunda postreseptör bir defekt olduğu ileri sürülmüştür (5).

Overlerde hem insülin, hem de IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır (59). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenezi, aromataz aktivitesini ve ovarian gonadotropin reseptör sayısını artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'nin bağlanma kapasitesini artırır. İnsülinle düzenlenen İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) IGF-1'i

bağlayarak etkisini azaltır. Fakat yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P₄₅₀ c-17-alfa enzim aktivitesi artarak, ovarian androjen salınımı artar (4,57).

İnsülin karaciğerden SHBG ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (57).



Şekil 1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü (60)

5- Obezite: PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'si obezdir. Ancak obezitenin PKOS'u kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı bulunur. PKOS'da karın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi şeklinde meydana gelen android tipte obezite olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere

karşı duyarlı olduğundan metabolik olarak aktiftir. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, DM ve androjen yapım hızında artış olur. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak serbest testosteron ve E₂ düzeylerinde artışa neden olmaktadır (5,57,61).

Zayıf PKOS'lularda serum büyüme hormonu (GH) ve LH düzeyi, obez olgulara göre daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunur. GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (61).

6- Genetik faktörler: PKOS'un ailevi kümelenmesi, hastalığın moleküler genetik temelini araştırılmasına neden olmuştur (62). Birçok yayın PKOS'un ailesel bir hastalık olduğunu ve hastalığın değişik yollarla kalıtıldığını göstermiştir (63). Fakat hastalığın genetik temeli hala tartışma konusudur. Hastalığın kalıtım şeklinin saptanamamasının ise kliniğinin heterojen olmasına bağlanmaktadır. İnsülinin sekresyon ve faaliyetini etkileyen genler, üreme ile ilgili genler, obezite ve enerji regülasyonundan sorumlu genler, steroid metabolizmasından sorumlu genler gibi birçok aday gen veya genler PKOS'un etiolojisinde çalışılmıştır (62).

7- Anormal granüloza hücreleri: Yapılan bir çalışmada, PKOS olgularının folikülleri yüksek konsantrasyonda biyoaktif FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği saptanmıştır (64).

8- Enzimatik Defektler: İnsan ovarian teka hücrelerinde yapılan klinik ve in-vitro çalışmalarda androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P₄₅₀ c-17-alfa enzim sisteminde intrinsik bir anormalliğin olduğu saptanmıştır (65).

2.1.4. Polikistik over sendromu'nda klinik bulgular, laboratuvar değerlendirme ve ayırıcı tanı

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsütizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Obezite de bu klinik tabloya eşlik edebilmektedir. PKOS tanısı tipik olarak yukarıda saydığımız klinik özelliklere dayanmakla birlikte biyokimyasal testler ve ultrasonografik incelemeyle ek bilgi elde

edilebilmektedir. Bütün hastalarda hiperandrojenemi ve anovulasyonunun bilinen diğer nedenleri (androjen salgılayan tümörler, tiroid ve adrenal disfonksiyonu, hiperprolaktinemi) dışlanmalıdır. Çoğu hastada, PKOS'un belirtileri bazen prematür pubarş ile birlikte peripubertal yaşlarda ortaya çıkmaktadır ve muhtemelen üreme çağıının büyük kısmında devam eden düzensiz sikluslarla seyretmektedir (1). Sikluslar genellikle gecikmeli veya uzun süren adet görememe dönemleri sonunda beklenmedik bir zamanda aşırı miktarda kanama şeklindedir (66). Adet düzensizliği PKOS'lu kadınların %75'inde görülen bir belirtidir (33). Tanı koymak zor olabilmektedir. Çünkü adolosan dönemdeki kızlarda menarşi takiben 5 yıl süresince düzensiz sikluslar görülebilmektedir. Düzensiz sikluslar devam ettiği sürece over morfolojisinin normale dönme olasılığı az olduğundan USG, PKOS'un ayırıcı tanısında yardımcıdır. PKO'lar stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında on veya daha fazla kistik folikül varlığıyla karakterizedir (1). Tek bir overde PKO varlığı tanı için yeterlidir (43). Artmış over hacmi ve follikülün perifere doğru yer değiştirmesi hiperplastik stroma varlığıyla açıklanabilir. Stroma, fular hücreler ve androjen sentez yeteneğine sahip interstisyel hücreleri (teka hücreleri) içerir. Polikistik görümlü overler, menstruel bozukluktan bağımsız olarak hiperandrojenemi düşündüren klinik bulguları olan kadınlarda siktir. Bu bulgu ovulatuvar durumlarda over kaynaklı hiperandrojenemi olabileceğini düşündürür ve eğer polikistik overler varsa PKOS spektrumu içinde ele alınmalıdır (1). Fakat tek başına polikistik overlerin bulunması PKOS tanısını saptamaz. Çünkü normal kadınların %20'den fazlasının overlerinde bu morfolojik özelliklerin mevcut olduğu belirtilmektedir (67). Ayrıca polikistik over morfogenezi PKOS'a özgü değildir ve geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, HIV, epilepsi gibi diğer klinik bozukluklarda da gözlenmiştir (1).

Hırşutizm hiperandrojeneminin sık görülen bir klinik bulgusudur. Hırşutizm kadınlarda normalde kıl olmayan merkezi yerleşimli bölgelerde aşırı kıl büyümesi olarak tanımlanır. Örnek olarak en sık etkilenen bölgeler, yüz (favori, bıyık, sakal), göğüs, linea alba ve uyluğun iç kısımlarıdır (1). PKOS tanısı almış kadınların %60'ında hırşutizm yakınması olduğu görülmektedir (31). Bunun yanı sıra en sık hırşutizm nedeni de PKOS'dur (68). Hırşutizm, modifiye *Ferriman-Gallwey* (FG) metodu ile değerlendirilir (69). Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt

ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam FG skoru $\geq 6-8$ hirsütizm olarak tanımlanır. Androjenlerin over ve adrenal olmak üzere temel iki kaynağı bulunmaktadır. Hirsütizme neden olan androjenler testosteron ve testosteronun 5α -R enzimi ile oluşan aktif metaboliti dihidrotestosteron (DHT)'dur (1). Androstenedion ve dehidroepiandrostenedion (DHEA) testosteron prekürsörleridir. Yağ dokusunda veya kıl folliküllerinin içerisinde testosteron ve DHT'a metabolize olurlar. Hirsütizm over ve/veya adrenal bez tarafından aşırı testosteron sentezi veya kıl follikülünde 5α -R aktivitesi artışına ikincil DHT artmasına bağlı olarak oluşur. Alternatif olarak akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak karşımıza çıkabilmektedir (1). Alopesi sorunu olan hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların 2/3'ünde PKOS saptanmıştır (70). Ayrıca vücut kılının özelliği ve dağılımı etnik ve ırksal faktörlerden etkilenmektedir (71,72).

Diğer nedenler dışlandıktan sonra koyulan ve hirsütizmin diğer bir nedeni olan "idiopatik hirsütizm" tanısı; düzenli menstruel sikluslar, normal androjen düzeyleri ve overlerde polikistik görünümün yokluğu ile karakterizedir. Bu hastalık özellikle Akdeniz kökenliler gibi belirli etnik popülasyonlarda daha sık görülmektedir. Bu hastalarda hirsütizm etyolojisinin kıl kökünde 5α -R aktivitesinde artışla (artmış duyarlılık) ilişkili olduğu düşünülmektedir (1).

Değerlendirmede serum androjen düzeylerinin ölçümü sınırlı bir rol oynamalıdır. Hiperandrojenemisi olan hastaların çoğu aşikâr klinik bulgularla başvurur. Hirsütizm veya aknesi olan hastalarda androjen düzeylerinin normal olması PKOS tanısını dışlatmaz. Bununla birlikte, amenoreik hastaların bazı alt gruplarında (Asyalılar) muhtemelen dolaşan androjenlere rölatif duyarsızlık sonucu klinik bulgu olmadan hiperandrojenemi vardır. Bu hastalarda androjen düzeylerinin değerlendirilmesi amenorenin nedenini açıklamakta önemlidir. Sıklıkla dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) ve testosteron gibi androjenler klasik olmayan adrenal hiperplazi ve androjen salgılayan tümörler gibi hiperandrojenemik anovulasyonun diğer nedenlerini dışlamak için ölçülmelidir (1).

PKOS olgularında obezite %50-70 oranında görülebilmekle beraber tanısız bir değere sahip değildir. Hastaların %30-50'si normal kiloda ya da zayıftır. Zayıf

olmalarına rağmen bunlardaki insülin direnci, sağlıklı ve aynı ağırlıktaki kadınlara göre daha fazladır (73).

PKOS tanısı daha çok klinik bir tanıdır. Tedavi öncesi yapılacak testler ile PKOS'un bazı hastalıklardan ayırıcı tanısı da yapılmalıdır. PKOS'da laboratuvar tetkiki olarak serum testosteron, DHEAS ve 17 hidroksiprogesteron (17-OHP) ölçümleri tavsiye edilmektedir. İlaveten tiroit stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), LH ve FSH ölçümleri de yapılabilir. Hirsütizm ve amenoresi olan üreme çağındaki kadınlarda serum *beta Human Chorionic Gonadotropin* (β HCG)'de bakılmalıdır. Testosteron ve DHEAS ölçümlerinin primer amacı androjen üreten ovaryan veya adrenal kaynaklı tümörlerin varlığını ekarte etmektir (74). Bu açıdan en iyi gösterge serum testosteron konsantrasyonudur. 150 ng/dL altındaki testosteron değerleri ovaryan veya adrenal bir tümörü, hatta ovaryan hipertekozisi ekarte eder. Kronik anovulasyonu olan, fakat klinik androjen fazlalığı bulguları olmayan kadınlarda testosteron'un 60 - 80 ng/dL'nin üzerinde olması PKOS tanısında anlamlıdır. 200 ng/dL üzerindeki değerlerde adrenal tümör açısından inceleme yapılması gerekmektedir. Ancak PKOS hastalarında 250 ng/dL'ye kadar testosteron yüksekliği görülebilir. 250 ng/dL'nin üzerindeki değerlerin adrenal tümör açısından pozitif prediktif değeri % 9'dur (75).

DHEAS seviyeleri ise androjen fazlalığı olan kadınların çoğunda normal veya hafif yükselmiştir. Çoğu laboratuvar 350 ng/dL üzerindeki değerleri yüksek olarak kabul etmektedir (76). Bunun yanında testosteron > 200 ng/dL, DHEAS'ın > 700 ng/mL olması adrenal/over tümörünü düşündürmelidir (75).

Menarştan beri kronik anovulasyon ve kronik hirsütizmi olan bir kadın değerlendirilirken, 21-hidroksilaz eksikliği olan non-klasik konjenital adrenal hiperplaziyi (NKAH) ekarte etmek için 17-OHP düzeyine bakılır. Eğer 17-OHP düzeyi 2 ng/mL'nin üzerinde ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısını doğrulamak için adrenokortikotropik hormon (ACTH) stimülasyon testi yapılmalıdır. İntravenöz 0,25 mg ACTH uygulamasından sonraki 30, 60, 120, 240. dakikalarda ölçülen 17-OHP düzeyinin herhangi bir değeri 10 ng/mL'nin üzerinde ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısı konur (77).

PKOS'un değerlendirilmesinde LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması anlamlıdır, fakat tanı koydurmaz (44). *Banaszewska* ve ark. (78) yaptığı 119 kadının

katıldığı bir çalışmada yarısından azında LH/FSH oranı 2'nin üzerinde saptanırken geri kalanında normal gonadotropin seviyeleri saptanmıştır.

Tiroid hastalıklarında da menstruel düzensizlikler görülebilir. Bu nedenle serbest T₄ ve TSH düzeyleri bakılmalıdır. Bunun yanında hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlamaktadır.

PKOS'un akromegalili hastalar arasındaki insidansı da yüksektir. Somatomedin-C (IGF-1) seviyeleri akromegali için araştırılabilir. Hipofiz bezi tümörü açısından şüphe varlığında beyin manyetik rezonans görüntüleme gerekmektedir (79).

HAI-AN (Hiperandrojenizm, İnsülin Rezistansı, Akantozis Nigrikans) sendromu şüphesinde; PKOS'a benzer şekilde testosteron seviyesinde artış olabilir, androjenizm şiddetlidir, androjen salgılayan tümörler dışlanmalıdır ve PKOS'taki gibi metabolik tarama gerekmektedir. Açlık kan glikoz değeri ölçümü normalse, oral glikoz tolerans testi önerilmektedir. HbA_{1C} (normal değeri < %4-6) glikoz toleransında erken belirleyici olabilir. İnsülin ve glikoz metabolizması bozuklukları PKOS'a kıyasla çok daha belirgindir (80).

Cushing sendromu şüphesinde ise; iki basit test kullanılır.

1. 24 saatlik idrar da serbest kortizol düzeyi 80 µg'dan daha düşük olması
2. Gece 23⁰⁰'de 1 mg deksametazon ile yapılan düşük doz süpresyon testi sonucunda sabah 08⁰⁰'de plazma kortizol düzeyinin 1,8 µg/ dL'den daha düşük olması bireyin *Cushing* sendromu olmadığını gösterir (81).

2.2. Hemostatik ve Fibrinolitik Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.2.1. Hemostaz mekanizması

Hemostaz, kanın dolaşımında sıvı halde kalmasını sağlayan, kan damarlarında hasar sonrası oluşan kanamayı durduran ve daha sonra aynı damarın fonksiyonunu devam ettirmesi için damarın pıhtıdan temizlenmesini sağlayan son derece karmaşık, fizyolojik bir mekanizmadır (82).

Hemostaz mekanizmasının 3 ayrı fazı bulunmaktadır.

1. Primer hemostaz
2. Koagülasyon
3. Fibrinoliz

Bir damarda hasar meydana geldiğinde 1–2 saniye içerisinde refleks vazokonstriksiyon olur. Vazokonstriksiyon o damar bölgesinde kan akımının yavaşlamasını sağlar. Trombositler hasarlanan bölgede adhezyon ve agregasyonla geçici olarak kanamayı durduran bir tıkaç oluştururlar. Buna primer hemostaz denmektedir. Daha sonra devreye giren pıhtılaşma reaksiyonları sonucunda oluşturulan fibrin ile bu tıkaç sağlamlaştırılır.

Fibrin tıkaçın eritilmesi ile damar açıklığını sağlayan tamir mekanizması ise fibrinolitik sistemdir. Hemostazın değişik evrelerinde meydana gelen patolojiler kanama veya tromboza eğilim şeklinde kliniğe yansır.

1. Primer Hemostaz

Damar duvarında meydana gelen hasara ilk yanıt, hasar gören bölgede kas kontraksiyonudur. Aynı zamanda trombositler subendotelial matrikse yapışır. Trombositler en sık olarak yüksek molekül ağırlıklı *von Willebrand* faktör (vWF) aracılığıyla kollajene yapışır ve bu sırada trombosit yüzeyinde bulunan GPIb-IX reseptörleri görev alır. Trombosit adezyonunu önce geriye dönüşlü morfolojik değişiklikler ve daha sonrada agregasyon ve sekresyon izler. Diskoid trombositler sferik şekil alır, yalancı ayaklar açığa çıkar. Granüller merkezde yerleşir ve membran invajinasyonları aracılığıyla sekresyon gerçekleşir. Adenin dinükleotid fosfat (ADP), vWF, fibrinojen, trombospondin aracılığıyla trombositlerin adezyon ve agregasyonu artar. Trombosit ilişkili büyüme faktörü aracılığıyla hücre proliferasyon ve migrasyonu artar. Serotonin aracılığıyla vasküler tonus artar. Trombositlerden ayrıca tromboksan A2 ve trombosit aktive edici faktör gibi farmakolojik ajanlar salınır ve bunlarda yeni trombosit desteğini sağlarlar. Aktive trombositler fibrinojen aracılığıyla GPIIb-IIIa reseptörleriyle birbirlerine bağlanırlar ve trombosit agregasyonu gerçekleşir (83).

2. Koagülasyon

Daha kararlı bir hemostatik tıkaç veya trombus yapmak üzere trombosit kümesine bağlanan bir fibrin ağı oluşumudur.

İntrinsik sistem: Dolaşımda bulunan intrinsik elemanlarla meydana gelen ve fizyolojik hemostazda minimal rolü olan bir sistemdir. Sistemin ilk elemanı kaolin, dekstran sülfat, sülfatidler gibi negatif yüzeylere bağlanarak aktive olan inaktif haldeki FXII (Hageman faktörü)'dir. Yolun başlangıcında FXII ile birlikte

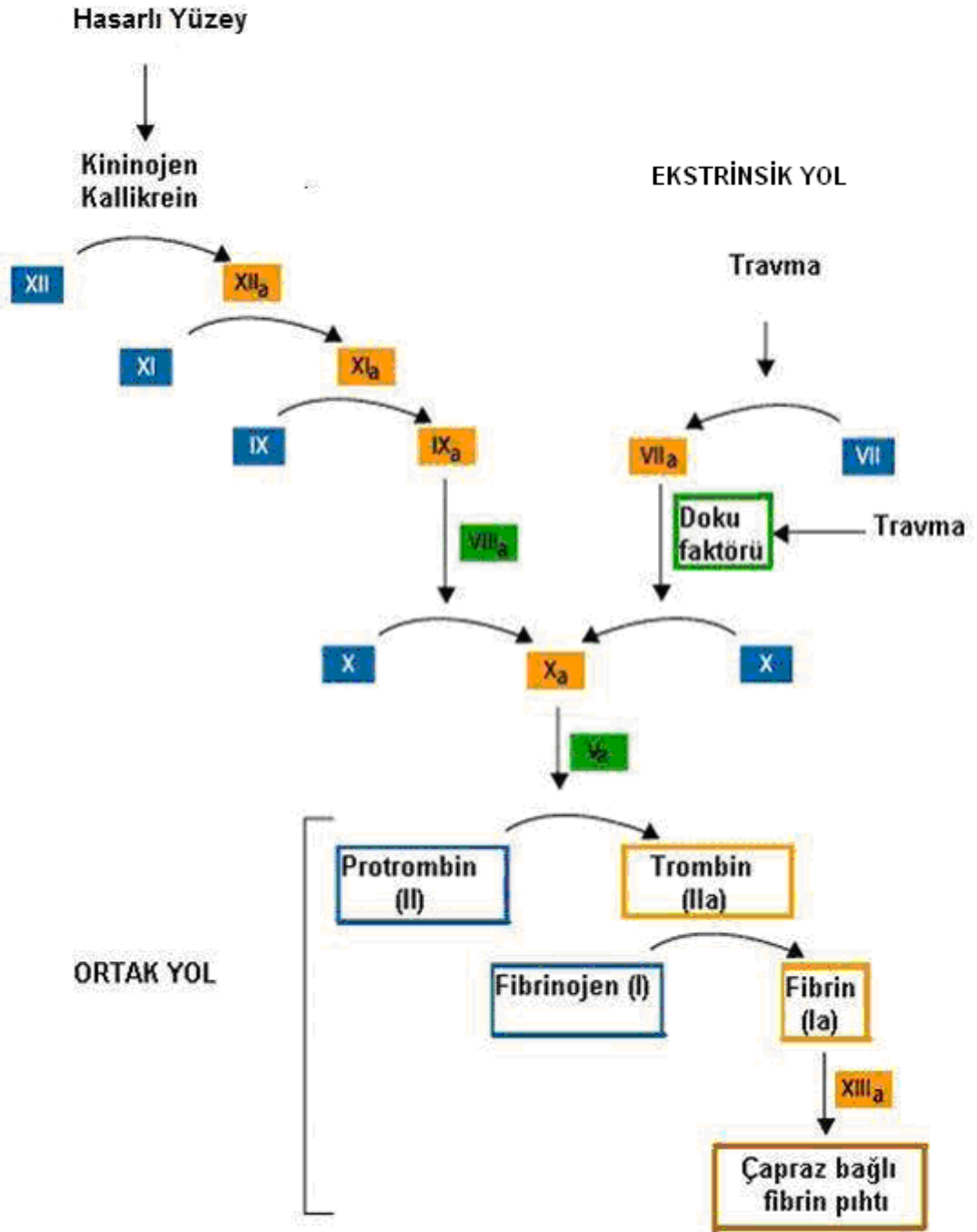
prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK) de yer almaktadır. Bu üç moleküle kontakt sistem proteinleri denir. Kontakt sistem proteinlerinin eksikliği kanama eğilimine neden olmaz. Bu proteinler inflamatuvar yanıtın başlangıcı, kompleman aktivasyonu, anjiogenez, fibrinoliz ve kinin oluşumuna katılır. FXII aktive olduktan sonra FXI'i aktive eder ve intrinsik yol bir serin proteaz olan FXIa tarafından FIX'un aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu yol ekstrinsik sistem ile yakından ilişkili olmasına rağmen aralarında önemli farklar da vardır. FIX'un FXIa tarafından aktivasyonu sırasında sadece kalsiyum gerekirken FVIIa tarafından aktivasyonunda kalsiyum ile birlikte protein kofaktör, doku faktörü (TF) ve lipid bariyere gereksinim vardır. FIX'un aktivasyonundan sonra FVIII'in kofaktör olarak yer aldığı bir reaksiyon ile FX'un aktivasyonu sağlanır. FVIII plazmada sıklıkla vWF'e nonkovalen bağlarla bağlanmış olarak bulunur ve trombin tarafından aktive edilir. FX'un aktivasyonu trombosit yüzeyinde meydana gelir. Trombosit membranı, FXa ve FVIIIa'dan oluşan komplekse tenaz denilir. FX'un aktivasyonundan sonrası son ortak yol olarak adlandırılmaktadır (84).

Ekstrinsik sistem: İn vivo ortamda pıhtılaşma sisteminin başlangıç yoludur. Kan ve vasküler sisteme ait elemanlar içermektedir. Tek polipeptid zincirinden yapılmış bir intrinsik membran proteini olan TF bu sistemin kritik elemanıdır. Doku faktörünün ayrıca intrinsik sistemde FVIII'e ve son ortak yolda FV'e kofaktör olmak gibi fonksiyonları da vardır. Doku faktörü, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından sentez edilmektedir. Bu sentez endotoksin ve sitokinler [İnterlökin-1 (IL-1), TNF gibi] tarafından uyarılmaktadır. Ekstrinsik yolun en önemli plazma komponenti FVII'dir. Doku faktörüne bağlanan FVII sınırlı bir yıkım ile FVIIa'ya dönüşür. Doku faktörü-FVIIa kompleksinin iki ana hedefi K vitaminine bağımlı proteinler olan FIX ve FX'dur (84).

Son ortak yol: FX'un aktivasyonundan sonra FXa, FVa, fosfolipidler ve kalsiyum ile birlikte protrombinaz kompleksini oluşturur. Trombin tarafından aktive edilen FV burada kofaktör görevi görmektedir. Protrombinaz kompleksi protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Trombin fibrinojende bulunan peptid zincirlerini (A α ve B β zincirleri) yıkarak fibrin monomerlerinin oluşmasını sağlar. Bu α (gly-pro-arg) ve β (gly-his-arg) zincirlerinin yeni amino terminal uçları komşu

fibrin monomerleri ile bağlanır. Fibrin polimerizasyonu sağlanmış olur. Trombin tarafından aktive edilen FXIII oluşan fibrinin stabilizasyonunu sağlar (84,85).

İNTRİNSİK YOL



Şekil 2. Kan pıhtılaşması yolları (86)

3. Fibrinoliz

Fibrinoliz, plazmada inaktif bir enzim olarak bulunan plazminojenden kaynaklanan plazmin aracılığıyla fibrinin eritildiği enzimatik bir olaydır. Fibrinolitik sistem sadece fibrin pıhtısının yıkımını sağlamaz, aynı zamanda damar duvarındaki hasarın onarılmasında ve yeniden yapılandırılmasında, anjiogenezde ve ekstrasellüler matriksin yıkılmasında da rol oynar. Hepatositler tarafından sentez edilen plazminojen, plazminojen aktivatörleri tarafından plazmine dönüştürülür. En önemli plazminojen aktivatörü doku plazminojen aktivatör (t-PA)'dür. Bu plazminojen aktivatörü, plazminojen üzerinde fibrine yüksek afinite sağlayan iki halka bölgesinin açığa çıkmasını sağlamaktadır. Diğer bir aktivatör de ürokinaz plazminojen aktivatör (u-PA)'dür. Bu plazminojen aktivatörünün fizyolojik fibrinolizdeki rolü azdır. Plazminojen aktivatörleri tarafından plazmin üretimi plazminojen aktivatör inhibitör denilen spesifik inhibitörler tarafından kontrol edilir. Bu spesifik inhibitörlerden en önemlisi plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1)'dir. Diğer plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAI-2) çoğunlukla plasentadan köken alır ve gebelik dışında fizyolojik rolü azdır. Anormal fibrinoliz, α 2-antiplazmin ve α 2-makroglobulin gibi plazmin inhibitörleri tarafından önlenir. Son zamanlarda tanımlanan diğer bir fibrinoliz düzenleyicisi de trombinin aktive edebildiği fibrinoliz inhibitörü (TAFI)'dür ve plazminojenin fibrine bağlanmasını engeller (Şekil 3). Plazmin, fibrin dışında FVIII, FV, vWF, FXIII ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin de hidrolizini sağlayabilir. Plazmin tarafından fibrinin yıkımıyla fibrin yıkım ürünleri meydana gelir. En spesifik fibrin yıkım ürünü D-dimer'dir. Artmış plazma D-dimer seviyeleri trombin formasyonu ve fibrin yıkım döngüsünün arttığının göstergesidir (82).

2.2.2. Plazminojen aktivatör inhibitörleri

En az dört plazminojen aktivatör inhibitörü bilinmektedir. Bunlar PAI-1, PAI-2, PAI-3 ve proteinaz neksindir. PAI-1, plazmadaki toplam plazminojen aktivatör inhibitör aktivitesinin %60'ına sahiptir. PAI-1 ve PAI-2 fibrinolizin düzenlenmesinde baskın role sahip gibi görünmektedir. PAI-3 ve proteinaz neksinin rolü ise halen açık değildir (84).

Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

7. kromozomun kısa kolunda kodlanan 378 aminoasitten oluşan 50 kDa molekül ağırlığına sahip serin proteaz inhibitör ailesinden olan tek zincirli globüler bir glikoproteindir (87,88). Yapısal olarak anjiotensinojen, antitrombin ve alfa-2 antiplazminin dâhil olduğu diğer serpinlere benzer (87). Damar endoteli, trombositler, yağ dokusu, karaciğer tarafından sentezlenir ve büyük miktarda trombositlerde depolanır (87,88). Akut faz reaktanı olarak sınıflandırılır. IL-1 ve TNF- α , PAI-1'in sekresyonunu artırır (88). PAI-1 sentezi; inflamatuvar sitokinler, anjiyotensin II, aldosteron, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β), östrojen, trombin, insülin ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler tarafından da düzenlenir (87,88). Endotel, dolaşan PAI-1 seviyesi için önemli sentez bölgesi olup endotelyal hücre kültürlerinde hormonal, metabolik veya inflamatuvar uyaran yokluğunda bile bolca sentezlenir. PAI-1; t-PA ve u-PA'nın çok hızlı bir şekilde inhibisyonunu sağlayan majör inhibitörüdür (88). PAI-1 plazminojenin proteolitik aktivatörüdür. Plazmadaki aktif PAI-1 vitronektine bağlanabilir ve böylece aktivitesi stabil hale gelir. Subendotelial matrikste vitronektinin rölatif olarak fazla bulunması PAI-1 aktivitesi için bir mekanizma sağlar (88). PAI-1 sadece fibrinolizisi inhibe etmekle kalmaz aynı zamanda sellüler matriks ile kompleks interaksiyonlar yaparak proteolizisi de inhibe etme özelliğindedir (89,90). Trombin endotel hücre yüzeyindeki trombomodulin reseptörüne bağlanınca protein C aktive olur ve koagülasyon kofaktörlerinin parçalanması ve PAI-1'in inaktivasyonu sağlanır (91).

2.2.3. Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFI)

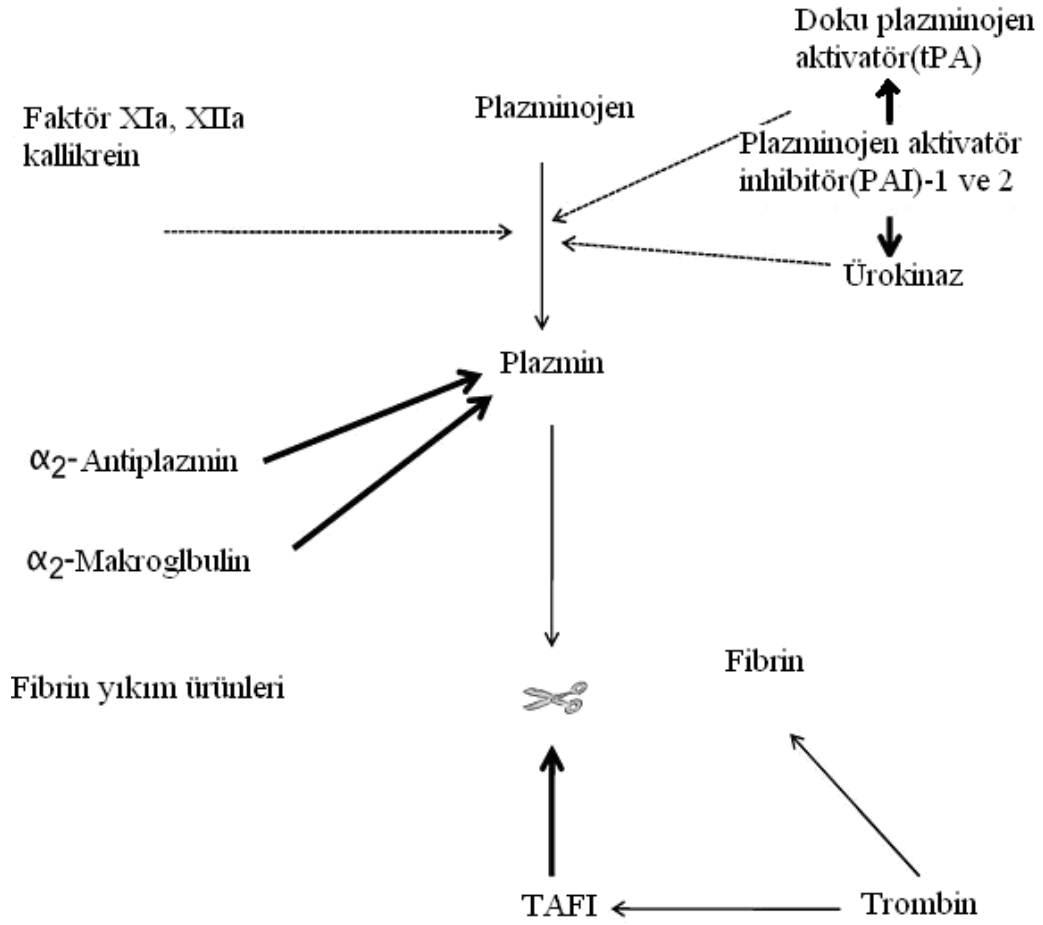
Koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında serin proteazlar ile bunların aktivatör ve inhibitörlerinin kompleks etkileşimine dayanan bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması kanama eğilimi veya tromboza eğilim ile sonuçlanır.

Trombin; pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerin her ikisinin regülasyonunda anahtar rol oynayan bir serin proteazdır (91). Proenzimlerin/prokofaktörlerin aktivasyonu, fibrinojenin parçalanması, vasküler tonusun düzenlenmesi ve trombosit aktivasyonu gibi prokoagülan etkilerinin yanında protein C'nin aktivasyonu ile antikoagülan etkileri de bulunan trombinin ayrıca plazmada inaktif olarak bulunan ve fibrinolizisi inhibe eden bir molekülü aktive ettiği bulunmuştur. TAFI olarak

adlandırılan bu molekül plazmada dolaşır halde ve pankreas gibi çeşitli dokularda bulunabilen içerisinde serin, sistein ve metallokarboksipeptidazların olduğu C terminal peptid bağlarını hidrolize eden metallokarboksipeptidaz ailesinin bir üyesidir (93). TAFI farklı gruplar tarafından bulunduğu farklı isimlerle anılmıştır. Yeni bulunan bir karboksipeptidaz olduğu için karboksipeptidaz N, sıcaklığa duyarlı, stabil olmayan yapısı nedeniyle karboksipeptidaz U, yüksek arginin içeriği nedeniyle karboksipeptidaz R gibi isimler almıştır (94). TAFI, karaciğerde sentez edilir, 423 aminoasit içerir ve 55 kDa ağırlığındadır. Kanda 4-15 µg/mL düzeyinde bulunur. Yirmiiki aminoasitlik sinyal peptidi hücre içerisinde ayrılır ve molekül plazmaya propeptid olarak salınır (93). TAFI; tripsin, plazmin, trombin ve meizotrombin tarafından arginin-92 bölgesinden parçalanarak 309 aminoasit uzunluğunda ve 35 kDa ağırlığında TAFIa'ya dönüşür. Son zamanlarda TAFI prokarboksipeptidaz B ve TAFIa' da karboksipeptidaz B olarak isimlendirilmektedir. Bu isim pankreatik karboksipeptidaz B'ye benzerliği nedeniyle verilmiştir. Trombin oluşumu sırasında ara ürün olan meizotrombin yanında diğer trombin tipleri (α , β ve γ trombinler) de TAFI'yı aktive edebilir. Trombin zayıf bir TAFI aktivatörüdür, fakat trombomodulin ile kompleks oluşturduğunda TAFI aktivitesi için katalitik etkinliği yaklaşık 1250 kat artar. Ayrıca katalitik aktivitelerinde önemli rol oynayan bir çinko atomu içerir. Çinko atomunu bağlayan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) ve fenantrolin gibi ajanlar aktive TAFIa'yı inhibe edebilmektedir (93). Trombomodulinin yüksek konsantrasyonlarında TAFI aktivasyonu azalır. Bu azalma protein C yolunun aktivasyonuna neden olur. Aktive protein C trombin oluşumunu inaktive eder ve indirekt olarak TAFI aktivasyonu inhibe olur (95). TAFI aktive olduğunda fibrin monomerlerinin karboksi terminal ucundan lizin ve arginin aminoasitlerinin uzaklaştırılmasını sağlar. Böylece plazminojen ve t-PA'nın fibrin yüzeyine bağlanması ve plazmin oluşumu engellenir. TAFIa etkisiyle pıhtının fibrinoliz oranı azalır. Plazminin fibrinolizdeki rolü yanında TAFIa oluşumunu da arttırması, fibrinolitik sistem aktivasyonu olduğunda TAFIa oluşumunun arttığını gösterir. Fibrine ek olarak fibrinopeptid A (FPA), plazmin, bradikinin ve bazı enkefalinler de TAFIa'nın substratlarıdır (93).

TAFI, plazmada hızla inaktive olan son derece anstabil bir moleküldür. İnaktivasyon hem proteolitik parçalanma hem de spontan ısıya bağımlı yol ile

olmaktadır. TAFI, aktivasyonunu sağlayan enzimler tarafından yıkılmaktadır. Yıkım Arg 330-320-302 bölgelerinden olmaktadır. Diğer bir inaktivasyon yolu ise ısı bağımlıdır. Yarı ömrü 37°C'de 8 dakika iken 30°C'de 53 dakika ve 22°C'de 170 dakikadır. Epsilon–aminokaproik asit gibi inhibitörlerin kullanımı yüksek ısılarda TAFI stabilitesini ya da yarı ömrünü uzatabilir (93).

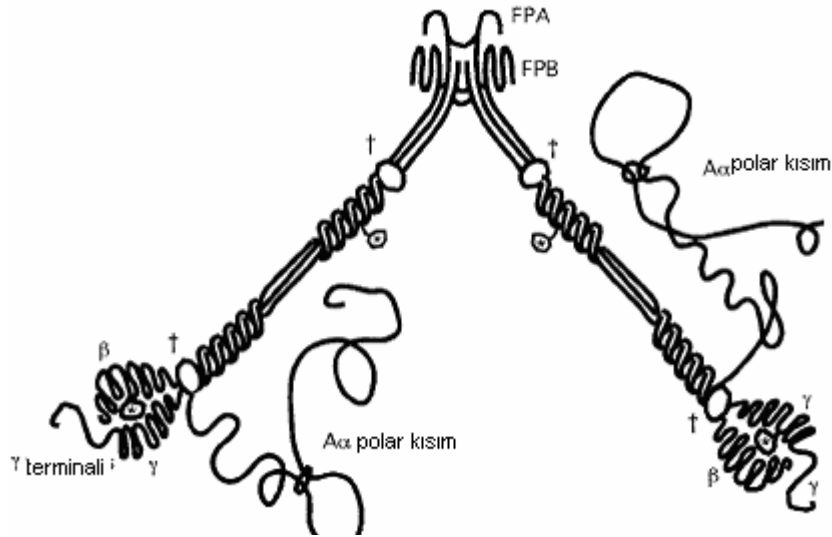


Şekil 3. Fibrinoliz (3)

2.2.4. Fibrinojen

İlk defa 1959 yılında tanımlanmış olan fibrinojen, kan akımını ve akışkanlığını belirleyici, pıhtılaşma mekanizmasındaki intrinsik ve ekstrinsik yollarda merkezi rolü olan glikoprotein yapısında bir akut faz reaktandır. Plazma ve trombositlerde bulunmaktadır (96,97). 340 kDa ağırlığında 47,5 nm boyunda suda çözünen bir plazma glikoproteinidir. Disülfid köprüleri ile birbirine kovalent olarak

bağlanmış birbirinin aynı olmayan üç çift polipeptit zincirinden ($A\alpha$, $B\beta$ ve γ) meydana gelir. $B\beta$ ve γ zincirleri asparagine bağlı karma oligosakkaritler içerir. Her üç çift zincir de karaciğerde sentez edilir. Bu altı zincirin amino uç bölgeleri bir gurup disülfid bağları tarafından birbirine çok yakın bir konumda tutulurken, karboksil uç bölgeleri birbirinden ayrı düşmüş uzun bir molekül yapar (Şekil 4). Zincirlerin amino uç sonlanmalarında yer alan FPA ve FPB (fibrinopeptid B) $A\alpha$ ve $B\beta$ zincirlerinin A ve B bölümleri aspartat ve glutamat kalıntılarının varlığı ve FPB de alışılmadık bir tirozin O-sülfatın bulunmasından ötürü fazladan eksi yükler taşır. Bu eksi yükler fibrinojenin plazmada çözünürlüğüne katkıda bulunduğu ve fibrinojen molekülleri arasında elektrostatik itme oluşturarak, fibrinojenin kümelenmesinin önlenmesine yardım ettiği belirtilmektedir (85).



Şekil 4. Fibrinojen molekülünün sistematik görünümü (96)

Karaciğerin parankimal hücrelerinde günlük olarak 1,7 – 5 g fibrinojen üretilmektedir (98). Fibrinojenin plazma düzeyi IL-1 ve IL-6 tarafından düzenlenmekte olup, TGF β tarafından miktarı azaltılmaktadır (85). IL-4, IL-10 ve IL-13'ün ise aterosklerozda vasküler hasara karşı koruyucu etkileri olan sitokinlerin miktarını yükseltmesine bağlı olarak fibrinojen sentezini inhibe ettiği bildirilmektedir (99). Fibrinojenin insanlarda plazma düzeyi 1,5 – 4,5 g/L olup, hemostazis için gerekli olan minimum düzeyi ise 0,5 – 1 g/L'dir (98). Üç tip fibrinojen belirlenmiştir. Bunlar trombosit içindeki fibrinojen, plazmadaki fibrinojen ve fetal fibrinojendir. Trombosit içi fibrinojenin karbonhidrat içeriği, sedimentasyon özellikleri ve

viskozitesi plazma fibrinojeninden farklılık fetal fibrinojenle de benzerlik göstermektedir (100,101).

Plazma viskozitesi 37°C’de aynı ısıdaki suyun viskozitesinin 1,4 - 1,8 katıdır. Bu farkın %98’inden plazma proteinleri olan albümin, globülin ve fibrinojen sorumludur. Plazma protein yoğunluğunun oranı albümin, globülin, fibrinojen için sırasıyla 4, 2,5 ve 0,3’tür. Fibrinojen plazma proteinlerinin küçük bir kısmını oluşturmasına karşın, plazma viskozitesini tüm diğer proteinlerden daha çok etkilemektedir. Etkisinin plazma miktarına oranla büyük olmasının sebebi, molekül ağırlığının büyük ve şeklinin asimetrik olmasından kaynaklanmaktadır (102). Fibrinojen ve immünglobülinlerin plazma yoğunluklarının arttığı hastalıklarda, plazma viskozitesi suyun viskozitesinin 5-10 hatta 30 katına kadar çıktığı bildirilmektedir (102). İnflamatuvar olaylarda fibrinojen düzeylerinde 2-4 kat artışlar görülmektedir (102).

2.2.5. Faktör VII

Prokonvertin ve serum protrombin çevirim hızlandırıcı (SPCA) kotromboplastini sık kullanılan isimleridir. 53 kDa ağırlığında karaciğerde sentezlenip dolaşımda yer alan bir glikoproteindir. K vitaminine bağımlı γ -karboksiglutamat (Gla) kalıntıları içeren zimojen proteinler grubunun (FII, FIX, FX, protein C ve protein S gibi) bir üyesidir. K vitamini bu proteinlerdeki glutamik asit rezidülerinin karboksilasyonunu sağlar. Böylece bu faktörler kalsiyum aracılığıyla fosfolipid yüzeylere tutunabilme yeteneği kazanırlar. Bir zimojen olmasına rağmen yüksek bir endojen etkinliğe sahip olan faktör VII ekstrinsik yolun en önemli plazma komponentidir. Bu etkinlik trombin veya faktör Xa tarafından etkin serin proteaz olan faktör VIIa’ya çevrilmekle artar (85).

2.2.6. Faktör VIII

Antihemofilik faktör A ve antihemofilik globülin (AHG) yaygın kullanılan isimleridir. 330 kDa ağırlığında bir glikoprotein olan faktör VIII bir proteaz öncülü olmayıp trombosit yüzeyindeki faktör IXa ve X’a ait bir almaç olarak hizmet eden bir kofaktördür. N ucundan C ucuna doğru *domein* yapısı A1-A2-B-A3-C1-C2 şeklindedir. Farklı türler arasında B *domeini* dışında kalan amino asitler yüksek

homoloji göstermektedir. A3 *domeini* kalsiyum bağlar ve katalitik aktivite için gereklidir. A2 ve diğer A *domein*'lerindeki mutasyonlar proteinin stabilitesini azaltarak hemofiliye yol açar. A2 ve A3 *domein*'leri FIXa ile etkileşir (103,104). FVIII plazmada sıklıkla vWF'e nonkovalent bağlarla bağlanmış olarak bulunur. Bunu yapısındaki C1 ve C2 *domeini* sayesinde yapar. C2 önemli bir vWF bağlama bölgesi içerir, C1 ise, vWF'ün C2'ye bağlanmasını kolaylaştırır. C2'de ayrıca trombin ve FXa bağlama bölgeleri de bulunmaktadır (105,106). Faktör VIII çok küçük miktarda trombin ile faktör VIIIa oluşturmak üzere aktifleştirilir ve bu ise trombin ile daha da kırılarak etkisizleştirilir (85). Faktör VIII bir sekresyonun öncesinde ve sonrasında proteolitik işlem için çok duyarlıdır. vWF ile olan bağlantısı onu proteolitik kesimden korumaktadır. Proteolitik kesim, aktivasyonun yanı sıra inaktivasyonda da rol oynamaktadır. Faktör VIII kofaktör rolünü üstlenebilmek için öncelikle iki noktadan kesilmelidir. Bu modifikasyon iki *domein* arasındaki sınır bölgelerinde, biri 372 aminoasidinde A1- ve A2 *domein*'leri sınırında, diğeri ise 1689 aminoasidinde B- ve A3 *domein*'leri sınırında gerçekleşmektedir (107,108). İlk kesim yeri A2- *domein*'i bağlantı noktası ile bulunduğu ikinci kesim yerinin vWF ile olan bağlantısı çözülür (109). Bu şekilde Faktör VIII C2 *domen*'i aracılığıyla fosfolipit membranlarla ilişki kurarak membrana bağlı Faktör IX-X kompleksinin oluşumunu sağlar. Aktive faktör VIII'in degradasyonu ise proteolitik kesimle üç adımda gerçekleşir. R336 amino asidinden aktive protein C'nin (APC) kesmesi ile olur ve faktör VIII'in yanı sıra trombin, Faktör IX ve Faktör X'un inaktivasyonu gerçekleşirken, 1719 amino asidinde yalnızca Faktör IX'un inaktivasyonu gerçekleşmektedir (110).

2.2.7. Faktör V leiden mutasyonu

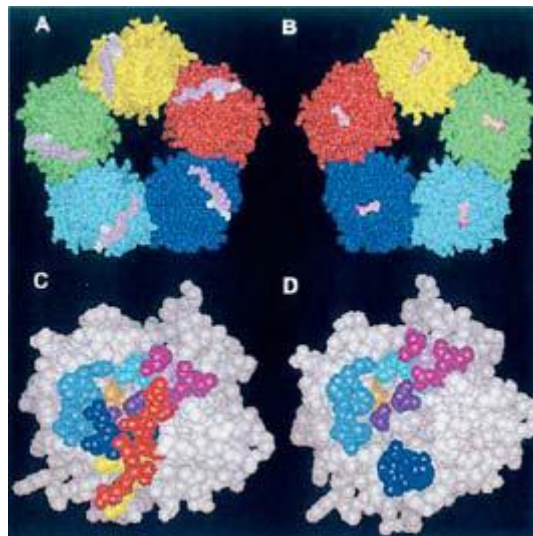
Faktör V 330 kDa büyüklüğünde bir proteindir. Monosit makrofaj sisteminde ve megakaryositlerde de yapılmasına rağmen başlıca yapım yeri karaciğerdir. Faktör V proteini, trombin tarafından aktif formu olan Faktör Va'ya dönüştürülür. Faktör Va, Faktör Xa ve protrombinle etkileşime girerek protrombinin trombine dönüşümünü aktive etmektedir. Faktör Va'nın bu fonksiyonu APC tarafından engellenmektedir (111). Faktör V yapı ve fonksiyon olarak Faktör VIII'e benzer. Tek zincirli bir proteindir, aktifleşince çift zincire dissosiyasyon olur. Faktör V bir serin

proteaz değil, Faktör Xa'nın kofaktörüdür. Yarılanma ömrü 12-14 saattir. Faktör V geni G1691A mutasyonu, genin 10. ekzonunda 1691. nükleotid pozisyonunda bulunan guanin nükleotidinin adenine dönüşmesine neden olmaktadır. Bu nükleotid değişikliği, protein molekülünde 506. aminoasit pozisyonundaki arjininin glutamine dönüşmesine neden olmaktadır. Son zamanlarda aktive protein C rezistansı (APCR)'nin kalıtımı ile karakterize ailesel trombofili için yeni bir açıklama getirilmiştir. Bu değişiklik, Faktör Va'nın, APC'nin inhibe edici etkisine dirençli hale gelmesine neden olduğundan bu mutasyonu taşıyan kişilerde venöz tromboz oluşumuna yatkınlık olduğu belirtilmektedir (112,113). Normalde trombin-trombomodulin kompleksi ve protein S kofaktörü ile aktive olan protein C, faktör V ve VIII'in inaktivasyonunda rol oynamaktadır. Faktör V Leiden mutasyonunda ise bu pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamaktadır ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır (21).

2.2.8. PKOS'la ilişkili olabilecek kardiyovasküler diğer risk faktörleri

1- C-Reaktif proteinin (CRP)

CRP, 115 kDa ağırlığında, siklik pentamerlerden oluşan pentaksin ailesine üye olan birbirine nonkovalent bağlarla bağlı glikozillenmemiş benzer beş alt ünitelerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil bir akut faz proteindir (80). Proteolize oldukça dirençlidir. Normalde serum düzeyleri düşüktür. Ancak akut inflamasyonlar, infeksiyon, doku hasarı gibi durumlarda yükselir (114,115).



Şekil 5. CRP yapısı (112).
(A), (B) CRP'nin pentaksin yapısı; (C), (D) CRP'nin tekli alt üniteleri

Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 19 saattir ve sirkadyen değişiklikler göstermez. IL-1, IL-6, TNF ve prostaglandinler tarafından sentezi uyarılır (80). CRP sadece bakteriler, mantarlar ve protozoal parazitlerdeki polisakkaritlere bağlanmakla kalmaz, kalsiyum iyonlarının varlığında fosfatidilkolinler ve nükleik asitler gibi polianyonlara, kalsiyum iyonu yokluğunda histonlar gibi polikasyonlara bağlanır. Bu moleküllerin herhangi biri ile kompleks oluşturduğunda CRP, klasik kompleman yolunu etkinleştirip fagositoz yapan makrofaj ve diğer hücreleri uyarır. CRP'nin temel rolü; hasar görmüş dokudan salınan potansiyel toksik maddelerin tanınması, bu maddelere bağlanması ve bunların detoksifiye edilmesi veya kandan uzaklaştırılmasının sağlanmasıdır (80). CRP, opsonizasyon (immunoglobulinlerin mikroorganizmalara bağlanarak onların fagosit edilmelerini kolaylaştırması) olayında metabolize olur. Metabolize olduğu başka bir yol henüz bulunamamıştır (80).

CRP geni 1. kromozomda lokalize olmuştur. CRP ile ilişkili bir genetik anormallik ortaya konamamıştır. Ancak CRP ile ilgili bir genetik eksiklik üzerinde tartışmalar devam etmektedir (80).

CRP'nin ölçümünde kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değildir ve 3 mg/L altındaki değerleri negatif olarak değerlendirilir. Oysa sağlıklı bireylerin %90'ında CRP değerleri 3 mg/L'nin altındadır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçüme gerek vardır ve kardiyovasküler risk ile CRP arasındaki ilişkiyi <10 mg/L arasındaki değerlerde tanımlamışlardır (116). Bu amaçla çoğu CRP karşıtı antikoların lateks ile işaretlenmesi temeline dayanan; 0,15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlılıklı CRP (high sensitivity CRP, hsCRP) için ölçüm metotları geliştirilmiştir (117). hs-CRP düzeyleri; yaş, yüksek kan basıncı, artmış vucut kitle indeksi, obezite, sigara kullanımı, metabolik sendrom, DM, kronik yorgunluk, depresif sendromlar, düşük HDL kolesterol, yüksek TG düzeyi, hormon replasman tedavisi, kronik infeksiyon, yüksek proteinli diyet ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artarken; fiziksel aktivite, kilo kaybı, sigaranın bırakılması, kalp koruyucu diyet ve bazı ilaçları kullanmakla (statin, fibrat, niacin, ezemiteb, tiazolidindion) azalır (118).

2- Homosistein

Homosistein, diyet ile alınan metiyoninin metabolizması sırasında ara ürün olarak oluşan ve yapısında sülfür içeren bir aminoasittir (119). Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi adenin trinükleotid fosfat (ATP) yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir (120). SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla ayrılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (120).

Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarından birini kullanarak metabolize olur (121) (Şekil 6). Transsülfürasyon yolunda; vitamin B₆ bağımlı bir enzim olan Sistatyonin B-Sentetaz (CBS) enzimi görev yapar. Homosistein CBS katalizörlüğünde sistatyonine dönüşür, sistatyonin ise sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır (122). Remetilasyon yolunda; homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi (remetilasyon) iki farklı yolla gerçekleşir. *Kısa yolda*; Betain Homosistein Metil Transferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine dönüşür. Bu reaksiyon yalnızca karaciğer ve böbrekte gerçekleşir. *Uzun yolda* ise 5-metiltetrahydrofolat, bir metil grubu vericisidir. 5-10 metilentetrahydrofolat, Metilentetrahydrofolat Redüktaz (MTHFR) enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahydrofolata dönüşür. 5-metiltetrahydrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B₁₂) bağımlı enzim olan Metiyonin Sentetaz (MS) aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken, diğer taraftan da tetrahydrofolat meydana gelir. Bu tetrahydrofolat tekrar 5–10 metilentetrahydrofolata dönüşür (122-124).

aterosklerotik değişikliklerin gösterilebilmesi, risk faktörlerinin azaltılabilmesi için çok önemlidir. Aterosklerotik hastalığın erken subklinik döneminde en önemli değişiklikler, tüm arteryel sistemde görülen endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığı (İMK)'nin artmasıdır. Bu erken dönem değişiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile saptanabilmektedir (130). Aortik sertlik, karotis intima-media kalınlığı ölçümü ve brakial arterin akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi bu amaçla kullanılabilecek non-invaziv tetkiklerden bazılarıdır.

Arterler, en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. İntima tek sıra endotel hücre tabakasından oluşur, aterosklerotik lezyonun oluştuğu bölgedir. Media tabakası düz kas hücrelerini, elastik ve kollejen liflerini içerirken, adventisya tabakası en değişken tabaka olup yoğun kollejen ve elastik lifler içermektedir. İMK intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve de plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir (131). Ateroskleroz ağırlıklı olarak intima tabakasının hastalığı olsa da otopsi çalışmalarında İMK ile karotis aterosklerozu arasında doğrusal bir ilişki olduğu gösterilmiştir (132) ve KİMK ateroskleroz yükünü gösteren bir marker olarak kabul edilmiştir (132,133).

KİMK ile kardiyovasküler risk faktörleri, kardiyovasküler hastalığın prevalansı (133), anjiyografik olarak gösterilmiş koroner arter hastalığının varlığı ve yaygınlığı (134) arasında pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir. KİMK subklinik aterosklorozu olduğu düşünölen ya da çeşitli risk sınıflamalarında orta düzeyde risk grubunda bulunan hastalarda tedavinin düzenlenmesi amacıyla şu an için araştırma amaçlı kullanılmaktadır. Çeşitli prospektif büyük çalışmalarda artmış KİMK'nın MI, inme ve ölümlerde artışla ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Birçok çalışmada artmış KİMK'nın bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan bireylerde artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu bulunmuştur (135,136). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olanlarda ise artmış KİMK'nın tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (137).

2.3. PKOS'un Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Etkisi

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en sık görölen endokrin bozukluktur (1). PKOS'da insölin direnci, obezite, lipit profili bozukluğu, hipertansiyon ve hiperandrojenizm kardiyovasküler risk için bir küme oluşurmaktadır (3). PKOS'lu

hastaların yaklaşık %50'si obezdir. Ancak obezitenin PKOS'un gelişimini kolaylaştırıcı bir etken mi yoksa hastalığın sonucu mu olduğu halen tartışmalıdır. Non-obez PKOS'lu kadınların %30'u, obez PKOS'lu kadınların ise %75'inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir (4). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde anormal serum lipit profiline rastlanmaktadır (6). Bu durumdan ise hiperinsülinemi ve hiperandrojeneminin adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini arttırması sorumlu tutulmaktadır. Böylece serbest yağ asitlerinde artış, oksidatif stres artışı, okside LDL kolesterol artışı, HDL kolesterolde düşme ve proinflamatuvar adipokinlerde artış gözlenebildiği ve endotel fonksiyonunun bozulabileceği ve ateroskleroza neden olabileceği belirtilmektedir (10-12). Ayrıca hiperinsülinemi direkt olarak veya IGF-1 aracılığıyla vasküler düz kas hipertrofisi ve hiperplazisini uyararak KVH'ların artışında önemli bir role sahip olan ateroskleroza yol açmaktadır (13). PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükselmesi PKOS'un düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize olduğunu göstermektedir (24). Artmış endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, düşük seviyeli kronik inflamasyon, aterosklerotik sürece bağlı olarak arttığı da bilinen inflamatuvar belirteçlerin (homosistein, hsCRP, fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, PAI-1) seviyelerindeki değişiklikler ve bozuk koagülasyon ve fibrinolizin PKOS'lu hastalarda koroner arter hastalığına yol açabileceği tahmin edilmektedir (2,25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2010.04.01.058 sayılı proje olarak desteklendi. Çalışma için Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi İnvaziv Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul'undan 28.05.2010 tarih ve 2010/9 sayılı etik kurul onayı alındı.

3.1. Çalışma ve Kontrol Grubu

Çalışmamıza Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye-Endokrinoloji polikliniğine Haziran 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında başvuran, yaşları $22\pm 5,00$ yıl ve VKİ'leri $25,10\pm 6,60$ kg/m² arasında olan, klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak yeni PKOS tanısı almış ve daha önce ilaç tedavisi almamış 44 kadın hasta dâhil edildi. Kontrol grubu ise gönüllü olarak bu araştırmaya katılan yaşları $22\pm 3,00$ yıl ve VKİ'leri $25\pm 5,00$ kg/m² arasında 41 sağlıklı kadından oluşturuldu.

PKOS tanısı yeniden gözden geçirilmiş Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >45 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru >8 veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve abdominal USG'de PKO görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2–8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu.

Tüm hasta ve kontrol gurubunu oluşturan bayanlara sistemik fizik muayene yapıldı. Genel vücut yapısı (gynecoid-android), akne, akantosis nigrikans ve erkek tip saç dökülmesinin olup olmadığı not edildi, VKİ hesaplandı, FG skorlama sistemine göre hirsütizm dağılım ve şiddeti belirlendi, hikâye ve fizik muayene doğrultusunda transabdominal USG ve tüm laboratuvar değerlendirmeleri yapıldı. Tüm hasta ve kontrol gurubunu oluşturan bayanlar da tiroid fonksiyon testleri, prolaktin, DHEAS, 17 OHP, kortizol, testosteron düzeylerine bakıldı. *Cushing* sendromu ayırıcı tanısı için gece 23⁰⁰'de 1 mg deksametazon ile yapılan düşük doz süpresyon testi sonucunda sabah 08⁰⁰'de plazma kortizol düzeyinin 1,8 µg/ dL'den daha düşük olması sonucunda *Cushing* sendromu ekarte edildi (81). Konjenital

adrenal hiperplazi ayırıcı tanısı için 17-OHP düzeyi 2 ng/mL'nin üzerinde olanlar için intravenöz 0,25 mg ACTH uygulamasından sonraki 30, 60, 120, 240. dakikalarda ölçülen 17-OHP düzeyinin herhangi bir değeri 10ng/mL'nin üzerinde ise 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı NKAH tanısı koyuldu (77). Böylece tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, *Cushing* sendromu ve konjenital adrenal hiperplazisi olan bayanlar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca başka sistemik hastalığı olanlar (DM, hipertansiyon, kardiyovasküler sistem hastalıkları, böbrek hastalıkları, vb.), muayene sırasında ya da son 5 ay içinde gebe olanlar, son 5 ay içinde geçirilmiş cerrahi ya da düşük hikâyesi olanlar, son 15 gün içinde heparin ya da aspirin kullananlar, steroid tedavisi alanlar, hematolojik, onkolojik veya karaciğer hastalığı olanlar, oral kontraseptif kullananlar ve sigara içenler çalışmaya dâhil edilmedi. Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol gurubu çalışma hakkında bilgilendirildi ve onayları alındı.

3.2. Antropometrik Ölçümler

1 mm'ye duyarlı duvara sabitlenmiş düz ölçüm göstergesi kullanıldı. Ölçüme başlamadan önce, ayakkabılar çıkarıldı. Sonucu etkileyebilecek saç tokası, saç örgüsü veya topuzun çözülmüş olmasına dikkat edildi. Başın arkada en çıkıntılı kısmı, omuzlar, gluteal bölge, bacakların arka yüzü ve topukların arkaya değmesi sağlandı. Ölçümler en yakın tam sayıya tamamlanarak "cm" olarak kaydedildi. Vücut kitle indeksi hesaplanırken "m" ye çevrildi.

Hırka, mont, kazak ve ayakkabılar çıkarılarak, düz bir zemine konulan 0,1 kg'a duyarlı dijital terazide vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Ölçümler " kg " olarak en yakın tam sayıya tamamlanarak kaydedildi.

VKİ, *Quetlet* indeksi kullanılarak vücut ağırlığı (kg) / [boy (m)]² formülüne göre hesaplandı. Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre VKİ <25 kg/m² olan kadınlar normal; 25 ile 30 kg/m² arasında olanlar fazla kilolu; ≥30 kg/m² olanlar obez kabul edildi.

3.3. Karotis İntima-Media Kalınlığı'nın Ölçülmesi

KİMK, B-Mod USG ve dublex doppler incelemeleri (*General Elektrik LOGIO3*, Kore) 7,5–13,5 MHz'lik multifrekans lineer array prob ile yapıldı. Bütün ultrasonografi incelemeleri aynı kişi tarafından her bir bireyin yaklaşık olarak 15

dakika dinlenmesi sonrasında sessiz bir ortamda gerçekleştirildi. Karotis arter görüntüleme için önce hasta supin pozisyonda yatarken boynuna karşı tarafa doğru yaklaşık 20° açı verilerek boyun kaslarının gevşemesi sağlandı. Sağ ve sol ana karotis arter'in 1 cm distalinden 3 farklı noktadan ölçüm yapıldı ve yalnızca arka (uzak) duvarı değerlendirildi ve İMK ölçümleri yapıldı. Sağ ve sol her iki ölçümün ortalaması alınarak ortalama KİMK olarak kaydedildi.

3.4. Laboratuvar Ölçümleri

Çalışma ve kontrol grubundaki bayanların âdetinin 3. gününde 12 saatlik açlığı takiben sabah 8.⁰⁰–9.⁰⁰ arasında antekübital venden; vakumlu jelli biyokimya tüpü, vakumlu EDTA'lı ve sitratlı tüpler olmak üzere 3 ayrı tüpe kan alındı. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra ayrılan serum ve plazma ependorf tüplere porsiyonlanarak -80 °C'de donduruldu ve analizlerin yapılacağı güne kadar saklandı.

Ayrıca Faktör V Leiden mutasyonu analizi için vakumlu EDTA'lı tüpe alınan tam kan örnekleri en geç 24 saat içerisinde analiz yapılacak laboratuvara ulaştırıldı.

3.4.1. Laboratuvar testlerinin analitik performansları

Çalışılan testlerin kontrol serumları kullanılarak gözlemlenen günler-arası analitik performans özellikleri tablo 4'de, bir serum örneğinin 10 kez ard arda okutularak gözlemlenen gün-içi analitik performans özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4. Testlerin günler-arası analitik performansı

Test Adı	Kontrol serumlarının		Günlerarası değişkenlik		
	Kontrol Adı	prospektüse göre yüksek-düşük değer aralıkları	n	Mean ±SD	CV%
LH (mIU/mL)	CON4	9,36-12,84	10	10,30±0,40	4,70
	CON5	20,42-28,18	10	25,08±0,82	3,30
	CON6	38,22-52,78	10	44,58 ± 1,57	3,50
FSH (mIU/mL)	CON4	4,14-5,46	10	4,60±0,20	4,30
	CON5	14,18–17,62	10	15,19±0,40	3,00
	CON6	32,90–39,10	10	35,80±1,00	2,90

E2 (pg/mL)	CON4	64,80-105,20	10	91,13±4,14	4,55
	CON5	143-223	10	195,30±6,25	3,20
	CON6	1085-1445	10	1137±20,00	1,76
Prolaktin (ng/mL)	CON4	9,34-13,06	10	12±0,40	3,60
	CON5	15,42-20,78	10	18,14 ± 0,42	2,30
	CON6	44,80-59,20	10	50,70 ± 1,60	3,10
Progesteron (ng/mL)	CON4	1,22-1,78	10	1,40±0,06	4,70
	CON5	2,60-3,60	10	2,80±0,12	4,20
	CON6	13,62-16,98	10	14,88 ± 0,49	3,30
Testosteron (ng/dL)	CON4	81,40-136,60	10	95,80± 4,10	4,20
	CON5	289-401	10	348,20±13,97	4,00
	CON6	631-871	10	714,40±12,10	1,70
DEHAS (µg/dL)	CON4	62-106	10	76,26± 3,60	4,70
	CON5	162-260	10	206,10± 11,90	5,70
	CON6	432-688	10	534,50± 24,40	4,50
Kortizol (µg/dL)	CON4	3,44-5,16	10	4,40±0,20	4,80
	CON5	10,56-15,84	10	13,90± 0,60	4,30
	CON6	28,80-43,20	10	36,80± 1,30	3,60
Free T4 (ng/dL)	CON4	0,87-1,07	10	0,98±0,02	2,00
	CON5	1,29-1,61	10	1,45±0,02	2,00
	CON6	2,28-2,72	10	2,50± 0,05	2,30
TSH (µIU/mL)	CON4	0,18-0,27	10	0,20± 0,01	3,70
	CON5	3,34-4,06	10	3,60±0,09	2,60
	CON6	14,40-17,80	10	16,40±0,35	2,10
Homosistein (µmol/L)	CCCM1	8,28-13,52	10	12,10±0,50	4,60
	CCCM2	15,66-22,54	10	18,50±0,50	3,00

İnsülin (μ IU/mL)	LINC1	9,48-12,72	10	11,10 \pm 0,50	4,54
	LINC2	41-55	10	44,08 \pm 1,65	3,70
hsCRP (mg/dL)	CON4	8,28-13,52	10	12,40 \pm 0,49	3,90
	CON5	15,66-22,54	10	18,40 \pm 0,69	3,70
Glikoz (mg/dL)	Precinorm	85,20-104	10	93,20 \pm 0,42	0,40
	Precipath	221-269	10	246,30 \pm 0,80	0,30
Total Kolesterol (mg/dL)	Precinorm	98-118	10	106,60 \pm 0,50	0,48
	Precipath	158-194	10	172 \pm 0,90	0,50
Trigliserit (mg/dL)	Precinorm	79,10-96,70	10	90,50 \pm 0,70	0,70
	Precipath	157-193	10	177,40 \pm 0,90	0,50
HDL K(mg/dL)	Precipath	24,60-33,80	10	29,90 \pm 0,32	1,00
LDL-K(mg/dL)	Precipath	173-241	10	200,60 \pm 1,17	0,58

Tablo 5. Testlerin gün-içi analitik performansı

Test Adı	Gün-içi Değişkenlik		
	n	Mean \pm SD	CV%
LH (mIU/mL)	10	9,68 \pm 0,30	2,99
FSH (mIU/mL)	10	6,67 \pm 0,18	2,74
E2 (pg/mL)	10	87,70 \pm 3,46	3,95
Prolaktin (ng/mL)	10	11,60 \pm 0,30	2,60
Progesteron (ng/mL)	10	1,39 \pm 0,05	3,90
Testosteron (ng/dL)	10	89,70 \pm 3,30	3,70
DEHAS (μg/dL)	10	217,60 \pm 5,80	2,69
Kortizol (μg/dL)	10	11,70 \pm 0,40	3,55
Serbest T4 (ng/dL)	10	1,14 \pm 0,01	1,50
TSH (μIU/mL)	10	1,28 \pm 0,04	3,30
Homosistein (μmol/L)	10	11,50 \pm 0,50	4,50

İnsülin ($\mu\text{IU/mL}$)	10	12,60 \pm 0,46	3,69
hsCRP (mg/dL)	10	4,15 \pm 0,07	1,70
Glikoz (mg/dL)	10	92,10 \pm 0,31	0,34
Total Kolesterol (mg/dL)	10	130,50 \pm 0,52	0,40
HDL-K (mg/dL)	10	52,90 \pm 0,32	0,59
LDL-K (mg/dL)	10	93,60 \pm 0,51	0,55
Trigliserit (mg/dL)	10	135,40 \pm 0,51	0,38

3.4.2. Hormon paneli, hsCRP ve homosistein analizi

LH, FSH, E₂, prolaktin, progesteron, testosteron, DHEAS, TSH, sT₄, kortizol, insülin, hsCRP, homosistein *IMMULITE 2000* (Siemens Healthcare Diagnostics inc. Flanders NJ. 07836 USA) cihazında ölçüldü. Ölçüm yöntemi, bilinen bir antijen olduğunda örnek materyal içerisinde özgül antikorun veya bilinen bir antikor olduğunda örnek materyal içerisinde özgül antijenin saptanabildiği antijen-antikor bağlanmasının gösterilmesinde bazı maddelerin kimyasal tepkimeden sağlanan enerji ile uyarılmasıyla luminesans özelliği göstermesinden yararlanılan *Chemiluminescent* immünokimyasal ölçüm tekniğine dayanmaktadır. Bu immünokimyasal ölçüm tekniğinde Luminol, İzoluminol, akridinyum esterleri veya lusiferin gibi organik bir işaretleyici bileşiğin okside edici bir bileşik (hidrojen peroksit, hipoklorit veya oksijen) ile oksidasyonu sonucunda oluşan üründen ışık yayılır. Bu reaksiyonlar alkalen fosfataz, *horseradish peroksidaz* (HRP) ve mikroperoksidaz gibi enzimler metal iyonları veya metal kompleksleri (Cu²⁺ ve Fe³⁺ fitalosiyanın kompleksi) ve hemin gibi katalizörlerin varlığında gerçekleşir. *IMMULITE 2000* analizörlerinde patentli otomatik boncuk yıkama ünitesi vardır. Immulite analizörlerindeki test ünitesi, teste özgü antikorun kaplı olduğu boncuğu taşımakta ve tüm kimyasal reaksiyon burada gerçekleşmektedir. Test ünitesi veya reaksiyon kabının yüksek bir devirde dönmesi sonucu içerideki sıvı, vakumlu bir pompa aracılığı ile temizlenmektedir. Bu tasarım sayesinde inkübasyon sonucunda bağlanmayan antikor veya enzim işaretli moleküller saniyeler içerisinde, büyük bir etkinlikle temizlenebilmektedir. Peş peşe yıkama ile bağlanmamış olan tüm materyal

test ünitesinden uzaklaştırılır ve test ünitesine substrat eklenilerek yüksek hassasiyetteki foton sayacı ile ışımaya okunur. Yalnızca homosistein ölçümünde bir ön işlem mevcuttur.

3.4.3. Glikoz ve lipit paneli analizi

Guruplardan elde edilen serum örneklerinde glikoz, TK, LDL-K, HDL-K, TG ticari kitler kullanılarak *Cobas 6000 C501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany)* biyokimya analiz cihazında ölçüldü.

Glikoz düzeyleri Hekzokinaz ile (enzimatik referans yöntem), TK, TG, LDL-K ve HDL-K düzeyleri de enzimatik-kolorimetrik yöntem ile ölçüldü.

3.4.4. Fibrinojen, Faktör VII, Faktör VIII analizi

Koagülasyon testleri *STA Compact (Diagnostica Stago, Albio, France)* koagülasyon cihazında ölçüldü.

Fibrinojen; (referans aralığı 1,5-8 g/L, gün içi %CV'si 2,9) aşırı trombin varlığında, dilüe edilmiş plazmanın pıhtılaşma zamanının hesaplanması yöntemi ile,

Faktör VII; (referans aralığı %55-170, gün içi %CV'si 2,5) reaktif içerisinde faktör VII hariç tüm faktörlerin bulunduğu, faktör VII'nin test edilen örnekten temin edildiği bir sistemde *STA-Neoplastine* reaktifinin varlığında pıhtılaşma zamanının hesaplanması ile,

Faktör VIII; (referans aralığı %60-150, gün içi %CV'si 6,4) reaktif içerisinde faktör VIII hariç tüm faktörlerin bulunduğu, faktör VIII'in test edilen örnekten temin edildiği bir sistemde *cephalin* ve aktivatör varlığında pıhtılaşma zamanının hesaplanması yöntemi ile ölçüldü.

3.4.5. ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) analizleri

ELISA testlerinin her biri tek oturumda çalışıldı. 17 OHP; gün içi %CV'si 5,40 olan *DRG (DRG International, Inc. USA)* kiti kullanılarak, PAI-1; gün içi %CV'si 4,7 olan *ASSAYPRO (AssayMax Human Plasminogen Activator Inhibitor-1 ELISA Kit, AssayPro, MO)* kiti ile referans aralığı 5-40 ng/mL alınarak, TAFI; gün içi %CV'si <6 olan *IMUCLONE TAFI ELISA (American Diagnostica Inc. Greenwich)* referans aralığı %40-250 alınarak özgül antijen-antikör bağlanmasının antikörlere alkalin fosfatase veya HRP gibi bir enzim bağlanması ve bu enzim

substratının renkli ürünlere dönüştürülmesi suretiyle gösterilmesi esasına dayalı özgül antikor kullanılarak örnekteki antijenin miktarını veya özgül antijen kullanarak örnekteki antikorun miktarını ölçebildiğimiz enzim bağlı immun sorbent ölçüm tekniği kullanılarak *Bio-Rad 680 ELISA* okuyucu cihazında ölçüldü.

17-OH Progesteron

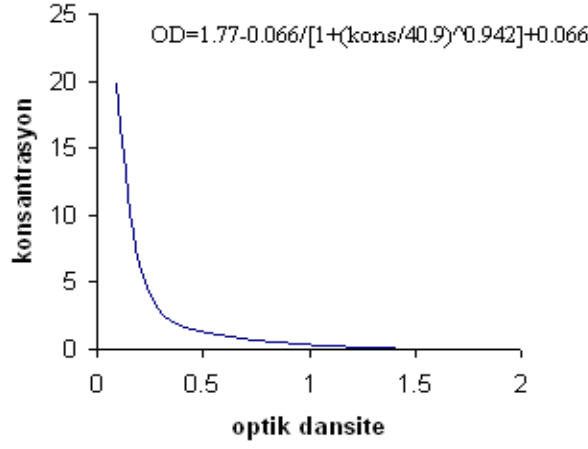
a) Reaktifler - çalışma solüsyonları

1. 17- α -OHP'una karşı spesifik poliklonal anti-17- α -OHP antikor kaplanmış 96 mikrokuyucuk
2. Standard
3. HRP'ye konjuge edilmiş 17- α -OHP
4. Substrat solusyonu:[*Tetramethylbenzidine* (TMB)].
5. Stop solusyonu

b) Deneyin yapılışı

Çalışmada insan 17- α -OHP'una karşı spesifik poliklonal anti-17- α -OHP antikor kaplanmış kuyucuklara standartlar, kontroller ve örnekler pipetlenerek örnekteki 17- α -OHP'in antikorlara bağlanması sağlandı.

Daha sonra HRP konjuge edilmiş 17- α -OHP eklendi. Bağlanmayan antikorlar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. Kuyucuklara TMB substrat solüsyonu eklenerek 17- α -OHP miktarı ile doğru orantılı olarak renk oluşumu gözlemlendi. Son olarak eklenen stop solüsyonu rengi maviden sarıya değiştirdi. Oluşan renkli çözeltinin absorbansı mikropate okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Kit içerisindeki kullanıma hazır standart absorbansları kullanılarak üretici firmanın önerdiği şekilde 4 Parameter Logistics (4 PL) standart eğri (Şekil 7) çizildi ve 17- α -OHP düzeyi hesaplandı. Sonuçlar serumda ng/mL olarak verildi.



Şekil 7. 17 OHP standart eğrisi

TAFI

a) Reaktifler - çalışma solüsyonları

- 1- TAFI antijenine spesifik antikorlarla kaplanmış 96 mikrokuyucuk
- 2- Örnek Diluent-F
- 3- Plazma TAFI kalibratör
- 4- TAFI kontrol; (Kontrol I – yüksek, Kontrol II – düşük kontrol)
- 5- *Anti-Human TAFI-HRP Immunoconjugate*
- 6- *Conjugate Diluent*
- 7- Yıkama solusyonu
- 8- Substrat solusyonu (TMB)
- 9- 0,45M Sülfürik Asid içeren stop solusyonu

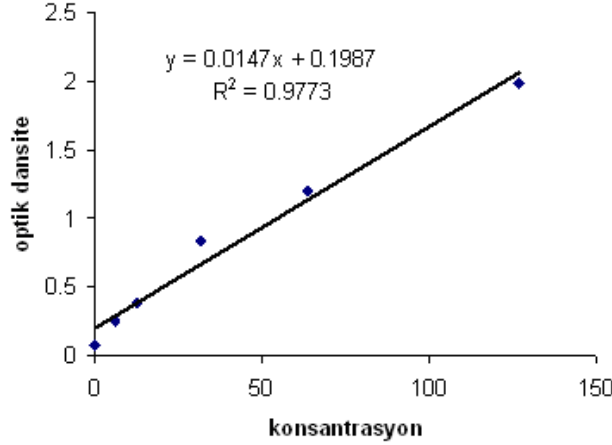
b) Deneyin yapılışı

Çalışmada plazma TAFI antijenine spesifik antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenerek örnekteki TAFI'nın antikorlara bağlanması sağlandı.

Kuyucuklar yıkandıktan sonra Anti-Human TAFI-HRP eklendi. Bağlanmayan antikorlar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı. TMB substrat solüsyonu eklenerek TAFI miktarı ile doğru orantılı olarak renk oluşumu gözlemlendi. Son olarak

eklenen stop solüsyonu rengi maviden sarıya değiştirdi ve oluşan renkli çözeltinin absorbansı mikropate okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

TAFI standartından hazırlanan standart serilerin absorbansları kullanılarak standart eğri (Şekil 8) çizildi ve TAFI düzeyi hesaplandı.



Şekil 8. TAFI standart eğrisi

PAI-1

a) Reaktifler - çalışma solüsyonları

- 1- PAI-1'e karşı poliklonal antikor kaplanmış mikrokuyucuklar
- 2- PAI-1 Standard
- 3- Saptama antikorü (*Biotinylated PAI-1* Antikorü)
- 4- *MIX Diluent*
- 5- Yıkama solüsyonu
- 6- *Streptavidin-Peroxidase Conjugate*
- 7- Subtrat solüsyonu
- 8- Stop Solüsyonu

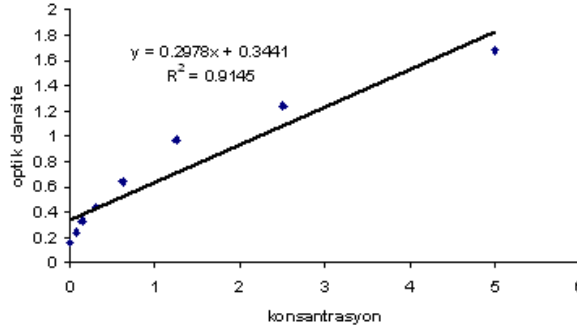
b) Deneyin yapılışı

Çalışmada plazma PAI-1 antijenine spesifik antikorlarla kaplı kuyucuklara standartlar ve örnekler pipetlenerek örnekteki PAI-1'in antikorlara bağlanması sağlandı.

Kuyucuklar yıkandıktan sonra biotinile PAI-1 antikorlar eklendi. Bağlanmayan biotinile antikorlar yıkanarak ortamdan uzaklaştırıldı ve kuyucuklara HRP-konjuge streptavidin eklendi

Kuyucuklar yıkandıktan sonra substrat solüsyonu eklenerek PAI-1 miktarı ile doğru orantılı olarak renk oluşumu gözlemlendi. Son olarak eklenen stop solüsyonu rengi maviden sarıya değiştirdi ve oluşan renkli çözeltilinin absorbansı mikropalte okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü.

20 ng/mL PAI-1 standartından hazırlanan standart serilerin absorbansları kullanılarak standart eğri (şekil 9) çizildi ve PAI-1 düzeyi hesaplandı.



şekil 9. PAI-1 standart eğrisi

3.4.6. Faktör V leiden mutasyon analizi

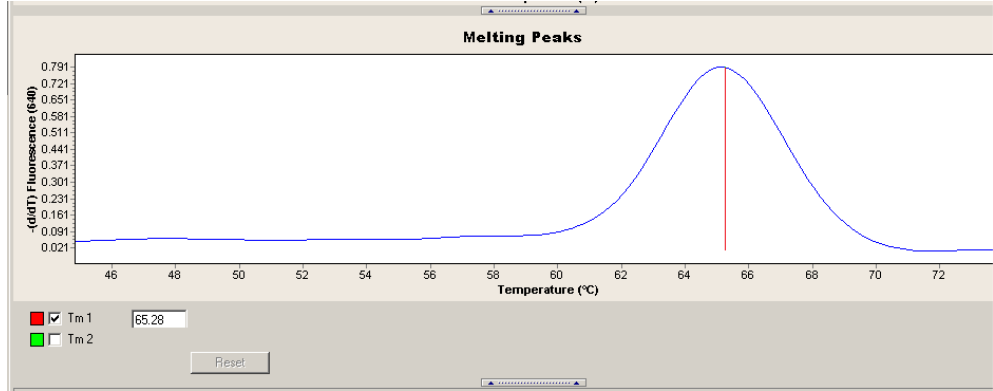
1. DNA izolasyonu

PKOS ve kontrol grubunu oluşturan tüm olgulardan Faktör V Leiden mutasyonu analizi için vakumlu EDTA'lı tüpe alınan tam kan örneği Falcon tüpü içerisinde 25 cc RBC (*Red Blood Cell*) lizis solüsyonu [155 mM Amonyum Klorid (*AppliChem, Germany*); 10 mM Sodyum Bikarbonat (*Merck, Germany*); 0,5 mM EDTA (*AppliChem, Germany*)] ile karıştırılarak 20 dakika buzda bekletilmiştir. Daha sonra +4 °C'de 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj (*Hettich, Germany*) edildikten sonra süpernatant dökülüp, pellet üzerine tekrar 25 cc RBC Lizis solüsyonu eklenmiştir. Bu işlem tüm eritrositler giderilene kadar tekrarlanmıştır. Dipte kalan lökositler üzerine 1000µL RBC lizis solüsyonu eklenmiş, bu karışımın 800µL'si endorf tüpüne alınarak stok olarak saklanmıştır. Geriye kalan 200 µL'lik karışım başka bir endorf tüpüne alınarak üzerine 20 µg/mL olacak şekilde Proteinaz K enzimi (*MBI*

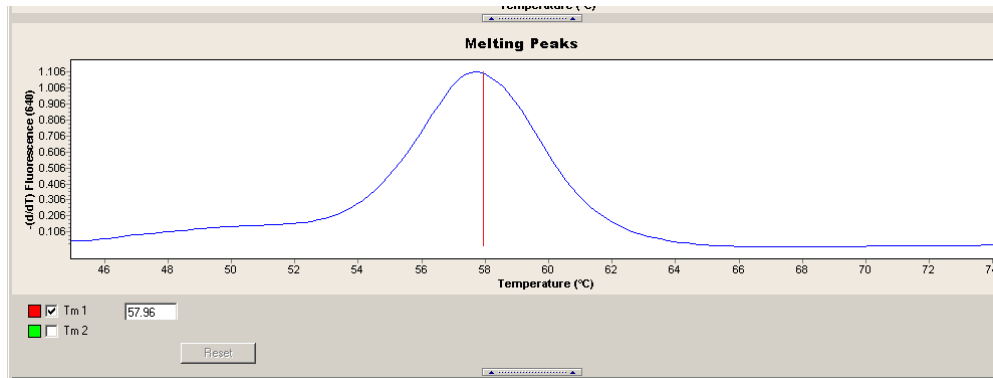
Fermentas, Litvanya), son konsantrasyon % 0,5 olacak şekilde % 10' luk Soydum Dodesil Sülfat (*Merck, Germany*) ve lökosit hacminin 2,5 katı olacak şekilde nükleaz solüsyonu [10 mM Trisklorid (*Amresco, ABD*) pH: 8; 100 mM Sodyum Klorid (*Merck, Germany*), 1 mM EDTA (*AppliChem, Germany*) pH: 8] eklenerek bir gece 56°C'de sıcak su banyosunda (*Kotterman, Germany*) bekletilmiştir. İkinci gün 1:1 oranında Fenol/Kloroform [Fenol (*Merck, Germany*), Kloroform (*Merck, Germany*), İzooamilalkol (*Merck, Germany*) eklenerek 10 dakika çalkalanmıştır. Buz içerisinde 20 dakika bekletildikten sonra +4°C 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. İki faza ayrılan karışımın üst kısmı başka bir ependorf tüpüne alınarak üzerine toplam hacmin 1/10'u kadar 3 M Sodyum Asetat (*Sigma, ABD*) ve toplam hacmin 2 katı kadar % 95'lik etanol (Tekel, Türkiye) eklenmiştir. Ependorf tüpü alt üst edilerek DNA görünür hale getirildikten sonra -20°C'de bir gece bekletilmiştir. Üçüncü gün +4°C 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilerek DNA çöktürülmüştür. Süpernatant kısmı dökülerek tüpe 500 µL % 70'lik alkol eklenmiş ve +4°C 4000 rpm'de 20 dakika santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda etanol dökülmüş ve tüp kurumaya bırakılmıştır. Kurutulduktan sonra tüp içerisine Tris-EDTA (10 mM TrisHCl, 1 mM EDTA) solüsyonu eklenip 37°C'de bir gece bekletilerek DNA'nın çözülmesi sağlanmıştır. İzole edilen DNA +4°C'de saklanmıştır.

2. Faktör V Leiden G1691A (Arg506Gln) Mutasyonunun Saptanması

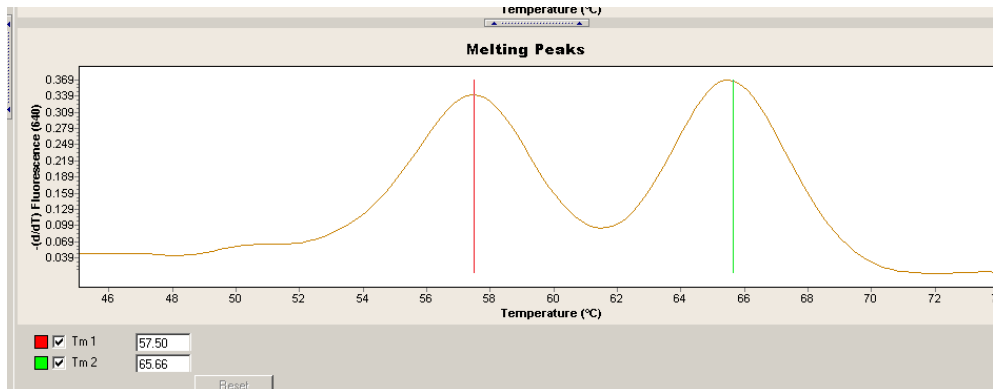
Bu çalışmada Faktör V Leiden G1691A mutasyonun analizi için *Real Time Polymerase Chain Reaction (PCR)* yöntemi kullanılmıştır. Hastalara ait DNA örnekleri *Lightcycler-Factor V Leiden Mutation Detection Kiti (Roche, Germany)* ile çalışılmış Tüm PCR bileşenleri ile bir karışım hazırlanmış elde edilen bu karışımdan kapillerlere 15 µL dağıtılmıştır. Hastalara ait DNA örneklerinden 5 µL yapılan PCR karışımına eklenmiştir. PCR işlemi *Light Cycler 2.0* real time PCR cihazında gerçekleştirilmiş ve sonuçlar '*Melting Curve*' erime noktası ergisine göre değerlendirilmiştir. Buna göre 65 °C'de gözlenen tek pik homozigot normal genotip (Şekil 10), 57°C gözlenen tek pik homozigot mutant genotip (Şekil 11), 65°C ve 57°C'de gözlenen iki pik heterozigot genotip (Şekil 12) olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 10. Faktör V Leiden G1691A mutasyonu homozigot normal genotip



Şekil 11. Faktör V Leiden G1691A mutasyonu homozigot mutant genotip



Şekil 12. Faktör V Leiden G1691A mutasyonu heterozigot genotip

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler yapılırken PASW 18 (SPSS ver. 18) kullanıldı. Sayısal verilerin normal dağılım analizi histogram eğrileri, mod, ortanca, ortalama değerleri ve *Kolmogorow Smirnow* testleri dikkate alınarak yapıldı. Normal dağılan sayısal veriler iki grupta karşılaştırılırken *Independent Samples t Test*; normal dağılmayanlarda ise *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Normal dağılan sayısal veriler ortalama \pm standart sapma; normal dağılmayanlar ise ortanca (minimum- maksimum) olarak ifade edildi. Nitelik belirten sayısal verilerin iki grup arasındaki dağılımı ki-kare testi ile analiz edildi ve sıklık, yüzde (%) şeklinde ifade edildi. Sayısal veriler arasındaki doğrusal ilişkinin varlığı araştırılırken; normal dağılan sayısal veriler arasında *Pearson* korelasyon testleri, normal dağılmayan sayısal veriler arasında ise *Spearman* korelasyon testleri kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Karşılaştırılması

Çalışmamıza üreme çağıında yaş ortalaması $22 \pm 5,00$ yıl olan 44 PKOS'lu ve $22 \pm 3,00$ yıl olan 41 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 85 kadın dâhil edilmiştir. Deneklerin antropometrik özellikleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Grupların antropometrik özellikleri

Parametreler	PKOS (n=44)	Kontrol (n=41)	P
Yaş (yıl)	22±5,00	22±3,00	0,95
Boy (m)	1,63±0,07	1,64±0,05	0,243
Vucut Ağırlığı (kg)	66,50±17,50	67,60±14,60	0,748
VKİ (kg/m ²)	25,10±6,60	25±5,00	0,935

Grupların hormon ve biyokimyasal parametrelerin değerleri tablo 7'de verilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi FSH, DHEAS, PRL, progesteron, 17OHP ve TSH değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark yokken, LH ($p=0,012$), LH/FSH ($p=0,005$), E₂ ($p=0,002$), Testosteron ($p=0,039$) ve sT₄ ($p=0,006$) değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur. Grupların lipid profillerine bakıldığında LDL ve HDL değerlerinde gruplar arasında anlamlı fark olmadığı, TK ($p=0,014$) ve TG ($p=0,003$) değerlerinde istatistiksel anlamlı fark olduğu görülmektedir. Glikoz ortalamaları karşılaştırıldığında ise açlık kan şekeri, açlık insülini ortanca değerleri ve HOMA-IR ortanca değerleri gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur (her üçü için de $P<0,001$).

Tablo 7. Grupların hormon ve biyokimyasal parametrelerin değerleri

Parametreler	PKOS (n=44)	Kontrol (n=41)	P
FSH (mIU/mL)	5,73±2,13	6,23±2,96	0,380
LH (mIU/mL)	6,50(1,20-32,70)	5,40(1,60-10,60)	0,012
LH/FSH	1,43(0,33-5,44)	0,90(0,31-16,11)	0,005
E ₂ (pg/mL)	56(20-476)	31(2-243)	0,002
Testosteron (ng/dL)	44(20-128)	40(20-70)	0,039
DHEAS (µg/dL)	249,50±116,50	227,60±75,60	0,311
Prolaktin (ng/mL)	10,30(5,49-29,90)	11,80(6,27-24,40)	0,251
Progesteron (ng/mL)	0,38(0,20-8,90)	0,36(0,20-12,40)	0,833
17 OH Progesteron (ng/mL)	1,04±0,57	0,96±0,38	0,474
sT ₄ (ng/dL)	1,02±0,16	1,12±0,15	0,006
TSH (µIU/mL)	1,89±0,70	1,78±0,67	0,473
TK (mg/dL)	177,20±32,60	161,10±25,90	0,014
LDL (mg/dL)	98,20±29,00	90,50±21,50	0,171
HDL (mg/dL)	57,50±12,20	54,60±10,70	0,263
TG (mg/dL)	93,50(45-413)	71(33-189)	0,003
Glikoz (mg/dL)	93,50±7,90	865±8,40	<0,001
Açlık insülini (µIU/mL)	7,10(1-53,40)	3,10(1-33)	<0,001
HOMA-IR	1,50(0,20-12,80)	0,61(0,18-8,23)	<0,001

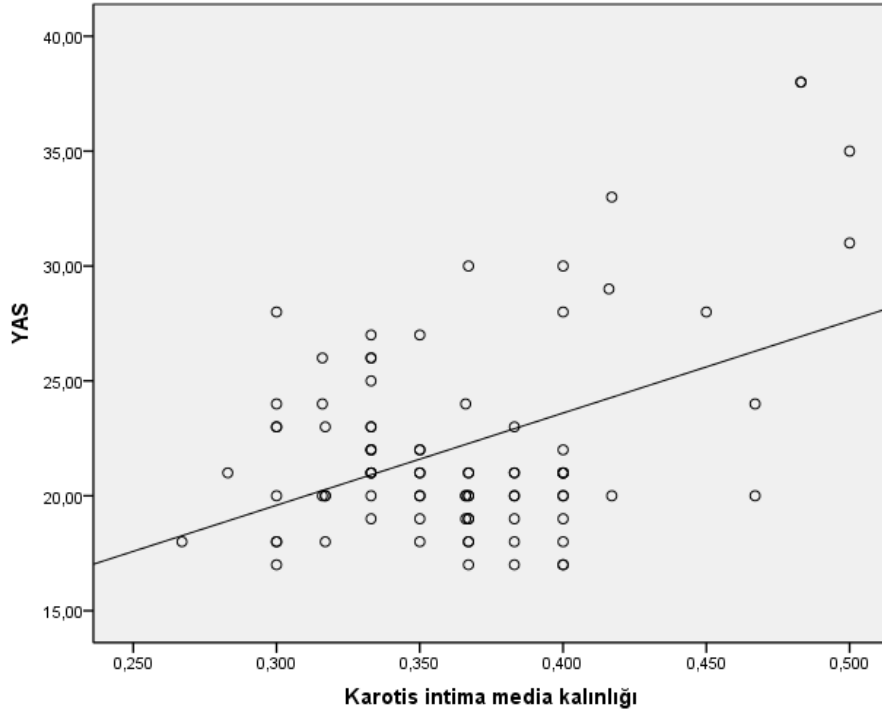
Tablo 8’de görüldüğü gibi grupların hemostatik ve inflamasyon parametrelerinin hiçbirisinde gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 8. Hemostatik ve inflamasyon parametrelerinin gruplar arasında karşılaştırılması

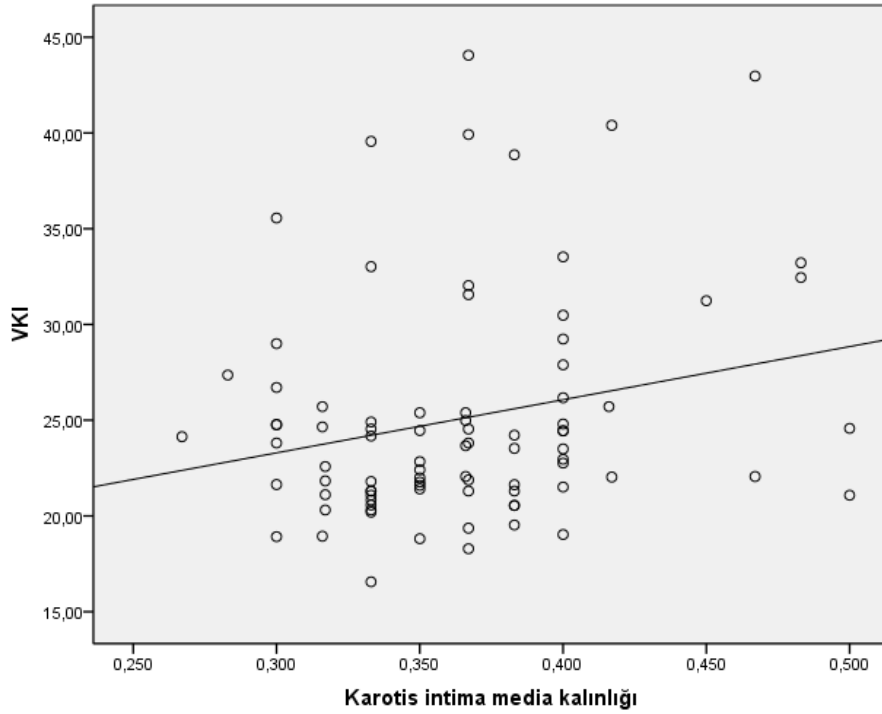
Parametreler	PKOS (n=44)	Kontrol (n=41)	P
Fibrinojen (g/L)	3,30±0,70	3,50±0,60	0,121
Faktör VII (%)	91,30±27,40	83,80±20,10	0,154
Faktör VIII (%)	67,50(26-176)	93(26-179)	0,170
PAI-1 (ng/mL)	19,40±7,80	19,70±7,10	0,882
TAFI (%)	106,40±22,80	103,80±26,60	0,633
Faktör V Leiden mutasyonu	2(%4,50)	7(%8,20)	0,061
hsCRP (mg/dL)	0,86(0,20-15,60)	0,89(0,20-19,50)	0,682
Homosistein (µmol/L)	9,23(3,52-21,70)	8,90(5,40-26,90)	0,829
KİMK (mm)	0,37±0,06	0,35±0,03	0,065

4.2. Korelasyonlar

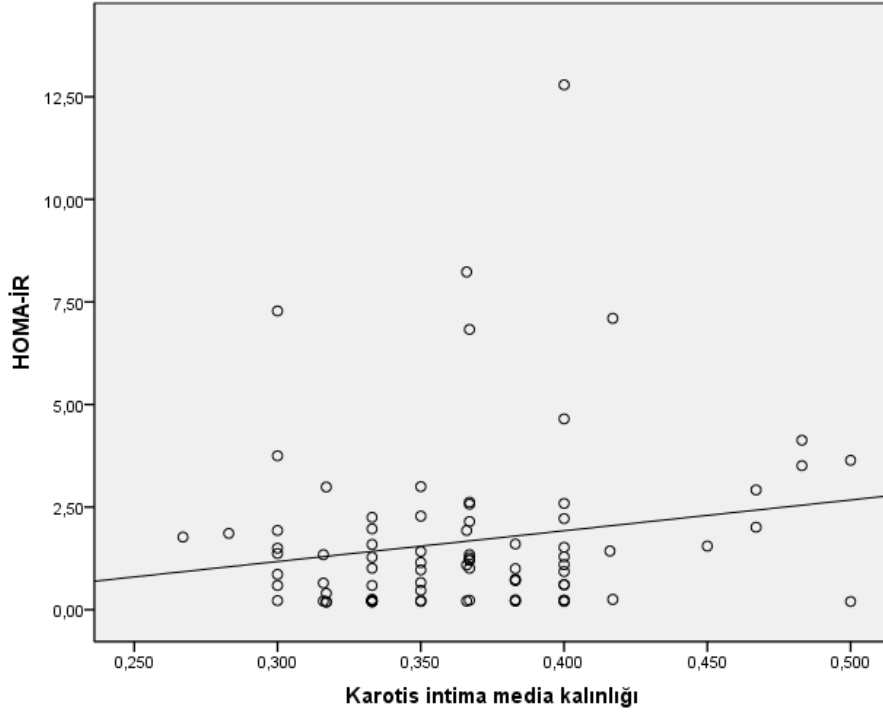
Tüm cohort (hasta ve kontrol grubu beraber)'a korelasyon analizi yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olan korelasyonlar şu şekildeydi. Yaş ile KİMK arasında ($r=0,436$; $p<0,001$) (Şekil 13); VKİ ile KİMK arasında ($r=0,232$; $p=0,032$) (Şekil 14); HOMA-IR ve KİMK arasında ($r=0,178$; $p=0,103$) (Şekil 15); açlık insülin seviyesi ve KİMK arasında ($r=0,171$; $p=0,117$) (Şekil 16); HOMA-IR ile VKİ arasında ($r=0,180$; $p=0,098$) (Şekil 17); açlık insülini ile VKİ arasında ($r=0,180$; $p=0,098$) (Şekil 18); VKİ ile hsCRP arasında ($r=0,069$; $p<0,001$) (Şekil 19); VKİ ile fibrinojen arasında ($r=0,489$; $p<0,001$) (Şekil 20); VKİ ile faktör VII arasında ($r=0,610$; $p<0,001$) (Şekil 21); VKİ ile faktör VIII arasında ($r=0,275$; $p=0,011$) (Şekil 22); hsCRP ile fibrinojen arasında ($r=0,539$; $p<0,001$) (Şekil 23); hsCRP ile faktör VII arasında ($r=0,336$; $p=0,002$) (Şekil 24); fibrinojen ile faktör VII arasında ($r=0,370$; $p<0,001$) (Şekil 25); fibrinojen ile faktörVIII arasında ($r=0,215$; $p=0,048$) (Şekil 26); PAI-1 ile TAFI arasında ($r=0,241$; $p=0,026$) (Şekil 27) pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir.



Şekil 13. Yaş ile KİMİK'in doğrusal ilişkisini gösteren grafik



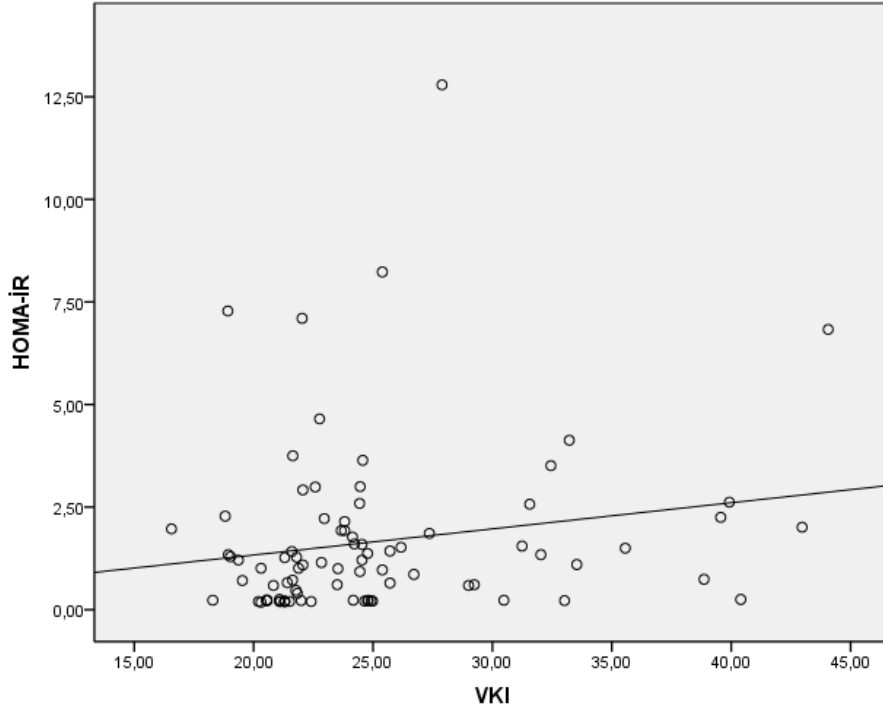
Şekil 14. VKİ ile KİMİK'in doğrusal ilişkisini gösteren grafik



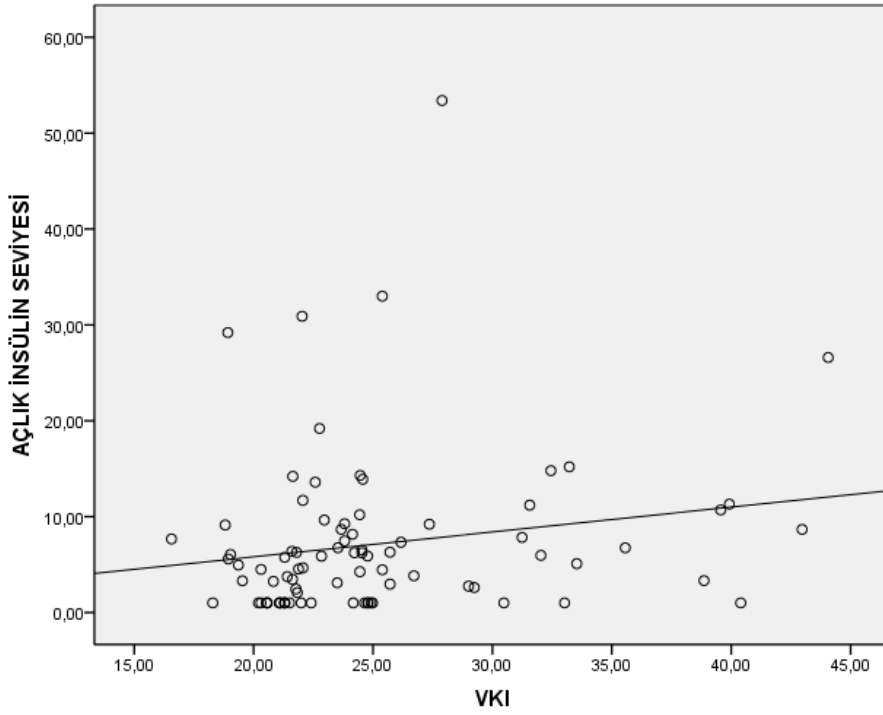
Şekil 15. HOMA-İR ile KİM'in doğrusal ilişkisini gösteren grafik



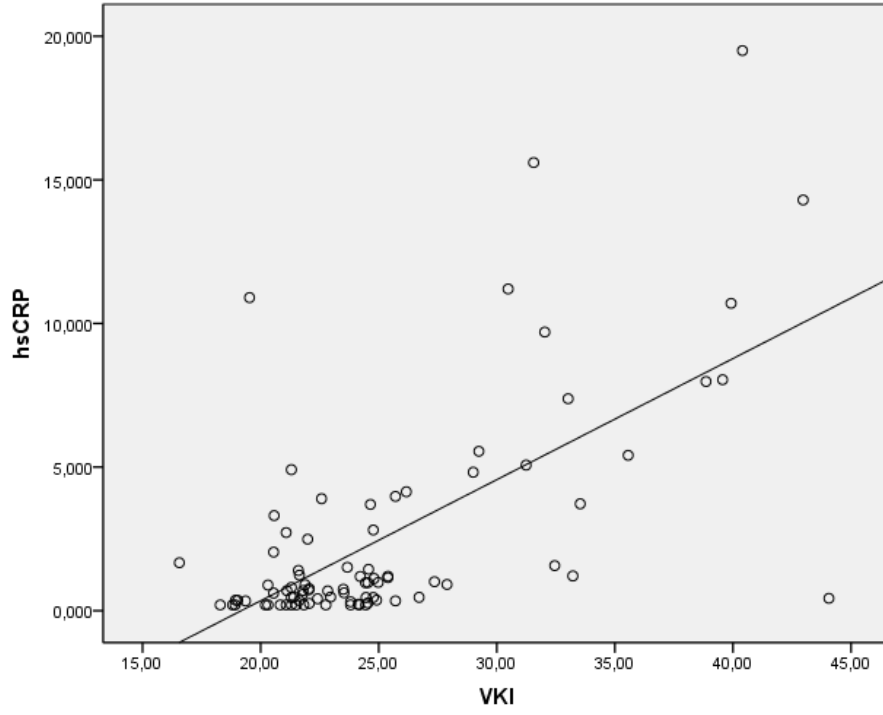
Şekil 16. Açlık insülin seviyesi ile KİM'in doğrusal ilişkisini gösteren grafik



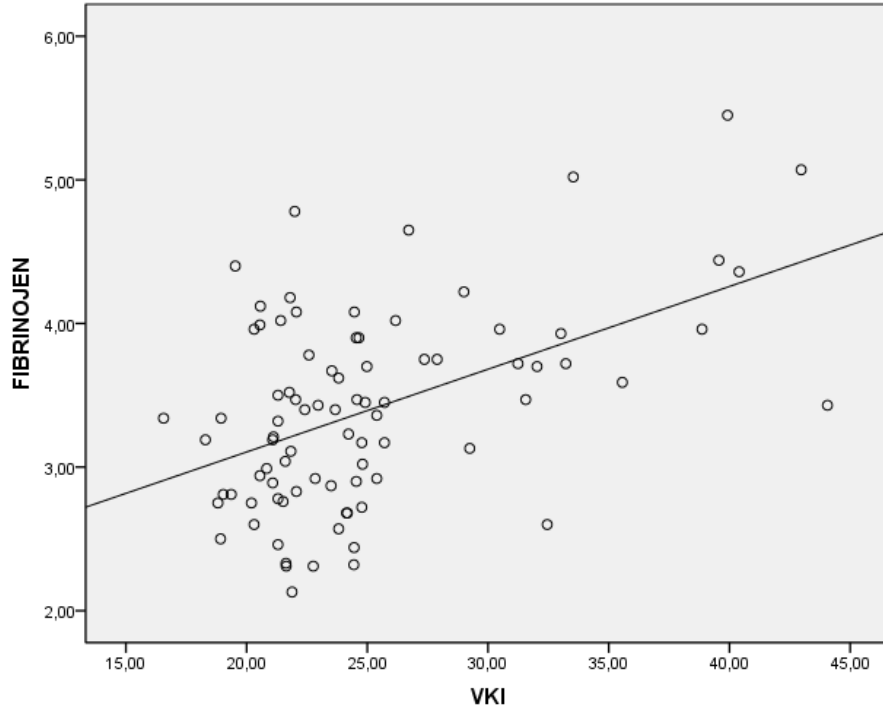
Şekil 17.HOMA-IR ile VKİ'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



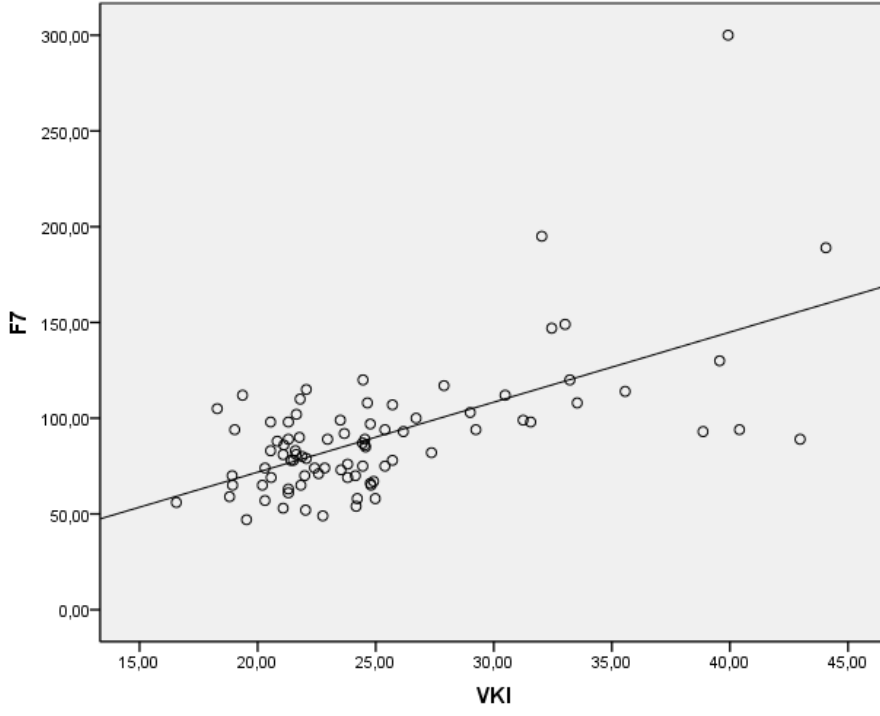
Şekil 18. Açlık insülin seviyesi ile VKİ'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



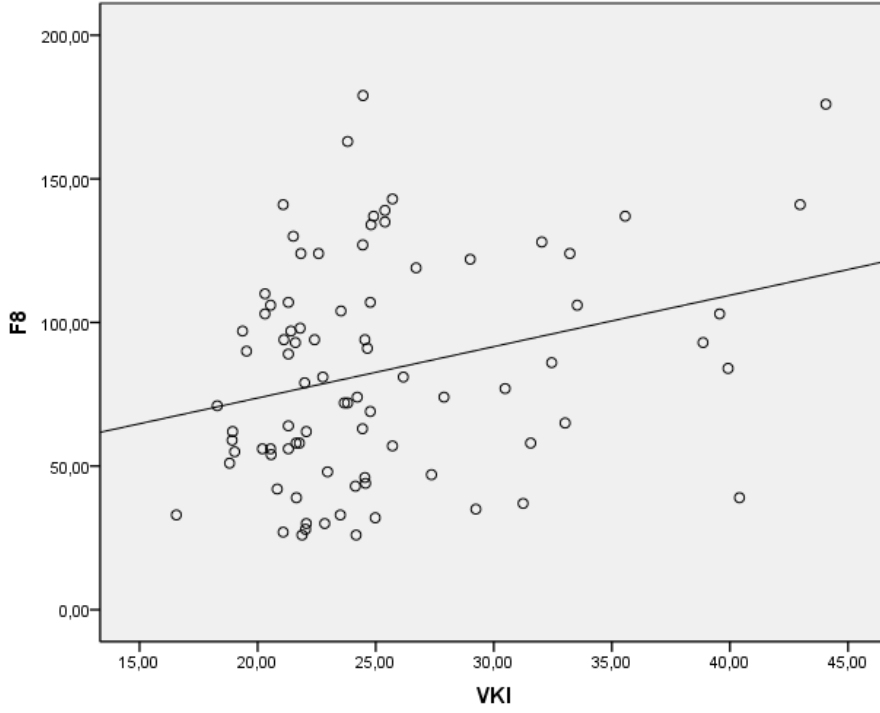
Şekil 19. hsCRP ile VKİ'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



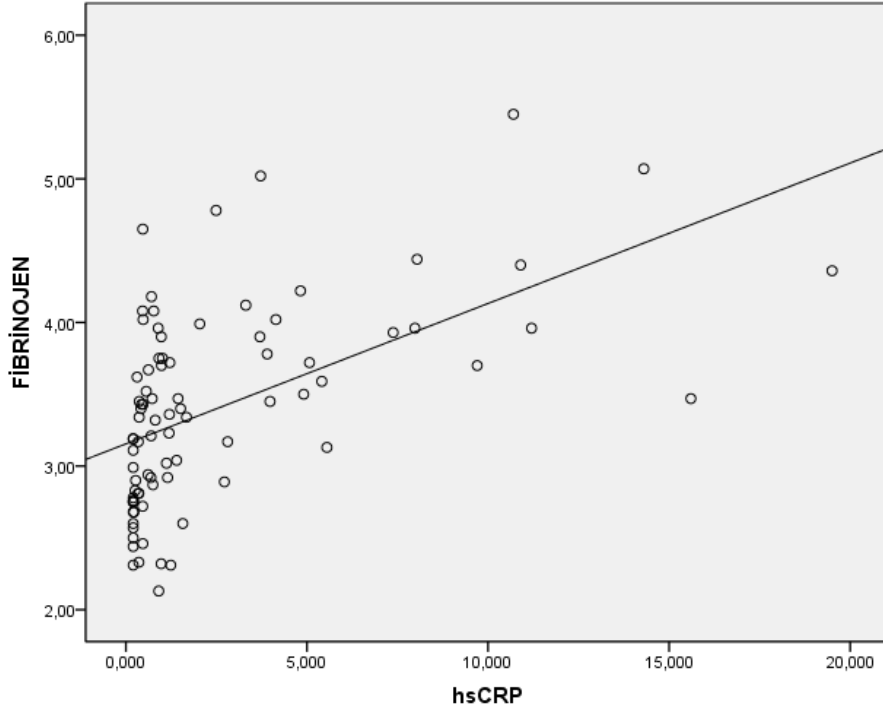
Şekil 20. Fibrinojen ile VKİ'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



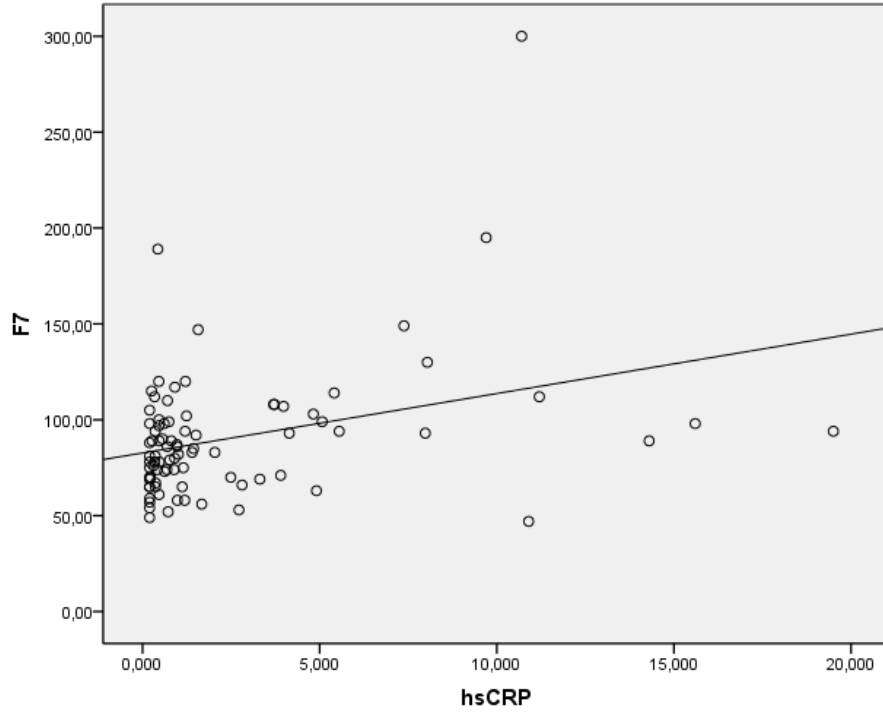
Şekil 21. Faktör VII ile VKI'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



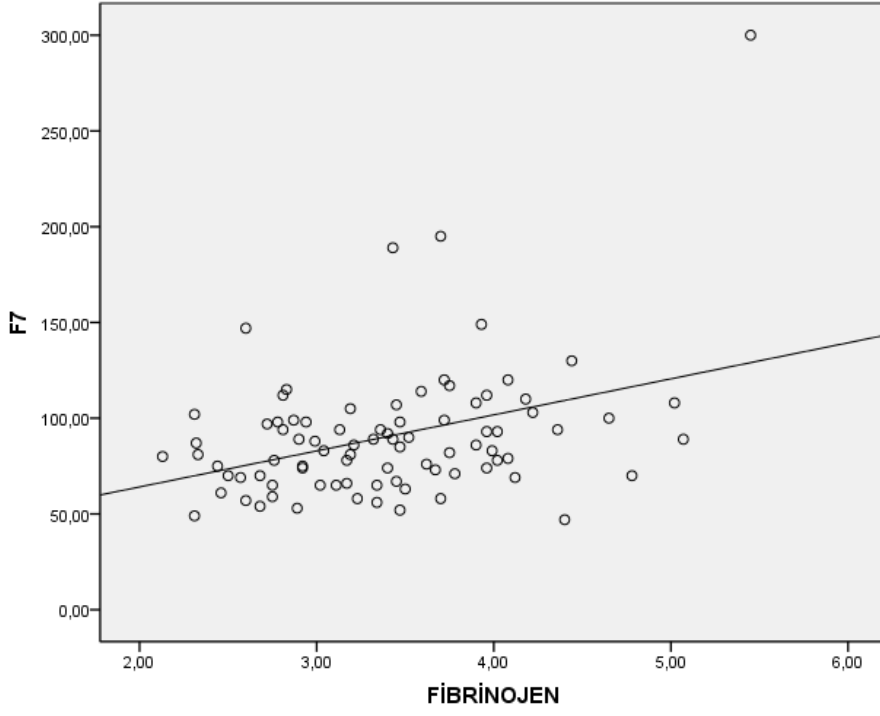
Şekil 22. Faktör VIII ile VKI'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



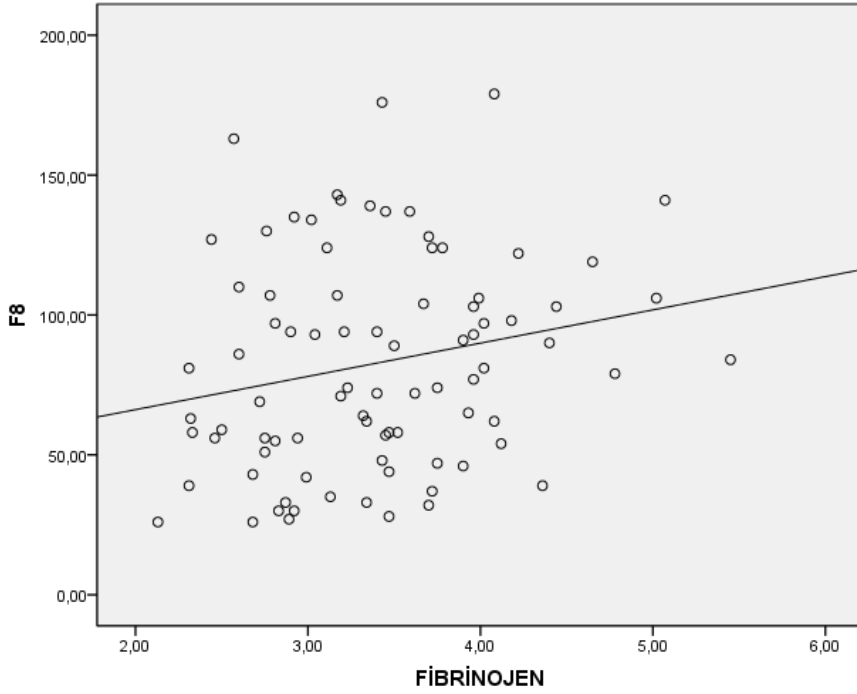
Şekil 23. Fibrinojen ile hsCRP'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



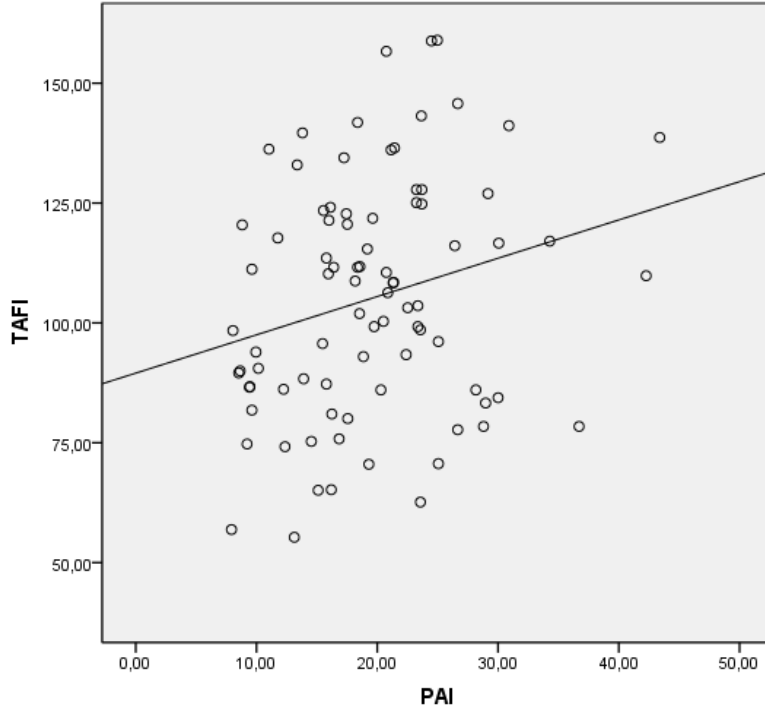
Şekil 24. Faktör VII ile hsCRP'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



Şekil 25. Faktör VII ile fibrinojen'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



Şekil 26. Faktör VIII ile fibrinojen'nin doğrusal ilişkisini gösteren grafik



Şekil 27. TAFI ile PAI-1'in doğrusal ilişkisini gösteren grafik

4.3. Alt Grupların Analizi

PKOS'lu hastaları fazla kilolu veya obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve obez olmayan ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) olarak tekrar karşılaştırdığımızda (Tablo 9); TG değerleri fazla kilolu veya obez PKOS grubunda $160,20 \text{ mg/dL} \pm 104,90$ obez olmayan PKOS grubunda $93,50 \text{ mg/dL} \pm 34,60$ 'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,003$). hsCRP ortanca değerleri fazla kilolu veya obez PKOS grubunda $5,07 \text{ mg/dL}$ ($0,43-15,60$) obez olmayan PKOS grubunda $0,36 \text{ mg/dL}$ ($0,20-10,90$)'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Homosistein ortanca değerleri fazla kilolu veya obez PKOS grubunda $10,90 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($4,96-21,70$) obez olmayan PKOS grubunda $7,75 \text{ } \mu\text{mol/L}$ ($3,52-16$)'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,012$). Fibrinojen ortalama \pm SD değerleri fazla kilolu veya obez PKOS grubunda $3,80 \text{ g/L} \pm 0,70$ obez olmayan PKOS grubunda $3 \text{ g/L} \pm 0,60$ 'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0,001$). Faktör VII değerleri fazla kilolu veya obez PKOS grubunda $130,80 \% \pm 57,60$ obez olmayan PKOS grubunda $79 \% \pm 19,60$ 'dir ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmuştur ($P < 0,001$).

Tablo 9. Fazla kilolu veya obez ve obez olmayan PKOS'lu hastaların karşılaştırılması

Parametreler	VKİ\geq25 kg/m² (n=15)	VKİ<25 kg/m² (n=29)	p
Yaş (yıl)	24 \pm 6,00	21 \pm 4,00	0,115
Boy (m)	1,62 \pm 0,07	1,62 \pm 0,07	0,956
Vucut Ağırlığı (kg)	86,30 \pm 15,40	54,60 \pm 5,70	<0,001
VKİ (kg/m ²)	32,70 \pm 5,70	21,40 \pm 1,80	<0,001
TG (mg/dL)	160,20 \pm 104,90	93,50 \pm 34,60	0,003
hsCRP (mg/dL)	5,07(0,43-15,60)	0,36(0,20-10,09)	<0,001
Homosistein (μ mol/L)	10,90(4,96-21,70)	7,75 (3,52-16)	0,012
Fibrinojen (g/L)	3,80 \pm 0,70	3 \pm 0,60	<0,001
Faktör VII (%)	130,80 \pm 57,60	79 \pm 19,60	<0,001

5. TARTIŞMA

Son yıllarda PKOS'lu kadınlarda hipertansiyon obezite, lipit profili bozukluğu, insülin rezistansı, hiperandrojenemi, düşük dereceli kronik inflamasyonun yanı sıra koagülasyon ve fibrinolitik yollarda bozukluklar gözlemlendiği rapor edilmiştir (138,139). Bizim bulgularımız da PKOS'lu kadınlarda hiperandrojenemi, lipit profili bozukluğu, insülin rezistansı mevcudiyetini göstermekte ve artan obezite ve obezite ile doğrusal ilişkili bulduğumuz düşük dereceli kronik inflamasyona maruziyetin devam etmesi halinde PKOS'lu kadınların kardiyovasküler risk altında olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, hasta grubundaki serum E₂, LH düzeyleri ve LH/FSH oranları kontrol grubuna göre belirgin anlamda yüksek bulundu. Bu sonuç, PKOS patofizyolojisinde yer alan hipotalamus-hipofiz-over aks fonksiyon bozukluğunun ve serbest E₂ ve androstenedion'un periferik dönüşümünden oluşan E₁'in negatif *feed-back* etkisi ile FSH düzeyini düşürdüğü hipotezine dayanan intraovaryan faktörlerin etkisinin gösterilmesi açısından anlamlı olarak değerlendirildi ve literatürle uyumlu bulundu (19,140-142).

PKOS'lu hastalardaki hiperandrojenizmin gösterilmesi açısından testosteron seviyesi PKOS'lu hastalarda anlamlı derecede yüksekti. DHEAS ve 17 OHP seviyelerinin ise hasta grubunda kontrol grubuna göre literatürle uyumlu olarak daha yüksekti (1,143,144).

PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi 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 (5,145).

Overlerde hem insülin, hem de IGF-1 reseptörleri bulunmaktadır (59). İnsülin; overlerdeki insülin reseptörlerini veya IGF-1 reseptörlerini stimüle ederek, steroidogenez, aromataz aktivitesi ve ovarian gonadotropin reseptörlerini artırır. IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'nin bağlanma kapasitesini artırır. İnsülinle düzenlenen IGFBP-

1; IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Fakat yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur. Sinerjistik etki ile P₄₅₀ c-17-alfa enzim aktivitesi artarak, ovarian androjen salınımı artar. İnsülin karaciğerden SHBG ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (4,57). Son zamanlarda yapılmış çalışmalarda da vurgulandığı gibi bizim çalışmamızda da açlık glikozu, açlık insülini ve HOMA-IR, PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (2,20,146). Ayrıca VKİ ile insülin ve HOMA-IR literatür ile uyumlu olarak ilişkili bulundu (146).

Hiperandrojenemi ile ilişkili olan PKOS'un lipit metabolizması ile de ilişkili olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalara göre testosteronun yağ dokusu üzerine doğrudan etkisi olduğu testosteronun oluşturduğu insülin rezistansının androjen reseptörlerinin uyarımı ile meydana geldiği bildirilmektedir (6). PKOS'lu hastaların yaklaşık %70'inde anormal serum lipit profiline rastlanmaktadır (6). Yüksek TG ve LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol düzeyleri ile DM hastalarının lipit profiline benzediği tespit edilmiştir. Hiperinsülinemi ve hiperandrojenemi adipositlerin katekolaminlerle indüklenmiş lipolizini artırır ve dolaşıma serbest yağ asidi salgılatır. Karaciğerde artan serbest yağ asitleri VLDL sekresyonunu sitümüle eder. Sonuç olarak bu da hipertrigliseridemiye neden olur (6). Lipid düzeyi değişikliklerinde en önemli rol oynayan faktörün hiperinsülinemi olduğu söylenmektedir (8). PKOS'lu kadınlarda hepatik lipaz aktivitesinin artmasından dolayı büyük lipoprotein partiküllerinin daha küçük partiküllere dönüşümü artmaktadır. Bunlar da daha aterojenik özelliktedir. Bu da bize PKOS'lu kadınların sağlıklı kişilere göre daha az HDL ve daha yüksek LDL düzeyine sahip olmalarını açıklamaktadır (9). Ayrıca serbest yağ asitlerindeki artış; oksidatif stres artışına, okside LDL kolesterol artışına, HDL kolesterol azalışına ve proinflamatuvar adipokinlerde (TNF- α , leptin) artışa yol açarak endotel fonksiyonunu bozabilir (10-12).

Erdoğan ve ark. (2) VKİ açısından fark olmayan PKOS ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında TK, TG, HDL, LDL açısından anlamlı bir fark bulamamışlardır. Yine aynı şekilde *Bickerton* ve ark. (147) PKOS ve sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıklarında TK, TG, HDL açısından anlamlı bir fark

bulamamışlardır. Yılmaz ve ark. (148) ise PKOS'lu grupta sadece HDL'yi anlamlı düşük bulmuşlar, fakat PKOS'lu grubu obez ve non obez olarak ayırdıklarında TK, TG, LDL düzeylerini obez olan grupta anlamlı yüksek bulmuşlar. Yine Karakurt ve ark. (3) TK ve LDL de anlamlı fark bulmuştur. Oral ve ark. (20) TG, HDL açısından anlamlı bir fark bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda VKİ benzer olan PKOS ve sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında TK, TG, açısından anlamlı bir şekilde farklı olduğu ve bu durumun VKİ'den bağımsız olduğu görüldü. Ek olarak PKOS hastaları fazla kilolu-obez ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) ve non-obez ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildiğinde fazla kilolu-obez PKOS'lularda TG'in yine anlamlı yüksek olduğu, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da TK ve LDL'nin yüksek HDL'nin düşük olduğu görüldü. Bu da bize lipit profili bozukluğunun VKİ'ne bağımlı veya bağımsız olarak değişebileceğini göstermektedir. LDL'nin obez grupta daha yüksek çıkmış olması ateroskleroz etkiye sahip lipit profilinin daha çok obezite ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

PKOS'lu kadınlarda inflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin yükseldiği ve PKOS'un düşük dereceli kronik inflamasyonla karakterize olduğu belirtilmektedir (24). İnflamasyon belirteçlerinin yükselmesi, hastalık sürecinde inflamasyon olup olmadığını göstermek ve hastalığın aktivitesini belirlemek açısından önemlidir (149). Ayrıca, CRP yüksekliği akut geçici inflamasyonun yanı sıra, kronik inflamasyonun ve gelecekteki ateroskleroz riskinin de önemli belirleyicisidir. CRP ile belirlenen sistemik inflamatuvar yanıt; endotel etkilerinin vazodilatörden vazokonstriktöre, antikoagulandan prokoagulana dönüşmesinde önemli rol oynamaktadır (149). Koroner arterlerde erozyon ve fissür gibi gösterilebilir histolojik değişikliklerin yokluğunda, endotel fonksiyonlarının inflamasyonla aktive olması, lümen yüzeyinde doku faktörü ile trombosit ve lökosit adezyon reseptörü ekspresyonunun indüklenmesine, PAI-1 üretilmesine ve t-PA üretiminin inhibe edilmesine neden olmaktadır (149). Ayrıca yüksek CRP düzeylerinin, fibrinojen gibi dolaşan pıhtılaşma faktörlerini artırdığı da bilinmektedir (149).

Son zamanlarda artmış endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, düşük seviyeli kronik inflamasyon, inflamatuvar belirteçlerin (homosistein, hsCRP, fibrinojen, faktör VII, faktör VIII, PAI-1) seviyelerindeki değişiklikler ve bozuk fibrinoliz mekanizmasının PKOS'lu hastalarda koroner arter hastalığına yol açabileceği de

rapor edilmektedir (2,25). Ayrıca bu inflamatuvar belirteçler KVH'ların artışında önemli bir role sahip olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (17,26,146,150-153). Bu belirteçler aterosklerotik sürece bağlı olarak arttığı bilinen akut faz reaktanlarıdır (25). Yapılan birçok çalışmada yüksek plazma fibrinojen, hsCRP, PAI-1, faktör VII ve faktör VIII seviyelerinin kardiyasküler hastalık açısından risk olduğu rapor edilmektedir (15,16,152,153). *Folsom* ve ark.'nın (17) yapmış oldukları bir çalışmada ise KVH insidansı; fibrinojen, beyaz küre sayısı (WBC), faktör VII ve vWF ile pozitif ilişkili, fakat faktör VII, antitrombin III, protein C ve platelet sayımı ile ilişkisiz bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hemostatik veya inflamatuvar hiçbir parametrede PKOS'lu ve sağlıklı grup arasında anlamlı fark görülemedi. PKOS hastalarımızın tamamı yeni tanı konulmuş vakalardı. Bu belirteçlerin hiç birisi kanda yükselmeye başlamamış olabilir. Oysa bu hastalık ilerledikçe hemostatik ve inflamatuvar belirteçler de yükselmeye başlayacağını düşünmekteyiz. PKOS'lu kadınları fazla kilolu-obeze ve non-obeze olarak alt gruplara ayırdığımızda bu parametrelerin fazla kilolu-obeze grupta daha yüksek değerlerde olduğu görülmektedir (Tablo 9). Obezitenin de kronik inflamasyonla ilişkili olduğu düşünülürse PKOS hastaları hastalık ilerledikçe obeze olmaya meyilli olduğundan bu parametrelerin seviyeleri artacak ve PKOS'un ileri evrelerinde görülen koroner arter hastalığı (KAH)'na yol açacaktır. *Meyer* ve ark. (154) tarafından yapılan çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınların hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. *Bickerton* ve ark. (147) yaptığı çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınların fibrinojen, hsCRP ve homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamamışlardır. Bu çalışmalar bizim çalışmamızın sonuçlarını desteklemektedir. Bizim bulgularımıza zıt olarak *Erdoğan* ve ark. (2) tarafından PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda yapılan çalışmada hsCRP ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur. *Casella* ve ark. (26) tarafından VKİ bizim gruplarımızdan daha yüksek olan PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarla yapılan çalışmada, hsCRP, PAI-1, KİMK, WBC ve visseral yağ kalınlığı arasında anlamlı fark bulunmuştur. *Manneras-Holm* ve ark. (146) tarafından yaş ve VKİ açısından farklı ancak daha sonra yaş ve VKİ açısından benzer olacak şekilde ayarlanmış PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarla yapılan çalışmada fibrinojen ve PAI-1 aktivitesinde her iki durumda da anlamlı fark bulunurken, hsCRP ve faktör VIII düzeyleri yaş ve VKİ açısından farklı olan kontrol

gurubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak PKOS'lu hastalarda anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat yaş ve VKİ'ne göre ayarlama yapılarak yeniden istatistiksel analiz yapıldığında hsCRP ve faktör VIII sonuçları benzer bulunmuş ve inflamatuvar durumun obezite kaynaklı olduğu belirtilmiştir. CRP'nin VKİ ile arttığına dair pek çok çalışma vardır (25,155). Bizim sonuçlarımız da bunlara benzer idi hsCRP düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ayrıca hsCRP ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulduk ve ek olarak PKOS'lu grubu fazla kilolu-obez ve non-obez olarak gruplandırıp tekrar karşılaştırdığımızda fazla kilolu-obez grupta hsCRP seviyesinin anlamlı yüksek olduğunu gördük.

Kelly ve ark.'nın (156), *Yıldız* ve ark.'nın (18), *Slopien* ve ark.'nın (142) ve *Bickerton* ve ark.'nın (147) yaptığı PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar arasında yapılan farklı çalışmalarda fibrinojen düzeylerinde anlamlı fark bulunamamıştır. Bunun yanı sıra *Erdoğan* ve ark. (2) tarafından PKOS'lu ve sağlıklı kadınlar karşılaştırılmış ve fibrinojen düzeylerinde anlamlı fark bulunmuştur. *Karakurt* ve ark. (3) yaş bakımından fark olmayan fakat VKİ açısından farklı olan PKOS'lu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları karşılaştırmada fibrinojen düzeyleri PKOS'lu gruplarda kontrol grubu ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bizim VKİ benzer olan grupları karşılaştırdığımız çalışmamızda da fibrinojen düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu. Ancak fibrinojen seviyesini *Dahlgren* ve ark. (157) gibi VKİ ile ilişkili bulduk. Ek olarak PKOS'lu grubu fazla kilolu-obez ve non-obez olarak gruplandırıp tekrar karşılaştırdığımızda fibrinojen seviyesini VKİ yüksek olan grupta anlamlı yüksek olduğunu gördük.

Kronik inflamasyona maruziyet devam ettiği sürece ilk etkilenen damar endotelidir (158,159). İntimada biriken LDL kolesterol inflamatuvar yanıtı artırır. Okside LDL'nin fosfolipit salınımı yolu ile endoteli aktive ettiği düşünülmektedir (25). Bu nedenle artmış KİMK ateroskleroz yükünü gösteren bir belirteç olarak kabul edilmiştir ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında değerlendirilmektedir (160-162). *Erdoğan* ve ark. (2) tarafından PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmada KİMK kontrol grubundan farksız bulunmuştur. *Adalı* ve ark.'nın (14) yüksek kilolu ve obez olmayan PKOS'lu hasta grupları ile kontrol grubu arasında yaptığı karşılaştırmada KİMK arasında fark bulunamamıştır.

Daha önce yapılan yaş ortalaması benzer fakat VKİ, PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre yüksek olan iki çalışmada KİMK PKOS'lu grupta anlamlı yüksek bulunmuştur (27,28). Literatürlerde KİMK'in inflamasyon belirteçleri ile birlikte yükseldiğini ve VKİ yüksek gruplarda anlamlı farklı olduğunu gördük (26). Bu da bizim bulgularımızı desteklemekte idi.

Yıldız ve ark. (18), *Kelly* ve ark. (156) ve *Dahlgren* ve ark.'nın (157) yapmış olduğu çalışmalarda faktör VII seviyelerinde PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunamamıştır. Buna ek olarak *Manneras-Holm* ve ark. (146) tarafından yaş ve VKİ açısından farklı PKOS'lu kadınlarla yapılan çalışmada yaş ve VKİ yüksek olan PKOS grubunda faktör VIII seviyesi anlamlı yüksek bulunurken yaş ve VKİ eşitlenmiş durumda anlamlı fark bulunamamıştır. Bu yönüyle bizim çalışmamızın sonuçları *Manneras-Holm* ve ark. (146) ile uyumlu idi. Çalışmamızda faktör VII ve faktör VIII de yaş ve VKİ aynı olan gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Fakat PKOS'lu grubu fazla kilolu-obez ve non-obez olarak gruplandırıp tekrar karşılaştırdığımızda faktör VII seviyesinin obez grupta anlamlı yüksek olduğunu gördük.

Tarkun ve ark.'nın (19) yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda PAI-1 antijen ve aktivite seviyelerinin Oral ve ark.'nın (20) yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda PAI-1 antijen seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Aynı şekilde *Casella* ve ark. (26) yaş ve VKİ benzer olan grupları karşılaştırdıklarında PAI-1'in PKOS grubunda yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Fakat aynı çalışmada CRP, WBC, KİMK'ında PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Ek olarak *Manneras-Holm* ve ark. (146) tarafından yapılan çalışmada fibrinojen ve PAI-1 aktivitesinde anlamlı farklı olduğunu vurgulamışlardı. Bu sonuçlar bize inflamasyona maruziyetin ve obezitenin PKOS'taki KVH riskine etkisini göstermektedir. Diğer taraftan *Atiomo* ve ark.'nın (163) yaptıkları çalışmada hem PAI-1 ve hemde fibrinojen seviyelerinde anlamlı fark bulunamamışlardır. Ek olarak *Sampson* ve ark. (164) obez olmayan PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada açlık plazma insülin seviyelerinin PKOS'lu grupta, diğer gruplara göre anlamlı yüksek olduğunu, fakat plazma PAI-1 seviyesini istatistiksel olarak anlamlı farklı olmadığını rapor etmişlerdir. Ancak plazma insülin seviyesi ile PAI-1 arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlar. Bizim çalışmamızda da açlık insülin seviyesi ve HOMA-

IR PKOS'lu grupta anlamlı yüksek olup PAI-1 seviyelerinde anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat biz çalışmamızda insülin seviyesi veya HOMA-IR ile PAI-1 arasında bir ilişki bulamadık. Ancak VKİ ile insülin, HOMA-IR, hsCRP ve fibrinojen arasında bulduğumuz ilişki bize kronik inflamasyonun ve VKİ'deki artışın devam etmesi durumunda PAI-1'inde etkilenebileceğini düşündürmektedir.

PKOS'da homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olabileceği açısından birçok çalışma yapılmış ve çalışmalarda farklı sonuçlara varılmıştır. Yılmaz ve ark. (148) tarafından PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmada homosistein düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark bulunmasına rağmen *Orio* ve ark. (165) ve aynı şekilde *Boulman* ve ark.'nın (27) yaptığı çalışmalarda PKOS'lu bayanlarda homosistein düzeyi sağlıklı kontrollerinki ile benzer olduğu rapor edilmiştir. *Mohamadin* ve ark. (166) tarafından yapılan çalışmada PKOS hastalarında homosistein, fibrinojen ve hsCRP seviyelerinde anlamlı fark bulunduğu rapor edilirken, tersine *Bickerton* ve ark.'nın (147) yaptığı çalışmada homosistein, fibrinojen ve hsCRP seviyelerinde anlamlı fark bulunamadığı rapor edilmiştir. Bizim verilerimiz de *Bickerton* ve ark.'nın (147) sonuçları ile uyum içindedir.

TAFI; koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında moleküler bağlantı oluşturur (167). TAFI düzeyleri ve arter hastalığı riski arasındaki ilişki üzerinde epidemiyolojik veriler çelişkilidir. *Mosnier* ve ark.'nın (168) çalışmasında in vitro pıhtı yıkımının TAFI konsantrasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir. *Van Tilburg* ve ark. (169) tarafından TAFI yüksekliğinin derin ven trombozu için ılımlı bir risk faktörü olduğu rapor edilmektedir. *Silviera* ve ark. (170) stabil anjina pectorisi ya da anjiyografi ile ispatlanmış koroner arter hastalığı olan bireylerde TAFI antijen seviyelerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. TAFI düzeyinin iskemik inmenin erken döneminde de yüksek olduğu bilinmektedir (171). TAFI yüksekliğinin tromboz gelişimi için bir risk faktörü olabileceğini düşündüren bu bilgilere karşılık *Juan-Vagau* ve ark.'nın (172) yaptığı çalışmada akut miyokard infarktüsü olgularda TAFI düzeyinin düşük saptanması üzerine yüksek TAFI düzeyinin veya yüksek TAFI seviyeleri ile ilişkili TAFI gen polimorfizmlerinin AMI için koruyucu olduğunu vurgulamaktadırlar. TAFI'nın son zamanlarda fibrinolizin düzenlenmesinden farklı olarak kan basıncının, hücre göçünün, yara iyileşmesinin ve inflamasyonun düzenlenmesi gibi biyolojik fonksiyonları da tanımlanmaktadır (173).

PKOS'da yapılan çalışmalarda da çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Adalı ve ark. (14) yaşları aynı olan yüksek kilolu veya obez, obez olmayan PKOS'lu iki hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaptığı karşılaştırmada TAFI seviyeleri yüksek kilolu ve obez olan grupta kontrol grubu ve obez olmayan PKOS grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlar. Oral ve ark. (20) tarafından yapılan çalışmada PKOS ve kontrol grubunun TAFI seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. Yine aynı şekilde Karakurt ve ark. (3) yaşları benzer VKİ farklı olan PKOS ve sağlıklı kontrollerle yaptıkları çalışmada TAFI seviyeleri anlamlı yüksek bulunmuştur. Fakat Erdoğan ve ark. (2) tarafından yapılan çalışmada TAFI seviyesi bizim sonucumuz gibi PKOS ve kontrol grubunda benzer çıkmıştır. Hastalarımızın yaş ortalamasının genç olması, yeni teşhis edilen hastalar olması ve çalışmamızda hastalarımızda inflamasyon belirteçlerinin istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olmasından da anlaşılacağı gibi hastalarımızın kronik inflamasyondan henüz etkilenmemiştir. Ek olarak plazma PAI-1 ile TAFI seviyeleri arasında da doğrusal bir ilişki bulduk.

Normalde trombin-trombomodulin kompleksi ve protein S kofaktörü ile aktive olan protein C, faktör V ve VIII'in inaktivasyonunda rol oynamaktadır (21). Faktör V Leiden mutasyonunda ise bu pıhtılaşma faktörlerinin inaktivasyonu 10 kat kadar yavaşlamaktadır ve tromboza eğilim ortaya çıkmaktadır. Yineleyen venöz tromboemboli (VTE)'nin %20-60'ını oluşturan APCR en sık görülen kalıtsal trombofili nedenidir. Kalıtsal APCR'nin %95'ini meydana getiren Faktör V Leiden mutasyonunun % 90-95'i heterozigot olarak görülmektedir (174). Sağlıklı bireylerde % 3-12, ilk kez VTE geçirenlerde %18-20 sıklığında görülür iken tüm trombofililerin %50'sini meydana getirmektedir (175-177). Faktör V Leiden mutasyonu olan hastalarda tromboz relatif riski homozigotlarda 80 kat, heterozigotlarda 7-10 kat, oral kontraseptif kullananlarda 35-50 kat, heterozigot gebelerde 4-16 kat, hormon replasman tedavisi alanlarda 13-16 kat artmıştır (175-178). *Mansouroti* ve ark. (179) çalışmasında MI geçiren ve normal koroner arterleri olan hastalarda Faktör V Leiden mutasyonunun prevalansı araştırılmıştır. Bu çalışmada koroner arterlerinde ciddi lezyon bulunmayan ve MI geçiren hastalarda Faktör V Leiden mutasyonu kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. *Rosendaal* ve ark. (180) MI geçirmiş 84 kadın ve 388 kontrolden oluşan vaka-kontrol çalışmasında Faktör V Leiden gen mutasyonu MI geçirmiş kadınlarda (%10), kontrollere (%4) oranla daha yüksek bulunmuş. Bu

sonuç Faktör V Leiden geninin genç kadınlardaki MI riskini yükselttiğini düşündürmektedir. PKOS'lu kadınlarda daha önce yapılan çalışmalarda PKOS'da Faktör V Leiden gen mutasyonunun kontrollerden farklı olmadığı gözlemlenmiş (22,23). Biz de Faktör V Leiden gen mutasyonunun PKOS'da kontrollerden farklı olmadığını gördük.

6. SONUÇLAR

PKOS'da kardiyovasküler komplikasyonların oluşmasında tek risk faktörünün hemostatik, fibrinolitik inflamatuvar parametreler olmadığının bilinmesiyle birlikte PKOS'un multifaktöriyel bir hastalık olması ve bu parametrelerin düzeylerinin artması da önemli risk faktörleri olması dolayısıyla, bu parametrelerin yüksek düzeyde olması PKOS için komplikasyon oluşmasını hızlandıran unsurlardır. Ancak erken dönemde PKOS hastalarının hemostatik, fibrinolitik ve inflamatuvar belirteçleri (hsCRP, fibrinojen, faktörVII, faktörVIII, PAI-1, TAFI, homosistein) düzeylerinin sağlıklı kadınlarınkinden farklı olmadığı tespit edildi.

PAI-1 ile TAFI, faktör VII ile hsCRP, fibrinojen ile hsCRP, faktör VII ile fibrinojen, faktör VIII ile fibrinojen arasında ilişki olması bu parametrelerin birbirini etkilediğini göstermektedir.

Çalışmamızda bu parametrelerin VKİ ile ilişkili olması PKOS hastalarının kardiyovasküler komplikasyonlardan korunması için VKİ'nin obeziteye doğru kaymaması için çaba harcamaları gerektiğini göstermektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji Arslan M. Ed: 8. baskı, İstanbul 2009.
2. Erdoğan M, Karadeniz M, Alper GE, Tamsel S, Uluer H, Çağlayan O, Saygılı F, Yılmaz C. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(3):143-147.
3. Karakurt F, Gumus II, Bavbek N, Kargili A, Koca C, Selcoki 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):491-497.
4. Acien P, Quereda F, Matallín P, Villarroja E, Lopez-Fernandez 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.
5. Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(4): 877-902.
6. Alexander CJ, Tangchitnob EP, Lepor NE. Polycystic Ovary Syndrome: A Major Unrecognized Cardiovascular Risk Factor in Women. *Obstet Gynecol*. 2009;2(4): 232-239.
7. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37:119-125.
8. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44(3):277-284.
9. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4): 447-453.
10. Baron AD, Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation contributes to both insulin

sensitivity and responsiveness in lean humans. *J Clin Invest* 1995;96:786-792.

11. Cardillo C, Nambi SS, Kilcoyne CM, Choucair WK, Katz A, Quon MJ, Panza JA. Insulin stimulates both endothelin and nitric oxide activity in the human forearm. *Circulation* 1999;100:820-825.
12. Roden M, Price TB, Perseghin G, Petersen KF, Rothman DL, Cline GW, Shulman GI. Mechanism of free fatty acid-induced insulin resistance in humans. *J Clin investigation* 1996;97:2859-2865.
13. Kamide K, Hori MT, Zhu JH, Takagawa Y, Barrett JD, Eggena P, Tuck ML. Insulin and insulin-like growth factor-I promotes angiotensinogen production and growth in vascular smooth muscle cells. *J Hypertens*. 2000;18(8):1051-1056.
14. 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):666-672.
15. Campo G, Valgimigli M, Ferraresi P, Malagutti P, Baroni M, Arcozzi C, Gemmati D, Percoco G, Parrinello G, Ferrari R, Bernardi F. Tissue factor and coagulation factor VII levels during acute myocardial infarction: association with genotype and adverse events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(12):2800-2806.
16. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assman G, van de Loo J. Fibrinogen and Factor VII in the prediction of coronary risk: results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb*. 1994;14:1392–1399.
17. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96(4):1102-1108.
18. Yıldız BO, Haznedaroğlu IC, Kirazlı S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3871-3875.

19. 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(5):467-472.
20. 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):110-116.
21. Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet.* 1994;343:1361-1367.
22. Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, Tatsioni A, Eleftheriou A, Lolis D. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Hum Reprod.* 2002;17(2):314-319.
23. Atiomo WU, Condon J, Adekanmi O, Friend J, Wilkin TJ, Prentice AG. Are women with polycystic ovary syndrome resistant to activated protein C? *Fertil Steril.* 2000;74(6):1229-1232.
24. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Kandarakis HA. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ann NY Acad Sci.* 2006;1092:175-186.
25. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009;37,4:1-6.
26. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(1):153-159.
27. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2005;20(9):2409-2413.
28. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzik DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with

- polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(12):6061-6067.
29. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(5):2160-2165.
 30. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L, Ueland PM. Total homocystein and cardiovascular disease. *J Int Med.* 1999;246(5):425-454.
 31. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;53(3):157-162.
 32. Hart R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007(6);19:529-535.
 33. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(11):4237-4245.
 34. Stein IF, Leventhal ML: Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181.
 35. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958;18(11):1202-1215.
 36. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man. *N Engl J Med.* 1976;294(14):739-745.
 37. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab.*1980;50:113-116.

38. Yen S.S. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980;12:177-207.
39. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31:87–120.
40. Adams J, Poison DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirshutism. *Br Med J. (Clin Res Ed)*. 1986;293(6543):355-359.
41. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
42. Norman RJ, Hickey T, Moran L, Boyle J, Wang J, Davies M. Polycystic ovary syndrome-diagnosis and etiology. *International Congress Series* 2004;1266:225-232.
43. The 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.
44. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19:41–47.
45. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, Bentley CM, Dodson WC, Dunaif A. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2571–2579.
46. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:405–413.
47. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1994;34:67-72.

48. Swanson M, Sauerbrei EE, Cooperberg PL. Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clin Ultrasound*. 1998;9:219-222.
49. 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;89:2745-2749.
50. Korhonen S, Hippelainen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S. Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: a controlled, population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:289-296.
51. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, Garcia-Robles R. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4182-7.
52. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol*. 2000;52:81-86.
53. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1050-1052.
54. Legro RS & Strauss JF. Molecular progress in infertility: polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2002;78:569-576.
55. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JJ, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertil Steril*. 2005;84:766-769.
56. Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. pp. 465-491, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.
57. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res*. 2007;68(5): 209-217.
58. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med*. 1989;110(5):386-399.

59. Anttila L, Ding YQ, Ruutiainen K, Erkkola R, Irjala K, Huhtaniemi I. Clinical features and circulating gonadotropin, insulin, and androgen interactions in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1991;55(6):1057-1061.
60. Güler İ. Polikistik over sendromu patofizyolojisinde çinko eksikliğinin değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Ankara 2007.
61. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Surv*. 1999;54(6):403-413.
62. Diamanti-Kandarakan E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update*. 2005;11(6):631-643.
63. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*. 2001;75(1):53-58.
64. Chang RJ. Ovarian steroid secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endocrinol*. 1984;2:244-246.
65. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;79(4):1158-1165.
66. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr*. 2007;19:389-397.
67. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Huhtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999;78(2):137-141.
68. Hassa H, Tanır HM, Yıldırım A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS. The hirsutism scoring system should be population specific. *Fertil Steril*. 2005;84:778-780.
69. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W, Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):4112-4114.

70. Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia. *Eur J Endocrinol.* 2003;149:439-442.
71. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:1807-1812.
72. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2001;41: 202-206.
73. Seli E, Duleba AJ. Optimizing ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14:245-254.
74. Chang RJ, Katz SE. Diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:397-407.
75. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol.* 1999;13:394-400.
76. Berek JS, Novak Jinekoloji. s. 876, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul, Türkiye, 2004.
77. Saygılı F, Öge A, Yılmaz C. Ege Üniversitesi endokrinoloji polikliniğine hirsütizm şikâyeti ile başvuran kadınlarda geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi oranı. *Ege Tıp Dergisi.* 2004;43(3):159-163.
78. Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. *Rocz Akad Med Białymst.* 2003;48:131–134.
79. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The evaluation and treatment of androgen excess. *Fertil Steril.* 2006;86:241–247.
80. Burtis A C, Ashwood RE, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Philadelphia: Saunders, 2006.

81. Findling JW, Raff H, Aron DC The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(3):1222-1226.
82. Colman RW, Marder VJ, Clowes AW, George JN, Goldhaber SZ, Haemostasis and Thrombosis Basic Principles and Clinical Practice. pp. 3-16, Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, PA, 2006.
83. Ruggeri ZM. Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost.* 2003;1:1335-42.
84. Greenberg CS, Orthner CL. Blood Coagulation and Fibrinolysis. Ed: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM Wintrobe's Clinical Hematology . pp. 684-733, Williams & Wilkins, 1999.
85. Murray RK, GrannerDK, Mayes PA, Rodwell VW. Ed: Dikmen N, Özgünen T. Harper'ın Biyokimyası. İstanbul, 1996.
86. Berg MJ, Tymoczko LJ, Stryer L. Biochemistry. Freeman & Co, New York, 2002.
87. Rau JC, Beaulieu LM, Huntington JA, Church FC. Serpins in thrombosis, hemostasis and fibrinolysis. *J Thromb Haemost.* 2007;1:102-115.
88. Vaughan DE. PAI-1 and Atherothrombosis. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1879-1883
89. Slivka SR, Loskutoff DJ. Regulation of type I plasminogen activator inhibitor synthesis by protein kinase C and cAMP in bovine aortic endothelial cells. *Biochim Biophys Acta.* 1991;1094(3):317-322.
90. Fogo, A. B. "Renal fibrosis: not just PAI-1 in the sky." *J Clin Invest.* 2003;112(3): 326-328.
91. Stein CM, Brown N, Vaughan DE, Lang CC, Wood AJ. Regulation of local tissue type plasminogen activator release by endothelium dependent and endothelium independent agonists in human vasculature. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:117-122.
92. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:2511-2518.
93. Bouma BN, Marx PF, Mosnier LO, Meijers JCM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma prokaryotic peptidase B,

- prokarboxipeptidase R, prokarboxipeptidase U). *Thromb Res.* 2001;101:329-354.
94. Hendriks D, Scharpe S, van Sande M, Lommaert MP. Characteristics of a carboxypeptidase in human serum distinct from carboxypeptidase N. *J Clin Chem Clin Biolchem.* 1989;27:277-285.
 95. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI dependent. *Blood.* 1996;88(6):2093-2100.
 96. Fuss C, Palmaz JC, Sprague EA. Fibrinogen: Structure, function, and surface interactions. *J Vasc Interv Radiol.* 2001;12:677-682.
 97. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology and determinants. *Q J Med.* 2003;96:711-729.
 98. Standeven KF, Ariens RAS, Grant PJ. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function. *Blood Rev.* 2005;19:275-288.
 99. Habif, S. İnflamatuvar yanıtta akut faz proteinleri. İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi Tıp Dergisi. 2005;43(2):55-65.
 100. Handagama P, Rappolee DA., Werb Z, Levin J, Bainton DV. Platelet alpha granule fibrinogen, albumin and immunoglobulin G are not synthesized by rat and Mouse megakaryocytes. *J Clin Invest.* 1990;86,1364-1368.
 101. Louache F. Fibrinogen is not synthesized by human megakaryocytes *Blood.* 1991;77:311-316.
 102. Dikmenoğlu, N. Kardiyovasküler hastalıklarda sigara ve kolesterol kadar önemli bir risk faktörü: kan akışkanlığı. *Hacetepe Tıp Derg.* 2006;37:93-97.
 103. Pipe SW, Saenko EL, Eickhorst A.N, Kemball-Cook G, Kaufman RJ. Hemophilia A mutations associated with 1-stage/2-stage activity discrepancy disrupt protein-protein interactions with the triplicated A domains of thrombin-activated Factor VIIIa. *Blood.* 2001;97:685-691.
 104. Thompson AR, Structure and function of the factor VIII gene and protein. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29:(1)11-22.

105. Nogami K, Shima M., Hosokawa K. Role of factor VIII C2 domain in Factor VIII Binding to Factor Xa. *J Biol Chem.* 1999;274:31000-31007.
106. Nogami K, Shima M, Hosokawa K. The Factor VIII C2 domain contains the trombin Binding site responsible for thrombin-catalyzed cleavage at Arg 1689. *J Biol Chem.* 2000;275: 25774-25780.
107. Pittman D, Marquette K A, Kaufman RJ. Role of the B domain for factor VIII and factor V expression and function. *Blood.* 1994;84(12):4214-4215.
108. Hill-Eubanks DC, Parker CG, Lollar P. Differential proteolytic activation of factor VIII-von-Willebrand factor complex by thrombin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1989;86(17):6508-6512.
109. Leyte A, Van Schijndel HB, Niehrs C, Huttner WB, Verbeet MP, Mertens K, Van Mourik JA. Sulfation of Tyr1680 of human blood coagulation factor VIII is essential for the interaction of factor VIII and von-Willebrand factor. *J Biol Chem.* 1991;266:740-746.
110. Walker FJ, Chavin SI, Fay PJ. Inactivation of factor VIII by activated protein C and protein S. *Arch Biochem Biophys.* 1987;252: 322- 328.
111. Rosing J, Tans G. Factor V. *Int J Biochem Cell Biol.* 1997;29(10):1123-1126.
112. Bertina RM. Factor V Leiden and other coagulation factor mutations affecting thrombotic risk. *Clin Chem.* 1997;43(9):1678-1683.
113. Franco RF, Reitsma PH. Genetic risk factors of venous thrombosis. *Hum Genet.* 2001;109:369-384.
114. Povoia P. C-reactive protein: a valuable marker of sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28(3):235-43.
115. Das T, Sen A, Kempf T, Pramanik SR, Mandal C, Mandal C. Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions. *Biochem J.* 2003;(373):345-55.
116. Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: how to use high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in clinical practice. *Am Heart Hosp J.* 2004;2:4-9.

117. Rifai N, Ridker PM. High sensitivity c-reaktif protein: A novel and promising marker of coronary heart disease. *Clin Chem*. 2001;47(3):403-411.
118. Goi G, Baquero-Herrera C, Licastro F, Dogliotti G, Corsi MM. Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an "atheromafree model": Down's syndrome. *Int J Cardiol*. 2006;113(3):427-429.
119. Cesari M, Rossi G P, Sticchi D, Achille C, Pessina. Is homocysteine important as risk factor for coronary heart disease? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2005;15:140-147.
120. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, De Santo NG. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol*. 1999;12(4):230-240.
121. Temel İ, Özerol E. Homosistein metabolizma bozuklukları ve vasküler hastalıklarla ilişkisi. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;9:149-157.
122. Nelen WLD, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ. Metylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr*. 1998;128(8):1336-1341.
123. Schwartz SM, Siscovick DS, Malinow R, Rosendaal FR. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Circulation*. 1997;96(2), 412-417.
124. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev*. 2002;54(4):599-618.
125. Beynum IM, Heijer M, Thomas CM. G, Afman L, Emmerzaal DO, Blom HJ. Total homocysteine and its predictors in dutch children. *Am J Clin Nutr*. 2005;81: 1110 -1116.

126. Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(E)ine, diet and cardiovascular diseases: a statement for healthcare professional from the nutrition committee, American Heart Association. *Circulation*. 1999;99:178-182
127. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıklar. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2001;29:181-190.
128. Lindgren A, Brattström L, Norrving B, Hultberg B, Andersson A, Johansson BB. Plasma homocysteine in the acute and convalescent phases after stroke. *Stroke*. 1995;26(5):795-800.
129. Utku U, Çelik Y. Serebrovasküler hastalıklar. Ed: Balkan S, ss.49-61, Güneş Kitapevi Ltd Şti. Ankara, 2002.
130. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;317(25):1604.
131. Salonen JT, Salonen R. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87:56-65.
132. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406.
133. Salonen R, Salonen JT. Determinants of carotid intima-media thickness: a populationbased ultrasonography study in eastern Finnish men. *J Intern Med*. 1991;229:225-231.
134. Nagai Y, Metter EJ, Earley CJ, Kemper MK, Becker LC, Lakatta EG, Fleg JL. Increased carotid artery intimal-medial thickness in asymptomatic older subjects with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. 1998;98:1504-1509.
135. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart*. 2004;90:1286-1290.
136. Rosvall M, Janzon L, Berglund G, Engstrom G, Hedblad B. Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque. *Atherosclerosis*. 2005;179:325-331.

137. Lorenz MW, von Kegler S, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke*. 2006;37:87–92.
138. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1223-1236.
139. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4588-4593.
140. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WC, de Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991;73:811-817
141. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2248-2256.
142. Słopien R, Lewandowski K, Kolacz E, Zawilska K, Warenik-Szymankiewicz A. Comparison of fibrinolytic and metabolic system parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome and women with simple obesity. *Gynecol Endocrinol*. 2006;22(11):651-654.
143. Loverro G, De Pergola G, Di Naro E, Tartagni M, Lavopa C, Caringella AM. Predictive value of ovarian stroma measurement for cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome: a case control study. *J Ovarian Res*. 2010;3:25.
144. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Evidence of proatherogenic inflammation in polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2009;58(7):954-62.
145. Dhindsa G, Bhatia R, Dhindsa M, Bhatia V. Insulin resistance, insulin sensitization and inflammation in polycystic ovarian syndrome. *J Postgrad Med*. 2004;50(2):140-144.

146. Manneras-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(4):1068-1076.
147. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, Turner C, Cummings MH. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol.* 2005;58(2):151-154.
148. Yılmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20(5):258-263.
149. Yazıcı M, Aksakal E, Demircan S, Şahin M, Sağkan O. Koroner yavaş akım inflamasyonla ve prokoagülan durumla ilişkili midir? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005;5:3-7.
150. Wakai A, Gleeson A, Winter D. Role of fibrin D-Dimer testing in emergency medicine. *Emerg Med J.* 2003;20:319–325.
151. Shitrit AB, Tzivony D, Shilon Y, Rudensky B, Sulkes J, Gutterer N, Shitrit D. D-dimer in patients with acute coronary syndrome presenting with normal cardiac enzymes. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2006;17:621–624
152. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of Fibrinogen, CRP, Albumin, Leukocyte count with coronary heart disease. Meta-analyses of prospective studies. *JAMA.* 1998;279:1477–1482.
153. Vaughan DE. PAI-1 and cellular migration: dabbling in paradox. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 1522-1523.
154. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5711-5716.
155. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH. The metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2008;29:777-822.
156. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Rumley A, Lowe GD, Sattar N. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen

- in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3287-3290.
157. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1994;61(3):455-460.
158. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009;335:191-203.
159. Virani SS, Polsani VR, Nambi V. Novel markers of inflammation in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2008;10:164-70.
160. Youn YJ, Lee NS, Kim JY, Lee JW, Sung JK, Ahn SG, You BS, Lee SH, Yoon J, Choe KH, Koh SB, Park JK. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) study. *J Korean Med Sci.* 2011;26(3):365-371.
161. Timoteo AT, Toste A, Araujo A, Ferreira RC Expression of subclinical atherosclerosis for different cardiovascular risk factors in young populations. *Rev Port Cardiol.* 2010;29(7-8):1181-1190.
162. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, He M, Hu Y, Mosley T, Volcik K, Boerwinkle E, Ballantyne CM. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(15):1600-1607.
163. 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(4):487-92.
164. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;45:623-629.


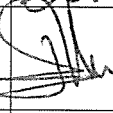
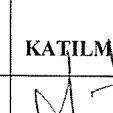
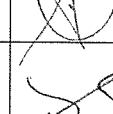
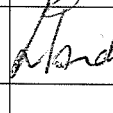
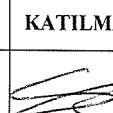
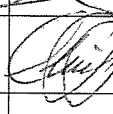
165. Orio F Jr, Palomba S, Di Biase S, Colao A, Tauchmanova L, Savastano S, Labella D, Russo T, Zullo F, Lombardi G. Homocysteine levels and C677T polymorphism methylenetetrahydrofolate reductase in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):673-679.
166. Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Ann Saudi Med.* 2010;30(4):278-283.
167. Santamaria A, Borrell M, Oliver A, Ortin R, Forner R, Coll I, Mateo J, Souto JC, Fontcuberta J. Association of functional thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) with conventional cardiovascular risk factors and its correlation with other hemostatic factors in a Spanish population. *Am J Hematol.* 2004;76(4):348-352.
168. Mosnier LO, von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost.* 1998;80(5):829-835.
169. van-Tilburg N, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood.* 2000;95(9):2855-2859.
170. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Scharpé S, Strömqvist M, Hendriks D, Hamsten A. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2000;84:364-368.
171. Mostaner J, Ribo M, Monasterio J, Molina CA, Alvarez-Sabin J. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke. *Stroke.* 2003;34:1038-1040.
172. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, Samnegård A, Hawe E, Yudkin J, Margaglione M, Di Minno G, Hamsten A, Humphries SE; HIFMECH Study Group. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(5):867-873.

173. Meltzer ME, Doggen CJ, de Groot PG, Meijers JC, Rosendaal FR, Lisman T. Low thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activity levels are associated with an increased risk of a first myocardial infarction in men. *Haematologica*. 2009;94(6):811-818.
174. Deitcher SR, Rodgers GM. Thrombosis and antithrombotic therapy. Ed: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM *Wintrobe's Clinical Hematology*. pp. 1713-58, Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2004.
175. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC, Walker ID, McCall F, Conkie JA, Carty MJ, Greer IA. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost*. 1997;78(4):1183-1188.
176. Zotz RB, Gerhardt A, Scharf RE. Inherited thrombophilia and gestational venous thromboembolism. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2003;16:243-259.
177. Gerhardt A, Scharf RE, Beckmann MW, Struve S, Bender HG, Pillny M, Sandmann W, Zotz RB. Prothrombin and factor V mutations in women with a history of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med*. 2000; 342:374-379.
178. De Stefano V, Chiusolo P, Paciaroni K, Leone G. Epidemiology of factor V Leiden: clinical implications. *Semin Thromb Hemost*. 1998;24:367-379
179. Mansourati J, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, Isaaz K, Blanc JJ. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. *Thromb Haemost*. 2000;83(6):822-825.
180. Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, Beverly RK, Psaty BM. Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*. 1997;89:2817-2821.

8. EKLER

Ek 1. Etik kurul belgesi.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İNVAZİV OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KOMİTESİ
ARAŞTIRMA BAŞVURU ONAYI

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN ADI	“Polikistik Over Sendromu’nun Hemostatik,Fibrinolitik ve Diğer Kardiyovasküler Risk Faktörleri ile İlişkisi”				
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI/ADI	Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN				
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR	Doç. Dr. Ramazan Memişoğulları, Doç. Dr. Yusuf Aydın, Arş. Gör. Dr. Hayriye AK YILDIRIM, Araş. Gör. Dr. Hülya Coşkun				
	ARAŞTIRMA MERKEZİ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi				
	DESTEKLEYİCİ FİRMA	--				
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	<input checked="" type="checkbox"/> Tek Merkez <input type="checkbox"/> Çok Merkez <input type="checkbox"/> Ulusal <input type="checkbox"/> Uluslararası				
ÇALIŞMA ESASI	İYİ KLİNİK UYGULAMALAR KILAVUZU					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2010/9		Tarih : 28.05.2010			
	Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgelerin araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmesi sonucunda, adı geçen araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.					
Ünvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Adı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım(**)	İmza
Doç. Dr. Hakan ÖZHAN (Başkan)	Kardiyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul KAYA (Başkan Yard.)	Tıbbi Farmakoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi DEMİRİN (Raportör)	Tıbbi Biyokimya	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Prof. Dr. Ali TEKİN(Üye)	Üroloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Yavuz DEMİRARAN(Üye)	Anestezi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Doç. Dr. Handan ANKARALI (Üye)	Biyostatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Yrd. Doç. Dr. İsmet ÖZAYDIN (Üye)	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Yrd.Doç. Dr. Seyit ANKARALI (Üye)	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Ecz. Elif EFE (Üye)	Eczacı	Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi	K	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input checked="" type="checkbox"/> E <input type="checkbox"/> H	
Av. Suat UYAR (Üye)	Hukuk	Düzce Üniversitesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI
Arş.Gör.Metin TOZ (Üye)	Sivil	Düzce Üniversitesi Teknik Eğitim Fakültesi	E	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	<input type="checkbox"/> E <input checked="" type="checkbox"/> H	KATILMADI

* Araştırma ile ilişki ** Toplantıda bulunma

