

T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Feridun Karakurt

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA PLATELET AKTİVE EDİCİ
FAKTÖR-ASETİL HİDROLAZ, PARAOKSONAZ, ARİLESTERAZ, OKSİDE LDL
DÜZEYLERİ**

Dr Ayşe ÇARLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2009

T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı

Yrd. Doç. Dr. Feridun Karakurt

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA PLATELET AKTİVE EDİCİ
FAKTÖR-ASETİL HİDROLAZ, PARAOKSONAZ, ARİLESTERAZ, OKSİDE LDL
DÜZEYLERİ**

Dr Ayşe ÇARLIOĞLU

UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2009

'Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Platelet Aktive Edici Faktör-Asetil Hidrolaz, Paraoksonaz, Arilesteraz, Okside Ldl Düzeyleri' konulu bu tez, Fatih Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı'nca desteklenmiş ve Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma üniversitemiz yerel etik kurul onayını almıştır.

Uzmanlık eğitimime bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren başta Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Feridun Karakurt olmak üzere tüm hocalarıma şükranlarımı sunarım.

Tezimin hazırlanmasında değerli yardım ve katkıları nedeniyle, başta tez danışmanı Hocam Yrd. Doç. Dr. Feridun Karakurt, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Ferah Armutçu'ya, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, bütün emeği geçen arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin çalışılması için gerekli kit ve maddi desteği sağlayan Fatih Üniversitesi Proje Yürütme Kurulu'na çok teşekkür ederim.

Dr Ayşe ÇARLIOĞLU

KASIM 2009

ANKARA

1-İÇİNDEKİLER	Sayfa
1-İÇİNDEKİLER	3
2-TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ	5
3-SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	6
4-ÖZET	7
5-SUMMARY:	8
6-GİRİŞ VE AMAÇ	10
7- GENEL BİLGİLER.....	11
7.1.TANIM.....	11
7.2.PATOFİZYOLOJİ	11
7.3.KLİNİK.....	13
7.3.A. KRONİK ANOVULASYON :	14
7.3.B.HİPERANDROJENİZM:	14
7.3.C.İNFERTİLİTE:.....	16
7.3.D.HİPERİNSÜLİNEMİ.....	16
7.4.PKOS VE RİSK FAKTÖRLERİ	17
7.4.A.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM HASTALIKLARI.....	17
7.4.B.ABDOMİNAL OBEZİTE	18
7.4.C. KEMİK METABOLİZMASI	18
7.4.D. KANSER RİSKLERİ.....	19
7.5. TANI:	20
7.5.A. HORMONAL DEĞERLENDİRME:	20
7.5.B. GÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI.....	21
7.6. TEDAVİ.....	21
7.6.A. MEKANİK YÖNTEMLER	22
7.6.B. HORMONAL TEDAVİ	22
7.6.B.1. ANTIANDROJENLER.....	22
7.6.B.1.A. SİPROTERON ASETAT	22
7.6.B.1.B. SPİRİNOLAKTON :	23
7.6.B.1.C. SİMETİDİN	23
7.6.B.1.D. FLUTAMİDE	23
7.6.B.2. OVER KAYNAKLI ANDROJENLERİN SÜPRESYONU	23
7.6.B.2.A. ORAL KONTRASEPTİFLER.....	23
7.6.B.2.B. UZUN ETKİLİ GNRH ANOLOGLARI	24
7.6.B.2.C. YÜKSEK DOZ PROGESTERON.....	24
7.6.B.2.D. YÜKSEK DOZ ÖSTROJEN.....	24
7.6.B.3. ADRENAL KAYNAKLI ANDROJENLERİN SÜPRESYONU ...	24
7.6.B.4. DİĞER TEDAVİLER	25
7.6.B.4.A. METFORMİN	25
7.6.B.4.B. KETOKANOL	25
7.6.C. CERRAHİ TEDAVİ	25

7.7. ATEROSKLEROZ VE BİYOMARKIRLARI	26
7.7.A. PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR-ASETİL HİDROLAZ	26
7.7.B. PARAOKSONAZ ENZİMLERİ	27
7.7.B. PARAOKSONAZ 1 (PON1) ENZİMİ, ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ	27
7.7.C. OKSİDE LDL.....	29
8- MATERYAL VE METOD	31
8.1. LABORATUVAR TESTLERİ:.....	32
8.2. PAF-AH ÖLÇÜMÜ	33
8.3. SERUM PON1 VE ARE AKTİVİTESİNİN ÖLÇÜLMESİ	33
8.4. PON1 FENOTİPİNİN BELİRLENMESİ	34
8.5. SERUMDA OKSİDE LDL DÜZEYLERİNİN ELISA YÖNTEMİ İLE TAYİNİ:	34
8.6. İSTATİSTİKSEL ÇALIŞMA:	34
9- BULGULAR.....	34
10-TARTIŞMA	47
11- SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
12-KAYNAKLAR	55

2-TABLO VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 1: Tüm PKOS'lu ve kontrol hastaların bazal demografik özellikleri, karşılaştırılması.....	35
Tablo 2: PKOS ve kontrol grubunda DM, BAG ilişkisi	36
Tablo 3: PKOS ve kontrol grubunda yakın ailede DM ilişkisi.....	36
Tablo 4: PKOS ve kontrol grubunda uzak ailede DM ilişkisi.....	36
Tablo 5: VKİ'ye göre hasta ve kontrol grubunun bazal demografik özelliklerine göre karşılaştırılması.....	37
Tablo 6: İlaç almayan, metformin, diane-35 alan PKOS ve kontrol hastaları bazal özellikleri, karşılaştırılması	38
Tablo 7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik, biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması	39
Tablo 8: Tedavinin 6. ayında ilaç almayan, metformin, diane-35 alan PKOS ve kontrol hastaları arasında PAF-AH, Okside LDL, PON1, ARE, biyokimyasal karşılaştırma	40
Tablo 9: PKOS'lu Hasta Gruplarında PAF-AH Univariant Regresyon Analizi	41
Tablo 10: PKOS'lu Hasta Gruplarında PAF-AH Multivariant Regresyon Analizi	41
Tablo 11: Gruplara Göre PON1 3 Fenotipinin Dağılımı	46
Tablo 12: PON1 Fenotiplerine Göre PON1 Düzeyleri Ve Karşılaştırılması	46
Şekil 1: Tedavi gruplarına göre PAF-AH dağılımı.	42
Şekil 2: Tedavi gruplarına göre okside LDL dağılımı.	43
Şekil 3: Tedavi gruplarına göre PON1 dağılımı.....	44
Şekil 4: Tedavi gruplarına göre ARE aktivitesi dağılımı.	45
Şekil 5: PON1 fenotipine göre PON1 dağılımı.....	46

3-SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

1. PKOS : Polikistik Over Sendromu
2. VKİ : Vücut kitle indeksi
3. DM : Diabetes Mellitus
4. DHEASO₄ : Dehidroepiandrosteron Sülfat
5. FSH : Follikül Stimülan Hormon
6. LH : Lüteinizan Hormon
7. HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
8. LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)
9. HT : Hipertansiyon
- 10.KVS : Kardiyovasküler Sistem
- 11.OGTT : Oral Glukoz Tolerans Testi
- 12.PRL : Prolaktin
- 13.USG : Ultrasonografi
- 14.TG : Trigliserid
- 15.TSH : Tiroid Stimülan Hormon
- 16.PAF-AH: Platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz
- 17.PON1: Paraoksonaz1
- 18.ARE: Arilesteraz

4-ÖZET

Polikistik Over Sendromu (PKOS), ilk kez Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır. PKOS son 10 yılda hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ile ilişkileri ve genetik yapının çözülmesiyle başka bir boyut kazanmıştır. PKOS'lu kadınlarda artmış metabolik bozukluklar; kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diyabet, hipertansiyon gibi morbidite, mortalitesi yüksek hastalıklara zemin hazırlamaktadır.

PAF-AH bu zamana kadar ortaya çıkan en güçlü proinflamatuvar ajanlardan biri olup pek çok çalışmada ateroskerozu ve süreci arttırdığı görülmüştür. PON1, ARE lipid peroksidlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. Okside LDL LDL'den daha fazla aterojeniktir.

Bu çalışmada PKOS'lu hastalarda platelet aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH), okside LDL, Paraoksonaz1 (PON1), arilesteraz (ARE) düzeylerini, metformin ve diane-35 (etinil östradiol + siproteron asetat) kullanımının bu parametreler üzerine etkilerini değerlendirmeyi, PKOS'ta PON1 gen polimorfizmini belirlemeyi amaçladık. Ayrıca PKOS'un fizyopatolojisinde rol oynayan hormonlar ile yukardaki parametreler arasındaki ilişkiler de incelendi.

Çalışmamıza 17 ile 35 yaşları arasında (ortalama 25 ± 6 yıl), klinik ve biyokimyasal özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 90 hasta, 30 sağlıklı kadın (VKİ <30 , yaş ortalaması 27 ± 5 yıl) kontrol grubuna dahil edildi. PKOS'lu hastalar 3 gruba ayrıldı. Birinci gruba metformin, ikinci gruba diane-35 verildi, üçüncü gruba ilaç verilmedi. Hastalar 6 ay izlendi. 6 ay sonunda PAF-AH, PON1, PON1 fenotipi, okside LDL, ARE bakıldı. İlaç almayan PKOS'lu hastalar kontrolle karşılaştırılınca PAF-AH, okside LDL istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artmış, PON1 düzeyleri azalmış, metformin, diane-35 alanlarda PAF-AH aktivitesi azalmış, PON1 artmış olarak bulundu. Farklı PON1 genotiplerinin ateroskerozu önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipli bireylerin ateroskleroz riski oldukça yüksektir. PKOS grubunda paraoksonaz fenotip dağılımı kontrole göre sırasıyla: QQ % 39,7-42, QR %52,9-57.69, RR %7,35-0. PKOS'lu hastalarda QQ, QR ve RR fenotiplerinde serum PON1 düzeyleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Bu da biz de PON1 fenotipinin paraoksonaz aktivitesi üzerine etkili bir prediktif belirleyici olabildiğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak; koroner arter hastalığı etiopatogenezinde rol oynadığı, zemin hazırladığı pek çok çalışma ile gösterilen PKOS'lu hastalarda proaterojenik markırlar artmaktadır. PKOS'un metformin ve diane-35 ile tedavisi lipid profilinde olumlu değişikliklere yol açmakta ve aterosklerozda koruyucu rol üstlenen PON1 düzeyini arttırmakta, proaterojenik olan PAF-AH ve okside LDL düzeyini azaltmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik Over Sendromu, Platelet Aktive Edici Faktör Asetil Hidrolaz, Okside LDL, Paraoksonaz1, Arilesteraz, Paraoksonaz Fenotipi

THE PLATELET ACTIVATING FACTOR ACETYL HYDROLASE, OXIDISED LDL, PARAOXONASE 1 AND ARILESTERASE LEVELS IN PATIENTS WITH POLYCYTIC OVARY SYNDROME

5-SUMMARY:

Polycystic ovary syndrome (PKOS) is first defined in 1935 by Stein and Leventhal. In last 10 years, the association of hyperinsulinemia and hyperandrogenemia with PKOS and the genetic of this disease are determined. The metabolic abnormalities in women with PKOS cause the increase in risk of some diseases with high mortality and morbidity including cardiovascular disease, obesity, diabetes and hypertension.

PAF-AH is one of the most powerful proinflammatory agents and it has been shown to increase the atherosclerotic process in many studies. PON1 neutralizes the atherogenic effects of lipid peroxides and protects the cell wall. Okside LDL is more atherogenic than LDL.

In this study we aimed to evaluate the platelet activating factor asetil hydrolase (PAF-AH), oxidized LDL, Paraoxonase 1 (PON1), arylesterase (ARE) levels and the effects of metformin and diane-35 (etynil estradiol + siproteron acetate) therapies on these parameters and to determine the PON1 polimorfism in PKOS. Moreover we also examined the relationship of these parameters with the hormones playing role in physiopathology of PKOS.

Ninety patients with the diagnosis of PKOS due to clinical and endocrinological features, at the ages of 17-35 years (mean 24,92±6,06 years) and 30 healthy woman with a mean age of 26,71±5,64 years as control group were included to the study. The patients with PKOS were divided into 3 groups. Metformin has been given to

the first group, while Diane-35 (ethinil östradiol + siproteron aasetat) was given to the second group. The third group did not take any medication. Patients are followed for 6 months. At the end of the sixth month PAF-AH, PON1, okside LDL, ARE, PON1 phenotypes were determined. In PKOS patients without any medication PAF-AH and okside LDL levels were statistically significantly higher and PON1 levels were lower than the control group. In patients taking metformin or Diane-35 the levels of PAF-AH were decreased and PON1 were increased. The protective effects of different PON1 genotypes in atherosclerosis prevention are controversial. However it has been shown that; the atherosclerosis risk increase in patients with the genotype of QQ low activity. In PKOS group the phenotypic distribution of paraoxanase compared with the controls were QQ %, 39,7-42, QR 52,9-57.69, RR 7,35-0, respectively. In PKOS patients, in QQ, QR and RR phenotypes, serum PON1 levels were statistically significantly lower than the control group. In regards to these data, we hypothesized that PON1 phenotype may be a predictive markır in paraoxanase activity.

In conclusion; in patients with PKOS, this has been shown to have a role in coronary artery disease etiopathogenesis in many studies, proatherogenic markers increase. The treatment of PKOS with metformin or Diane-35 has positive effects on lipid profile, increase PON1 levels which has a protective effect on atherosclerosis and decrease the proatherogenic PAF-AH and okside LDL levels.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, platalet activating factor acetylhydrolase, oxidised LDL, paraoxanase1, paraoxanase1 phenotypes, arilesterase

6-GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), ilk kez Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında tanımlanmıştır (1). Sonraki yıllarda bu sendromla ilgili araştırmalar, büyük bir ilgiyle devam etmiştir. Bin dokuz yetmişli yıllarda radyoimmünassay yöntemiyle gerçek anlamda hormon düzeylerinin ölçülmesiyle, hastalığın LH, Testosteron ve diğer hormonlarla olan yakın ilişkisi ortaya konmuştur. Son 10 yılda; hiperinsülinemi, hiperandrojenemi ile ilişkileri ve genetik yapının çözülmesiyle, PKOS başka bir boyut kazanmıştır.

PKOS'ta over temel etken olarak rol alsa da ; hipotalamo-hipofizer aks, pankreas, sürrenal glandlar, kardiyovasküler ve endokrin sistemler arasındaki geniş bir yelpazede olayın sadece bir komponenti ve bu zincirin de son halkası olduğu anlaşılmaktadır. Bu kadar kompleks bir yapı içeren polikistik over tablosunun endokrinoloji, jinekoloji, genetik, kardiyoloji, metabolizma, dermatoloji, onkoloji ve meme hastalıklarını da içine alan çok geniş bilim dallarına hitap ettiği anlaşılmaktadır.

PAF-AH bu zamana kadar ortaya çıkan en güçlü proinflamatuvar ajanlardan biri olup pek çok çalışmada ateroskerozu ve süreci arttırdığı görülmüştür. PON1, ARE lipid peroksidlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir. Okside LDL LDL'den daha fazla aterojeniktir.

Bu çalışmanın amacı PKOS'lu hastalarda serum PAF-AH, okside LDL, PON1 ve ARE düzeylerini tayin etmek, metformin ve EE+SA kombinasyon tedavilerinin bu parametreler üzerine etkilerini değerlendirmek, PKOS'ta PON1 polimorfizmini belirlemektir. Ayrıca PKOS fizyolojisinde rol oynayan hormonlar ile yukardaki parametreler arasındaki ilişkileri de incelemektir.

7- GENEL BİLGİLER

7.1.Tanım

PKOS, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekstraglanduler dokular arasındaki etkileşimlerin bir takım mekanizmalarla bozulması sonucu; üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (1).

Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal 1935 yılında anovülasyonla ilgili bir takım semptomlar kompleksinden bahsettiler (1). 1958'de McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS'lu kadınlarda yükselmiş luteinizan hormon (LH) idrar seviyelerini gösterdiler. Bin dokuz yüz yetmiş ve 1980'lerde yükselmiş LH ve Testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, 1980'li yıllarda LH ve folikül stimülan hormon (FSH) oranlarının LH lehine yükseldiği de görüldü (2). Son yıllarda real-time ultrasondan iyi bir tanı aracı olarak faydalanılmaktadır. Swanson, Sauerbrei ve Cooperberg (1981) ilk kez PKOS'un ultrasonik tanımlamasını rapor ettiler (3).

Polikistik over sendromu; amenore, oligomenore, hirsutizm, anovulasyon, akne ve yağlı cilt gibi androjen fazlalığının diğer bulgularını içeren semptomlar topluluğuna sahip kadınlarda ve/veya polikistik overlerin bulunmasıdır. Yapılan çalışmalarda PKOS prevalansı %16 ile %30 arasında bulunmuştur (4,5).

7.2.PATOFİZYOLOJİ

PKOS üreme çağındaki kadınların herhangi bir döneminde ortaya çıkabilir. Bu hastalarda oligomenore/amenore, hirsutizm, infertilite, obezite bulunabilmektedir. Karakteristik biyokimyasal bulgular; serbest androjen konsantrasyonunda artma, erken midfolliküler faz plazma estradiol ve artmış östron konsantrasyonudur. Hipofiz gonadotropinlerin konsantrasyonları, puls sıklığı veya amplitüdü normal sıklıta olduğundan farklıdır (6).

Polikistik overlerde primer, sekonder ve tersiyer folliküllerin sayısında artış olduğu tespit edilmiştir. Matür follikül sayısında ise azalma mevcuttur. (6).

Düzenli ovulatuvar siklus; merkezi sinir sistemi, hipotalamus, hipofiz ve overler arasındaki kompleks etkileşmeye bağlıdır. FSH'nin başlangıçtaki monotropik predominansı folliküler gelişim için esastır. FSH, folliküler gelişimi stimüle etmekte, granüloza hücrelerinde LH reseptörlerini ve aromataz enzim sistemlerini indüklemektedir. Ovulatuvar LH piki, gonadotropik releasing hormon (GnRH) sıklığı ve amplitüdündeki artış ve artan serum östradiol (E2) kombinasyonuna bağlı olarak oluşan pozitif feedback cevabı ile olmaktadır. Plazma FSH seviyeleri, artan plazma E2 ve inhibin B'nin inhibitör etkisine bağlı olarak, geç folliküler faz da düşmektedir. Ovulasyonu takiben, plazma progesteron seviyeleri artmaktadır (7).

Corpus luteumun yok olması ile, plazma progesteron, E2 ve inhibin A seviyeleri azalmakta, azalan progesteron, GnRH sekresyon frekansında artmaya neden olmaktadır (8).

LH/FSH oranında artış PKOS'ta bir belirteç olarak kullanılmıştır. PKOS'de artmış serum LH'in prevalansı %30-%90'dır. Taylor ve ark. klinik zeminde PKOS tanısı alan anovulatuvar hastaların %75'inde LH seviyesinin arttığını göstermiştir (9).

GnRH'a artmış LH cevabı PKOS'de olan bir bulgudur (11). PKOS'lu kadınlarda her saat bir LH salınımı oluşmakta, bu ise normal kadınlara göre siklusun her basamağında yüksek olarak görülmektedir. PKOS'ta LH salınım sıklığının artması GnRH salınım sıklığının arttığını desteklemektedir. Normal ovulatuvar siklusta görülen GnRH'nın puls sıklığının folliküler fazda artması ve luteal fazda azalması, anovulatuvar PKOS'ta oluşmamaktadır. Bu da GnRH salınımlarının düzenlenmesinde bozukluk olduğunu desteklemektedir. GnRH salınımının saatte bir olması hem LH hem de FSH 'ın salınımını devam ettirmektedir. Ama eğer sıklık 3 saatte bire düşerse, LH düşmekte FSH artmaktadır. PKOS'de hızlı GnRH puls sıklığının, asiklik gonadotropin salınımında rol oynadığını elde edilen veriler desteklemektedir. GnRH salınımının anormal regülasyonun altında yatan mekanizma henüz açık değildir (10).

İnsan ve hayvan çalışmaları, dopamin ve endorfinlerin GnRH salınımını inhibe ettiğini göstermiştir. Erken çalışmalar, azalmış dopaminergic aktivitenin serum LH seviyesinin artması ile sonuçlandığını göstermiş ve PKOS'lu % 10-15 hastada hiperprolaktinemi varlığı ortaya koymuştur. PKOS ve kontrol grubunda dopamin infüzyonu ile LH süpresyonunun azaltılması, çalışmalar ile başlangıçta desteklenmiş, ama plazma E2 açısından, dopamin infüzyonu boyunca LH süpresyonu aynı bulunmuştur (12).

İmmünoreaktif LH'nın salınımında major bir faktör olan dopamin, normal siklusları olan kadınlarda LH sekresyonları üzerine inhibitör etki yapar. PKOS'ta LH pulslarının artan frekansı LH salınımı üzerindeki opioiderjik veya dopaminerjik inhibitör aktivitesinin santral yetersizliği nedeniyledir. LH'daki bu artış bir dopamin reseptör blokeri olan metoklopramid ile bloke edilebilir ve dopamin agonisti bromokriptin ile mensler ve ovulasyon sağlanabilir. 1985'den bugüne polikistik overli hastalarda hiperprolaktinemi sıklığı %3,2 ile %12,5 arasında değişiklik göstermiştir. Gerçekte, PKOS'lu tüm hastalarda LH puls sıklığı ve amplitüdünde artış görülür fakat sadece birkaç hastada prolaktin artışı vardır. PKOS olan ve olmayan kadınlarda intravenöz dopamin uygulanması ile her iki grupta da serum LH ve prolaktin seviyelerinde düşme görülür, bu da gösteriyor ki ; PKOS'lu tüm olgularda anormal LH sekresyonu ile ilişkili hipotalamik dopamin rahatsızlığı varlığında sonuç hiperprolaktinemidir (12).

PKOS'un patofizyolojisinde temel rolü insülin direnci oynamaktadır. İn vitro, rat hipofiz hücre çalışmalarında hiperinsülineminin, GnRH'ı ve LH, FSH salınımını potansiyelize ettiği gösterilmiştir (13). İn vivo çalışmalar da ise hiperinsülineminin GnRH'a LH cevabını arttırdığı gösterilememiştir (14).

PKOS'lu anovulatuvar erişkin kadınlardaki persistan, hızlı GnRH stimulusu luteal E2 ve progesteron konsantrasyon yokluğunu yansıtmaktadır. Bu durum, LH sentez ve sekresyon artışına neden olmakta ve ovaryan teka hücrelerinde androjen üretimini arttırmaktadır. Hızlı GnRH stimulusu, FSH sentezini de bozmakta ve sonuçta ovaryan follüküler büyüme ve aromataz enzim sisteminin indüklenmesi bozulmaktadır. Progesteronun inhibitör etkisine GnRH puls jeneratörünün azalmış sensitivitesi, PKOS olacak kızlardaki pubertal maturasyon boyunca anormal GnRH sekresyonunu açıklayan mekanizmadır (14).

7.3.KLİNİK

Semptomlar menarşla başlamaktadır, ancak hastalığın klinik gidişi birçok farklı faktörlerden etkilenmektedir. Örneğin erken yaşlarda daha çok menstrüel düzensizlikler görülmekte, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. Orta ve ileri derecede polikistik overleri olan bazı vakalarda ovaryan

disfonksiyona sebep olacak miktarda adipoz doku birikinceye kadar semptom görülmeyebilir (15).

PKOS'de anahtar bulgu, anovulasyon olup, olguların %50'sinde amenore, %30'unda ise düzensiz şiddetli kanama şeklinde kendini göstermektedir. Gerçek virilizasyon nadir görülmekle birlikte anovulatuvar hastaların %70'inde kozmetik açıdan rahatsız eden bir hirsutizm mevcuttur (16).

7.3.a. Kronik Anovulasyon:

Kronik anovulasyonun klinik görüntüsü, düzensiz menstrüel siklus, oligomenore ya da amenore şeklindedir. PKOS'ta menstrual disfonksiyon genellikle menarş ile başlar (15) . PKOS'un tedaviye ihtiyaç gösteren tek tablosu şiddetli oligomenoredir. Çünkü endometrial hiperplazi ve ardından gelişebilecek neoplastik değişiklik riski mevcuttur. Pelvik ultrasonografi ile bu tip hastaların endometrial kalınlıklarını ölçerek takip etmek mümkün olsa da ultrason monitorizasyonunun malign değişim için risk altındaki kadınların belirlenmesinde yeterli olup olmadığı kesin değildir. Bu nedenle, PKOS'lu ve şiddetli oligomenoresi olan kadınlarda, düzenli bir çekilme kanaması sağlamak gerekir. Sonuç olarak bu hastalarda infertilite şikayeti vardır. Nadiren bu sendromda spontan gebelik ve ovulasyon meydana gelebilmektedir (16). Sürekli anovulasyonun klinik sonuçları olarak infertilite, amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel kanama problemleri, hirsutizm, akne, endometrial kanser ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış, kardiovasküler sistem hastalıklarında artış şeklinde olabilmektedir ve hiperinsülinemi mevcut olan kadınlarda diabetes mellitus riskinde artış mevcuttur (16).

7.3.b.Hiperandrojenizm:

Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu kadınlarda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidradenitis süpürativa da görülebilir. Hirsutizm, kadınlarda kıllanmanın normalde çok hafif olduğu veya hiç olmadığı androjene bağımlı alanlarında tipik koyu ve kalın kılların fazlalığı olarak tanımlanır. Androjene bağımlı alanlar denilince dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölge ifade edilmektedir (17).

Androjen fazlalığının en belirgin ve kozmetik olarak sorun olan klinik özelliği pilosebasöz ünit üzerindeki etkisidir. Hirsutizm, yağlı cilt ve akne, değişen şiddette ve derecede bireysel farklılıklarla (etnik, hedef organdaki androjen reseptör düzey farklılığı gibi) ortaya çıkmaktadır. Kadınların ortalama olarak %70'inde hirsutizm, daha azında ise akne görülür. Primer olarak etkilenen alanlar; yüz ve vücudun suprapubik alanlardır (17).

Sık olmamakla birlikte PKOS'ta, virilizasyon (örn; maskülinizasyon, temporal saç dökülmesi, kliteromegali) oluşabilir. Klinik hiperandrojenizm hızlı ve şiddetli gelişmişse ; androjen üreten tümör oluşumunu ekarte etmek için araştırmak gerekir. Birçok kadın anti-androjen tedavinin bir tamamlayıcısı olarak kıl giderici tüm kozmetik metodlardan fayda görürler ve bu yöntemlerle yeniden kılınma tekrarlamamaktadır. Bunun aksine antiandrojenler kıl sayısını azaltmayıp gelişim oranını azaltmaktadır. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır. Kadınlarda hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (17).

Hirsutizmli hastada terminal kıllarda erkeksi yapıya uygun bir artış vardır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skorlama sistemi kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılabilir (18). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Bu bölgeler üst dudak, alt çene, üst kol ön yüz, uyluklar ön yüz, 2 meme arası, sırt, göbük ksifoid , göbük simfiz pubis arası, gluteal bölgelerdir. Her bölge için 0-4 arasında puan verilir. Toplam 8'in üzerindeki değerler hirsutizm olarak değerlendirilir. Hirsutizm hafif, orta, şiddetli olarak gruplara ayrılabilir (18).

Adipoz dokuda, aktif steroid üretimi ve metabolizması gerçekleşmekte olup önemli androjenleri öströjenlere (aromataz aktivitesi), östradiolü östrona ve dehidroepiandrosteronu androstenediole çevirme fonksiyonları mevcuttur. Aromataz, kemik, hipotalamus, karaciğer, kas, böbrek, meme, abdomen, omentum ile kemik iliğindeki yağ dokusunda bulunur. PKOS gibi hiperandrojenik obezitede, androjenlerin artmış üretimi menstrüel düzensizlikle birlikte dir. Östrona çevrilen androstenedion miktarı total vücut ağırlığına bağılı olarak değişiklik gösterir (20).

7.3.c.İnfertilite:

Klasik olarak PKOS'ta infertilitenin primer sebebi anovulasyondur. Anovulasyona neden olan LH hipersekresyonu ile infertilite arasındaki ilişki sanıldığından daha komplekstir (19). Ovulasyon indüksiyonundaki ve yardımcı üreme tekniklerindeki son gelişmelere rağmen PKOS'lu infertil hastalar hakkındaki gerçekler çok fazla değişmemiştir. Kilo vermeye rezistans gösteren hastalarda ovulasyon indüksiyonu esnasında hiperinsülinemiği azaltıcı akut bir diyet kısıtlaması tedavinin etkinliğini arttıracaktır (20).

7.3.d.Hiperinsülinemi

PKOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır (21). Polikistik over sendromlu vakaların %43-76'sında insülin direnci tespit edilmiştir. Anovuluar kadınlarda insülin direnci yaygındır ve hiperinsülineminin ana sebebinin insülinin azalmış hepatik klirensiyle beraber beta hücrelerinin sekretuar uyarıya artmış sensitivitesi olduğu düşünülmektedir. İnsülin, polikistik overlerden androjen sekresyonunu indükleyebilir veya genetik olarak aşırı androjen üretimine öncülük edebilir (21).

Hiperandrojenizm, insülin direnci ve akantozis nigrikans hali HAİR-AN sendromu olarak isimlendirilmiştir. Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyona nazaran daha fazla olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmektedir. PKOS'lu obez kadınların yaklaşık yarısında insülin reseptörü otofosforilasyonunda defekt olduğu görülmüştür. Şişman hiperandrojenemik PKOS'lu vakaların %50'sinde insülin direncinin dermatolojik bir bulgusu olan Akantozis nigrikansa rastlanmaktadır (22).

Tip 2 DM hastalarının büyük çoğunluğunda periferik insülin direnci mevcuttur. Artmış VKİ ile DM arasındaki ilişki konusunda çok miktarda veri vardır. PKOS olan olgularda önemli bir glukoz intoleransı riski vardır. Güney Avustralya Adelaide Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada VKİ'i 30 kg/m² 'nin üzerindeki 20'li-30'lu yaşlardaki tüm kadınların %18'inde glukoz metabolizmasında bozukluk saptanmıştır (23). PKOS'u olan kadınların %15'inde başlangıç çalışmasında glukoz toleransı normalken, 5-7 yıl sonra bozulmuş glukoz toleransına veya aşikar diabete dönüş görülmektedir (23). Conway ve ark. 1992 PKOS'lu zayıf kadınların %8'inde, PKOS'lu obez kadınların %11'inde anormal glukoz toleransı olduğunu göstermişlerdir. PKOS'lu olguların başlangıçta normal glukoz toleransı gösterdikleri halde aynı hastalarda yılda %3'lük bir artışla bozulmuş glukoz toleransı veya DM'ye dönüş saptanmıştır (24). Bu değişimin hemen hepsi artan obezite ile bağlantılı olabileceğini ve kilo alımının önlenmesinin anormal glukoz toleransının

azaltılmasında yararlı olabileceği düşündürmektedir. Obezite, dağılımına göre santral veya periferik olabilir ve bu dağılıma bağlı olarak farklı hormonal ve metabolik yanıtlara ait deliller vardır. Santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, LDL, apolipoprotein B seviyelerine sahiptir, HDL ise düşüktür. Yüksek bel/kalça oranının daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (25). Obezite ve PKOS'u olan hastaların sıkı kalori kısıtlaması sonucu %5 veya daha fazla kilo kaybı durumunda insülin, insülin-like growth faktör, SHBG ve menstrüasyonda değişiklikler gözlemlenmiştir. Menstrüel düzen sağlanmış, hirsutizm düzelmiştir. Bazı spontan gebelikler de görülmüştür (24).

7.4.PKOS VE RİSK FAKTÖRLERİ

Kadın sağlığıyla ilişkili bu metabolik bozukluğun uzun dönem etkilerinin sağlığı tehdit edici boyutlara ulaşması nedeniyle olguların takipleri çok önem kazanmıştır.

7.4.a.Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları

PKOS'ta artmış insülin direnci, plazminojen aktivatör sistemin inhibisyonu, yükselmiş kan basıncı ve dislipidemi, özellikle düşük HDL kolesterol düzeyleri artmış kardiyovasküler hastalık olasılığını güçlendirir. Düşük HDL düzeyleri ve/veya diyabetin varlığı özellikle PKOS'lu kadınlarda bu hipotezi desteklemektedir. Hatta çoğu çalışmalar göstermiştir ki aterosklerozun önde gelen belirteçleri PKOS'da anormal bulunmuştur (26).

PKOS'lu zayıf kadınlarda sol ventrikül diastolik disfonksiyonu, zayıf ve obez PKOS'ta vazodilatasyonla ilişkili bozulmuş akım görülmüştür. Bir çalışmada kontrole göre daha yüksek kan basıncına kötü aterojenik lipid profiline rastlanmıştır (27). Böylece artmış santral obezite varlığı, dislipidemi, insülin direnci, diabetes mellitus ve değişmiş olan androjen/östrojen oranı PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıkları için belirgin risk profilini oluşturur (27).

PKOS'ta kardiyak akım anormallikleri gözlenmiştir. PKOS'ta açlık hiperinsülinemisi, OGTT esnasında artmış insülinemi, düşük glukoz/insülin oranı, azalmış serum HDL –kolesterol seviyesi, serum SHBG seviyesinde azalma kardiyovasküler risk ve hiperinsülinizmi değerlendirmek için biyolojik markırlar olabilir. Asemptomatik PKOS'lu hastaları kardiyovasküler hastalık için takibe almak ekonomik görülmemekle birlikte diyet,

egzersiz, sigara bırakımı teşvik edilmeli, serum lipidleri sıkı takip edilmelidir. Östrojen-progesteron tedavisi ve insülin duyarlaştırıcı ajanlar kullanılabilir (28).

7.4.b. Abdominal Obezite

Epidemiyolojik çalışmalarda yağ dağılım şekli, vücut ağırlığından bağımsız olarak diabet, hiperinsülinemi, insülin direnci, hipertansiyon ve hiperkolesterolemi, meme kanseri, endometrial kanser, kardiyovasküler hastalıklarda da önem kazanmaktadır (29).

PKOS'lu kadınlarda menopoza yaklaşırken santral bir obezite görülür. Santral visseral obezite; insülin direnci ve aterojenik lipoprotein paterni ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda artan yaş ile ilişkili artmış kardiyovasküler risk nedeniyle kan basıncı, serum lipitleri ve insülin ölçümleri yapılmalıdır (30).

PKOS'ta hiperandrojenizm, artmış serum LH/FSH oranı normal östradiol, artmış östron düzeyleri, artmış insülin ve trigliserid konsantrasyonları görülür. Santral yağ dağılımlı kadınlar daha yüksek LH, androstenedion, östron, insülin, trigliserid, LDL kolesterol, apolipoprotein B seviyelerine sahiptir, HDL kolesterol ise düşüktür (29).

Yüksek bel/kalça oranının daha fazla menstrüel anormallik ve daha yüksek infertilite prevalansı ile birlikte olduğu gösterilmiştir (30). PKOS'lu kadınlar obeziteye vücut yağının abdominal depolanmasına ve insülin direncine eğilimli olduklarından, metabolik sendrom olarak adlandırılan durumun diğer metabolik özelliklerine de sahip olabilecekleri öne sürülmektedir. PKOS'lu kadınlarda, yaş-uyumlu kontroller ile karşılaştırıldığında kan basıncı, total kolesterol, LDL ve trigliserid yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü eğilimi daha fazladır.

7.4.c. Kemik Metabolizması

Hipotalamik amenorelerde osteopeni sık bir bulgudur. PKOS'lu kadınlarda normal ya da normalin üstünde iskelet mineralizasyonu görülür. Kemik yoğunluğu ile serum androjen seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (31).

Yapılan bir çalışmada, hiperandrojenik kadınların kemik mineral dansitesinde spironolakton ile veya olmaksızın kombine oral kontraseptif kullanımının etkileri araştırılmıştır; Spironolakton eklenmesiyle hirsutizm tedavisinin etkinliğinde gelişme sağlanırken, kombine OKS ile spironolakton kullanımı arasında 12 aylık tedavi öncesi ve sonrasında BMD'de belirgin bir fark gözlenmemiştir (32). GnRH analogları, eğer hormon

replasman tedavisi veya OKS ile kombine edilmezse omurga ve kalçada minerilizasyon kaybına neden olur (32).

PKOS'lu kadınlarda düşük östradiol seviyelerine rağmen hiperandrojenemi ve ilgili metabolik prosesler kemik kütlesini korur. PKOS'lu kadınlarda kilo fazlalığı eğilimi vardır ve vücut ağırlığı kemik kütlesinin güçlü bir belirteçidir. Androjen fazlalığı olan popülasyonlarda BMD ve androjenler arasındaki ilişki trabeküler kemikte (lomber omurga, femur başı) kortikal kemikten (radius, total kalça) daha güçlüdür. En yüksek kemik dansitesi PKOS ve hirsutizmi olan normal adet gören kadınlarda gözlenmiştir (31). Yeterli östrojen varlığında androjenler kemik üzerine pozitif bir etki yaparlar. Östrojen seviyelerinin düşük olduğu bazı oligomenoreik ve amenoreik PKOS'lu kadınlar osteopeni riski altında olabilir. Hiperandrojenik kadınlarda görülen yüksek kemik dansitesi kesinlikle androjenlerin bir sonucudur demek için henüz erkendir. Kemik dansitesindeki artış dolaşımdaki fazla androjenlerin periferik dönüşümü sonucu oluşan östronun zayıf östrojenik etkileri ile ilgili olabilir (31).

7.4.d. Kanser Riskleri

Polikistik over sendromlu ve anovulasyonlu hastaların aralarında olduğu infertil olgularda kanser riskinin artmış olduğu görülmektedir (33).

PKOS, reproduktif morbidite ve endometrial kanser riskinde artma ile ilişkilidir. PKOS'lu genç kadınlarda endometrial kanser gelişmesi ile ilgili sınırlı sayıda çalışmalar vardır. Kronik anovulasyon endometrial kanser riskini arttırır (34). Hiperandrojenik PKOS'lu, anovulatuvar kadınlarda endometrial hiperplazi oral kontraseptif haplar ya da progestinler ile önlenabilir (35).

Hiperandrojenik kadınlarda (plazma SHBG seviyesinde azalma ve serum testosteron ve serbest östrojenlerde artmayla) artmış meme kanseri riski bulunmaktadır. Son zamanlarda hiperinsülinemi ve insülin direnci meme kanseri için olası bağımsız bir risk faktörü olarak öne sürülmüştür (36). Fakat Gammon ve Thomson 1991 çok merkezli bir çalışma da PKOS ve meme kanseri arasında ters bir ilişki olduğunu rapor etmiştir (37).

Sınırlı verilerle, PKOS ve ovaryan kanser arasında bir ilişki bildirilmiştir, ancak ileri çalışmalara gereksinim vardır (38). Schildkraut ve ark. (1996) 426 kanser ve 4081 kontrol vakası üzerinde yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında PKOS'lu kadınlarda 2,5 kat artmış epitelyal over kanser oranı rapor etmişlerdir. Hiç OKS kullanmamış kadınlarda

bu ilişki daha güçlü olarak değerlendirilmiştir (39). Ovulasyon induksiyonu ve over kanseri arasında olabilecek muhtemel ilişki unutulmamalıdır.

7.5. TANI:

7.5.a. Hormonal değerlendirme:

Basit hirsutizmin değerlendirilmesi için serum testosteron ve DHEA-S düzeylerinin bilinmesi yeterlidir. Bunlarda elde edilen bilgiler daha ayrıntılı bir araştırmanın gerekip gerekmeyeceğini genellikle gösterir. Komplike hirsutizm veya virilizm Tablosu varsa hiperandrojenizmin kaynağını daha kesin belirlemek amacıyla ilave testler gerekir.

Testosteron düzeyleri belirlenirken, total testosteron mu yoksa serbest testosteron ölçümünün mü daha iyi bir test olduğu tartışmalı bir durumdur. Total testosteron ölçümü daha ucuz ve yorumlanması daha basittir; öte yandan, serbest testosteron hormonal anormallikler için daha duyarlı bir göstergedir.

Testosteron düzeyleri ile hirsutizmin şiddeti arasında yüksek bir korelasyon yoktur, çünkü hirsutizme neden olan testosteron değil onun daha potent bir metaboliti olan dihidrotestosterondur. Yüksek serbest testosteron düzeyleri (80 ng/dl'den fazla) anovulasyonlu ve hirsutizimli kadınlarda bulunur. Total testosteron düzeyinin 200 ng/dl'den fazla olduğu olgularda tümör araştırması yapmak gerekir (40). Androjen üreten over tümörlerinin %20'sinde adrenal tümörlerinin ise % 10'unda testosteron düzeylerinin bu seviyenin altında olduğu da unutulmamalıdır (41,42).

Serum DHEA-S tayinleri adrenal kaynaklı androjen üretimini belirlemek için kullanılır. Orta dereceli yükselmelerde hirsutizm için adrenal bir neden düşünülür. DHEA-S düzeylerinin 700µg/dl'den (postmenozopale kadınlarda 400 µg/dl) fazla olduğu olguların çoğunda tümör araştırması yapmak gerekir. Androjen üreten bir tümörün tespit edilmesinde en iyi gösterge yeni başlayan ve hızlı ilerleyen virilizasyondur (42).

Androstenodion adrenal glandlarda veya overlerde üretilir ve hiperandrojenizimli hastalarda genellikle düzeyleri yükselir. PKOS'lu kadınlarda, sıklıkla, serum LH düzeyleri yükselmiş, FSH düzeyleri baskılanmıştır. Böylece LH/FSH oranı artar. Geç başlayan konjenital adrenal hiperplazili kadınlar genellikle normal bir LH/FSH oranına sahiptir. 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) PKOS'lu hastalarda 17-ketosteroid düzeyleri

normaldir veya orta derecede yükselmiştir. PKOS'lu vakaların %10-%30'unda prolaktin yükselmiş olabilir (30 ng/ml'den fazla) (42).

Eğer hasta oligomenoreik ise LH, FSH, PRL ve TSH ölçümü yararlı olur. Hirsut ancak menstrüel siklusları düzenli olan kadınlarda bazal vücut ısısı takibi veya midluteal progesteron tayini gibi yöntemlerle ovulatuvar fonksiyon ortaya konabilir.

7.5.b. Görüntüleme Çalışmaları

Polikistik ovaryan sendromunun tanısında kullanılan ultrasonografik kriterler : Artmış ovaryan alan veya volüm, artmış yuvarlak index (ovaryan genişlik/ovaryan uzunluk), azalmış uterin genişlik/ovaryan uzunluk oranı, çok sayıda mikrokist (<10mm), mikrokistlerin periferal dağılımı, ovaryan stromanın artmış ekojenitesi, cross-sectional kesimde ovaryan stromanın artmış yüzeyi, gerek normal gerek multifoliküler overde her iki overin alan toplamı <11 cm² olarak gösterilmiştir (43,44). Stromal hipertrofi ve hiperekojenite PKOS ve multifoliküler over ayırımında en güvenilir ultrasonografik belirti olarak kabul edilmektedir (45). Transvajinal endosonografideki gelişmelerle overlerin boyut ve şekli ile birlikte folikül ve stromanın da görüntülenmesine olanak sağlanıp, anatomik kesite yakın görüntü elde edilmiştir.

Literatürde, PKOS için manyetik rezonans görüntüleme çok nadir olarak ortaya çıkmaktadır (46). En iyi plan transvers ve koronal plandır. T2 ağırlıklı sekanslar ovaryan morfolojiyi en iyi şekilde yansıtmaktadır. Çoğu vakada, pratik olarak, magnetik rezonans PKOS'un görüntülenmesinde ultrasonografiden daha fazla bilgi sağlamamaktadır (46).

Doppler ultrasonografide PKOS'un artmış stroma komponenti artmış sistolik velosite ve azalmış pulsatil indeks ile beraberdir ama farklı çalışmalarda PKOS'lu hastalardaki değerler normal hastalar ile benzerlik göstermektedir. Şimdiye kadar PKOS'ta doppler ultrasonografinin tanısasal faydasını gösteren bir veri elde edilememiştir (47).

7.6. TEDAVİ

PKOS'ta tedavi kliniğe ve hastalığın uzun dönemli olumsuz etkilerine göre yapılmalıdır. Metformin gibi insülin duyarlılığını arttıran ajanlardan sonra endotelial disfonksiyonda düzelme görülmüştür (48). Hastaların kilo vermesi ve VKİ sağlıklı bireylerdeki gibi normal sınırlara gelmesi takip ve tedavideki olumsuzlukları azaltacaktır.

Hirsut bir hastada hangi tedavinin seçileceği hastanın durumuna bağlıdır. Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa ovulasyon indüksiyonu uygulanmalıdır. Oligomenoreli hastalarda endometrial kanser ve disfonksiyonel kanama risklerini azaltmak için siklik olarak projestin çekilme kanaması sağlanmalıdır (50).

Androjenlerin lipidler üzerindeki etkileri uzun vadede kardiyovasküler hastalık riskini artırır (49). Tedaviye başlamak için semptomların ilerlemesi veya şiddetli hale gelmesi beklenmemelidir. Hirsutizmin tedavisi hastanın ve hastalığın durumuna uygun olarak çeşitli olanakların tek tek veya bir arada kullanılmasını gerektirir (50).

Hormonal süpresyon sürekli devam etmelidir. Kullanılan ilaçların yan etkilerini gözden kaçırmamak için hastalar bilgilendirilmeli ve gereken fiziksel muayeneler ve laboratuvar çalışmaları uygun aralıklarla yapılmalıdır. İlk fizik muayenede saptanmış olan hirsutizmin şiddeti her yıl yeniden gözden geçirilmelidir. Tedaviye başladıktan üç-altı ay sonra hastalarda tedavi etkinliğini değerlendirmek amacıyla serum androjen ve SHBG düzeyleri ölçülmelidir (50).

Tedaviye bir iki yıl devam edildikten sonra ilaçlar kesilerek hastanın izlenmesi denenebilir. Anovulatuvar durumunu koruyan hastalarda bile tedavi kesildikten sonra testosteron süpresyonu 6 ay ile 2 yıl kadar sürer (50).

7.6.a. Mekanik Yöntemler

Kıl folliküllerini geçici veya kalıcı olarak yok etmek amacıyla kullanılan pek çok yöntem vardır (51). Bunlar depilatör kremler, traş, ağda, elektroliz ve termoliz, lazer epilasyondur.

7.6.b. Hormonal Tedavi

Hormonal tedavi ile over veya adrenal kaynaklı androjen üretimi azaltılabilir ve androjenlerin etkileri inhibe edilebilir.

7.6.b.1. Antiandrojenler

7.6.b.1.a. Siproteron asetat

Siproteron asetat kuvvetli bir projestin ve androjen reseptör blokeridir (52). Reseptör düzeyinde testosteron ve DHEA-S için kompetitif inhibitör olarak etki gösterir.

Hem LH supresyonu sağlayarak gonodotropin sekresyonunu inhibe eder hem de androjen reseptörlerine bağlanarak androjen etkisini bloke eder. En sık izlenen yan etkileri bitkinlik, ödem, libido kaybı, kilo alma, baş ağrıları, depresyon ve mastaljidir. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (52).

7.6.b.1.b. Spironolakton :

Spironolakton aldosteron antagonistidir ve bir diüretiktir. Hirsutizm tedavisinde spironolaktonun androjenlerin ovaryan ve adrenal biyosentezinin inhibisyonu, kıl follikülünde androjen reseptörü için yarışma ve doğrudan 5 alfa redüktaz aktivitesinin baskılanması gibi pek çok etkinliği vardır (53). Reseptörlerin bloke edilmesi en önemli mekanizmadır. Spironolakton idiyopatik hirsutizm tedavisinde son derece etkilidir. Spironolakton tedavisinde dozun mümkün olduğunca yüksek tutulması gerekir. Günde 100- 200 mg ile iyi sonuçlar alınır. Yan etkileri arasında diürezde artış, bitkinlik hissi ve disfonksiyonel kanama sayılabilir.

Spironolakton konjenital malformasyona sebep olduğu için spironolakton ile oral kontraseptifleri birlikte kullanmak oldukça mantıklıdır (54).

7.6.b.1.c. Simebidin

Simebidin, testosteron, DHT ve adrenal androjenlerin serum düzeylerini azaltmaz, bunların androjen reseptörlerine bağlanmalarını engeller. Nispeten zayıf bir androjen reseptör antagonistidir.

7.6.b.1.d. Flutamide

Prostat kanserinin tedavisinde kullanılır. Adrenal androjen sentezini zayıf bir şekilde bloke eder (55). Günlük 250-500mg 'lık dozlarda hirsutizm için etkili bir tedavi sağlar.

7.6.b.2. Over Kaynaklı Androjenlerin Süpresyonu

7.6.b.2.a. Oral kontraseptifler

Hirsutizm tedavisinde en popüler tedavi aracı oral kontraseptiflerdir. Oral kontraseptifler dolaşımdaki LH ve FSH düzeyini suprese ederek overdeki androjen üretimini azaltırlar (56). Oral kontraseptiflerdeki progesteronlar derideki 5alfa-redüktaz aktivitesini de inhibe ederler. Progesteronların SHBG düzeyini azaltıcı etkilerinden sakınmak için etinodiol asetat ve noretindron asetat gibi androjenik etkinliği az olan

progesteron komponentine sahip preparatların seçilmesinde yarar vardır. Estrojen komponenti ile SHBG düzeyinde artma sağlanarak oral kontraseptiflerin hirsutizm tedavisindeki klinik etkinliği daha da artar. SHBG artışı ile daha fazla androjen bağlanır ve serbest testosteron seviyesi azalır. Serbest testosteron düzeyindeki süpresyon daha yüksek dozlarla edilen sonuçlarla benzerdir (56).

7.6.b.2.b. Uzun etkili GnRH analogları

Uzun etkili GnRH agonistleri, androjenik belirtilerin ciddi olduğu olgularda hipotalamus –hipofiz –over eksenini baskılamak amacıyla kullanılır. Bu ilaçlar, özellikle düşük LH, yüksek testosteron düzeyli olgularda yararlıdır. HAIRAN sendromlu hastalar bu tedaviden yarar görebilirler (57). Sıcak basmaları, vaginal kuruluk ve osteoporoz gibi yan etkiler izlenir. Kemiklerden kalsiyum kaybını engellemek amacıyla günümüzde GnRH tedavisi altı ayla sınırlı tutulmaktadır. Tedaviye estrojen ve progesteron kombinasyonunun eklenmesiyle hem bu tür risklerden kaçınılır hem de SHBG düzeylerinin artması sağlanır . Bu tedavinin en önemli dezavantajı maliyetinin yüksek oluşudur.

7.6.b.2.c. Yüksek doz progesteron

Oral kontraseptif kullanımı kontrendike olan ya da istenmeyen hastalarda, 3 ayda bir intramüsküler 150 mg yada 20-30mg/gün medroksiprogesteron asetat kullanımı ile iyi sonuçlar elde edilebilmektedir (56).

7.6.b.2.d. Yüksek doz östrojen

Progesteronla siklik olarak karşılanmak kaydıyla yüksek doz eströjenlerin kullanılması SHBG düzeylerini arttırarak ve LH ve FSH düzeylerini azaltarak yarar sağlar. Etkili östrojen dozu genellikle postmenopozal hormon replasmanı için gerekenden daha yüksektir (56).

7.6.b.3. ADRENAL KAYNAKLI ANDROJENLERİN SÜPRESYONU

Glukokortikoidler, gün aşırı 0.5 mg deksametazon veya günlük 5-10 mg prednizon, geç başlayan konjenital adrenal hiperplazili, özellikle akne ile bir arada belirgin adrenokortikal hiperaktivitesi olan hastalarda yararlıdır (58).

7.6.b.4. DİĞER TEDAVİLER

7.6.b.4.a. Metformin

Metformin, diabetes mellitus tedavisinde insüline olan duyarlılığı arttırmak amacıyla yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Son yapılan çalışmalar metforminin PKOS'lu kadınlarda hem hirsutizm tedavisi için hem de ovulasyon indüksiyonu için etkili olduğunu göstermiştir (59). Elde edilen bulgular PKOS'lu kadınların önemli bir kısmını; HAIRAN sendromluların ise hepsinin insülin direncine ve hiperinsülinemiye sahip olduklarını göstermektedir (60).

Metformin, konvansiyonel tedavi yöntemlerine göre bazı avantajlara sahiptir (60);

- Metformin insüline olan duyarlılığı arttırarak bozukluğu hem metabolik hem de endokrinolojik yönden düzeltir.
- Hiperstimülasyon ve çoğul gebelik gibi riskleri arttırmadan normal endojen ovulatuar fonksiyonların yeniden kazanılmasını sağlar.
- Tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıkların ileri dönemlerde yol açabilecekleri riskleri azaltır. Metformin, gastrointestinal sistem yan etkilerinden dolayı düşük dozla başlanır, doz tedricen arttırılır, maksimum 2550 mg/gün çıkarılır.

7.6.b.4.b. Ketokanozol

Antifungal bir ilaçtır. Steroid sentezindeki çeşitli basamakları inhibe ederek hem adrenal hem de over kaynaklı hiperandrojenizmde etkili olur (61,62).

7.6.c. CERRAHİ TEDAVİ

Geçmişte, overin wedge rezeksiyonu çok kullanılmıştır. Bu tahrip edici işlemlerden mümkün olduğunca uzak durmakta yarar vardır. Çünkü, laparoskopik olarak uygulananlar da dahil olmak üzere, bu girişimlerin hepsi overlerde adezyonlara neden olmaktadır. Ovaryan drilling ile kısa vadede androjen düzeylerinde sağlanan değişiklikler ovulatuar fonksiyonun geri kazanılması açısından yararlı olabilir (62).

7.7. ATEROSKLEROZ VE BİYOMARKIRLARI

Son yıllarda ateroskleroz patogenezinde rol oynayan genetik ve çevresel faktörler üzerindeki çalışmalar, araştırmacıların odak noktası haline gelmiştir. Ateroskleroz, hayatın erken evrelerinde başlayarak orta yaş ve sonrasında koroner arter hastalığı (KAH) ile sonuçlanan bir hastalık olarak tanımlanmakta ve endüstrileşmiş toplumlarda ölüm nedenlerinin başında yer almaktadır (66).

Ateroskleroz risk faktörleri, gelişimi, progresyonu hakkında literatürde pek çok çalışma yapılmış, pozitif veya negatif etki ile pek çok biyomarkır bu süreçte yerini almıştır ve almaktadır. Biz de ateroskleroz, metabolik sendrom, KAH'da risk faktörü olabilecek PKOS'ta *PAF-AH*, *okside LDL* gibi proaterojenik, *PON1*, *arilesteraz* gibi non aterojenik biyomarkırların durumunu araştırmak istedik.

7.7.a. PLATELET AKTİVE EDİCİ FAKTÖR-ASETİL HİDROLAZ

Platelet aktivating faktör (PAF) özellikle trombositlerde, nötrofil ve monositlerde çeşitli biyolojik aktivasyonları olan bir fosfolipid mediatörüdür (63). Bu zamana kadar tariflenmiş en güçlü proinflamatuvar ajanlardan biridir. PAF, PAF-AH aracılığıyla inaktif form olan lizo PAF'tan metabolize olur. İki mekanizma onun regülasyonu ile ilişkilidir: sentez ve enzimatik inaktivasyon (64). Enzimatik inaktivasyonda Ca^{2+} bağımsız fosfolipaz olan PAF-AH aracılığı ile PAF'ı inaktif metaboliti olan lizo PAF'a dönüştürür (65). Bu zamana kadar plazma serumundan 1 tane, intrasellüler ortamdan 4 tane sekrete edilmiş izoenzim bulunmuştur (66). Plazma enzimi lipoprotein parçasını (67) oluşturur ve bu da stres, serebrovasküler olay, insülin bağımlı DM, spontan HT olanlarda artmıştır (68-72).

PAF-AH ve ateroskleroz arasındaki ilişki hakkında bazı tartışmalar vardır (73). Bir teoriye göre PAF'ın enzim inaktivasyonu ile inaktive olmasıyla aterosklerozda anti inflamatuvar koruyucu etkiler ortaya çıkabilir (65). Bazı çalışmalar gösteriyor ki PAF-AH proaterojenik hareketi olan, arterial duvarda zararlı etkileri olan LDL kolesterolden okside edilmiş fosfolipitlerin salınımına yol açabilen bir markırdır (73). Hatta günümüzde lipoprotein ilişkilendirilmiş fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) PAF-AH, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkilendirilmiş plazmada potansiyel biyomarkır olabilir (74).

7.7.b. PARAOKSONAZ ENZİMLERİ

İnsanda 7. kromozomun uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında tanımlanabilen paraoksonaz gen ailesinin PON1, PON2 ve PON3 şeklinde 3 üyesi bulunur. PON proteinlerinin aminoasit dizilimleri arasında % 60 oranında benzerlik olduğu bildirilmektedir (75).

PON1'de 106. kodonda lizin bulunurken, PON2 ve PON3' de lizin bulunmamaktadır. Bu nedenle paraoksonu hidroliz edemedikleri ileri sürülmüştür. PON1 ve PON3 plazmada bulunmasına karşılık PON2 bulunmaz. PON1 özellikle karaciğer, böbrek, ince barsak ve plazmada bulunur, LDL-kolesterolün oksidatif modifikasyonunun önlemesinde HDL üzerinde lokalize olarak aktivitesinin önemli bir fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (75).

7.7.b. PARAOKSONAZ 1 (PON1) ENZİMİ, ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ

Paraoksonaz ve arilesteraz (ARE), aynı gen tarafından kodlanan ve aktif merkezleri benzer olan esteraz grubundaki enzimlerdir. Arilesteraz enzimi PON1 aktivitelerinden biridir (76). PON1'in polimorfik değişim gösterdiği bilinmesine karşın ARE enzimi genetik polimorfik bir değişim göstermemektedir. Yine iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. Ayrıca PON1 ve ARE'nin iyi bilinen ortak özellikleri organofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz etme yetenekleridir. PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruyucu özelliği ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere diğer radikalleri nötralize etme kapasitesi nedeniyle antioksidan işlevde de bulunmaktadır. ARE ise, PON1'deki değişimlerden etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (77)

İnsan serum paraoksonaz (PON1), ilk olarak 1953 yılında Aldridge W.N. tarafından p-nitrofenil asetat, propiyonat ve bütüratı hidroliz eden esteraz olarak saptanmıştır. İnsan PON1 enziminin, günümüzde antioksidan fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir. Deneysel çalışmalar PON1 enziminin HDL'nin apo AI ve apo J (clustrein) proteinleri ile ilişkili olduğunu göstermiştir (78). PON1, hem arilesteraz (E.C.3.1.1.2) hem de paraoksonaz (arildialkilfosfataz, organofosfat hidrolaz, paraokson hidrolaz; E.C.3.1.8.1)

aktivitesine sahip bir ester hidrolazdır. PON1, molekül ağırlığı 43 kDa olan 354 amino asitli bir glikoproteindir. Serumda HDL'ye bağlı olarak bulunur (79).

Doğal bir substrat olmadığı bilinmesine rağmen PON1 hem LDL hem de HDL fosfolipid peroksidlerinden hidrolize olmuştur (80). Böylece koroner kalp hastalığının başlangıcında ortaya çıkan okside LDL düzeylerini azaltır (81). Kanda PON1 hidrolize olabilir ve aterosklerotik vasküler hastalıklar için bir risk faktörü olan homosistein tiolaktanı inaktive edebilir (82). PON1' in en iyi bilinen koruyucu fonksiyonu; sinir ajanları, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitler gibi organofosfatlara ters bağlanıp hidroliz ederek, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksitesini engellemektir (83). Organofosfat bileşiklerinden parationun aktif katabolik metaboliti olan paraokson (o,o-dietil-o-p-nitrofenil fosfat) asetilkolini yıkan kolinesterazların güçlü inhibitörüdür. PON1'in paraoksona etkisi ile oluşan hidrolitik ürünler paraoksonun kendisine göre daha az zararlıdır. PON1 konsantrasyonu ve aktivitesi organofosfat zehirlenmesi veya vasküler hastalıkların gelişiminde bireysel yanıtta majör etkiye sahiptir (84). Serum PON1 aktivitesi familial hiperkolesterolemi ve DM gibi artmış aterosklerogenez olan hastalıklarda azalır (85). PON1 enzimi bireyler arasında 40 farklı aktiviteye sahiptir (86). Bu aktivite PON1 geninde polimorfizm aracılığı ile başlıca belirlenir: 192 pozisyonda glutamin (Q)/arginin (R), 55 pozisyonunda metionin (M)/lösin (L) (87). Bazı kaynaklarda R yerine B alleli, Q yerine de A alleli kullanılmaktadır. Farklı PON1 genotiplerinin aterosklerozu önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipli (Homozigot AA) bireylerin ateroskleroz riskinin oldukça yüksek olduğu giderek daha çok kabul edilmektedir. Q ve R allelleri sırasıyla düşük ve yüksek aktiviteli paraoksonla ilişkili 2 farklı izo enzimle belirlenir (88). Ancak çevresel faktörler, yaşam stili, diyet ve hastalık durumları da PON1 aktivitesini düzenleyebilir, genetik yapıda değişiklik gösterebilir (88). Biz bu çalışmada PKOS'lu hastalarda serum PON1 aktivite ve fenotip dağılımını araştırmak istedik. R allelin kodladığı proteinin paraoksonu hidroliz aktivitesi Q alleleline göre sekiz kat yüksektir. Paraoksonaz alloenzimlerin LDL'yi oksidasyondan koruma kapasitesi paraokson hidrolitik aktivitesi ile tamamen terstir. PON1 55MM / PON1 192QQ alloenzimlerinin diazoxon, soman ve sarin gibi sinir gazlarını hidroliz etme kapasiteleri düşükken LDL'yi oksidasyondan korumada daha aktif rol üstlenirler (89).

Sigara içimi PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu azaltır. Son yıllarda, sigara kullanımının enzimin serbest tiyol gruplarını modifiye ederek, PON1 aktivitesini

inhibe ettiği gösterilmiştir (90). Yapılan çalışmalarda, PON1 enzim aktivitesinin yaş artışıyla azaldığı görülmüştür. PON1 aktivitesi, yeni doğanlarda ve prematüre bebeklerde yetişkin düzeyinin yarısı kadardır. Doğumdan yaklaşık bir yıl sonra yetişkin düzeyine ulaşır ve yaşam boyu değişmeye devam eder (90).

Mackness ve ark. serum PON1 aktivitesinin ve konsantrasyonunun miyokard enfarktüsü belirtilerinin başlamasından sonraki 2 saat içinde azaldığını, PON1 düzeyinin miyokard enfarktüsü sonrasındaki 42 gün boyunca akut faz reaksiyonu geçmiş olduğu halde değişmediğini göstermiş ve PON1 aktivitesindeki bu azalmanın akut olgunun öncesinde mevcut olabileceğini bildirmişlerdir (91). LDL'nin endotelde oksidasyona uğraması aterosklerozun gelişiminde başlatıcı etkidir. LDL, lipooksijenaz, miyeloperoksidaz, reaktif nitrojen türleri veya metal iyonlarıyla okside olabilir. okside LDL LDL'den daha fazla aterojeniktir. HDL, LDL'yi oksidasyondan koruyabilme yeteneğine sahiptir. LDL'nin oksidasyondan korunmasında, PON1'in HDL üzerine katalizör etkisinin olabileceği düşünülmektedir. PON1, lipid peroksidlerinin aterojenik etkilerini nötralize ederek hücre membranlarını koruyucu etki gösterir (91).

7.7.c. OKSİDE LDL

Okside LDL terimi, geleneksel olarak, bakır iyonlarına maruz kalınmasıyla modifiye olan ve lipid peroksidasyonunu katalizleyen LDL'yi tanımlamak için kullanılmaktaydı. Ancak, jenerik açıdan bakıldığında, Okside LDL terimi bunlara ek olarak, dien konjugatların ölçülmesi, LDL'nin oksidasyona yatkınlığı, apolipoprotein B (apoB)-immün komplekslerden Okside LDL'nin çeşitli epitoplarına karşı otoantikorlara kadar uzanan geniş bir kimyasal, biyolojik ve immünolojik olayları tanımlamaktadır. Kardiyovasküler risk faktörlerinin hepsi olmasa bile büyük bir çoğunluğu damar duvarında oksidatif strese yol açmaktadır. İlerlemiş lezyon oluşumundan önce, LDL subendotelial boşluktan geçerken okside olmaktadır ve aterosklerozun en erken ortaya çıkan özelliklerinden birisi olan endotelial disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar okside LDL'nin endotelial hücre toksisitesine ve vazokonstriksiyona yol açtığını göstermiştir. Okside LDL düzeyleri, endotelial disfonksiyon ve aferez ya da statinlerin kullanıldığı lipid düşürücü tedaviyi takiben ortaya çıkan iyileşme ile korelasyon göstermektedir (92). Okside LDL-DLH3'ün plazma düzeylerinin, insanlarda, bradikinine yanıt olarak ortaya çıkan koroner

makrovazomotor ve mikrovazomotor yanıtların bağımsız bir belirleyicisi olduğu yakın bir zamanda gösterilmiştir (93).

Okside LDL ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki tam olarak ortaya konulamamıştır. Okside LDL'nin büyük bir kısmının plazmadan ziyade damar duvarında yer alması nedeniyle (damar duvarındaki seviyeler, plazmadaki düzeyden 100 kat daha fazladır (94)), plazma seviyeleri, diğer bütün risk faktörleriyle bir ilişki halinde değildir. Bunun yanı sıra, Okside LDL 4E6 kullanılarak, Okside LDL düzeyleri, küçük yoğunluklu LDL ve metabolik sendromla (95) ilişkilendirilmiştir ancak aynı assayin kullanıldığı ikinci kohortta, LDL kolesterol seviyeleri için bir düzeltme yapıldıktan sonra hiç bir ilişki bulunamamış olması nedeniyle elde edilen sonuçlar kafa karıştırıcı olmuştur (96). Okside LDL-4E6, LDL kolesterol ile, Okside LDL-E06 (OxPL/apoB) ve Okside LDL-DHL3 ise lipoprotein (a) ile koreledir ($r=0.77$) (97). OxPL/apoB ve lipoprotein (a)'nın, C reaktif protein de dahil olmak üzere, kardiyovasküler risk faktörlerinin büyük bir çoğunluğuyla hiç bir korelasyonu bulunmamaktadır. Okside LDL ölçümlerinin geniş kohort grubu hastalarındaki kardiyovasküler risk faktörleriyle olan ilişkilerini değerlendirme amacına yönelik daha detaylı, ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Seçilmiş yüksek risk grubundaki kişilerin taranmasında Okside LDL'nin değeri, familyal hiperlipidemisi olan hastaların, asemptomatik aile üyelerinde gerçekleştirilen bir çalışmada gösterilmiştir (32). Bu kişilerde, artmış Okside LDL-4E6 ve LDL kolesterol düzeyleri, karotid intima-media kalınlığının (IMT) artışıyla ilişkiliydi. İlginç bir şekilde, heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan kişilerden oluşan çok daha büyük bir popülasyonda, Okside LDL-4E6, LDL kolesterol düzeyleri, karotid intima-media kalınlığının (IMT) artışıyla ilişkiliydi. Bu ilişki, Okside LDL-4E6'nın karotid ve femoral IMT'yi belirlediği orta yaşlı erkeklerden oluşan genel bir popülasyonda çok daha detaylı bir şekilde yeniden ele alınmıştır ancak bu çalışmada ulaşılan istatistiksel anlam oldukça sınırdadır (98). Ayrıca heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan kişilerden oluşan çok daha büyük bir popülasyonda, Okside LDL-4E6, ne başlangıçta ne de statin tedavisini takiben IMT için belirteç olamamıştır (99).

Stabil koroner arter hastalığı olan (KAH) ve bu nedenle koroner anjiyografik incelemenin gerçekleştirildiği 504 hastalık bir popülasyonu değerlendiren yakın zamanlı bir çalışmada, Okside LDL-E06 (OxPL/ apoB) düzeylerinin, anjiyografik olarak tespit edilmiş KAH'nın hem varlığı, hem de yayılımıyla korele olduğu gösterilmiştir (100).

Asemptomatik kardiyovasküler hastalığın bir markırı olarak Okside LDL kabul edilebilir.

8- MATERYAL VE METOD

Çalışmamıza, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji Polikliniğine Aralık 2008 - Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran, 17 ile 35 yaşları arasında (ortalama $24,92 \pm 6,06$ yıl), klinik ve biyokimyasal özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 90 hasta dahil edildi. Bu çalışma için Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alındı. PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine (35) göre oligo-anovulasyon (siklus uzunluğu >37 gün veya yılda 6 siklustan az), klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm (FG skoru >8 veya normalin üzerinde serum testosteron düzeyi) ve transvaginal USG'de veya pelvik USG'de polikistik over 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. Kontrol grubuna ise aynı dönemde herhangi bir nedenle kliniğimize başvuran 17 ile 35 yaş arasındaki, VKİ <30 kg/m^2 olan (ortalama $26,71 \pm 5,64$) 30 sağlıklı kadın dahil edildi. Bu kadınlar klinik olarak normal, normoovulatuvar kadınlardı. Hastalar ilaç almayan, metformin alan, Diane-35 alan olarak 3 gruba ayrıldı. Metformin alan gruba Bilim İlaç Firmasının ürettiği GLİFOR 850 (metformin 2550 mg/gün), Diane-35 grubuna Bayer İlaç Firmasının Diane-35 verildi. Diane-35 ve metformin alanlar 6 ay tedaviye devam etti. Tedavi grupları 6 ay sonra kontrole çağrıldı. Tedavi gruplarından bazal ve 6. ay biyokimyasal, hormonal, metabolik sonuçları kayıt edildi

Tüm hasta ve kontrollerin tiroid fonksiyonları, LH/FSH oranı, prolaktin düzeyi, DHEAS, 17 OHP, total testosteron düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazisi olan hastalar ve geçmiş 6 ay içinde hormonal ilaçlar, ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler ve antihipertansifler gibi ilaçları kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmamıza katılan tüm kadınlara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak onayları alındı, bilgilendirilmiş onay formu dolduruldu. Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg)/boy (m^2)) formülüne göre 'Body mass indexi' (VKİ) hesaplandı. Çalışmaya alınan PKOS'lu kadınlardan VKİ 18,5-24,9

kg/m² normal ağırlıklı, 25-30 fazla kilolu ve 30 üstünde obez olarak kabul edildi (Tablo 5). Kontrol grubu VKİ 18,5-24,5 kg/m² altında olanlar çalışmaya alındı (29).

Bel çevresi ölçüldü. Bel ölçüsü olarak kosta kavsi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçüldü. Bel çevresi >88 cm olanlar android obez olarak kabul edildi. Hirsutizm skoru Ferriman-Gallwey sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 8'in altındaki skor normal kabul edilirken, 8-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi (18).

Tüm vakaların kan basıncı (KB), 10-15 dk arayla 2 defa civalı sfigmomanometre ile ölçümden 2 saat önce kahve ve sigara tüketilmemiş, 5-10 dakika dinlenmiş ve oturur pozisyonda, ölçüm yapılacak kol kalp seviyesinde ve desteklenmiş iken alındı. 140/90 mm/HG üstü hipertansiyon kabul edildi (26).

8.1. Laboratuvar Testleri:

Bazal ve ilaç tedavisinin 6. ayında kadınlardan kan örnekleri, spontan veya gestagenle indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası olan erken folliküler fazda alındı. Venöz kan ön koldan sabah saat 08.00 ile 09.00 arasında, 12 saatlik açlığı takiben alındı.

Serumları ayrılacak kan örnekleri için düz biyokimya tüpü, tam kan ve plazma örnekleri için ise EDTA'lı tüpler kullanılmıştır. Biyokimya tüplerine alınan kanlar 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır ve analizler yapılincaya kadar serumlar -20°C'de derin dondurucuda saklanmıştır.

Alınan kanlarda LH, FSH, E2, prolaktin, progesteron düzeyleri Roche Diagnostics ELECSYS 2010 cihazında Elektrokemilüminesans(ECLIA) yöntemi ile ; AKŞ, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid, AST, ALT, GGT, ALP, AKŞ, ürik asit, CRP, kreatinin, idrarda protein düzeyleri Roche Diagnostics COBAS İNTEGRA 800 otoanalizöründe enzimatik kolorimetrik test yöntemi ile ; kortizol, ACTH, PRL, DHEAS, total testosteron, insülin düzeyleri DPC firmasının IMMULITE 1000 marka hormon otoanalizöründe kemiluminesens yöntemi ile çalışıldı. 17 OHP RIA yöntemiyle çalışıldı. Sonuçlar tek tek değerlendirilerek; LH/FSH oranlarına bakıldı. HOMA-

IR indeksi [açlık insülin X açlık glukoz (mmol/l) / 22.5] formülü kullanılarak her hasta için hesaplandı. AKŞ >100 çıkan hastalara 75 gr OGTT testi yapıldı. 75 gr OGTT için; 3 gün boyunca 150 g'lık karbonhidrat diyetinden ve 10-14 saatlik gece açlığından sonra 75 g glukoz içimini takiben 0 ve 120. dakikalarda periferik venöz kandan örnek alınarak çalışıldı. AKŞ 0. saat 100-126 arası bozulmuş açlık glukozu (BAG), ≥ 126 DM, 2. saat ≥ 200 DM, 140-199 bozulmuş glukoz toleransı kabul edildi (23).

Ailede DM varlığı tespitinde yakın aile olarak anne, baba, kardeşler, uzak aile olarak teyze, dayı, hala, amca, dede, nine alınmıştır.

8.2. PAF-AH Ölçümü

PAF-AH aktivitesi PAF-AH ölçümü kiti (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA) Aarsman ve arkadaşlarının çalışmalarına uygun olarak yapıldı (101). İnsan PAF-AH standard veya insan serumu ve 2-thio PAF, PAF-AH substratı eklenmiş olarak DTNB (5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoic acid) aracılığı ile işleme devam edildi. Enzimin 1 ünitesi 2-thio-PAF'ın 1 molü ile 25 derecede her dakikada hidrolize edildi. DNTB, standart PAF-AH veya PAF-AH mevcut serumda asetil tioester bantlarının hidrolizi ile ortaya çıkan serbest tiollerle tepki gösterdi. Absorbans 0,1,2,3,4,5,10,15,20 ve 30. dakikalarda plak okuyucu kullanılarak okundu.

8.3. Serum PON1 ve ARE Aktivitesinin Ölçülmesi

Kalsiyum EDTA'lı kanlar PON1 aktivitesini inhibe ettiği için kalsiyum EDTA'lı tüpler kullanılmadı. Serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL kolesterol hazır ticari kit kullanılarak İNTEGRA 800 otoanalizöründe aynı gün ölçüldü. PON-1 enzim aktivitesinde substrat olarak paraokson kullanıldı (102). PON-1 aktivitesi hem bazal hem de solüsyonlara 1 mol/L NaCl ilave edilerek NaCl-stimüle PON-1 aktiviteleri fotometrik olarak değerlendirildi. Aktivite birimi U/L olarak tanımlanmıştır.

Ariesteraz aktivitesi substrat olarak fenilasetat kullanılarak fotometrik olarak ölçüldü (103). ARE aktivitesi UNITE= 1mikromol fenol/ml serum/dk olarak tanımlanmıştır.

8.4. PON1 Fenotipinin Belirlenmesi

PON1 aktivitesinin fenotip dağılımı 2 substrat metod aracılığı ile belirlenir. Arilesteraz aktivitesine PON1 oranının alınması ile 3 fenotip belirlenir. 1 M NaCl (tuz ile stimüle edilmiş PON1) ile paraoksonun hidrolinin fenilasetata hidroliz oranı 3 muhtemel fenotipin klasifiye edilmesinde kullanılabilir. QQ homozigot düşük aktivite, QR heterozigot aktivite, RR homozigot yüksek aktivite (104). PON1/ARE'ye göre PON1 aktivite fenotipi her grup için bireysel olarak belirlendi.

8.5. Serumda Okside LDL Düzeylerinin ELISA Yöntemi İle Tayini:

Çalışmada Bensheim, Germany firması tarafından geliştirilen ELISA kiti kullanılmıştır. Sonuçlar ELİSA okuyucusunda 450 nm dalga boyunda okunduktan sonra çizilen standart eğriden mU/ml olarak hesaplanmıştır (105)

8.6. İstatistiksel çalışma:

Bu çalışmada "Statistical Package for the Social Science" (SPSS 13.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Klinik ve biyokimyasal verilerin analizinde gruplar arası kıyaslamada One Way Anova testi, T testi ve nonparametrik Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup içi dağılımın normal olup olmadığının hesaplanmasında Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla, Pearson korelasyon analizi kullanıldı. P değeri 0,05'ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

9- BULGULAR

Kontrol grubunun ve PKOS'lu hastaların bazal klinik bulguları ve endokrin sonuçları Tablo 1'de gösterilmiştir. PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu kıyaslandığında VKİ, bel çevresi, FG skoru, LH/FSH oranı, total testesteron, DHEAS, total kolesterol, trigliserid, LDL, HOMA-IR, ve CRP düzeyi, ALT, GGT, ALP, ürik asit, insülin, HOMA IR, GFR düzeyleri, siklus süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı yüksek, HDL açısından anlamlı düşük sonuçlar elde edilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: Tüm PKOS'lu ve kontrol hastaların bazal demografik özellikleri, karşılaştırılması

	Kontrol	PKOS (total)	P değeri
Sayı	30	90	
Yaş (yıl)	26,71±5,64	24,92±6,06	0,11
VKI (Kg/m²)	20,82±2,44	27,05±6,17	0,000*
Bel çevresi (cm)	75,91±6,59	91,04±15,28	0,000*
ALT (units/l)	13,92±4,66	19,11±10,32	0,000*
AST (units/l)	16,34±3,95	17,62±7,59	0,359
GGT (units/l)	14,19±3,32	21,10±15,19	0,000*
ALP (units/l)	57,53±22,26+	70,20±27,94	0,01*
Tryglycerid (mg/dL)	71,38±41,7	93,52±51,78	0,01*
Total kolesterol (mg/dl)	145,66±14,12	167,43±36,11	0,002*
HDL-K(mg/dl)	60,77±12,85	51,54±12,33	0,01*
LDL-K (mg/dl)	75,37±12,53	97,45±28,21	0,000*
AKŞ (mg/dL)	85,82±6,44	90,75±20,66	0,23
Ürik asit (mg/dl)	3,77±0,89	4,38±1,23	0,03*
Insulin (mU/l)	8,03±5,13	10,96±6,88	0,045*
HOMA IR	1,70±1,06	2,44±1,61	0,029*
CRP (mg/dl)	2,5±1,68	4,60±4,14	0,012*
Kreatinin (mg/dl)	0,58±0,1	0,61±0,09	0,1
GFR (ml/dk)	137,18±28,8	164,94±56,19	0,000*
DHEAS	192,01±90,26	253,13±	0,01*
T testosteron	40,09±19,65	54,84±22,68	0,000*
İdrarda protein mg/gün	0,06±0,03	0,11±0,06	0,1
Sistolik tansiyon mm/Hg	119,5±6,36	114,59±10,76	0,52
Diastolik tansiyon mm/Hg	75±11,31	73,4±7,79	0,77
FG skoru	0,0±0,0	11,08±4,2	0,000*
Östradiol pg/ml	60,14±50,57	41,15±27,89	0,06
Siklus gün	28,22±1,13	68±42,65	0,000*
LH/FSH	0,95±0,58	1,33±0,95	0,000*
17OH Progesteron ng/ml	1±0,25	1±0,51	0,89
ACTH pg/ml	39,95±15,2	30,53±20,14	0,232
Kortizol ug/dl	20,49±7,62	19,2±8,47	0,469
PRL uIU/ml	281,1±100,6	364,39±224,55	0,464

(*İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

Doksan PKOS'lu hastanın 2'sinde DM, 12'sinde BAG bulundu, kontrole göre anlamlı değildi (Tablo 2). PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre DM olma açısından anlamlı farklılık olmazken, yakın ailede ve uzak ailede DM olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 3,4).

Tablo 2: PKOS ve kontrol grubunda DM, BAG ilişkisi

	Kontrol	PKOS	P değeri
DM	0	2	0,47
IFG	0	12	0,07

istatistiksel anlamlılık P<0,05

Tablo 3: PKOS ve kontrol grubunda yakın ailede DM ilişkisi

		grup		Total
		kontrol	PKOS	
Yakın ailede DM	yok	27	58	85
	var	3	32	35
Total		30	90	120

P değeri

	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	0,05

Tablo 4: PKOS ve kontrol grubunda uzak ailede DM ilişkisi

		grup		Total
		kontrol	PKOS	
Uzak ailede DM	yok	25	40	65
	var	5	50	55
Total		30	90	120

P değeri

	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	0,021

PKOS'lu hastalar VKİ'ye göre gruplandırıldığında klinik bulguları ve endokrin sonuçları Tablo 5'te gösterilmiştir. VKİ <25 olanlar yaş ortalaması VKİ >30 olanlara göre daha düşük bulundu. Bel çevresi VKİ <25 olanlar VKİ 25-30, VKİ>30 olanlara göre daha küçük bulundu. ALT değerleri VKİ >30 grupta, kontrol ve VKİ<25 olanlara göre daha yüksek bulundu. GGT değerleri sadece VKİ >30 grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, ürik asit düzeylerinde VKİ

yükseldikçe artışlar, HDL düzeylerinde düşüşler olmuştur. PKOS'lu grupta VKİ arttıkça insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksleri anlamlı biçimde daha yüksek olarak bulundu. CRP değerleri VKİ >30 grubunda VKİ <25'e göre daha yüksek bulundu.

Tablo 5: VKİ'ye göre hasta ve kontrol grubunun bazal demografik özelliklerine göre karşılaştırılması

	Kontrol	VKİ <25 PKOS	VKİ 25-30 PKOS	VKİ ≥ 30 PKOS
Sayı	30	26	27	37
Yaş (yıl)	26,71±5,64	22,52±3,71 ^{****}	25,8±7,52	26,81±6,47
Bel çevresi (cm)	75,91±6,59	80,07±8,87 ^{***, ****}	90,63±7,25 [*]	108,62±10,67 ^{***, Δ}
ALT (units/l)	13,92±4,66	15,9±7,74	20±11,74	23,34±9,99 ^{**, ****}
AST (units/l)	16,34±3,95	16,64±7,01	18,36±9,56	17,52±7,25
GGT (units/l)	14,19±3,32	17,17±9,860	23,04±14,41	26,34±4,19 ^{**}
ALP (units/l)	57,53±22,26	69,13±34,61	68,36±22,52	75,2±21,53 ^{**}
Trigliserid (mg/dL)	71,38±41,7	71,55±24,18 ^{***}	115,96±62,54 [*]	118,71±63,27 ^{**, ****}
Total kolesterol (mg/dL)	145,66±14,12	155,97±32,18 ^{***}	188,92±47,18 [*]	165,88±31,02
HDL-K(mg/dL)	60,77±12,85	57,59±14,46 ^{***}	53,92±16,13	45,84±14,54 ^{**}
LDL-K (mg/dL)	75,37±13,52	86,16±23,53 ^{****}	112,12±40,76 [*]	96,59±25,18
AKŞ (mg/dL)	85,82±6,44	86,37±7,98	95,04±34,24	94,2±23,31
Ürik asit (mg/dL)	3,77±0,89	4,27±1,59	4,22±0,75	4,84±0,91 ^{**}
Insulin (mU/L)	8,03±5,13	9,15±5,92 ^{****}	10,54±5,85	14,35±7,99 ^{**}
HOMA IR	1,3±0,6	2,01±1,38 ^{****}	2,3±1,28	3,25±1,9 ^{**}
CRP (mg/dl)	5,05±9,74	2,97±1,88	4,1±1,36	7,68±5,71 ^{****}
Crea (mg/dl)	0,58±0,1	0,61±0,1	0,61±0,09	0,61±0,1
GFR (ml/gün)	137,18±28,8	136,91±32,6 ^{****}	153,41±18,91	204,08±35,82 ^{**, Δ}
DHEAS ug/dl	192,01±90,26	254,41±227,56	219,93±103,46	286,15±97,04
T testosteron ng/dl	40,09±19,65	57,22±20,79	50,7±21,34	55,13±28,13
Östradiol pg/ml	60,14±50,57	46,56±38,05	37,97±17,21	36,37±13,9 ^{**}
İdrarda protein mg/gün	0,06±0,03	0,11±0,06	0,1±0,07	0,11±0,05
Sistolik tansiyon mm/Hg	119,5±6,36	110,4±7,68	111,66±9,19	123±11,77
Diastolik tansiyon mm/Hg	75±11,31	70,22±6,19	73,46±6,31	77,47±9,67

İstatistiksel anlamlılık p<0,05,

^{*}VKİ 25-30 PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

^{**}VKİ ≥30 PKOS ile kontrol arasında P < 0,05

^{***}VKİ <25 PKOS ile VKİ 25-30 PKOS arasında P < 0,05

^{****}VKİ <25 PKOS ile VKİ ≥30 PKOS arasında P < 0,05

^Δ VKİ 25-30 ile VKİ ≥30 PKOS arasında P < 0,05

PKOS'lu hastalar ilaç alımına göre gruplandırıldığında bazal klinik bulgular ve endokrinolojik sonuçları Tablo 5'te görülmektedir. PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubu kıyaslandığında VKİ, bel çevresi, total testosteron, GGT, LDL-K, açısından istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek sonuçlar elde edilmiştir. DHEAS ilaç almayan PKOS grubunda kontrole göre anlamlı daha yüksek bulunmuş. Metformin başlanacak grupta

diğer gruplara göre VKİ, bel çevresi, homa, insülin, ürik asit, GFR düzeyleri rastlantısal olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6: İlaç almayan, metformin, Diane-35 alan PKOS ve kontrol hastaları bazal özellikleri, karşılaştırılması

	Kontrol	İlaç almayan PKOS	Metformin alan PKOS	Diane-35 alan PKOS
Sayı	30	30	30	30
Yaş (yıl)	26,71±5,64	25,99±5,79	24,43±7,19	24,58±5,6
VKİ (kg/m ²)	20,82±2,44	25,285±6,17*	28,92±6,17**	27,51±5,86***
Bel çevresi (cm)	75,91±6,59	88,46±15,84*	94,91±14,27**	93,5±14,18***
ALT (units/l)	13,92±4,66	19,63±10,81	19,62±8,43	17,42±10,96
AST (units/l)	16,34±3,95	18,09±7,06	17,88±10,48	16,28±5,25
GGT (units/l)	14,19±3,32	20,14±10,41^Δ	30±27,83**	16,4±4,19[⊙]
ALP (units/l)	57,53±22,26	72,85±32,7	69,16±25,41	65,51±17,18
Tryglyceride (mg/dL)	71,38±41,7	102,59±50,32 *	105,25±70,57	80,87±26,27
Total kolesterol (mg/dL)	145,66±14,12	166,22±29,46	169,42±46,5**	171,43±30,93***
HDL-K(mg/dL)	60,77±12,85	48,63±9*	53,28±12,95	55,61±15,85
LDL-K (mg/dL)	75,37±12,53	96,04±24,70*	98,64±34,54**	98,33±28,75***
AKŞ (mg/dL)	85,82±6,44	88,5±8,71	95,63±24,99	90,98±32,47
Ürik asit (mg/dL)	3,77±0,89	4,25±0,91	4,78±1,99**	4,34±,86
Insulin (mU/L)	8,03±5,13	10,5±6,82	13,99±6,3**	8,46±6,72[⊙]
HOMA IR	1,70±1,06	2,33±1,57	3,19±1,56**	1,79±1,47[⊙]
CRP (mg/dl)	5,05±9,74	4,60±4,14	4,8±3,8	4,28±4,18
Crea (mg/dl)	0,58±0,1	0,62±0,11	0,59±0,06	0,62±0,07
GFR (ml/dk)	137,18±28,8	159,59±67,94	181,07±42,49**	160,76±30,79
DHEAS ug/dl	192,01±90,26	255,86±229,44*	219,93±103,46	286,15±97,04
T testosteron ng/dl	40,09±19,65	53,42±22,73*	47,44±21,31[⊙]	67,75±20,7***
LH/FSH	0,95±0,58	1,246±0,62	1,37±1,37	1,48±1,06
FG skoru	0±0	11,12±4,8*	11,08±4,2**	12,07±4,9***
Östradiol pg/ml	60,14±50,57	38,50±14,49*	36,66±16,27	51,62±50,15
İdrarda protein mg/gün	0,06±0,03	0,11±0,75	0,11±0,06	0,1±0,42
Sistolik tansiyon mm/Hg	119,5±6,36	110,4±7,68	111,66±9,19	123±11,77
Diastolik tansiyon mm/Hg	75±11,31	70,22±6,19	73,46±6,31	77,47±9,67

İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

*ilaç almayan PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

**metformin alan PKOS ile kontrol arasında P < 0,01,

*** Diane-35 alan PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

^Δilaç almayan PKOS ile metformin alan arasında P < 0,05,

^{ΔΔ}ilaç almayan PKOS ile Diane-35 alan arasında P < 0,05,

[⊙]metformin alan ile Diane-35 alan arasında P<0,05

Gruplar tedavi öncesi ve tedavi sonrası diye karşılaştırıldığında metformin alan grupta bazal değerlere göre 6. ayda açlık kan şekeri ve HOMA IR değerleri anlamlı bir şekilde düşmüştür. Diane-35 alan grupta total testosteron düzeylerinin bazale göre 6. ayda anlamlı düştüğü görülmektedir. Metformin ve Diane-35 alan gruplarda bazal değerlere göre 6. ay tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile VKİ, bel çevresi, ALT, GGT, ALP, trigliserid, LDL-K, ürik asit, DHEAS düzeylerinde pozitif azalmalar görülmüştür.

Tablo 7: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik, biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

	Metformin alan PKOS		Dinae 35 alan PKOS	
	0. ay	6. ay	0. ay	6. ay
Sayı	30	30	30	30
VKİ (kg/m ²)	28,92±6,17	25,19±3,56	27,51±5,86	26,74±6,13
Bel çevresi (cm)	94,91±14,27	88,77±10,14	93,5±14,18	89,56±10,53
ALT (units/l)	19,62±8,43	16,75±8,53	19,84±17,30	17,3±4,79
AST (units/l)	17,88±10,48	16,4±3,36	16,28±5,25	16,36±3,69
GGT (units/l)	30±27,83	19±16,08	16,4±4,19	11,28±3,9
ALP (units/l)	69,16±25,41	62,5±14,38	65,51±17,18	50,14±15,72
Tryglyceride (mg/dL)	105,25±70,57	85,58±31,92	80,87±26,27	74,33±26,80
Total kolesterol (mg/dL)	169,42±46,5	153,3±14,2	171,43±30,93	150,28±20,57
HDL-K(mg/dL)	53,28±12,95	52,92±11,03	55,61±15,85	55,76±17,86
LDL-K (mg/dL)	98,64±34,54	90,76±18,10	98,33±28,75	93,1±24,9
AKŞ (mg/dL)	95,63±24,99*	83±3,74*	90,98±32,47	85,93±3,71
Ürik asit (mg/dL)	4,78±1,99	4,2±1,2	4,34±,86	4,2±0,7
Insulin (mU/L)	13,99±6,3	10,5±6,82	8,46±6,72	8,46±6,72
HOMA IR	3,19±1,56*	2,16±0,43*	1,79±1,47	1,74±0,8
DHEAS ug/dl	219,93±103,46	156±65,05	286,15±97,04	228,7±84,98
T testosteron ng/dl	47,44±21,31	23±3,4	67,75±20,7*	48,37±20*

(*İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

Bütün gruplar tedavi sonrası 6. ay sonunda, PAF-AH, okside LDL, ARE, PON1 ve diğer endokrinolojik, biyokimyasal, metabolik parametreler açısından karşılaştırıldı (Tablo 8). Tedaviden önce bazal değerlerde tüm PKOS gruplarında anlamlı yüksek olan VKİ, LDL-K, total testosteron metformin ve diane alan gruplarda azalmış, bu anlamlılık ortadan kalkmıştır. Metformin tedavisi ile anlamlı yüksek olan GGT düzeyleri normale gelmiş. Metformin, diane-35 alan gruplarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da trigliserit, total kolesterol, DHEAS düzeylerinde düşmeler görülmüştür.

Tablo 8: Tedavinin 6. ayında ilaç almayan, metformin, diane-35 alan PKOS ve kontrol hastaları arasında PAF-AH, Okside LDL, PON1, ARE, biyokimyasal karşılaştırma

	Kontrol	İlaç almayan PKOS	Metformin alan PKOS	Diane-35 alan PKOS
Sayı	30	30	30	30
VKİ (kg/m ²)	20,82±2,44	25,28±6,17*	25,19±3,56	26,74±6,13
Bel çevresi (cm)	75,91±6,59	88,33±15,94*	88,77±10,14**	89,56±10,53***
ALT (units/l)	13,92±4,66	19,63±10,81	16,75±8,53	17,42±10,96
AST (units/l)	16,34±3,95	18,09±7,06	16,4±3,36	16,36±3,69
GGT (units/l)	14,19±3,32	20,12±10,52*	19±16,02	11,2±3,9
ALP (units/l)	57,53±22,26	72,85±32,7	62,5±14,38	50,14±15,72
Tryglyceride (mg/dL)	71,38±41,7	102,59±50,32 *	85,58±31,92	74,33±26,80
Total kolesterol (mg/dL)	145,66±14,12	166,22±29,46*	153,3±14,2	150,28±20,57
HDL-K(mg/dL)	60,77±12,85	48,63±9*	52,92±11,03	55,76±17,86
LDL-K (mg/dL)	75,37±13,52	96,04±24,70*	90,76±18,10	93,1±24,9
AKŞ (mg/dL)	85,82±6,44	88,5±8,71	83±3,74	85,93±3,71
Ürik asit (mg/dL)	3,77±0,89	4,25±0,91	4,2±1,2	4,2±0,7
Insulin (mU/L)	8,03±5,13	10,5±6,58	10,71±2,54	8,45±3,67
HOMA IR	1,3±0,6*	3,69±2,2	2,16±0,48**	1,74±0,8***
DHEAS ug/dl	192,01±90,26	255,86±229,44*	156±65,05	228,7±84,98
T testosteron ng/dl	40,09±19,65	53,42±22,73*	23±3,4	48,37±20
PAF-AH nmol/min/ml	35,25± 6,89	68,76± 77,95*	30,54± 6,58^Δ	29,63± 6,83^{ΔΔ}
Okside LDL ng/ml	54,67± 43,21	94,91±51,25*	53,1± 37,9^Δ	55,99± 54,43^{ΔΔ}
PON1 U/l	126± 53,87	88±10,8	211,96±124,98**^Δ	203,75±108,73***
ARE U/l	193,5±9,41	177,3± 21,62*	194,72± 13,05^Δ	195,25±9,3^{ΔΔ}

İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

*ilaç almayan PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

**metformin alan PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

*** diane-35 alan PKOS ile kontrol arasında P < 0,05,

^Δilaç almayan PKOS ile metformin alan arasında P < 0,05,

^{ΔΔ}ilaç almayan PKOS ile diane 35 alan arasında P < 0,05,

İlaçsız PKOS grubunda kontrole göre trigliserid düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

İnsülin ile VKİ arasında pozitif anlamlı ($r=0,475$, $P=0,000$), HDL-K arasında negatif anlamlı ($r=-0,330$, $P=0,002$), ARE arasında negatif anlamlı ($r=-0,341$, $P=0,029$) korelasyon bulunmuştur.

PAF-AH, okside LDL ilaçsız PKOS grubunda kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur (şekil 1,2).

Metformin ve diane-35 alan grupla ilaç almayan PKOS grubu karşılaştırıldığında PAF-AH, okside LDL değerleri anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.

PAF-AH ile HDL arasında anlamlı olmasa da negatif, okside LDL arasında anlamlı pozitif ($r=0,387$, $P=0,01$) korelasyon bulundu.

ARE ile okside LDL arasında anlamlı negatif ($r=-0,329$, $P=0,004$) korelasyon saptandı.

Total testosteron ile PAF-AH arasında pozitif anlamlı korelasyon ($r=0,397$, $P=0,024$), PON1 arasında anlamlı negatif ($r=-0,475$, $P=0,008$) korelasyon bulundu.

PKOS'lu hasta gruplarında PAF-AH univariat regresyon analizi (Tablo 9) yapıldığında PKOS'lu hastalarla PAF-AH arasında doğrusal bir ilişki bulunmasa bile VKİ eklendiğinde (Tablo 10) pozitif doğrusal bir ilişki ortaya çıkmıştır.

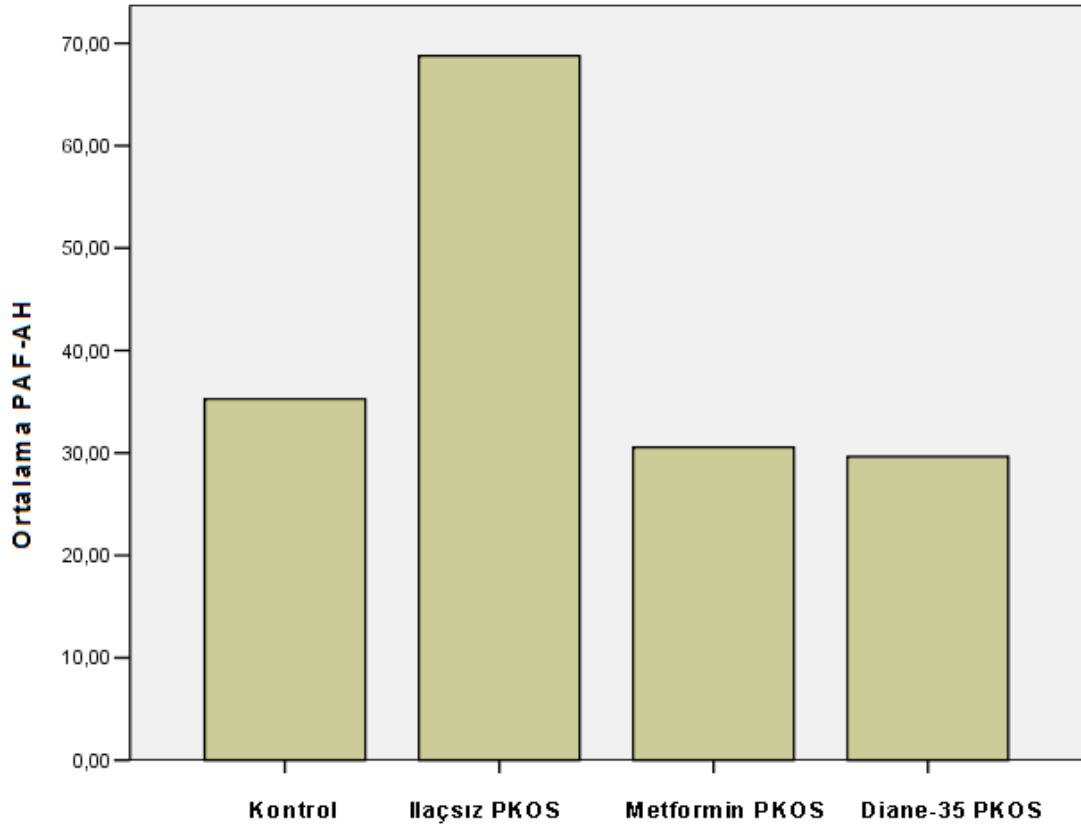
Tablo 9: PKOS'lu Hasta Gruplarında PAF-AH Univariat Regresyon Analizi

	Beta	P değeri
PAF-AH	- 0,191	0,08

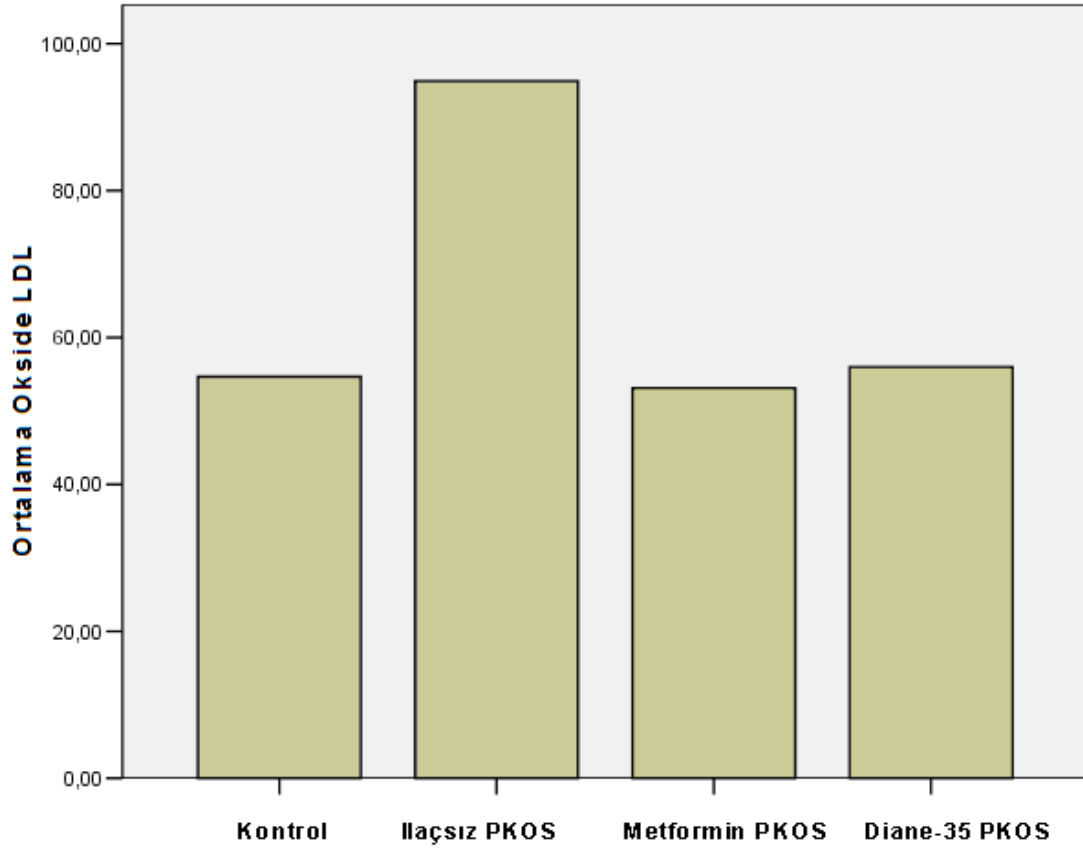
Tablo 10: PKOS'lu Hasta Gruplarında PAF-AH Multivariat Regresyon Analizi

	Beta	P değeri
PAF-AH	- 0,235	0,05
BMI	0,344	0,006

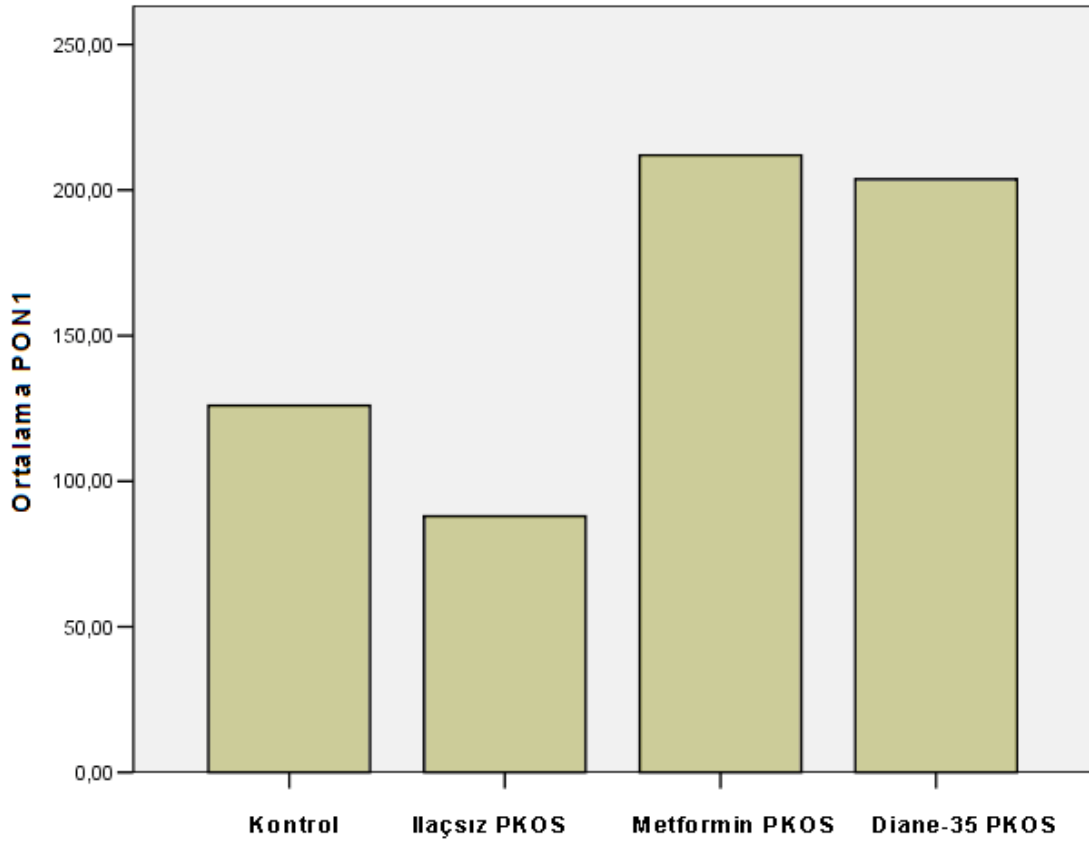
İlaç almayan grupta PON1 düzeyleri kontrole göre düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık görülmemiştir (şekil 3). PON1 düzeyleri metformin ve diane-35 alan grupta kontrole ve ilaçsız gruba göre daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 1: Tedavi gruplarına göre PAF-AH dağılımı.

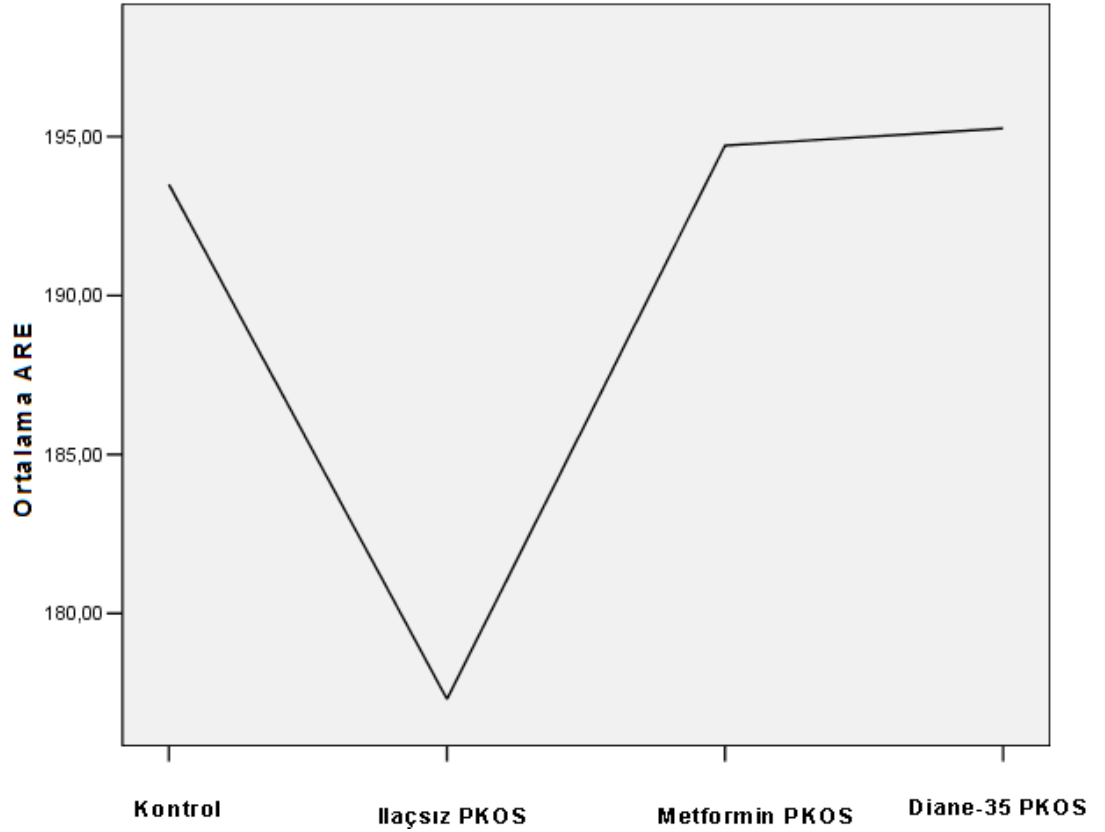


Şekil 2: Tedavi gruplarına göre okside LDL dağılımı.



Şekil 3: Tedavi gruplarına göre PON1 dağılımı.

İlaç almayan grupta ARE aktivitesi kontrol, metformin alan, diane-35 alan gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur (şekil 4).



Şekil 4: Tedavi gruplarına göre ARE aktivitesi dağılımı.

Biz çalışmamızda PON1 aktivitesinin ARE aktivitesine oranı ile fenotip dağılımını belirledik (Tablo 11). PKOS'ta Paraoksonaz fenotip dağılımı kontrole göre sırasıyla QQ %, 39,7-42, QR 52,9-57.69, RR 7,35-0. PKOS'lu hastalarda QQ, QR ve RR fenotiplerinde serum PON1 düzeyleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Q fenotipi QR ve R fenotipine göre daha düşük PON1 aktivitesine sahiptir (Tablo 12, şekil 5).

Tablo 11: Gruplara Göre PON1 3 Fenotipinin Dağılımı

	Kontrol %	PKOS (total) %
Yaş (yıl)	26,71±5,64	24,92±6,06
QQ	39,7	42
QR	52,9	57,69
RR	7,35	0

Tablo 12: PON1 Fenotiplerine Göre PON1 Düzeyleri Ve Karşılaştırılması

	QQ kontrol	QR kontrol	RR kontrol	QQ PKOS	QR PKOS	RR PKOS
PON1	102,42± 25,08	240,27± 74,3*	329,3± 192,9 ^{*,Δ,°}	94,15±10,7	170,16±10 ^{Δ,***,°}	248±210,01 ^{*,Δ}

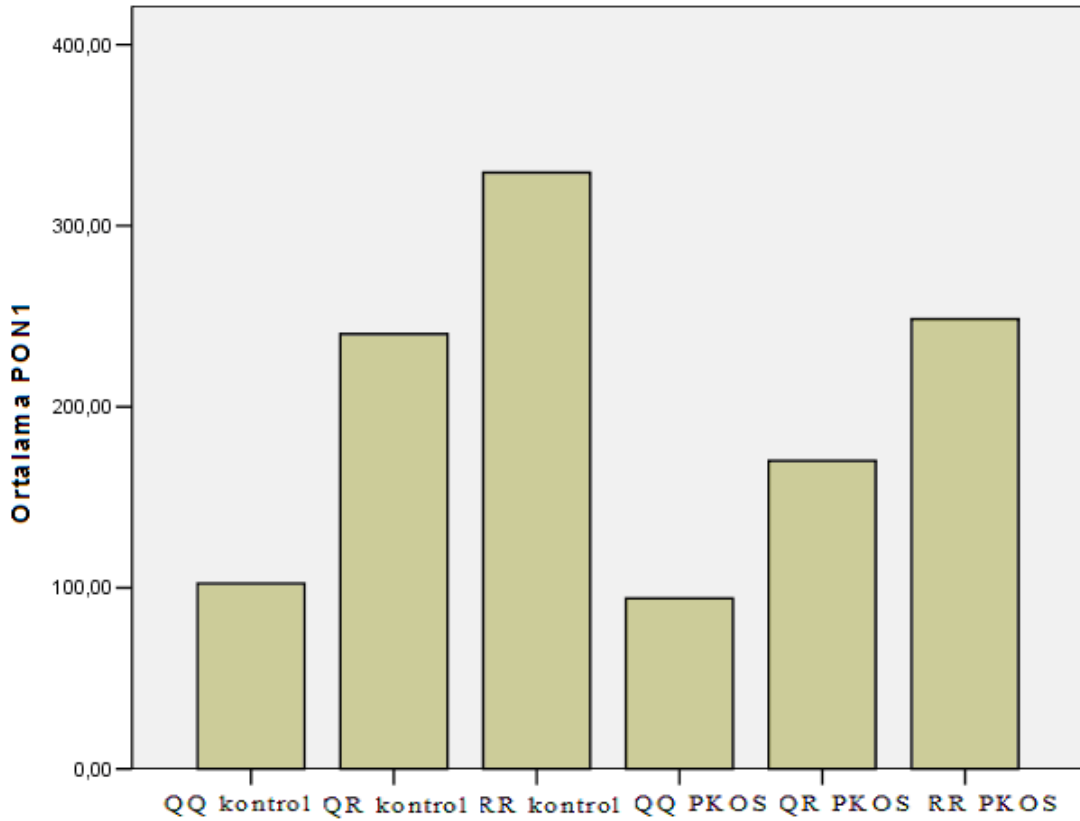
İstatistiksel anlamlılık p<0.05)

*QQ kontrol ile karşılaştırma P < 0,05

**QR kontrol ile karşılaştırma P < 0,05

ΔQQ PKOS ile karşılaştırma P < 0,05

°QR PKOS ile karşılaştırma P < 0,05

**Şekil 5: PON1 fenotipine göre PON1 dağılımı.**

10-TARTIŞMA

PKOS üreme çağının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden, yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır. PKOS hiperinsülinemi zemininde DM, KAH, HT gibi metabolik hastalıklara zemin hazırlayabilmektedir (106). Literatürde KAH, DM, HT gelişimi ve risk faktörleri ile ilgili pek çok markır çalışılmıştır. PKOS'lu hastalarda PAF-AH seviyelerine baktık ve kontrollere göre yüksek PAF-AH düzeylerini bulduk. Gomes M ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tip 1 DM hastalarda PAF-AH ile LDL-K, HDL-K, LDL-K/HDL-K ve kolesterol/HDL-K arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır (107). Bizim çalışmamızda PAF-AH ile HDL arasında anlamlı olmasa da negatif, okside LDL arasında anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

PAF-AH LDL ve HDL kolesterol ile ilişkilidir (108). Ancak bu ilişki DM veya dislipidemi varlığı ile etkilenmiş olabilir (109). Bizim çalışmamızda da PAF-AH düzeyleri obeziteden etkilenmiş olabilir. Zira PKOS ile PAF-AH arasında yapılan univariant regresyonda ikisi arasında anlamlı pozitif ilişki bulunmazken, PAF-AH ve VKİ ile yapılan multivariant regresyonda pozitif doğrusal bir ilişki ortaya çıkmıştır.

Plazma PAF-AH 'nın ana kaynağı makrofaj derivesi monositlerdir (108). PAF-AH aktivitesi ile ateroskleroz arasındaki ilişki günümüzde tartışmalıdır (110-112). PAF ve onun oksidatif analogları aterogenezis gibi inflamatuvar hastalıklarda lipid mediatörlerini içerirler (110). Aksine LDL kolesterol üzerinde PAF-AH oksidize fosfolipidlerin hidrolizinden sorumludur ve biyoaktif okside serbest yağ asitleri ve arteryel duvara zarar veren liyofosfatidilkolini meydana getirebilir (113). Bu kötü etkilerin bazıları monosit kemotaksisinin artışı (114) ve apoptoz başlaması (115) ile ilişkilidir. Bu bakımdan PAF-AH proinflamatuvar ve proaterojenik hareketle ilişkili olabilir (111,112). Son zamanlarda yayınlanmış bir çalışmada 8 hafta fluvastatin kullanımı ile plasebo ile karşılaştırıldığında PAF-AH aktivitesi %23 olarak azalmıştır (116). Bu çalışmada KAH için belirleyici PAF-AH aktivite odds ratio artmış olarak bulunmuştur (116). Önemli bir deneysel veri de aterosklerotik lezyonlarda PAF-AH ve mRNA proteini varlığı gösterilmiştir (117). Hatta PAF-AH mRNA ve enzim aktivitelerinin, ateroskleroz oluşturulmuş deneysel rat modellerinde aterogenezisi hızlandırdığı görülmüştür (118).

PAF-AH ile ilgili pek çok hastalıklarda çalışmalar yapılmış, ancak çoğu kronik hastalıklarda kontrol gruplarıyla karşılaştırılınca anlamlı küçük ilişkiler bulunmuştur (118-122). Aslında metabolik sendrom (121,122), SLE (118) ve kronik böbrek hastalıklarında (119) ilgili PAF-AH düzeyleri yüksek bulunmuş. Hatta subklinik hipotroidide yüksek olan PAF-AH düzeyleri levotiroksin tedavisiyle düşmüştür (120). Bizim çalışmamızda da ilaç almayan PKOS'lu hastalarda kontrol grubu ile karşılaştırınca PAF-AH yüksek, metformin, diane-35 alan gruplarda kontrollere göre anlamlı düşük sonuçlar elde edildi. Bu sonuçlar insülin duyarlılaştırıcı tedavi ile antiandrojen tedavinin PKOS tedavisinde daha ön plana çıkmasına neden olabilir.

Çoğu çalışma göstermiştir ki PKOS de farklı akut faz reaktantları artmaktadır (123,124). Bizim hastalarımızda PKOS, CRP, ürik asit arasında anlamlı ilişki bulundu. PAF-AH; PKOS'ta CRP gibi klasik markırlardan bağımsız olarak düşük grade inflamatuvar markır olabilir, PKOS'lu hastalarda KAH varlığının saptanmasında destek sağlayabilir.

HDL'nin ateroskleroz sürecindeki önleyici rolü iyi bilinmektedir. Koroner arter hastalığı ile HDL kolesterol seviyesi arasında güçlü bir ters ilişki vardır. Ateroskleroz üzerine HDL'nin bu koruyucu etkisinin en muhtemel mekanizması; HDL'nin ters kolesterol taşıma sistemi ile perifer dokularda fazla kolesterolün birikmesini önlemesi yoluyla olduğu düşünülmüyordu. Ancak daha yeni çalışmalara göre HDL'nin LDL partiküllerinin oksidatif modifikasyonunu inhibe etmesini içeren farklı yollarla da aterosklerozu önlediği rapor edilmiştir (125). Bu süreçte, PON1 enzimi gibi, HDL'ye bağlı birkaç enzimin, LDL oksidasyonunu önlemede önemli rol oynadıkları düşünülmektedir. HDL'nin antioksidan aktivitesinin, en azından bir kısmının, taşıdığı bu enzimlere bağlı olduğu düşünülmektedir. PON1'in LDL üzerinde lipid-peroksid birikimini önlediği, ayrıca lesitin kolesterol açıltransferaz gibi enzimlerin de LDL'yi oksidatif modifikasyondan korudukları gösterilmiştir. Aterosklerotik hastalık riski ile serum PON aktivitesi arasında ters bir ilişki bulunmuş ve bu ilişki PON'un okside LDL üzerine olan hidrolitik aktivitesine bağlanmıştır (126-129). Bizim hastalarımızda ilaç almayan PKOS'lu grupta PON1 düzeyleri kontrole göre düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık görülmemiştir. PON1 düzeyleri metformin ve diane-35 alan grupta kontrol ve ilaçsız gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda metformin ve diane-35'in serum PON1, PAF-AH, okside LDL, ARE seviyeleri üzerinde olumlu etkileri LDL-K ve total kolesterol üzerinde

istatistiksel olarak anlamlı olmasa da devam etmiştir. Şöyleki; metformin alan grupta bazal LDL-K, total kolesterol daha yüksek, HDL daha düşük iken tedavi ile 6.ayda bu değerlerin düştüğü görülmüştür. Bu da bize metabolik iyileşme için belki de en az 1-2 yıllık tedavi izlem süresi, kilo verme, sağlıklı beslenme, egzersiz gibi metabolik kontrollerde faydaları ispatlanmış tedavilerin etkili uygulanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır. Bu konuda uzun süreli ve daha fazla sayıda çalışmalara ihtiyaç vardır.

PON1 gen polimorfizmi ile aterosklerotik hastalık riski arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma yapılmış ve bu güne kadar yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalar PON1 192 RR genotipinin koroner kalp hastalığında daha sık görülmesinin aterosklerozda bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir (129,130). Mackness ve ark. (131) homozigot BB allelinin QQ alleliyle kıyaslandığında LDL' yi bakırla oluşan oksidasyondan daha az koruduğunu tespit etmişlerdir. Tokgözoğlu ve ark. nın Türk toplumunda veya Antikainen ve arkadaşlarının Finli'lerde yaptığı çalışma gibi bazı araştırmalarda böyle bir ilişki bulunmamıştır (132,133). PON1' in 55. pozisyondaki M ve L amino asit polimorfizmleri ile koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki araştırılmış, çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (134). Bazı çalışmalarda homozigot RR alleli gibi LL alleli bulunan kişilerde koroner kalp hastalığı riski daha yüksek bulunmuştur (136). Barbieri ve ark.(135) homozigot PON1 55LL genotipi bulunan kişilerde M alleli taşıyanlara göre obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve düşük HDL düzeylerine daha sık rastlandığını bulmuşlardır. Farklı PON1 genotiplerinin atherosklerozu önlemedeki rolleri hala tartışmalı olmakla birlikte QQ düşük aktivite genotipli (Homozigot AA) bireylerin atheroskleroz riskinin oldukça yüksek olduğu giderek daha çok kabul edilmektedir (137). Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda QQ, QR ve RR fenotiplerinde serum PON1 düzeyleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Bu sonuçlar PON1 fenotipi paraoksonaz aktivitesi üzerine etkili bir prediktif belirleyici olabileceğini düşündürmektedir.

Birçok çalışmada vasküler hastalıklarda okside LDL üretim ve birikiminin oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle plazma okside LDL düzeyinin belirlenmesi vasküler hastalık teşhisinde faydalı olabilir. Ehara ve ark.(137) akut miyokard infarktüsü hastalarda, Nishi ve ark.(138) karotid aterosklerozu olan hastalarda yapmış oldukları çalışmalarda okside LDL düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Kalp transplantasyonu veya hemodiyaliz hastalarında yapılan çalışmalarda da okside LDL düzeyleri önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (139).

Okside LDL' nin koroner kalp hastalığında yüksek saptanmasının yanında yüksek okside LDL değerlerinin hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, cinsiyet gibi diğer risk faktörleri ile ilişkisinin olmaması bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesine neden olmaktadır (140). Farklı olarak, bir çalışmada (141) hiperlipidemik hastalarla normolipidemik kontrol grubunun okside LDL düzeyleri arasında fark bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olan okside LDL düzeyleri metformin ve diane-35 tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azalmıştır. Bu tedaviler süresince ortalama okside LDL düzeylerinde azalma görülmesi ve PON1 düzeyinde %100'den daha çok bir yükselmenin olması LDL oksidasyonunun baskılandığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda okside LDL ilaçsız PKOS grubunda kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur.

Literatür verileri incelendiğinde obez PKOS'lu olguların sistolik kan basınçları kontrol olgularından anlamlı olarak daha fazla bulunmuş (142). Genel olarak daha genç PKOS'lu olgularda kan basıncı normal sınırlardadır (143). Bununla birlikte gün içerisindeki kan basıncındaki değişiklik prevalansı artış göstermiş ve yaşamın ilerleyen yıllarında HT açısından orta derecede risk artışı olmuştur (144). Bizim hastalarımızda arteriyel kan basınçlarına göre değerlendirildiğinde; olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0,05$).

Literatüre baktığımızda hem obez hem de obez olmayan PKOS'ularda total kolesterol, LDL-K düzeyi kontrole göre daha yüksektir. Obez PKOS'lu olgularda obez kontrol olgularına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş (145). Bizim hastalarımızda PKOS'lu grupta total kolesterol, LDL, trigliserid kontrole göre anlamlı olarak yüksek, HDL anlamlı olarak düşük bulundu. VKİ arttıkça fazla kilolu grupta bu anlamlılık daha da artmış olarak gözlenmiştir.

Literatürde PKOS'lu hastalarda açlık insülin ve glukoz oranları kontrole göre daha yüksek bulunmuş. 91 PKOS'lu olguya OGTT yapılmış, bunların 28'inde (%31) bozulmuş glukoz toleransı, 4'ünde (%4) Tip 2 DM çıkmış (23). PKOS'lu olgularda sıklıkla anormal metabolik karakteristیکler vardır. Diabet için yüksek risk altındadır. Bu risk obezite ile ilişkili olabilir. Carmina ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada orta form PKOS'lu olgularda insülin sensitivitesi azalmış açlık insülin seviyesi artmış, glukoz/insülin oranı kontrole göre azalmıştır. Bir çalışmada PKOS'ta Tip 2 DM gelişme riski artmış olup %7 oranında tespit

edilmiştir (146). Bizim hastalarımızda 2 hastada DM (%2,2), 12'sinde bozulmuş açlık glukozu (%13,3) saptandı. DM gelişme oranı DM başlangıcı yaşamın en erken 3 ve 4. dekatında olmaktadır. PKOS'lu olguların %30'unda artmış veya bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur (146). Bizim hastalarımızda da Norman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda olduğu gibi PKOS'lu olguların insülin seviyesi artmıştır (147).. PKOS'luların birinci derecede yakınlarında Tip 2 DM gelişme riski yüksektir (148). Bizim hastalarımızda da yakın ailede ve uzak ailede DM gelişmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Burada PKOS aile yakınlarında DM gelişimi için süreçte bir yatkınlık oluşturmaktadır diye düşünülebilir.

Sonuç olarak; koroner arter hastalığı etiopatogenezinde rol oynadığı, zemin hazırladığı pek çok çalışma ile gösterilen PKOS'lu hastalarda proaterojenik markırlar artmaktadır. PKOS'un uzun soluklu tedavisinde morbidite ve mortalite açısından koroner arter hastalığını önleme, HT ve DM'den korunma çok büyük önem kazanmaktadır. Tedaviyi planlarken akut cevaplardan öte kronik yanıtlar, olumlu sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır. Statinlerin, aterosklerotik hastalıklarda koruyucu rol üstlendiği gibi PKOS'lu hastalarda metformin, diane-35 tedavilerinin statinler gibi lipid düşürücü ve pleiotropik etkileri sonucunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığı düşünülmeli ve bu konuda daha çok çalışmalar yapılmalıdır. PKOS'un metformin ve diane-35 ile tedavisi lipid profilinde olumlu değişikliklere yol açmakta ve aterosklerozda koruyucu rol üstlenen PON1 düzeyini arttırmakta, proaterojenik olan PAF-AH ve okside LDL düzeyini azaltmaktadır.

11- SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Bilim Dalına 1 Aralık 2008 - Temmuz 2009 tarihleri arasında başvuran 17 ile 35 yaşları arasında (ortalama $24,92 \pm 6,06$), klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı konulan 90 hasta, 30 sağlıklı kadın ($VKİ < 30$, yaş ortalaması $26,71 \pm 5,64$ yıl) kontrol grubuna dahil edildi.

1. PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre $VKİ$, LDL-K, CRP, ürik asit, HOMA-IR, insülin anlamlı olarak daha yüksek, HDL anlamlı olarak düşük bulundu.
2. PKOS'lu kadınlarda ALT, GGT, ALP yağlı karaciğerle uyumlu olacak şekilde anlamlı olarak yüksek bulundu. PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre DM olma açısından anlamlı farklılık olmazken, yakın ailede ve uzak ailede DM olma sıklığı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.
3. Total kolesterol, trigliserid, LDL-K, ürik asit, insülin düzeyi ve HOMA-IR düzeylerinde $VKİ$ yükseldikçe artışlar, HDL düzeylerinde düşüşler olmuştur. Bu özellikle kontrol ve $VKİ < 25$ olan grupla fazla kilolu grubun karşılaştırılmasında anlamlı olarak bulunmuştur.
4. İlaçsız PKOS grubunda kontrole göre trigliserid düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.
5. İnsülin ile $VKİ$ arasında pozitif anlamlı ($r=0,475$, $P=0,000$), HDL-K arasında negatif anlamlı ($r=-0,330$, $P=0,002$), ARE arasında negatif anlamlı ($r=-0,341$, $P=0,029$) korelasyon bulunmuştur.
6. PAF-AH, okside LDL ilaçsız PKOS grubunda kontrole göre anlamlı bir şekilde yüksek olarak bulunmuştur.
7. Metformin alan ve diene-35 alan grupla ilaç almayan PKOS karşılaştırıldığında PAF-AH, okside LDL değerleri anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur.
8. PAF-AH ile HDL arasında anlamlı olmasa da negatif, okside LDL arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı.
9. ARE ile okside LDL arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı.

10. Total testosteron ile PAF-AH arasında pozitif anlamlı korelasyon, PON1 arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
11. PKOS'lu hasta gruplarında PAF-AH univariat regresyon analizi yapılıncaya PKOS'lu hastalarla PAF-AH arasında doğrusal bir ilişki bulunmasa bile VKİ araya girince pozitif doğrusal bir ilişki ortaya çıkmıştır.
12. İlaç almayan PKOS grubunda PON1 düzeyleri kontrole göre düşük bulunmuş, ancak istatistiksel anlamlılık görülmemiştir.
13. PON1 düzeyleri metformin alan ve diene-35 alan grupta kontrole ve ilaçsız gruba göre daha yüksek bulunmuştur.
14. İlaç almayan grupta ARE aktivitesi kontrole, metformin alan, diene-35 alan gruplara göre anlamlı düşük bulunmuştur.
15. PKOS'te Paraoksonaz fenotip dağılımı kontrole göre sırasıyla QQ %, 39,7-42, QR 52,9-57.69, RR 7,35-0.
16. PKOS'lu hastalarda QQ, QR ve RR fenotiplerinde serum PON1 düzeyleri kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük bulundu. Q fenotipi QR ve R fenotipine göre daha düşük PON1 aktivitesine sahiptir.
17. Koroner arter hastalığı etiopatogenezinde rol oynadığı, zemin hazırladığı pek çok çalışma ile gösterilen PKOS'lu hastalarda proaterojenik markırlar artmaktadır.
18. PKOS'un uzun süreli tedavisinde morbidite ve mortalite açısından koroner arter hastalığını önleme, HT ve DM'den korunma çok büyük önem kazanmaktadır. Tedaviyi planlarken akut cevaplardan öte kronik yanıtlar, olumlu sonuçlar göz önünde bulundurulmalıdır.
19. Statinlerin, aterosklerotik hastalıklarda koruyucu rol üstlendiği gibi PKOS'lu hastalarda metformin, diene-35 tedavilerinin statinler gibi lipid düşürücü ve pleiotropik etkileri sonucunda kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini azalttığı güçlü hipotezi ortaya çıkabilir. Bu sonuç insülin duyarlılaştırıcı tedavi ile antiandrojen tedavinin PKOS tedavisinde daha ön plana çıkmasına neden olabilir.
20. PKOS'un metformin ve diene-35 ile tedavisi lipid profilinde olumlu değişikliklere yol açmakta ve aterosklerozda koruyucu rol üstlenen PON1

düzeyini arttırmakta, proaterojenik olan PAF-AH ve okside LDL düzeyini azaltmaktadır.

12-Kaynaklar

1. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1935; 29:181-191
2. Yen SSC. The Polycystic Ovary Sendrome. Clinical Endocrinol. 1980; 12: 177-207
3. Farguhar CM, Birdsall M. The Prevalance of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1990; 34: 67-72.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J and Franks S. Polycystic ovaries –a common finding in normal Women. Lancet I. 1988; 870-2
5. Michelmore K, Balen A, Dunger D. Prevalance and clinical features of polycystic ovary syndrome in 224 young female volunteers. Human Reproduction. 1998; 12: 52-62.
6. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the Stein – leventhal ovary and so-called hyperthecosis. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1982; 65: 233-236.
7. Marshall JC, Dalkin A, Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. Revent Prog Horm Res. 1991; 47;155-189
8. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: The physiology of Reduction ed 2 New York , Rawen Pres. 1994: p 1793.
9. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T. Insulin, somatotrophic anal lsteinizing hormone axes in non-obese anal obese woman with polycystic ovary syndrome : Common and distinol fecatures. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1988; 81: 2854-2864
10. Taylor AE, McCourt B, Martin KA. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined woman with polycystic ovary sendrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1997; 82: 2248-2256

11. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the –polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1983; 309: 1206-1209
12. Quigley MB, Rakoff JS, Yen SSC. Increased luteinizing hormone sensitivity to dopamine inhibition in polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981; 52: 231-234
13. Poretsky L, Gloves B, Laumas V. The effects of experimental hyperinsulinemia on steroid secretion, ovarian 125 insulin and 125I IGF -1 binding in the rat. *Endocrinology*. 1988; 122: 581-585
14. Adashi E, Hsueh A, Yen SS . Insulin enhancement of LH and FSH levels by cultured pituitary cells. *Endocrinology*. 1981;108:1441-1449
15. Yen SSC, Jaffe RB. *Reproductive endocrinology: physiology and clinical management* . Philadelphia: W. B. Saunders . 1986; 373-389
16. Stein I F. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries *AOG* 1935;30:181-91
17. Coulam CB, Annegers JF, Kraz JC. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol*. 1983;61:403-407
18. Ferriman D, Gallwey JD . Clinical assessment of body hair in women *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1961;24:1440-1447
19. Balen AH, Tan SL, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone: a significant cause of infertility and miscarriage. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1993; 100: 1082-1089.
20. Baird DT. Induction of ovulation –cost effectiveness and future prospects. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* , 1990; 4: 639-650.
21. Dunaif A, Gren G, Phelps RG, Lebwohl M, Futterweit W, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action and hyperandrogenism: clinical histological and biochemical findings. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1991; 73:590-595
22. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe B . Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute females. *Fertil Steril*, 1981; 35:29-35

23. Legro RS, Dodson N'C, Dunaif A. Understanding the underlying metabolic abnormalities of polycystic ovary syndrome and their implications. Proceeding of the Endocrine Society 80th Annual Meeting, New Orleans. 1998; 24-28.
24. Conway , GS, Honour JW. Jacobs, HS. Heterogeneti of the polycystic ovary syndrome : clinical , endocrine and ultrasound features in 556 patients. Clin Endocrinol. 1989; 30: 459-470.
25. Pettigrew R, Hamilton –Fairley D. Obesity and female reproductive function . BMB , 1997; 53:341-58.
26. Cussons AJ, Stuckey BG, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: new insights and perspectives. Atherosclerosis. 2006;185:227-39.
27. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine MG, McGill CC, Mann A, White MP, Mather JF, Waters DD, Heller GV. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging and rest-redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. Am J Cardiol. 2000;85:680-4
28. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carnith KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1985; 61: 94-51.
29. Plymate SR, Farriss BL, Bassett ML, Matej JL. Obesity and its role in polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1981; 52: 1246-8.
30. Pettigrew R, Hamilton Fairley D. Obesity and female reproductive function. Br Med Bull. 1997; 53:341-58.
31. Dixon JE, Rodin A, Murby B, Chapman , MG and Fogelman I. Bone mass in hirsute wome with androgen excess. Clinical Endocrinology (oxford), 1989; 30: 271-8.

32. Gregoriu O, Bakas P. The effect of combined oral contraception with or without spironolacton on bone mineral density of hyperandrogenic women. *Gynecol Endocrinol*, 2000. 14: 369-73.
33. Meirrow D , Schenker JG. The link between infertility and cancer : epidemiology and possible aetiologies *HRU* 1996; 2: 63-75.
34. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S. Endometrial carcinoma ; ovarian dysfunction –a risk factor in young women . *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive*. 1991; 41: 143-50 .
35. Barnes RB. Diagnosis and therapy of hyperandrogenism. *Bailleres Clin Obstet Gynaecol*.1999; 11: 369-96.
36. Ciampelli M, Lanzone A. Insulin and polycystic ovary syndrome : a new look at an old subject *GE* 1998 Aug; 12(4): 277-92.
37. Gammon , MD and Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer. *AJE* 1991; 134(8): 818-24.
38. Solomon CG. The epidemiology of polycystic ovary syndrome . prevalence and associated disease risks . *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun; 247-63.
39. Schildkraut JM, Schwing IPJ , Bastos E, Evanoff A and Huges C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 554-9.
40. Horton R, Hawks D, Lobo R. 3 alpha,17 beta –androstenediol glucuronide in plasma : A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *Journal Clin Invest*.1982; 69:1203-1206
41. Sutton C. The limitations of laparoscopic ovarian biopsy. *JOGBC* 1974; 81: 317.
42. Surrey ES, DeZiegler D, Gambone JC, Judd HL. Preoperative localization of androgen –secretion tumors: clinical, endocrinologic, and radiologic evaluation of ten patients. *AJ OG*,1988; 158: 1313.
43. Dewailly D, Robert Y, Helin I. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *CE*. 1994; 41: 557-62.
44. Fauser BCJM and Van Santbrink EJP. Sonographic characteristics of PCO: sensitivity and specificity. In the ovary: regulation, dysfunction and

- treatment , ed. M. Filicori and C. Fglamigni. 1996 pp. 303-9. Amsterdam : Elsevier science.
- 45.Pache TD, Wladimiroff JW, Hop WCJ and Fauser BCJM. How to discriminate between normal and polycystic ovaries:transvaginal US study . Radiology , 1992; 183: 421-3.
 - 46.Kimura I., Togashi K, Kawakami S. Polycystic ovaries : implications of diagnosis with MR imaging. Radiology , 1996; 201: 549-52.
 - 47.Agrawai R, Conway G, Sladkevicius. Serum vascular endothelial growth factor and Doppler flow velocities in in vitro fertilization : relevance to ovarian hyperstimulation syndrome and polycystic ovaries. Fertil and Sterility , 1998; 70: 651-8.
 - 48.Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Manguso F, Savastano S, Russo T, Tolino A, Zullo F, Lombardi G, Azziz R, Colao A. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90:6072-6
 - 49.Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carnith KB, Ranney GB, Hodgen GD. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1985; 65: 94-55.
 - 50.de Berker D. The diagnosis and treatment of hirsutism. The practitioner ,1999; 243: 493-9
 - 51.Marchell N, Alster T. Evaluation of hair removal methods . Aesthetic surgery and cosmetic surgery 1999;1:3-11 .
 - 52.Belisle S, Love EJ. Clinical efficacy and safety of cyproterone acetate in severe hirsutism : results of a multicentered Canadian study . Fertil Steril ,1986; 46: 1015 .
 - 53.Cumming DC,YangJC, Rebar RW, Yen SSC. The treatment of hirsutism with spironolactone. The Journal of the American Medical Association.1982; 247: 1295.

54. Pittaway DE, Maxson WS, Wentz AC. Spironolactone in combination drug therapy for unresponsive hirsutism. *Fertil Steril* ,1985;43:878-882.
55. Cusan L, Dupont A, Gomez JL, Tremblay RR, Labrie F. Comparison of flutamide and spironolactone in the treatment of hirsutism: A randomized controlled trial. *Fertil Steril*, 1994;61:281.
56. Azziz R, Gay F. The treatment of hyperandrogenemia with oral contraceptives. *Sem Reprod E* 1989;7:246.
57. Azziz R. The hyperandrogenic –insulin resistant –acanthosis nigricans (HAIRAN) syndrome: Therapeutic response. *Fertil Steril* 1994; 61: 570.
58. Avgerinos PC, Cutler GB, Jr Tsokos GC, Gold PW, Feuillein P, Gallucci WT, Pillemer SR, Loriaux DL, Chrousos GP. Dissociation between cortisol and adrenal androgen secretion in patients receiving alternate day prednisone therapy *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1987;65:24-29.
59. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycysticovary syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1998 ; 338 : 1876.
60. Pugeat M, Ducluzaeu PH. Insulin resistance , polycystic ovary syndrome and metformin. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000; 85: 89-94.
61. Vidal –puig AJ, Munos-Torres, Joder-Gimeno E, Garcia-Calvante CJ, Lardell P, Ruiz –Reguena ME, Escobar-Jimenez F: Ketoconazole therapy; hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism. *European Journal of Endocrinology*. 1994; 130: 333.
62. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol*. 2009 Mar;25(3):159-65.
63. Derewenda ZS, Ho YS. PAF-acetylhydrolases. *Biochim Biophys Acta* 1999;1441:229–36.

64. Stafforini DM, Prescott SM, McIntyre TM. Human plasma platelet-activating factor acetylhydrolase. Purification and properties. *J Biol Chem* 1987;262: 4223–30.
65. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog Lipid Res* 2003;42:93–114.
66. Tjoelker LW, Stafforini DM. Platelet-activating factor acetylhydrolases in health and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1488:102–23.
67. Colhoun HM, Schalkwijk C, Rubens MB, Stehouwer CD. C-reactive protein in type 1 diabetes and its relationship to coronary artery calcification. *Diabetes Care*. 2002;25:1813–7.
68. Ladeia AM, Ladeia-Frota C, Pinho L, Stefanelli E, Adan L. Endothelial dysfunction is correlated with microalbuminuria in children with short-duration type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2048–50.
69. Nogueira VG, Gomes MB. Acute-phase proteins and microalbuminuria among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004;66:31–9.
70. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen E, Emeis JJ, Parving HH. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes*. 2002;51:1157–65.
71. Jager A, van Hinsbergh VW, Kostense PJ, et al. C-reactive protein and soluble vascular cell adhesion molecule-1 are associated with elevated urinary albumin excretion but do not explain its link with cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:593–8.
72. Fan P, Liu HW, Wan DH, Li Y, Song Q, Bai H. Altered distribution of plasma platelet-activating factor acetylhydrolase between high-density lipoprotein and low-density lipoprotein in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009 Jul 9.
73. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphie CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-

- activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis*. 2000;150:413–9.
74. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A2 levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart Journal*. 2005;26:137–44.
75. Hong-Liang L, De-Pei L, Chihj-Chuan L. Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress and diseases. *J Mol Med*. 2003; 81:766-79.
76. Canales A, Sanchez Munis Fj, Paraoksonaz Something More Than An Enzyme? *Med Clin (Barc)* 2003; .121:537-548
77. Li WF, Costa LG, Furlong CE. Serum paraoxonase status: A major factor in determining resistance to organophosphates. *J Toxicol Environ Health*. 1993; 40: 337-346
78. Hasselwander O, McMaster D, Fogarty AD, Maxwell AP, Nicholls DP, Young JS. Serum paraoxonase and platelet-activating factor acetylhydrolase in chronic renal failure. *Clin Chem*. 1998; 44: 179-82.
79. Aviram M, Ronsenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest*. 1998;101:1581–90.
80. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. Published on behalf of the Federation of European Biochemical Societies *Lett*. 1991; 286 :152
81. Draganov DI, La Du BN. Pharmacogenetics of paraoxonase: A brief review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369:78–88.
82. Jakubowski H. Calcium-dependent human serum homocysteine thiolactone hydrolase. A protective mechanism against protein N-homocysteinylation. *J Biol Chem* 2000. 275:3957–62.

83. Richter RJ, Furlong CE. Determination of paraoxonase (PON1) status requires more than genotyping. *Pharmacogenetics*. 1999;9:745–53.
84. Furlong CE, Richter RJ, Seidel SJ, Motulsky A. Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet*. 1988; 43 :230–8.
85. Mackness MI, Harty D, Bhatnagar D et al. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolemia and insulin-dependent diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 1991;86:193–9.
86. Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase activity polymorphism. *Nat Genet*. 1993;3:73–6.
87. Eckerson HW, Romson J, Wyte C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet*. 1983;35:214–27.
88. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase 1. *Clin Sci (Lond)*. 2004; 107 :435–47.
89. Garin MCB, James RW, Dussoix P, Blanchè H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme: a possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest*. 1997;99:62–66.
90. Aviram M, Rosenblat M, Scott B, Eroglu J, Sorenson R, Bisgaier CI, Newton RS, La Du B. Human serum paraoxonase (PON1) is inactivated by oxidized low density lipoprotein and preserved by antioxidants. *Free Rad Biol & Med*. 1999; 26: 892-904.
91. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Patel J, Durrington PN. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999; 19:330-5.
92. Navab M, Ananthramaiah GM, Reddy ST, et al. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis: The oxidation hypothesis

- of atherogenesis: the role of oxidized phospholipids and HDL. *J Lipid Res.* 2004; 45:993-1007.
93. Matsumoto T, Takashima H, Ohira N, et al. Plasma level of oxidized low-density lipoprotein is an independent determinant of coronary macrovasomotor and microvasomotor responses induced by bradykinin. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44:451-457.
94. Nishi K, Itabe H, Uno M, et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1649-1654.
95. Holvoet P, Kritchevsky SB, Tracy RP, et al. The metabolic syndrome, circulating oxidized LDL, and risk of myocardial infarction in well functioning elderly people in the health, aging, and body composition cohort. *Diabetes.* 2004; 53:1068-1073.
96. Sjogren P, Basu S, Rosell M, et al. Measures of oxidized low-density lipoprotein and oxidative stress are not related and not elevated in otherwise healthy men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:2580-2586.
97. Liu ML, Ylitalo K, Salonen R, et al. Circulating oxidized lowdensity lipoprotein and its association with carotid intimamedia thickness in asymptomatic members of familial combined hyperlipidemia families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24:1492-1497.
98. Hulthe J, Fagerberg B. Circulating oxidized LDL is associated with subclinical atherosclerosis development and inflammatory cytokines (AIR Study). *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:1162-1167.
99. van Tits LJH, van Himbergen TM, Lemmers HLM, et al. Proportion of oxidized LDL relative to plasma apolipoprotein B does not change during statin therapy in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2006; 185:307-312.
100. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al. Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005; 353:46-57.

101. Aarsman AJ, Neys FW, Van den Bosch H. Catabolism of platelet-activating factor and its acyl analog. Differentiation of the activities of lysophospholipase and platelet-activating-factor acetylhydrolase. *Eur J Biochem.* 1991;200:187–93.
102. Juretic D, Tadijanovic M, Rekić B, Simeon-Rudolf V, Reiner E, Baricic M: Serum paraoxonase activities in hemodialyzed uremic patients: cohort study. *Croat Med J* 2001, 42:146-150.
103. Haagen L, Brock A: A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitrophenyl acetate by phenyl acetate. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1992, 30:391-395.
104. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN: The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet* 1983, 35:1126-1138.
105. N. Koubaa, A. Nakbi, M. Smaoui, N. Abid, R. Chaaba, M. Abid, M. Hammami Hyperhomocysteinemia and elevated okside LDL in Tunisian type 2 diabetic patients: Role of genetic and dietary factors. *Clinical Biochemistry.* 2007; 40:1007-1014
106. Serban M, Tanaseanu C, Kosaka T, et al. Significance of platelet-activating factor acetylhydrolase in patients with non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2002;6:643–7.
107. Marilia de Brito Gomes, Roberta Arnold Cobas, Edson Nunes, Michele Nerya, Hugo Caire Castro-Faria-Neto, Eduardo Tibirica. Serum platelet-activating factor acetylhydrolase activity: A novel potential inflammatory markır in type 1 diabetes. *Prostaglandins and Other Lipid Mediators.* 2008; 87:42-6
108. Stafforini DM, McIntyre TM, Carter ME, Prescott SM. Human plasma platelet activating factor acetylhydrolase. Association with lipoprotein particles and role in the degradation of platelet-activating factor. *J Biol Chem.* 1987;262: 4215–22.

109. Karasawa K, Harada A, Satoh N, Inoue K, Setaka M. Plasma platelet activating factor-acetylhydrolase (PAF-AH). *Prog Lipid Res.* 2003;42:93–114.
110. Caslake MJ, Packard CJ, Suckling KE, Holmes SD, Chamberlain P, Macphee CH. Lipoprotein-associated phospholipase A(2), platelet-activating factor acetylhydrolase: a potential new risk factor for coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2000;150:413–9.
111. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 as an independent predictor of coronary heart disease. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:1148–55.
112. Marathe GK, Davies SS, Harrison KA, et al. Inflammatory platelet-activating factor-like phospholipids in oxidized low density lipoproteins are fragmented alkyl phosphatidylcholines. *J Biol Chem.* 1999;274:28395–404.
113. Silva AR, de Assis EF, Caiado LF, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 and 5-lipoxygenase products recruit leukocytes in response to plateletactivating factor-like lipids in oxidized low-density lipoprotein. *J Immunol.* 2002;168:4112–20.
114. Taketo MM, Sonoshita M. Phospholipase A2 and apoptosis. *Biochim Biophys Acta.* 2002;1585:72–6.
115. Winkler K, Abletshauser C, Friedrich I, Hoffmann MM, Wieland H, Marz W. Fluvastatin slow-release lowers platelet-activating factor acetylhydrolase activity: a placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1153–9.
116. Forte TM, Subbanagounder G, Berliner JA, et al. Altered activities of antiatherogenic enzymes LCAT, paraoxonase, and platelet-activating factor acetylhydrolase in atherosclerosis-susceptible mice. *J Lipid Res.* 2002;43:477–85.
117. Singh U, Zhong S, Xiong M, Li TB, Sniderman A, Teng BB. Increased plasma non-esterified fatty acids and platelet-activating

- factor acetylhydrolase are associated with susceptibility to atherosclerosis in mice. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:421–32.
118. Cederholm A, Svenungsson E, Stengel D, et al. Platelet-activating factor acetylhydrolase and other novel risk and protective factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2004;50:2869–76.
119. Papavasiliou EC, Gouva C, Siamopoulos KC, Tselepis AD. PAF-acetylhydrolase activity in plasma of patients with chronic kidney disease. Effect of long-term therapy with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1270–7.
120. Milionis HJ, Tambaki AP, Kanioglou CN, Elisaf MS, Tselepis AD, Tsatsoulis A. Thyroid substitution therapy induces high-density lipoprotein-associated platelet-activating factor-acetylhydrolase in patients with subclinical hypothyroidism: a potential antiatherogenic effect. *Thyroid*. 2005;15:455–60.
121. Rizos E, Tambaki AP, Gazi I, Tselepis AD, Elisaf M. Lipoprotein-associated PAF-acetylhydrolase activity in subjects with the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2005;72:203–9
122. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers*. 2009;26(4):163-70.
123. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffei C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(5):737-45
124. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, Navab M. Protective effect of high-density lipoprotein associated paraoxonase: inhibition of the biological activity of minimally oxidised low-density lipoprotein. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2882–2891

125. Mackness MI, Arrol S, Abbott CA, and Durrington PN. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase. *Atherosclerosis*. 1993;104:129–135.
126. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:473–480. 86.
127. Aviram M, Fuhrman B. LDL oxidation by arterial wall macrophages depends on the oxidative status in the lipoprotein and in the cells: role of prooxidants vs. antioxidants. *Mol Cell Biochem* 1998;188:149–59.
128. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:551–61.
129. Serrato M, Marian AJ. A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease. *J Clin Invest*. 1995;96:3005-8.
130. Imai Y, Marita H, Kurihara H, et al. Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases. *Atherosclerosis*. 2000; 149:435-42.
131. Mackness MI, Arrol S, Mackness B, Durrington PN. Alloenzymes of paraoxonase and effectiveness of high-density lipoproteins in protecting low-density lipoprotein against lipid peroxidation. *Lancet*. 1997;359:851–852.
132. Antikainen M, Murtomaki S, Syvanne M, Pahlman R, Tahvanainen E, Jauhiainen M, Frick MH, Ehnholm C. The Gln-Arg 192 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns. *J Clin Invest*. 1996;98:883-885.
133. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Marian AJ, et al. The Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is associated with low cholesterol levels in the Turkish population. *Atherosclerosis*. 1999;146:22.

134. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. How high-density lipoprotein protects against the effects of lipid peroxidation. *Curr Opin Lipidol.* 2000; 11:383-8.
135. Barbieri, M., Bonafe, M., Marfella, R. et al. LL paraoxonase genotype is associated with a more severe degree of homeostasis model assessment IR in healthy subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 287: 222–225
136. Garin MCB, James RW, Dussoix P, Blanchè H, Passa P, Froguel P, Ruiz J. Paraoxonase polymorphism Met-Leu54 is associated with modified serum concentrations of the enzyme: a possible link between the paraoxonase gene and increased risk of cardiovascular disease in diabetes. *J Clin Invest.* 1997;99:62–66.
137. Ehara S, Ueda M, Naruko T, Haze K, Itoh A, Otuska M, Komatsu R, Matsuo T, Itabe H, Takano T, Tsukamoto Y, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker A. E. Elevated levels of oxidized lowdensity lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes *Circulation.* 2001;103:1955-1960.
138. Nishi K, Itabe H, Uno M, Kitazato K, T., Horiguchi H., Shinno K., Nagahiro S. Oxidized LDL in Carotid Plaques and Plasma Associates With Plaque Instability. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:1649-1654.
139. Holvoet P, Van Cleemput J, Collen D, Vanhaecke J. Oxidized Low Density Lipoprotein Is a Prognostic Marker of Transplant-Associated Coronary Artery Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:698-702.
140. Toshima S, Hasegawa A, Kurabayashi M, Itabe H, Takano T, Sugano J. Circulating Oxidized, Low Density Lipoproteins levels. *Arterioscler thromb Vasc Biol.* 2000;20: 2243-47.
141. Legro SR, Kuneslman RA, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001;111:607-613.

142. Zimmermann S, Philips R, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome lack of hypertension despite profound insulin resistance . Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1992; 75:508-513
143. Kahsar –Miller MD, Nixon C, Boots LR , AzzizR. Prevalance of polycystic ovary syndrome in first-degree relatives of patient s with PKOS. Fertil Steril. 2001;75:53-58
144. Legro SR, Kunselman RA, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. AJM. 2001;111:607-613.
145. Carmina E,Lobo AR. Polycystic ovaries in hirsute women with normal menses. Am J Med.2001;111:602-606
146. Ovalle F, Aziz R. Insulin resistance , polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus . Fertil and Steril. 2002;77:1095-1105
147. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome . Fertil Steril, 1996;66:942-947.
148. Talbott E, Guzick A, Clerici A, Berga S. Adverse lipid and coranary heart disease risk profilies in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case –control study. J Clinical Epidemiol. 1998;51:415-422