

**T.C.**  
**BEZMİÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**  
**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KALP HIZI TOPARLANMA İNDEKSİNİN**  
**SERUM BİLİRUBİN SEVİYESİ İLE KORELASYONU**

**Dr. Emin ASOĞLU**

**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Mehmet ERGELEN**

**İSTANBUL**  
**2014**

## ÖNSÖZ-TEŞEKKÜR

Polikistik Over Sendromu'nu ilerleyen yıllarda ortaya çıkan ve belirginleşen kardiyovasküler hastalık riskinden dolayı tez konusu olarak belirledim. Kalp Hızı Toparlanma İndeksinin kardiyovasküler hastalıklarda ilk bozulan parametrelerden biri olması ve önlenabilirliği nedeniyle tez hocam Doç. Dr. Mehmet ERGELEN ile değerlendirilmesinin yararlı olacağına kanaat getirdik. Bir yılı aşkın bir sürede yapılan bu prospektif çalışmada emeği geçen Dr. Gonca BATMAZ'a ve tezin her aşamasında yardımını aralıksız sürdüren tez hocam Doç. Dr. Mehmet ERGELEN'e teşekkürlerimi borç bilirim. Asistanlığım süresince vaktini hiç bir zaman bizden esirgemeyen başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ömer GÖKTEKİN, Prof. Dr. Hüseyin UYAREL, Doç. Dr. M. Akif VATANKULU, Doç. Dr. Murat TURFAN ve diğer öğretim üyesi hocalarıma teşekkür ederim. Ayrıca tüm asistanlığım süresince en zor zamanlarda bile her zaman yanımda olan değerli eşim Fatma ASOĞLU'ya minnettarım.

Dr. Emin ASOĞLU

## ÖZET

**Giriş:** Bilirubin hem metabolizmasının son ürünüdür ve antioksidan özelliklere sahiptir. Bununla birlikte Polikistik Over Sendromu (PKOS) fizyopatolojisindeki rolü konusunda yeterli bilgi bulunmamaktadır. Çalışmamızın amacı PKOS'lu hastalarda bilirubin seviyeleri ile birlikte kalp hızı toparlanma indeksini (KHTİ) araştırmaktır.

**Gereç ve Yöntem:** Bu prospektif çalışmaya Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim dalına başvuran ve PKOS tanısı alan 34 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak 27 genç sağlıklı bayan erişkin alındı. Her iki gruptaki hastalardan, bilirubin, homeostasis model assesment- insülin resistance (HOMA-IR) ve diğer kan parametrelerini saptamak için 12 saatlik açlık sonrası kan örnekleri alındı. Tüm sağlıklı ve erişkin bireylere transtorasik ekokardiyografi ve Bruce protokoluna göre egzersiz stres testi uygulandı. Tüm deneklerin vücut kitle indeksleri (VKİ), bel çevreleri, sistolik ve diyastolik kan basınçları ve egzersiz testi parametreleri kaydedildi.

**Bulgular:** Total bilirubin seviyeleri PKOS tanısı alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulundu ( $0.45 \pm 0,08$  mg/dl vs  $0.38 \pm 0,08$  mg/dl,  $p=0.001$ ) HOMA-IR düzeyleri. PKOS grubunda daha yüksek bulundu. ( $2,9 \pm 0,9$  vs  $2 \pm 0,5$ ,  $p=0.001$ ) KHTİ ise PKOS tanısı olan hastalarda daha düşük saptandı. ( $27,8 \pm 11,2$  vs  $34,2 \pm 10,8$ ,  $p=0.02$ ) PKOS'lu hastalarda yapılan Pearson korelasyon testine göre KHTİ ile HOMA-IR ve bilirubin seviyeleri ile arasında anlamlı korelasyonu gözlemlendi.

**Sonuç:** PKOS'lu hastalarda bozulmuş KHTİ ile bilirubin seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu hastalarda azalmış bilirubin seviyesi oksidatif stresi artırarak KHTİ'de bozulmaya yol açabilir. PKOS'lu hastaların tedavisi planlanırken bu nokta göz önünde bulundurulmalıdır.

**Anahtar Sözcükler:** bilirubin, kalp hızı toparlanma indeksi, polikistik over sendromu

## ABSTRACT

**Introduction:** Bilirubin is the end product of Hem metabolism and has antioxidant properties. However, there is not enough information about the role of the pathophysiology in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). The aim of our study is that investigate together the bilirubin levels with heart rate recovery index (I HR) in patients with diagnosed PCO disease.

**Materials and Methods:** In this prospective study, 34 patients who admitted to the Obstetrics and Gynecology Department and diagnosed PCO disease were included. 27 young healthy female adults were included as a control group. Blood samples were obtained after 12 hours fasting to determine the Bilirubin, assessment- homeostasis model of insulin resistance (HOMA-IR) and other blood parameters from patients in both groups. Transthoracic echocardiography and Exercise stress test, which is according to the Bruce protocol, were performed in all healthy individuals. Body mass index (BMI), waist circumference, systolic and diastolic blood pressure, and exercise test parameters were recorded at all of the subjects.

**Results:** Total bilirubin levels were significantly lower in patients with diagnosed PCO disease ( $0.45 \pm 0.08$  mg / dl vs.  $0.38 \pm 0.08$  mg / dl,  $p = 0.001$ ). HOMA-IR levels were higher in the PCO group ( $2 \pm 0.5$  vs.  $2.9 \pm 0.9$ ,  $p = 0.001$ ). HR was determined lower in patients with diagnosed PCO disease ( $27,8 \pm 11,2$  vs.  $34,2 \pm 10.8$ ,  $p=0.02$ ). According to Pearson's correlation test, which was done in PCO diagnosed patients, significant correlation was observed between HRTI with HOMA-IR and bilirubin levels.

**Result:** Significant relationship was determined between bilirubin levels and impaired HRTI in patients with diagnosed PCO disease. Decreased bilirubin levels may lead to deterioration at the HRTI by increasing oxidative stress in these patients. When planning the treatment of patients with PCO disease, these findings should be considered.

**Key words:** bilirubin, heart rate recovery index, and polycystic ovary syndrome

## İÇİNDEKİLER TABLOSU

<b>ÖZET</b> .....	<b>III</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>IV</b>
<b>KISALTMALAR</b> .....	<b>VII</b>
<b>TABLO DİZİNİ</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1. GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	<b>17</b>
<b>4. BULGULAR</b> .....	<b>19</b>
<b>5. TARTIŞMA VE SONUÇ</b> .....	<b>22</b>
<b>6. KAYNAKLAR</b> .....	<b>24</b>

## **KISALTMALAR**

**KHTİ** Kalp Hızı Toparlanma İndeksi

**PKOS** Polikistik Over Sendromu

**NIH** National Institute of Health

**AES** Androjen Excess Society (AES)

**DHEA-S** Dihidroepiandrostenedion Sülfat

**DM** Diyabetes Mellitus

**NCEP** National Cholesterol Education Program

**NO** Nitrik Oksit

**EKG** Elektrokardiyografi

**ROT** Reaktif Oksijen Türevleri

**SSS** Sempatik Sinir Sistemi

**PSS** Parasempatik Sinir Sistemi

**OSS** Otonomik Sinir Sistemi

**HT** Hipertansiyon

**KAH** Koroner Arter Hastalığı

**VKİ** Vücut Kitle İndeksi

**SBP** Sistolik Kan Basıncı

**DBP** Diastolik Kan Basıncı

**TTE** Transtorasik Ekokardiyografi

## TABLO DİZİNİ

**Tablo Numarası:**

**Sayfa Numarası:**

**Tablo 1. Polikistik Over Sendromu Tanı Kriterleri ..... 3**

**Tablo 2. Polikistik Over Sendromu Belirti ve Bulguları ..... 6**

**Tablo 3. Klinik Önemi Olan METs Değerleri ..... 11**

**Tablo 4. Egzersiz Stres Testinde Görülebilecek Komplikasyonlar ..... 13**

**Tablo 5. Egzersiz Stres Testi Kontrendikasyonları ..... 14**

**Tablo 6. Polikistik Over Sendromunda Klinik ve Biokimyasal Bulgular .. 20**

**Tablo 7. Egzersiz Stres Testi Ölçümleri ..... 21**

**Tablo 8. Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (KHTİ) ile Risk Faktörlerinin İlişkisi ..... 22**



# 1. GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağına gelmiş kadınlarda görülen yaygın endokrin kaynaklı bir bozukluktur. Görülme sıklığı üreme çağındaki bayanlarda % 4-14 olarak gözlenmektedir (1). PKOS'lu hastalarda mortalite ve morbiditeye yol açan hastalıkların görülme sıklığı artmıştır. Mekanizması net olarak ortaya konulmamış olsa da Diyabetes Mellitus (DM) (2), Hipertansiyon (HT) (3), Dislipidemi (4) ve Diastolik Disfonksiyondur (5). Bu hastalıkların ortaya çıkmasındaki nedenlerden bir tanesinin oksidatif stresin artmış olması gösterilebilir.

PKOS'lu hastalar ile yapılmış olan çalışmalarda bu hastalardaki reaktif oksijen türevlerinin (ROT) artışının nedeni, azalmış antioksidan defans sistemlerine bağlı olduğu gösterilmişti (6,7,8). Artmış reaktif oksijen türevleri (ROT) artmış oksidatif stresin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış ROT'leri ön planda hücrenin membran, lipit, protein ve DNA'sına zarar vererek etkisini gösterir. Sempatik disfonksiyon ile giden çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda bu disfonksiyonun temelinde artmış oksidatif stresin olduğu gösterilmiştir (9). Diabetik hastalarda çeşitli morbitelerden sorumlu olan ciddi diyabetik nöropatinin ROT'leri ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (10).

Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (KHTİ) kalp yetmezliği hastalarında körelmişken, iyi eğitilmiş atletlerde azaldığını ilk kez 1994 yılında İmai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada göstermiştir (11). Koroner Arter Hastalığına (KAH) bağlı iskeminin derecesinden bağımsız olarak vagal aktivitedeki azalmanın mortalitenin güçlü bir bulgusu olduğu gösterilmiştir (12). Bu sonuçları bir bütün olarak değerlendirdiğimizde bu hastalardaki artmış aritmi riskinin bozulmuş otonom sinir sistemine bağlı vagal aktivasyon bozukluğu olduğu söylenebilir (13).

Şu an ki mevcut bulgularla PKOS'lu hastalarda bozulmuş KHTİ belirlenmiş olup, fakat bu bozulmanın altında yatan patoloji halen açık olarak belirlenmemiştir (14,15).

Serumdaki bilirubinin kaynağı hemoproteinlerin yıkımından oluşan hem metabolizmasının son ürünüdür. Bilirubinin ROT'lere karşı antioksidan özellikleri olduğu yapılmış olan çalışmalarda ortaya konmuştur (16,17,18). Bilirubinin yalnız antioksidan özelliği olmayıp aynı zamanda KAH (19,20), DM (21,22) ve Metabolik Sendrom (23) patogenezinde rol aldığı ortaya konmuştur. Ancak bu zamana kadar yapılan çalışmalarda PKOS patogenezinde bilirubinin etkisini gösteren bir bilgi gözlenmemiştir. Bizim bu çalışmadaki hedefimiz bilirubin seviyeleri ile PKOS ve KHTİ arasındaki ilişkiyi saptamak.

## GENEL BİLGİLER

### 2.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik Over Sendromu (PKOS) üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. Bu hastalık kadınlarda anovuluar infertilite, artmış androgen miktarı ve hirsutizmin (aşırı kıllanma) en önemli nedenlerindedir. PKOS 'lu hastalar üreme çağındaki bayanlarda % 6-8 oranında görülmektedir. İnsan overinin sklerokistik değişiklik gösterdiğini 1844 yılında Cherau belirtmiştir. 1921 yılında ise iki araştırmacı Thiers ve Achard hiperandrogenizm ve insülin arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır.

Dr Irving Stein ve Dr Michael Leventhal 1935 yılında 7 hastada amenore, hirsutizm, obezite ve polikistik over bulgularını tanımlamıştır (24). Dr Irving Stein ve Dr Michael Leventhal yukarıda tanımlanan hastaların overlerine kama rezeksiyonu uyguladıktan sonra bu hastaların menstürel döngülerinin normale döndüklerini gözlemleyip 2 hastasında gebe kaldığını belirtmişlerdir (25).

McArthur, Ingersoll ve Worcester 1958 yılında ilk kez polikistik over sendromlu hastalarda idrar lüteinizan hormonunun (LH) armış olduğunu göstermişler ve LH ve testosteron ondan sonra tanıda kullanılmaya başlanmıştır (26,27,28). Burghen ve arkadaşları 1980 yılında PKOS 'lu hastalarında insülin direnci olduğunu gözlemlemişlerdir (29).

Fox ve Robinson LH/FSH oranları yerine bu hormonların düzeylerinin kullanımının daha isabetli olacağını bildirmişlerdir. 1981 yılında polikistik over sendromlu hastaların over ultrasonografik bulguları Swanson ve arkadaşları tarafından belirtilmiş, 1985 de ise Adam ve arkadaşları ultrasonografik bulguları PKOS tanı kriterleri arasında bahsetmişlerdir (30).

### 2.2. Tanı Kriterleri

PKOS'nun tanı kriterleri hakkında uluslararası tam bir konsensus sağlanamamış olup, tanı günümüze kadar Nationale Institute of Health (NIH) 1990 (31), Rotterdam Consensus 2003 (32), Androgen Excess Society (AES) 2006(33) , Androgen Excess Society (AES) ve PCOS Soicety 2009 (34) olmak üzere toplam 4 konsensus çalışması yapılmıştır. Tanı kriterleri tablo-1 de belirtilmiştir.

## **TABLO-1.PKOS Tanı Kriterleri**

### **A)ABD ULUSAL SAĞLIK ENSTİTÜSÜNÜN KRİTERLERİ (NIH)**

-- Bahsedilen tüm kriterlerin hepsi sağlanmalıdır

1-Hiperandrogenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri

2-Kronik anovulasyon

3-Bu semptomlara yol açacak diğer hastalıkların dışlanması

### **B)ROTTERDAM CONSENSUS**

-- Aşağıdaki 3 kriterden ikisinin sağlanması ve diğer ilişkili hastalıkların ekartasyonu

1-Oligo veya anovulasyon

2-Hiperandrogenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri

3-Polikistik overler

### **C)ANDROGEN EXCESS SOCIETY (AES)**

--Tüm kriterler bulunmalıdır

1-Hiperandrogenizm(Hiperandrojenemi ve/veya hirsutizm)

2-Oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler

3-Diğer ilişkili hastalıkların ekartasyonu

Polikistik overlerin ultrasonografik tanımı her bir overde ve her birinin çapı 2-9 mm boyutlarında 12 den fazla over bulunması ve herbir overin boyutunun 10 ml den büyük olması gerekmektedir. Bu kistik görünümün tek bir overde tanı koymak için yeterli olmaktadır. Oligo-anovulasyon ise yılda 8 veya 8 den daha az menstürasyon döngüsünü tanımlamaktadır (35).

PKOS tanısı konmuş olan reproduktif çağıdaki bayanlarda benzer klinik durumlara sebep olacak hastalıklarında ekarte edilmesi gerekir.

## **2.3. Etyopatogenez**

Çok farklı klinik semptom ve bulgulara sebep olan PKOS'nun etyolojisi kesin olarak bilinmemekle beraber multifaktoryel olduğu düşünülmektedir PKOS'nun genetik ve çevresel etkenlere bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (36). PKOS'nun fizyopatolojisinde; genetik faktörler, gonadotropin hormonlarında değişiklikler, steroidogenez defekti ve insülin etki ve salınım bozukluğu bulunmaktadır.

PKOS'na neden olan genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen hastalığın çıkmasında multigenik faktörlerin etkisi olduğu düşünülmektedir (36,37). 19 p13.2 kromozomunda bulunan fibrilin 3 geni sorumlu tutulan genlerden biridir (38). Bu gen insülin reseptör genine yakın olarak yerleşmiştir. Teka hücre oluşumunda ve erken folikül gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer üzerinde durulan genler ise aromataz, androgen reseptör, steroid hormon bağlayıcı globulin ve 17b hidroksteroid dehidrogenaz enzim tip 6 dır (39).

### **2.3.1. Hipotalamo-Hipofizer Disfonksiyon**

PKOS'lu hastalarda artmış serum gonadotropin hormonları bulunmaktadır. Artmış olan gonadotropin hormonları LH/FSH oranının artmasına neden olur. Bu durumda overlerden artmış androgen sentezinin olmasına neden olmaktadır. Bu hastalarda anovulatuvar sikluslarda artmış olan östrodiol yüksekliği LH in pulsatil salınımının artmasına sebep olabilir (40).

### **2.3.2. İnsulin Direnci, Salınımı ve Etki Bozuklukları**

İnsülin direnci tanımı; normal insülin uyarımına fizyolojik olarak beklenen yanıtın daha düşük bir yanıt oluşması olarak tanımlanmaktadır. Bu azalmış yanıtın temelinde; insülinin reseptör sayısında azalma, insülin reseptörlerine karşı antikor gelişmiş olması, insülin reseptörü sonrası yolda bir bozukluk gelişmesi ve insülinin etkisini notralize eden inhibitörlerin bulunmasıdır (28). PKOS'nun hastalarda hayatın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkan sağlık risklerinin temelinde insülin rezistansı yatmaktadır (41).

İnsülinin periferik dokularda etkinliğini araştıran çalışmalarda insülin postreseptör sonrası iletiminde bir kusur olduğu iddia edilmiştir (26). PKOS'nda artmış hiperinsülinemi ve insülin direnci sonucunda androjen miktarı artmaktadır (42). PKOS'lu hastalarda insülin reseptörüne bağlandıktan sonra insülin reseptöründe artmış serin fosforilasyonu ve azalmış tirozin fosforilasyonu gözlemlenmektedir (43).

PKOS'lu hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı artmıştır (44). Her iki durumunda merkezinde insülin direnci olduğu bilinmektedir. PKOS olup metabolik sendrom kriterlerine sahip olan hastalarda diyabet ve kardiyovasküler hastalık görülmesinde artış gözlemlenmiştir (45). Metabolik sendromun tanı olarak konması için belli kriterler gerekmektedir (46,47). Tanı kriterlerinden 3 veya daha fazlası bulunan kişide metabolik sendrom tanısı konmaktadır.

**1- Santral Obezite:** Bel çevresi erkeklerde >102 cm, bayanlarda >88 cm

**2-Yüksek Trigliserid:**  $\geq 150$  mg/dl veya lipit anormalliği nedeniyle ilaç tedavisi

**3-Düşük HDL kolesterol:** Erkeklerde <40 mg/dl, kadınlarda <50 mg/dl veya lipit anormalliği nedeniyle ilaç kullanımı olması

**4-Hipertansiyon:** Sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmhg, diastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmhg veya antihipertansif tedavi alması

**5-Yüksek açlık plazma şekeri:** Plazma glukoz değeri  $\geq 100$  mg/dl

İnsülin direncinin belirlenmesi amacıyla klinik pratikte en çok açlık glukoz/insülin ölçümü, açlık insülin düzeyi, Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ve HOMA kullanılmaktadır (48).

### 2.3.3 Genetik Faktörler

PKOS'lu hastalarda yapılan genetik çalışmalarda bu hastalığın ailesel geçişli olduğu düşünülmüştür. 6. kromozom üzerinde HLA-DR bölgesinin PKOS gelişimi ile alakalı olduğu iddia edilmiştir (49). Bu hastaların anne ve kız kardeşlerinde adet düzensizlikleri ve artmış androgen miktarı gözlenmiş olup, erkek kardeş ve babalarında ise artmış androgen miktarları saptanmıştır. Bunlar bize bu hastalığı multigenik bir prezentasyon gösterdiğini düşündürmektedir (50).

### 2.3.4. Steroidogenez Bozuklukları

PKOS'lu hastalarda artmış LH etkisi ile overlerde steroidogenez basamağı androgenlerin üretimi lehine değişir. Steroidogenezin androgenlerin lehine kayması over foliküllerinde gelişimin durması sonucunu doğurur (51). Hiperinsülinemi durumunda overdeki androgen sentezinde artma olmaktadır (52).

## 2.4. Klinik Bulgular

PKOS'lu hastalarda bulgular peripubetal dönemde başlayan menstürel düzensizliklerle prezente olur çoğu zaman. Bu hastalarda menstürel düzensizlikler ciddi disfonksiyonel uterin kanamalar (%30 hastada gözlenir), amenore ve oligomenoredir. PKOS'lu hastalarda artmış olan androgen miktarı akneye, yağlı cilde, androjenik alopesiye ve hirsutizme neden olmaktadır. Aşağıdaki tabloda PKOS'nun sebep olduğu belirti ve bulgular sıralanmaktadır (53).

**TABLO-2. PKOS Belirti ve Bulguları**

İnfertilite	%55-75
Oligomenore	%50-90
Hirsutizm	%60-90
Polikistik over	%50-75
Disfonksiyonel uterin kanama	%30
Amenore	%25-50
Akne	%25-30

#### **2.4.1. İnfertilite**

PKOS'lu hastaların büyük bir kısmında infertilite mevcuttur. Bilindiği üzere PKOS'nda primer defekt anovulasyondur. Anovulasyona bu hastalardaki hiperinsülinemi ve LH yüksekliğinin, düşük FSH seviyelerinin neden olduğu bilinmektedir. İnfertil hastalarda medikal tedavide ilk seçilecek ajan Klomifen Sitrattır(54).

#### **2.4.2. Menstürel Düzensizlik, Kronik Anovulasyon**

PKOS'lu hastalarda görülen en sık semptom peripubertal dönemde başlayan adet düzensizlikleridir. Bu bulgular disfonksiyone uterin kanama, oligomenore ve amenoreyi içermektedir.

#### **2.4.3. Akantozis Nigrikans**

Koyu kadifemsi plaklar olarak gözlemlenir. En sık ense dirsek deri kıvrımları ve vulvada gözlemlenir. Bu hastalarda melanosit sayısı normal sınırlardadır ve melanosit depolanması gözlemlenmez. İnsülin direncine ve artmış androgenizme eşlik ediyorsa HAIR-AN sendromu olarak isimlendirilir (55).

#### **2.4.4. Hirsutizm**

Hirsutizm kadın vücudunda erkek tipi kıllanma artışı olarak bilinir. Androgen fazlalığının en önemli klinik bulgusu hirsutizmdir (56). Objektif olarak değerlendirilmek için Ferriman Gallwey skorlama sistemi kullanılır (57). Buna göre vücuttaki üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst bölgeleri, üst ve alt karın, kol ve bacakların üst kısmında kıl dağılımı 0-4 arasında puanlandırılır, çıkan toplam sonuç 6 dan büyük ise hirsutizm olarak adlandırılır. Hirsutizme sadece PKOS neden olmaz. Hirsutizme neden olan; Cushing sendromu, adrenal androgen salgılayan tümörler, non-klasik adrenal hiperplazi, hipertekozis ve tiroid bozuklukları da dışlanmalıdır (58).

#### **2.4.5. Obezite**

PKOS hastalarında her zaman obezite gözlenmeye bilir. Farklı çalışmalarda obezite görülme sıklığı %10-80 arasında değişken olarak saptanmıştır (59). PKOS'nda görülen obezite bel-kalça oranında artış ile giden android tip obezitedir (60). Obezitenin nedeni hiperinsülinemi olarak belirtildese, tüm hiperinsülinemi hastalarında obezitenin olmayışı patofizyolojisinin netlik kazanmadığının göstergesidir.

#### **2.5. Laboratuvar Bulguları**

PKOS'lu hastaların tamamında biokimyasal olarak hiperandrogenizm tespit edilememektedir. Kanda tespit ettiğimiz androgen yüksekliği bizi her zaman PKOS sonucuna ulaştırmaz. Buna rağmen serbest testesteron indexi ve düzeyi tespitinin en hassas yöntem olduğu kabul edilmektedir (35). PKOS'nda kullanabileceğimiz serumda tespit edilebilen hormon değişiklikleri; östrojen artışı, insülin artışı, LH artışı, testesteron ve DHEAS artışı, sex hormon bağlayıcı protein azalması olarak sıralanabilir (58).

#### **2.6. PKOS'da Uzun Dönem Hastalık Riskleri**

##### **2.6.1. Dislipidemi**

Lipit profil bozukluğu PKOS hastalarında % 70 oranında izlenmektedir (61). Lipit profil bozukluğunun etyopatogenezinde insülin rezistansı primer rol oynamaktadır. Farklı çalışmalarda değişik sonuçlar çıksada kabul gören anlayışa göre LDL, VLDL ve trigliserid yüksekliği, HDL düşüklüğü PKOS'lu hastalarda hiperandrogenizm ve insülin rezistansına bağlanmaktadır. Dikkat edilmesi gereken husus insülin direncinde olduğu gibi dislipidemide de mutlak olarak obezite ile birlikteliği gözlenmeyebilir (62).

##### **2.6.2. Diabetes Mellitus (DM)**

PKOS'lu hastalarda Tip 2 DM görülme sıklığı artmıştır. Bu hastalarda insülin direnci var olup, hastaların %50-70 ini etkilemektedir (63). Tüm polikistik over sendromu hastalar Tip 2

Diabetes mellitus yönünden taranmalıdır (64). Bu hastalarda Diabetes mellitus tanı ve taramasında ideal metod oral glukoz tolerans testidir. Bu testin yapıldığı sırada insülin konsantrasyonları da ölçülebilir. PKOS tanılı hastaların birinci dereceden akrabalarında glukoz testi bozukluğu olduğu saptanmıştır.

### **2.6.3. Kanser**

PKOS hastalarda uzun süren karşılanmamış östrojen etkisine bağlı olarak endometrial adenokarsinom riski artmıştır (65). Bu risk artışının nedeni karşılanmamış östrojene bağlıdır.

### **2.6.4. Kardiyovasküler Risk Artışı**

PKOS hastalarında Tip 2 Diabetes Mellitus, obezite , hiperlipidemi ve hipertansiyon nedeniyle kardiyovasküler riskler de artmıştır (66,67). Bu risk faktörlerinin altında insülin direncinin yattığı unutulmamalıdır.

Kardiyak risk markerları olan leptin, retinol bağlayıcı protein-4 ve plazma asimetrik dimetilarjinin PKOS'lu hastalarda artmış olarak saptanmıştır (68).

Ateroskleroz gelişiminin temeleinde endotel disfonksiyonu yatmaktadır. İnsülin endotel hücrelerinde direkt hipertrofik etki yapmaktadır. Endotelden salgılanan ve güçlü bir vazokonstriktör olan Endotelin-1 salınımı PKOS'lu hastalarda artmıştır (69).

PKOS'lu hastaların üzerinde yapılmış olan çalışmalarda sublinik aterosklerozun göstergesi olan koroner arterlerdeki koroner kalsifikasyonların görülme sıklığı polikistik over sendromlu hastalarda daha yüksek bulunmuş (70).

PKOS'lu hastaların normal popülasyona göre ölçülen Karotis İntima Media kalınlık ölçümünde artış gözlemlenmiştir (71). PKOS tanılı hastalar tüm hayatları boyunca kardiyovasküler risk açısından taranmalıdırlar.

## **2.7. Bilirubin Metabolizması**

Bilirubin hemoproteinlerin yıkılımı sonucu ortaya çıkan bir üründür. Hemoproteinlerden en fazla bilineni ise hemoglobindir. Vücudumuzda üretilen bütün bilirubinlerin yaklaşık olarak %75 i eritrositlerin içerisinde bulunan hemoglobin proteinin yıkılımı sonucunda ortaya çıkmaktadır. Geriye kalan %25 bilirubin üretimi ise hemoproteinleri içeren protein yapılı enzimlerin (miyoglobulin, katalaz, peroksidaz, siklooksijenaz) yıkılımı sonucunda ortaya çıkmaktadır.

Eritrositlerin vücudumuzda yıkılım yeri retiküloendotelial sistemdir. Eritrositlerin içerisinde bulunan hemoglobinden önce protein kısım olan globün ayrılır. Geriye kalan hem kısmından ise hem oksijenaz etkisi ile karbon ayrımı gerçekleşir. Hem kısmı içerisinde bulunan demir vücutta yeniden kullanılmaya başlanırken hem bir kaç işlemde daha geçerek bilirubine dönüşmektedir. Demirin ayrılmasından sonra biliverdin ilk olarak oluşur ve daha sonra biliverdin redüktaz enzimi ile bilirubin üretimi gerçekleşir.



Normal bir erişkin insanda bir günde ortalama meydana gelen bilirubin miktarı 300-350 ml civarındır. Vücudumuzda albümin retiküloendotelial sistemde oluşan bilirubini karaciğere taşır. İnsan kanında bilirubin 4 farklı şekilde taşınmaktadır.

- 1- Konjuge olmuş bilirubin
- 2- Albümine bağlanmış konjuge bilirubin
- 3- Albümine bağlanmış serbest bilirubin
- 4- Albümine bağlanmamış serbest bilirubin

Normal şartlarda insan vücudunda çeşitli reaksiyonlar sonucunda oksijen radikalleri meydana gelmektedir. Bu oluşan oksijen radikallerinin vücuda zarar vermesini engellemek amacıyla vücudumuzda antioksidan defans sistemleri bulunmaktadır. Bilirubin ise bu antioksidan sistemlerden enzimsel olmayan kısmını oluşturmaktadır.

Oksidatif stresin bir çok hastalığın patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Bu hastalıklardan bazıları en bilineni karsinogenezis başta olmak üzere kronik inflamatuvar hastalıklar ve aterosklerozistir. PKOS'lu hastalarda oksidatif stresin arttığı, bunun yanında antioksidan defans sistemlerinde azalma gözlenmiştir. Artmış reaktif oksijen türevleri (ROT) artmış oksidatif stresin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Artmış ROT'leri ön planda hücrenin membran, lipit, protein ve DNA'sına zarar vererek etkisini gösterir. Sempatik disfonksiyon ile giden çeşitli hastalıklarda yapılan çalışmalarda bu disfonksiyonun temelinde artmış oksidatif stresin olduğu gösterilmiştir (9). Diabetik hastalarda çeşitli morbitelerden sorumlu olan ciddi diyabetik nöropatinin ROT'leri ile ilişkili olduğu ifade edilmektedir (10).

Hem yıkılımı sonucu ortaya çıkan bilirubin molekülünün vücutta antioksidan olarak görev yaptığı bilinmektedir. Bu etkisini hücrede lipit peroksidasyonunu inhibe ederek, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin etkisini önleyerek ortaya çıkarmaktadır.

Bir E vitamini analogu olan Trolax ın antioksidan özelliği bilinmektedir. Bilirubin Trolax tan çok daha güçlü etkileri olduğu gösterilmiştir. Koroner arter hastalığının temelinde olan LDL oksidasyonu sonrası oluşan aterosklerozu, bilirubin LDL oksidasyonu engelleyerek aterosklerozun gelişim riskini azaltıcı faktör olarak düşünülebilir.

## **2.8. Egzersiz Stress Testi**

Egzersiz stres testi kardiyoloji kliniklerinde uzun zamandır kullanılan noninvaziv, ucuz bir test olup; fizyolojik bir stres olan egzersize karşı yapıp koroner arterlerdeki iskemi , kardiyak fonksiyon ve kalbin iş kapasitesini değerlendiren tanı testidir.

### **2.8.1. Egzersiz Tipleri**

İzotonik (dinamik), izometrik (statik) ve direnç (izometrik+izotonik) olmak üzere 3 çeşittir

### **2.8.1.1. İzometrik (Statik) Egzersiz**

Dinamik egzersizden farklı olarak daha az iskelet kası kısaldığı için kan basıncındaki artış daha fazladır (72). Dinamik egzersize göre periferik direnç artmış olduğu için kalp debisi fazla artmaz.

### **2.8.1.2. İzotonik (Dinamik) Egzersiz**

Yüzme koşma yürüme gibi temel olarak kas liflerinde kısalmanın esas olduğu egzersislerdir. Stres testlerinden en sık kullanım alanı bulan treadmill testindeki egzersiz dinamik egzersizdir. Dinamik egzersizde parasempatik sinir sistemi baskılanır sempatik sinir sistemi aktive olarak kalp tepe atımında artış sağlanır. Dinamik egzersizde egzersize katılan iskelet kaslarında vazodilatasyon olması nedeniyle periferik vasküler rezistan düşer ama periferik dönüş artar. Periferik dönüşün artması atım volümünün artmasına neden olur. Dinamik egzersizin ilk basamaklarında kardiyak debideki artış kalp tepe atımı ve periferik dönüşün artmasına bağlı olarak dönen kan miktarının artmasına bağlı olarak artarken, ilerleyen basamaklarda ise sempatik sinir sisteminin kalp tepe atımı sayısını arttırmasına bağlı olarak artar (73). Egzersizin sonlandırılmasını takiben kalpte meydana gelen hemodinamik değişiklikler vagal sistemin etkisiyle normal sınırlarına geri gelir.

### **2.8.1.3. Direnç (İzotonik/İzometrik) Egzersiz**

Direnç egzersiz tiplerinde kardiyak yanıtı belirleyen temel unsur dinamik ve statik egzersiz tiplerinin oranıdır.

## **2.8.2. Maksimum Oksijen Alımı (maxV02), Metabolik ekivalan (METs)**

Maksimum oksijen alımı kardiyak fonksiyonun ve egzersiz kapasitesinin ölçümünü sağlayan çok iyi bir parametredir. Dinamik egzersizde kişinin inspirasyon ile alabileceği maksimum oksijen miktarına karşılık gelir (74). Maksimum oksijen alımı genetik, fiziki yapı, cinsiyet, yaş, egzersiz durumu ve kardiyak klinik durumdan etkilendiği için günlük pratikte metabolik eşdeğer kavramı kullanılmaktadır (75).

Metabolik eşdeğer(METs); istirahat ve oturur pozisyonunda oksijen tüketim ünitesi olarak tanımlanmaktadır. 1 MET = 3.5 ml/kg/dk oksijen tüketimidir. Metabolik eşdeğerin normal 40 yaşında, sağlıklı, 70 kg ağırlığında bireyin oturur ve istirahatteki oksijen alımı olarak hesaplanır. MET erişilen egzersiz seviyesini belirtir. MET değerlerinin normal sınırları belirlendiğinden maksimum egzersiz kapasitesinin ve prognozun değerlendirilmesi daha objektiftir. Klinik önemi olan MET değerleri Tablo-3 de Belirtilmiştir (76).

### Tablo-3 Klinik Önemi Olan MET Değerleri

1 MET	İstirahat
2 MET	2 mil/saat yürüme düzeyi (3,2 km/saat)
4 MET	4 mil/saat yürüme düzeyi (6,4 km/saat)
<5 MET	Kötü prognoz;MI sonrası üst düzey aktivite sınırı
10 MET	Tıbbi tedavi ile prognoz bypass tedavisi kadar iyi
13 MET	Mükemmel prognoz
18 MET	Kaliteli atletler
20 MET	Dünya klasındaki atletler

#### 2.8.3. Treadmil Stres Testi ve Protokolü

Treadmil stres testi tüm dünyada ve ülkemizde en sık olarak kullanılan dinamik egzersiz tipidir. Performansı dıştan yönlendirme mümkün olup Treadmil testinde Bruce protokolü en sık kullanılan protokoldür (77). Kademeli olarak artan iş yükünü tolere edemeyen hastalarda test erken sonlanabilir.Hastaya göre veya daha düşük egzersiz düzeyleri istenirse Modifiye Bruce protokolleri uygulanabilir.

##### 2.8.3.1 Egzersiz İş Yükü ve Kapasitesi

Treadmil stres testinde hastaların ulaşabileceği maksimum kalp hızı hastaların yaşının ilerlemesiyle sınırlanmaktadır. Bunun yanında optimal bir stres testinde hedeflenen kalp hızına hastaların ulaşması gerekmektedir. Hastanın hedef kalp hızını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılır (78).

## **HEDEF KALP HIZI = 220-YAŞ**

Hedeflenen kalp hızının %85 ine ulaşılması treadmill stres testinde hastalar için yeterli görülmektedir. Hedef kalp hızına b bloker gibi kalp hızı düşürücü ilacını kesmemiş olanlar, ortopedik rahatsızlığı olanlar, endokrin ve akciğer hastalığı

### **2.8.3.2 Egzersiz Stres Testine Hazırlık**

Egzersiz testi randevusu verilirken test hakkında detaylı bilgi verilmeli, yararları ve riskleri anlatılmalı hastadan yazılı onam alınmalıdır. Egzersiz testinin hangi endikasyonla istendiği belirtilmeli, fizik muayene ve öykü belirtilmiş olmalıdır.

Hastanın teste rahat elbiseler ve ayakkabılar ile gelmesi telkin edilmeli, sigara içmemeleri, testten 2-3 saat önce yeme içmeyi kesmeleri, kahve benzeri içecek almamaları söylenmelidir. Hastanın eğer kullanıyor ise b bloker ve digoxin gibi kalp tepe atımı etkileyecek ilaçları alıp almadığı sorgulanmalı ve düzenleme yapılmalıdır.

Hastaya test sırasında oluşacak şikayetleri söylemesi hatırlatılmalı ve efor testinde nasıl yürümesi gerektiği gösterilmelidir. Test sırasında EKG monitörden devamlı izlenmelidir.

Egzersiz stres testinde 2500 testte bir ölüm ve miyokard enfarktüsü görülme ihtimali olduğu bildirilmiştir (79). Treadmil stres testinde görülebilecek komplikasyonlar tablo-4 de belirtilmiştir.

## **TABLO-4 Egzersiz Stress Testinde Görülebilecek Komplikasyonlar**

----- Kardiyak Komplikasyonlar
1- Taşikardi
2- Dekompase kalp yetmezliği
3- Akut Koroner Sendromlar
4- Bradikardi
5- Hipotansiyon, senkop, şok
6- Exitus
----- Nonkardiyak Komplikasyonlar
1- Astım atağı
2- Halsizlik ve vücut ağrıları
3- Egzersize bağlı doku travması

Egzersiz stres testinin her hastada yapılmayacağı ve dikkatli olunması gerektiği bilinmelidir. Tablo-5 da egzersiz stres testinin kontrendikasyonları belirtilmiştir.

## Tablo-5 Egzersiz Stres Testi Konrendikasyonları

### A) Kesin Kontrendikasyonlar

- 1- MI sonrası 48 saat içinde
- 2- Semptomatik ciddi aort stenozu
- 3- Yüksek riskli unstabil angina pectoris
- 4- Akut pulmoner emboli
- 5- Akut aort diseksiyonu
- 6- Akut miyokarditis, perikarditis
- 7- Semptomatik veya hemodinamik bozulmaya sebep olan, kontrol altında olmayan kardiyak aritmilerin varlığı

### B) Göreceli Kontrendikasyonlar

- 1- Sol koroner arter stenozu
- 2- Orta derecede kapak stenozları
- 3- İstirahat DKB: >110 mmHg veya SKB: >200 mmHg ise
- 4- Elektrolit anormallikleri
- 5- Taşikardi veya bradikardiler
- 6- Hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer sol ventrikül çıkış yolu obstruksiyonları
- 7- Egzersize engel mental yada fiziksel bozukluklar
- 8- Yüksek dereceli AV blok

Egzersiz stres testinde bazı durumlarda hastanın güvenliği için testi sonlandırmak gerekebilir. (80)

## **2.8.4. Egzersiz Stress Testinin Değerlendirilmesi**

Egzersiz stress testinin değerlendirilmesi belli bir disiplin içerisinde yapılmalıdır. Egzersize hemodinamik ve klinik yanıtlar, egzersiz kapasitesi ve elektrokardiyografik yanıtlar değerlendirilir.

### **2.8.4.1 Elektrokardiyografik Yanıtlar**

Egzersiz stres testinde normal ekg varyantları gözleendiği gibi koroner arterlerde tıkanıklığı düşündüren ekg bulguları da gözlenmektedir (81,82,83,84).

### **2.8.4.2 Klinik Yanıtlar**

Egzersiz stres testinde en sık göğüs ağrısı gözlenir. Göğüs ağrısı detaylı sorgulanmalıdır.

### **2.8.4.3 Egzersiz Kapasitesi**

Egzersiz stres testi sonucunda değerlendirilen en önemli parametrelerdendir. Maksimum oksijen alımını göstermektedir (85).

### **2.8.4.5 Egzersize Hemodinamik Yanıtlar**

#### **2.8.4.5.1. Kan Basıncı Yanıtı**

Egzersiz stres testinde basamaklı olarak artan iş yüküne karşı beklenen yanıt sistolik basıncın artışıdır. En yüksek sistolik yanıtın maksimum egzersiz anında olması beklenir. Ama genel olarak diyastolik basınç artmaz, aynı kalır. Sistolik basınç artışına yaşlı hastaların cevabı uyumlu olmayabilir (86,87). Egzersiz stres testi sırasında hastalarda sistolik basınçta yeterli artış olmaması veya düşmesi hastalarda koroner arterlerde ciddi darlığa, sol ventrikül sistolik ejeksiyon fraksiyonu düşüklüğüne, aort kapak darlığına ve Hipertrofik Obstrüktif Kardiyomiyopatiye bağlı olabilir (88,89,90).

### 2.8.4.5.2. Kalp Hızı Yanıtı

Egzersiz stres testinde kalp hızı ilk önce vagal inhibisyona bağlı olarak artış gösterirken bunu sempatik sinir sisteminin aktivasyonunu takiben ortaya çıkan katekolaminlerin etkisiyle kalp hızında daha fazla artış izler. Egzersiz sırasında oluşan kalp hızını etkileyen faktörler uygulanan egzersizin tipi, hastanın ek hastalıklarının bulunup bulunmaması, cinsiyet, yaş ve bedensel aktivite durumudur.

Egzersiz stres testi sırasında kademeli olarak artış gösteren iş yükü karşısında hastanın kalp hızında istenen artışın/cevabın olmaması kronotropik yetersizlik olarak adlandırılmaktadır. Bu durum ciddi iskemik koroner kalp hastalıklarına işaret etmektedir (91,92).

## 2.9. KALP HIZI TOPARLANMA İNDEKSİ (KHTİ) (93)

Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (KHTİ); egzersiz testinin sonunda egzersiz testi sonlandırılmadan önceki kalp tepe atımından, egzersiz testi sonlandırıldıktan sonraki 1. veya 2. dakikadaki kalp tepe atımının çıkarılması ile hesaplanmaktadır (11). Normal asemptomatik bireylerde ve atletlerde kalp hızında egzersiz sonrası ilk dakikalar içinde hızlı bir düşüş gözlenir ve bu hızlı düşüşün atropin ile önlenmesi bu hızlı düşüşün parasempatik sistem (vagus) etkisi ile olduğunu düşündürür (94). Anormal KHTİ ise pek çok araştırmacı tarafından egzersiz testi sonlandırıldıktan sonraki 1. dakika sonunda kalp tepe atımında 12 atım ve 12 atımdan yüksek düşüş olmaması olarak tanımlanmış olup, anormal HRR nin her iki cinsiyette mortalitenin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermişlerdir (95,96). Sempatik sinir sistemi hiperaktivitesi kardiyak nedenlere bağlı mortaliteye hassas hale getirirken, parasempatik sistem ise tam tersi bir durum oluşturarak koruyucu bir rol üstlenir (97,98).

Kronik olarak sempatik sinir sistemi (SSS) aktivitesi ve parasempatik sinir sistemi (PSS) inhibisyonu olan herhangi bir tedavi veya hastalık kardiyovasküler olay geçirme riskini artırır . Yapılan bir araştırmada sağlıklı erişkinlerde KHTİ'i anormal olan bireylerin, normal olan bireylere göre mortalitelerinin 2.58 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (99). Diyabetik hastalarda artmış kan glukoz değerlerinin bozulmuş KHTİ ile birlikte olduğu saptanmıştır (100). Hatta açlık kan şekeri düzeylerindeki yüksekliğin diyabetik olmayan düzeylerde bile anormal KHTİ'ne neden olabileceği bildirilmiştir (101). İnsülin rezistansı ve eşlik eden hiperinsülinemi gibi durumlar artmış SSS ve azalmış PSS ile birlikte görülür (102). İnsülin rezistansı sendromlu hastalarda sempatik stimülasyona duyarlılık artmakta ve kalp hızı değişkenliği azalmaktadır (103).

Tip 2 diyabetli hastalarda erken dönemlerde bozulan KHTİ diğer prognostik risk faktörlerinden daha değerlidir (104). Bu hastalarda egzersiz stres testi sonrası ortaya çıkan bozulmuş KHTİ klinik olarak sessiz seyreden OSS (Otonom Sinir Sistemi) dengesizliğinin göstergesi olabilir. 15 yıl süren diyabetik hastaların alındığı bir çalışmada KHTİ'nin 5. dakikadaki değerlerine göre yapılan sınıflandırma sonucunda KHTİ değerleri düşük olanlarda yüksek olanlara göre mortalitenin 1.5-2 kat yüksek olduğu ve bu etkinin mevcut olan tüm risk etkenlerinin çıkarılmasından sonra ortaya çıktığıdır (12).



Birinci dakikadaki KHTİ değeri 12 den küçük ve büyük olan hastaların alındığı bir çalışmada 6 yıllık süre içinde herhangi bir nedenle meydana gelecek mortalite riskinin 1. dakikadaki KHTİ si 12 den küçük olanlarda 4 kat daha fazla olduğu gözlenmiştir (105). Bu durum tüm risk parametreleri çıkarıldığında bile 2 kat olarak gözlenmiştir.

KHTİ koroner arterlerdeki iskeminin yaygınlığından, sol ventrikül sistolik fonksiyonundan ve egzersiz kapasitesinden bağımsız olarak tüm sebeblere bağlı mortalitenin önemli bir öngördürücüsüdür.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hastalar**

Bu prospektif klinik çalışmamıza MART 2012 ve MAYIS 2013 yılları arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran PKOS tanısı almış olan 40 yaşından genç 34 hasta ile yaş, Vücut Kitle İndeksi (VKİ), kalp tepe atımı ve kan basıncı benzer 27 sağlıklı denek alınarak başlandı. Tüm hastalara detaylı fizik muayene yapıldı. Elektrokardiyogram (EKG) çekilerek Transtorasik Ekokardiyografi (TTE) ile kardiyak fonksiyonlar incelendi.

Aşağıda belirtilen hastalıklara sahip olan hastalar çalışmamıza dahil edilmedi. Bunlar;

- Hipertansiyon (HT)
- Diabetes Mellitus (DM)
- Böbrek Yetmezliği
- Hiperkortizolizm
- Oral Kontraseptif Kullanımı
- Androjen Sekrete Eden Tümör
- Konjenital Adrenal Hiperplazi
- Hiperprolaktinemi
- Tiroid Hastalıkları
- Diğer Endokrinopatiler
- Sigara İçme, Alkol Kullanımı
- Son 3 Ayda İlaç Kullanımı

PKOS tanısı Rotterdam tanı kriterlerine göre konuldu. Aşağıda belirtilen bu tanı kriterlerinden 3'ünden 2'sini barındıran hastalar çalışmaya alındı. Bunlar;

1-Oligo veya anovulasyon

2-Hiperandrogenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri

3-Polikistik overler

Prospektif çalışmamız hakkında tüm hastalara detaylı bilgi verildi. Çalışmamıza dahil ettiğimiz bütün hastalara aydınlatılmış onam formları imzalatıldı. Çalışma BezmiAlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulu tarafından onaylandı.

### **3.2. Laboratuvar Tetkikleri**

Çalışmaya alınan hastaların tamamından 12 saatlik açlık sonrası aşağıda belirtilen biokimyasal kan parametreleri alındı. Bunlar;

-Açlık kan şekeri

-HDL (High-density lipoprotein)

-LDL( Low-density lipoprotein)

-Kolesterol

-Trigliserid

-İnsülin

-ALT (Alanin Transaminaz)

-AST (Aspartat Transaminaz).

Serum bilirubin konsantrasyonu enzimatik kalorimetrik yöntem ile ölçüldü. İnsülin rezistansı Matthews ve arkadaşlarının tanımladığı HOMA-IR (Homeostasis Model Assesment İnsülin Resistance index) ile hesaplandı (106).

### **3.3. Egzersiz Stres Testi Protokolü**

Elektronik tread mil testi BRUCE protokolüne göre uygulandı.Hesaplanmış maksimum kalp hızının %85 ine ulaşılmaya çalışıldı. Kan basıncı, kalp hızı ve hastanın semptomları her dakika kaydedildi. KHTİ hem peak egzersiz sonunda hem de recovery fazında kaydedildi. Tahmini iş yükü METs ile hesaplandı.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS versiyon 15.0 programı (SPSS Inc,Chicago,IL) ile yapıldı. Veriler  $\pm$  standart sapma olarak ifade edildi, kategorik farklılıklar yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki farklılıklar Student's t testi ve Chi-square testi ile karşılaştırıldı. P değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Bulgular**

Hastaların klinik karakteristik bulguları ve laboratuvar değerleri (tablo-6) gösterildi. Kontrol grubuna göre PKOS grubunda belirgin olarak VKİ (Vücut Kitle İndeksi), kalça-bel oranı, açlık glukoz, insülin ve HOMA-IR seviyeleri yüksek olarak saptandı. Total bilirubin seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre belirgin azalmıştı. KHTİ, PKOS grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak azalmıştı. (tablo-7)

**Tablo-6 : Klinik ve Biokimyasal Bulgular**

Değişkenler	PKOS (n=34)	Kontrol Grubu(n=27)	P
Yaş	24.7 ± 6.7	24.7 ± 5.3	0.998
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )(Vücut kitle indeksi)	26.3 ± 4.9	23 ± 4.1	0.003
Bel Çevresi (cm)	84.2 ± 13.3	79.9 ± 10.1	0.168
Bel Kalça oranı	0.80 ± 0.7	0.75 ± 0.8	0.004
SBP (mmHg) (Sistolik Kan Basıncı)	106 ± 8.7	111 ± 11.6	0.490
DBP (mmHg) (Diyastolik Kn Basıncı)	64.4 ± 5.8	68.8 ± 8.8	0.563
Kalp Tepe Atımı (atım/min)	81.6 ± 13.3	86.7 ± 2.2	0.455
Açlık Glukoz (mg/dl)	95.6 ± 13.8	83.1 ± 9.1	0.001
LDL ( Low-density lipoprotein) (mg/dl)	104.1 ± 17.6	98.1 ± 11.6	0.135
Trigliserid (mg/dl)	111.3 ± 40.2	109.5 ± 27.7	0.840
Açlık İnsülin (mIU/l)	15 ± 5.9	10.4 ± 2.2	0.001
HOMA-IR	2.9 ± 0.9	2 ± 0.5	0.001
Bilirubin (mg/dl)	0.38 ± 0.08	0.45 ± 0.08	0.001
AST (U/L)	18.3 ± 8.6	18.4 ± 7.8	0.991
ALT (U/L)	24.3 ± 7.5	22.6 ± 6.2	0.355

**HOMA-IR - homeostasis model assessment - insulin resistance, PKOS - polikistik over sendromu**

**Tablo 7: Egzersiz Stres Testi Ölçümleri**

Değişkenler	PKOS (n=34)	Kontrol Grubus(n=27)	P
Maksimum METs (Metabolik Equvalan)	11 ± 1.3	10.8 ± 2.1	0,105
Egzersiz süresi (dakika)	9.9 ± 1.3	9.3 ± 1.2	0,648
Maksimum kalp hızı (atım/dak)	178.6 ± 9.4	176.3 ± 12.1	0,421
KHTİ ( Kalp Hızı Toparlanma İndeksi 1. dakika) (atım/dak)	27.8 ± 11.2	34.2 ± 10.8	0.027

METs = Metabolik Equvalan

Pearson korelasyon testine göre, KHTİ ; anlamlı ve negatif korelasyon ile HOMA-IR (r:0.359, p:0.005) ile ilişkili olduğu gözlemlendi ve KHTİ' nin anlamlı ve pozitif korelasyon ile bilirubin (r:0.556,p:0.001) düzeyleri ile ilişkili olduğu gözlemlendi. KHTİ'nin diğer parametreler ile ilişkili olduğu saptanamadı (Tablo-8).

**Tablo-8 Kalp Hızı Toparlanma İndeksi (KHTİ) İle Risk Faktörlerinin İlişkisi**

	KHTİ	
	r değeri	p
VKİ	- 0,167	0,347
Bel Çevresi	- 0,178	0,315
Bel Kalça Oranı	0,211	0,232
LDL ( Low-density lipoprotein)	- 0,153	0,386
TG (Trigliserid)	0,051	0,774
Bilirubin	0,556	0,001
Açlık İnsulin	- 0,018	0,918
HOMA-IR	- 0,359	0,005
Açlık Glukoz	- 0,204	0,247

**LDL: Low-density lipoprotein TG: Trigliserid HOMA-IR: Homeostasis model assessment - insulin resistance**

### 5.1. Tartışma ve Sonuç

Yaptığımız bu çalışma PKOS'lu hastalar arasında serum bilirubin seviyelerinin değerlendirildiği bilinen ilk çalışma olmuştur. PKOS' lu hastalarda serum bilirubin seviyeleri ile KHTİ arasında korelasyon gözlenmektedir. PKOS'lu hastalarda pearson korelasyon testine göre KHTİ bilirubin ve HOMA-IR seviyesi ile anlamlı olarak korelasyon göstermektedir.

Vücudumuzda enerji üretimi hücreler için vazgeçilmez olup, bu enerji üretimi sırasında potansiyel zararlı ROT'leri oluşmaktadır (107). ROT'leri vücut antioksidan defans sistemlerini aşan oranda üretildikleri zaman hücrenin ve dokunun yapıtaşlarına etki ederek pek çok hastalığın görülmesine neden olabilirler. Daha önce pek çok çalışma bu etkiyi göstermiştir.

PKOS'lu hastalarda artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan defans sistemleri mevcuttur (108). PKOS hastalarında ölçülmüş olan antioksidan enzim sistemlerinde azalma gözlenmiştir

(7). Yapılan bir başka çalışmada ise PKOS'lu hastalarda hastalığın mevcut şiddeti ile ilişkisiz olarak oksidatif stres markerlarının bozulmuş olduğu gözlemlenmiştir (109).

Hücrelerde artmış olan oksidatif stres hormonal değişiklikler (6), insülin rezistansı (110), obezite (111) ilişkili olduğu söylenebilir. Tüm bu bilgilerin yanında PKOS'lu hastalarda bunca zamandır yapılan çalışmaların yanında bilirubin seviyesi ile PKOS arasında yapılan bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada bilirubin ( $0.38 \pm 0.08$ ,  $0.45 \pm 0.08$  p=0.001) seviyelerinin PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre düşük olduğunu gözlemledik. Yapılan başka bir çalışmada serum bilirubin seviyesinin insülin ve HOMA-IR ile ilişkili olduğunu gözlemlenmiş (112). Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin direncinin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu gözlemledik. PKOS'lu hastalarda bulduğumuz bu değerleri metabolik sendrom hastalarındakiler ile benzer gözlemlenmektedir (23). Tüm bu sonuçları hep beraber değerlendirdiğimizde PKOS'lu hastalarda azalmış bilirubin seviyelerinin oksidatif stresin bu hastalarda negatif etkisinden sorumlu olduğu söylenebilir.

KHTİ pek çok hastalık ile ilişkili olup, otonom sinir sisteminin vücutta etkisini gösteren indirekt bir bulgudur (12,113,114,115). Çalışmamıza aldığımız PKOS'lu hastalar bu hastalık grubundan birisi olabilir. PKOS'lu hastalarda KHTİ'nin daha önceki yapılan çalışmalarda azaldığı gösterilmişti (15). Bu azalmanın nedeni artmış katekolaminerjik stimülasyon olabilir (116). Bizim bu çalışmadaki hipotezimiz bozulmuş KHTİ'nin PKOS'lu hastalarda oksidatif strese bağlı otonom sinir sisteminin bozukluğu sonucu oluştuğudur. Yapılan diğer bir çalışmada nitrik oksit sentaz inhibisyonunun KHTİ'ni etkilediklerinin kolinerjik sistem üzerinden gözlemlenmişlerdir (117). Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada ise artmış otonomik fonksiyonun azalmış oksidatif stress ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (118). Bozulmuş açlık glukozu olan hastalarda kardiyak otonomik fonksiyonun oksidatif stress ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (119). Bizim çalışmamızda da bulgular benzerdir. Serum bilirubin seviyeleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre düşük ve bu grupta bilirubin seviyesi ile KHTİ arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır. Bu bulgu PKOS'LU hastalarda indirekt olarak belirtilebilir ki; oksidatif stress bozulmuş KHTİ den sorumlu olabilir.

Çalışmamız hasta sayısı bakımından ve oksidatif stres markerları olan süperoksit dismutaz ve malondialdehid ölçümü yapılmamış olmasından dolayı bir takım kısıtlılıklar içermektedir. Sınırlı sayıda hasta sayısı ile elde ettiğimiz bulguların daha uzun süreli ve daha geniş kapsamlı kontrollü çalışmalar ile doğrulanmasına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamızda Polikistik Over Sendromlu hastalarda KHTİ'nin serum bilirubin seviyesi ile arasında korelasyon olduğunu gözlemledik. Böylelikle oksidatif stresin kardiyak otonomik fonksiyon üzerine etkisini göstermiş olduk. PKOS'lu hastalar tedavi edilirken bu noktanın akılda tutulması gerekmektedir.

## **KAYNAKLAR**

- 1- Sanchon R, Gambineri A, Alpanes M, Martinez-Garcia MA, Pasquali R, Escobar-Morreale HF: Prevalence Of Functional Disorders Of Androgen Excess In Unselected Premenopausal Women: A Study In Blood Donors. *Hum Reprod* 2012, 27(4):1209-1216.
- 2- Barber TM, Franks S: The Link Between Polycystic Ovary Syndrome And Both Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus: What Do We Know Today? *Womens Health (Lond Engl)* 2012, 8(2):147-154.
- 3- Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A: Ovarian Hypertension: Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America* 2011, 40(2):433-449, ix-
- 4- Chang CY, Chen MJ, Yang WS, Yeh CY, Ho HN, Chen SU, Yang YS: Hypoadiponectinemia: A Useful Marker Of Dyslipidemia In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Taiwanese Journal Of Obstetrics & Gynecology* 2012, 51(4):583-590.
- 5- Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Bukulmez O, Akgul E, Oto A: Diastolic Dysfunction And Increased Serum Homocysteine Concentrations May Contribute To Increased Cardiovascular Risk In Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertility And Sterility* 2001, 76(3):511-516.
- 6- Verit FF, Erel O: Oxidative Stress In Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome: Correlations With Endocrine And Screening Parameters. *Gynecologic And Obstetric Investigation* 2008, 65(4):233-239.
- 7- Mohamadin AM, Habib FA, Elahi TF: Serum Paraoxonase 1 Activity And Oxidant/Antioxidant Status In Saudi Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Pathophysiology : The Official Journal Of The International Society For Pathophysiology / ISP* 2010, 17(3):189-196.
- 8- Enli Y, Fenkci SM, Fenkci V, Oztekin O: Serum Fetuin-A Levels, Insulin Resistance And Oxidative Stress In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology : The Official Journal Of The International Society Of Gynecological Endocrinology* 2013, 29(12):1036-1039.
- 9- Hoeldtke RD, Bryner KD, Vandyke K: Oxidative Stress And Autonomic Nerve Function In Early Type 1 Diabetes. *Clinical Autonomic Research : Official Journal Of The Clinical Autonomic Research Society* 2011, 21(1):19-28.
- 10- Ziegler D, Sohr CG, Nourooz-Zadeh J: Oxidative Stress And Antioxidant Defense In Relation To The Severity Of Diabetic Polyneuropathy And Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care* 2004, 27(9):2178-2183.



- 11- Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T: Vagally Mediated Heart Rate Recovery After Exercise Is Accelerated In Athletes But Blunted In Patients With Chronic Heart Failure. *Journal Of The American College Of Cardiology* 1994, 24(6):1529-1535.
- 12- Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS: Heart-Rate Recovery Immediately After Exercise As A Predictor Of Mortality. *The New England Journal Of Medicine* 1999, 341(18):1351-1357.
- 13- Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic Nervous System And Sudden Cardiac Death. Experimental Basis And Clinical Observations For Post-Myocardial Infarction Risk Stratification. *Circulation* 1992, 85(1 Suppl):I77-91.
- 14- Tekin G, Tekin A, Kilicarslan EB, Haydardedeoglu B, Katircibasi T, Kocum T, Erol T, Colkesen Y, Sezgin AT, Muderrisoglu H: Altered Autonomic Neural Control Of The Cardiovascular System In Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal Of Cardiology* 2008, 130(1):49-55.
- 15- Giallauria F, Palomba S, Manguso F, Vitelli A, Maresca L, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Vigorito C, Orio F: Abnormal Heart Rate Recovery After Maximal Cardiopulmonary Exercise Stress Testing In Young Overweight Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical Endocrinology* 2008, 68(1):88-93.
- 16- Jansen T, Daiber A: Direct Antioxidant Properties Of Bilirubin And Biliverdin. Is There A Role For Biliverdin Reductase? *Frontiers In Pharmacology* 2012, 3:30.
- 17- Tinkel J, Hassanain H, Khouri SJ: Cardiovascular Antioxidant Therapy: A Review Of Supplements, Pharmacotherapies, And Mechanisms. *Cardiology In Review* 2012, 20(2):77-83.
- 18- Oh SW, Lee ES, Kim S, Na KY, Chae DW, Chin HJ: Bilirubin Attenuates The Renal Tubular Injury By Inhibition Of Oxidative Stress And Apoptosis. *BMC Nephrology* 2013, 14:105.
- 19- Gul M, Uyarel H, Ergelen M, Akgul O, Karaca G, Turen S, Ugur M, Erturk M, Kul S, Surgit O Et Al: Prognostic Value Of Total Bilirubin In Patients With ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction Undergoing Primary Coronary Intervention. *The American Journal Of Cardiology* 2013, 111(2):166-171.
- 20- Turfan M, Duran M, Poyraz F, Yayla C, Akboga MK, Sahinarslan A, Tavit Y, Pasaoglu H, Boyaci B: Inverse Relationship Between Serum Total Bilirubin Levels And Severity Of Disease In Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Coronary Artery Disease* 2013, 24(1):29-32.
- 21- Katsiki N, Karagiannis A, Mikhailidis DP: Diabetes, Bilirubin And Amputations: Is There A Link? *Diabetologia* 2013, 56(4):683-685.

- 22- Choi SW, Lee YH, Kweon SS, Song HR, Ahn HR, Rhee JA, Choi JS, Shin MH: Association Between Total Bilirubin And Hemoglobin A1c In Korean Type 2 Diabetic Patients. *Journal Of Korean Medical Science* 2012, 27(10):1196-1201.
- 23- Giral P, Ratziu V, Couvert P, Carrie A, Kontush A, Girerd X, Chapman MJ: Plasma Bilirubin And Gamma-Glutamyltransferase Activity Are Inversely Related In Dyslipidemic Patients With Metabolic Syndrome: Relevance To Oxidative Stress. *Atherosclerosis* 2010, 210(2):607-613.
- 24- Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, Epidemiology, And Genetics Of The Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(2): 193-205.
- 25- IF Stein ML. Amenorrhea Associated With Bilateral Polycystic Ovaries *Am.J Obstet Gynecol*, 1935; 29: 181-191.
- 26- Taylor Ann E. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27: 877-903
- 27- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility.* Williams & Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973: 256- 257
- 28- Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis And Treatment. *Annintern Med* 1989;110:386-399
- 29- Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation Of Hyperandrogenism With Hyperinsulinism In Polycystic Ovarian Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;50:113-116.
- 30- Homburg R. Polycystic Ovary Syndrome - From Gynaecological Curiosity To Multisystem Endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996 ;11(1):29-39
- 31- Zawadzki, JK, Dunaif, A. Diagnostic Criteria For Polycystic Ovary Syndrome: Towards A Rational Approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), *Current Issues In Endocrinology And Metabolism*, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. P.377.
- 32- The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria And Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- 33- Orio F, Azziz R; Androgen Excess Society Annual Meeting Committee; Androgen Excess Society. Report On The Third Annual Meeting Of The Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1318-20.
- 34- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force On The Phenotype Of The Polycystic Ovary Syndrome Of The Androgen Excess And PCOS Society The Androgen Excess And PCOS Society Criteria For The Polycystic Ovary Syndrome: The Complete Task Force Report. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456-88.

- 35- The Rotterdam ESHRE/ASRM –Sponsored PKOS Concensus Workshop Group. Revise 2003 Concensus On Diagnostic Criteria And Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–7.
- 36- Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic Ovarian Syndrome In Adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(10): 634-9
- 37- Nam Menke M, Strauss JF 3rd. Genetics Of Polycystic Ovarian Syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 188–204.
- 38- Matzuk MM. Revelations Of Ovarian Follicle Biology From Gene Knockout Mice. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 163: 61–6.
- 39- Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The Role Of Sex Hormone-Binding Globulin And Androgen Receptor Gene Variants In The Development Of Polycystic Ovary Syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 693–8.
- 40- Marshall JC And Eagleson CA. Neuroendocrine Aspects Of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 295-323
- 41- Wilkins LW, Philadelphia Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility*. 8th Edition 2010.
- 42- Pfeifer SM, Kives S. Polycystic Ovary Syndrome In The Adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 129-52.
- 43- Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS. Cellular Mechanisms Of Insuline Resistance In Polycystic Ovary Syndrom. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75(2):557– 83.
- 44- . Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, PCOS/Troglitazone Study Group. Prevalence And Predictors Of The Metabolic Syndrome In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):48–53.
- 45- Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin Resistance, The Metabolic Syndrome, Diabetes, And Cardiovascular Disease Risk In Women With PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 45-53.
- 46- Kandaraki E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic Syndrome And Polycystic Ovary Syndrome... And Vice Versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Mar;53(2):227-37.
- 47- Executive Summary Of The Third Report Of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 200; 285(19): 2486-97.
- 48- Yildir IC, Kutluturk F, Tasliyurt T, Yelken BM, Acu B, Beyhan M, Erkorkmaz U, Yılmaz A. Insulin Resistance And Cardiovascular Risk Factors In Women With PCOS Who Have Normal Glucose Tolerance Test. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(2):148–51

- 49- Hague WM, Adams J, Algar V, Et Al. HLA Associations In Patients With Polycystic Ovaries And In Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia Caused By 21 Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol* 1990; 32: 407-415
- 53- Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. Hormonal Abnormalities In First-Degree Relatives Of Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 129-33.
- 50- Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. Hormonal Abnormalities In First-Degree Relatives Of Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 129-33.
- 51- Nestler JE. Metformin For The Treatment Of The Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
- 52- Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic Regulation Of Androgen Production By Human Thecal Cells In Vitro. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 75-81.
- 53- Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical And Biochemical Characteristics Of Polycystic Ovary Syndrome In Benghazi- Libya; A Retrospective Study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
- 54- Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Effects Of Metformin Versus Ethinyl-Estradiol Plus Cyproterone Acetate On Ambulatory Blood Pressure Monitoring And Carotid Intima Media Thickness In Women With The Polycystic Ovary Syndrome *Fertil Steril*. 2009;91(6):2527–36.
- 55- Cattral FR, Healy DL. Long-Term Metabolic, Cardiovascular And Neoplastic Risks With Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(5):803–12.
- 56- Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, Prevalence And Symptoms Of Polycystic Ovaries And Polycystic Ovary Syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2004; 18(5):671–683.
- 57- Ferriman D, Gallwey J. Clinical Assessment Of Body Hair Growth In Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1961; 21:1440–1447.
- 58- Farquhar C, Johnson N Understanding Polycystic Ovary Syndrome [Www.Bpac.Org.Nz](http://www.bpac.org.nz)  
Keyword:Pcos.
- 59- Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM, Lobo RA, Jaffe R, Ferin M, Et Al. Early Endocrine, Metabolic And Sonographic Characteristics Of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Comparison Between Nonobese And Obese Adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(10):4682-8.
- 60- Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal Adiposity And The Polycystic Ovary Syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007; 18(7): 266-72.

- 61- Third Report Of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel On Detection, Evaluation, And Treatment Of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421
- 62- Yildirim B, Sabir N, Kaleli B. Relation Of Intraabdominal Fat Distribution To Metabolic Disorders In Nonobese Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(6):1358-64.
- 63- Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance In Polycystic Ovary Syndrome: Purposes And Pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 141-54.
- 64- Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman R. Impaired Glucose Tolerance, Type 2 Diabetes And Metabolic Syndrome In Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Hum Reprod Updat*. 2010;16(4):347-63.
- 65- Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study Group And Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic Ovary Syndrome Increases The Risk Of Endometrial Cancer In Women Aged Less Than 50 Years: An Australian Case-Control Study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2303-8.
- 66- O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspan JB, Rosenfield RL, Polonsky KS. Defects In Beta-Cell Function In Functional Ovarian Hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;76(5):1241-7.
- 67- Halcox JPJ, Nour KR A, Zalos G, Quyyumi AA. Endogenous Endothelin In Human Coronary Vascular Function: Differential Contribution Of Endothelin Receptor Types A And B. *Hypertension*. 2007;49(5):1134-41.
- 68- Yildizhan R., Ilhan GA., Yildizhan B., Kolusari A., Adali E., Bugdayci G. Serum Retinol Binding Protein 4, Leptin And Plasma Asymmetric Dimethylarginine Levels In Obese And Nonobese Young Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil. Steril*. 2011, 96: 246-50.
- 69- Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory And Endothelial Markers In Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(10): 691-7.
- 70- Gode F, Karagoz C, Posaci C, Saatli B, Uysal D, Secil M, Akdeniz B. Alteration Of Cardiovascular Risk Parameters In Women With Polycystic Ovary Syndrome Who Were Prescribed To Ethinyl Estradiol-Cyproterone Acetate. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(4):923-9.
- 71- Talbott EO, Guzik DS, Sutton-Tyrrell K, Mchugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence For Association Between Polycystic Ovary Syndrome And Premature Carotid Atherosclerosis In Middle-Aged Women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2414-21.
- 72- Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B Et Al. AHA Science Advisory. Resistance Exercise In Individuals With And Without Cardiovascular

Disease: Benefits, Rationale, Safety, And Prescription: An Advisory From The Committee On Exercise, Rehabilitation, And Prevention, Council On Clinical Cardiology, American Heart Association; Position Paper Endorsed By The American College Of Sports Medicine. *Circulation*. 2000 ;101(7):828-33.

73- Chaitman BR. Exercise Stress Testing In: Braunwald's Heart Disease A Textbook Of Cardiovascular Medicine, 8th Edition , Saunders Company Philadelphia 2008 Pp:195-226

74- Cohn JN (Ed): Quantitative Exercise Testing For The Cardiac Patient: The Value Of Monitoring Gas Exchange: Introduction. *Circulation* 1987; 76 (Suppl. VI):1-2

75- Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Et Al. Exercise Standards: A Statements For Health Professionals From The American Heart Association. Revised *Circulation* 1995;91;580-632

76- Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise Standards. A Statement For Health Professionals From The American Heart Association. *Circulation*. 1990 82:2286-322.

77- Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal Oxygen Intake And Nomographic Assessment Of Functional Aerobic Impairment In Cardiovascular Disease. *Am Heart J*. 1973;85:546-62.

78- Okin PM, Kligfield P. Heart Rate Adjustment Of ST Segment Depression And Performance Of The Exercise Electrocardiogram: A Critical Evaluation *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1726-1735.

79- Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National Survey Of Exercise Stress Testing Facilities. *Chest* 1980;77:94-7.

80- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF Et Al ACC/AHA 2002 Guideline Update For Exercise Testing A Report Of The American College Of Cardiology/American Heart Association Task Force On Practice Guidelines (Committee On Exercise Testing). [www.Acc.Org/Clinical/Guidelines/Exercise/Dirindex.Htm](http://www.acc.org/Clinical/Guidelines/Exercise/Dirindex.Htm).

81- Nosratian FJ, Froelicher VF. ST Elevation During Exercise Testing. *Am J Cardiol* 1989;63:986-8.

82- Mark DB, Hlatky MA, Lee KL, Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB. Localizing Coronary Artery Obstructions With The Exercise Treadmill Test. *Ann Intern Med*. 1987;106:53-5.

83- Kishida H, Cole JS, Surawicz B. Negative U Wave: A Highly Specific But Poorly Understood Sign Of Heart Disease. *Am J Cardiol*. 1982;49:2030-6.

84- Morales-Ballejo H, Greenberg PS, Ellestad MH, Bible M. Septal Q Wave In Exercise Testing: Angiographic Correlation. *Am J Cardiol*. 1981;48:247-51.

85- Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise Treadmill Score For Predicting Prognosis In Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.

- 86- Froelicher VF, Myers J: Exercise And The Heart. 4th Ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000
- 87- Ellestad MH: Stres Testing: Principles And Practice, 4th Ed. Philadelphia, FA Davis,1996
- 88- Dubach P, Froelicher VF, Klein J, Et Al. Exercise Induced Hypotension In Male Population: Criteria, Causes And Prognosis. Circulation 1988;78:1380–1387.
- 89- Lauer M, Mehta R, Pashkow F, Et Al. Association Of Chronotropic Incompetence With Echocardiographic Ischemia And Prognosis. J Am Coll Cardiol 1998;32:1280–1286.
- 90- Reman A, Zelos G, Andrews NP, Et Al: Blood Pressure Changes During Transient Myocardial Ischemia: Insight Into Mechanism. J Am Coll Cardiol 1997;30:1249
- 91- Graettinger W, Smith D, Neutel J, Et Al. Influence Of LV Chamber Size On Maximal Heart Rate. Circulation 1991;84:181–187
- 92- Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction Of Maximal Exercise Heart Rate At Altitude. J Appl Physiol 1974;36:362–365.
- 93- Kudret Aytemir, Hüseyin Ören; Kalp Hızı Toparlanma İndeksi: Klinik Kullanım Ve Yöntemler. Heart Rate Recovery: Clinical Application And Methods. **TAPE 2008; 6 - 3** | Sayfalar 141 - 150
- 94- Youn HJ, Park CS, Moon KW, Et Al. Relation Between Duke Treadmill Score And Coronary Flow Reserve Using Transesophageal Doppler Echocardiography In Patients With Microvascular Angina. Int J Cardiol 2005;98:403-8.
- 95- Jagathesan R, Kaufmann PA, Rosen SD, Et Al. Assessment Of The Long-Term Reproducibility Of Baseline And Dobutamine-Induced Myocardial Blood Flow In Patients With Stable Coronary Artery Disease. J Nucl Med 2005;46:212-9.
- 96- Higgins JP, Higgins JA. Electrocardiographic Exercise Stress Testing: An Update Beyond The ST Segment. Int J Cardiol 2007;116:285-99.
- 97- Curtis BM, O'Keefe JH. Autonomic Tone As A Cardiovascular Risk Factor: The Dangers Of Chronic Fight Or Flight. Mayo Clin Proc 2002;77:45-54.
- 98- Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Et Al. Heart Rate Recovery After Submaximal Exercise Testing As A Predictor Of Mortality In A Cardiovascularly Healthy Cohort. Ann Intern Med 2000;132:552-5.
- 99- Seshadri N, Acharya N, Lauer SM. Association Of Diabetes Mellitus With Abnormal Heart Rate Recovery In Patients Without Known Coronary Artery Disease. Am J Cardiol 2003;91:108-11.
- 100- Panzer C, Lauer MS, Brieke A, Et Al. Association Of Fasting Plasma Glucose With Heart Rate Recovery In Healthy Adults: A Population-Based Study. Diabetes 2002;51:803-7.

- 101- Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension And Associated Metabolic Abnormalities: The Role Of Insulin Resistance And The Sympathoadrenal System. *N Engl J Med* 1996;334:374-81.
- 102-Liao D, Sloan RP, Cascio WE, Et Al. Multiple Metabolic Syndrom Is Associated With Lower Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Diabetes Care* 1998;21:2116-22.
- 103- Chacko KM, Bauer TA, Dale RA, Et Al. Heart Rate Recovery Predicts Mortality And Cardiovascular Events In Patients With Type 2 Diabetes. *Med Sci Sports Exerc* 2008;40:288-95.
- 104-Cheng YJ, Lauer MS, Earnest CP. Heart Rate Recovery Following Maximal Exercise Testing As A Predictor Of Cardiovascular Disease And All-Cause Mortality In Men With Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:2052-7.
- 105-Vivekananthan DP, Blackstone EH, Pothier CE, Et Al. Heart Rate Recovery After Exercise Is A Predictor Of Mortality, Independent Of The Angiographic Severity Of Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:831-8.
- 106- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC: Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance And Beta-Cell Function From Fasting Plasma Glucose And Insulin Concentrations In Man. *Diabetologia* 1985, 28(7):412-419.
- 107 Nohl H, Gille L, Staniek K: Intracellular Generation Of Reactive Oxygen Species By Mitochondria. *Biochemical Pharmacology* 2005, 69(5):719-723.
- 108- Sabuncu T, Vural H, Harma M: Oxidative Stress In Polycystic Ovary Syndrome And Its Contribution To The Risk Of Cardiovascular Disease. *Clin Biochem* 2001, 34(5):407-413.
- 109- Murri M, Luque-Ramirez M, Insenser M, Ojeda-Ojeda M, Escobar-Morreale HF: Circulating Markers Of Oxidative Stress And Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Systematic Review And Meta-Analysis. *Human Reproduction Update* 2013, 19(3):268-288.
- 110- Karadeniz M, Erdogan M, Tamsel S, Zengi A, Alper GE, Caglayan O, Saygili F, Yilmaz C: Oxidative Stress Markers In Young Patients With Polycystic Ovary Syndrome, The Relationship Between Insulin Resistances. *Experimental And Clinical Endocrinology & Diabetes : Official Journal, German Society Of Endocrinology [And] German Diabetes Association* 2008, 116(4):231-235.
- 111- D'Archivio M, Annuzzi G, Vari R, Filesi C, Giacco R, Scazzocchio B, Santangelo C, Giovannini C, Rivellese AA, Masella R: Predominant Role Of Obesity/Insulin Resistance In Oxidative Stress Development. *European Journal Of Clinical Investigation* 2012, 42(1):70-78.
- 112- Lin LY, Kuo HK, Hwang JJ, Lai LP, Chiang FT, Tseng CD, Lin JL: Serum Bilirubin Is Inversely Associated With Insulin Resistance And Metabolic Syndrome Among Children And Adolescents. *Atherosclerosis* 2009, 203(2):563-568.



- 113- Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetiere P: Heart-Rate Profile During Exercise As A Predictor Of Sudden Death. *The New England Journal Of Medicine* 2005, 352(19):1951-1958.
- 114- Maddox TM, Ross C, Ho PM, Magid D, Rumsfeld JS: Impaired Heart Rate Recovery Is Associated With New-Onset Atrial Fibrillation: A Prospective Cohort Study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2009, 9:11.
- 115- Bulur S, Turan H, Aslantas Y, Gurlevik Z, Ozsahin M, Ankarali H, Ekinozu I, Caglar SO, Ozhan H: Heart Rate Recovery Index In Patients With Psoriasis. *Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin Yayin Organidir* 2012, 40(5):400-404.
- 116- Lansdown A, Rees DA: The Sympathetic Nervous System In Polycystic Ovary Syndrome: A Novel Therapeutic Target? *Clinical Endocrinology* 2012, 77(6):791-801.
- 117- Sears CE, Choate JK, Paterson DJ: Inhibition Of Nitric Oxide Synthase Slows Heart Rate Recovery From Cholinergic Activation. *J Appl Physiol (1985)* 1998, 84(5):1596-1603.
- 118- Xia H, Suda S, Bindom S, Feng Y, Gurley SB, Seth D, Navar LG, Lazartigues E: ACE2-Mediated Reduction Of Oxidative Stress In The Central Nervous System Is Associated With Improvement Of Autonomic Function. *Plos One* 2011, 6(7):E22682.
- 119- Thiyagarajan R, Subramanian SK, Sampath N, Madanmohan T, Pal P, Bobby Z, Paneerselvam S, Das AK: Association Between Cardiac Autonomic Function, Oxidative Stress And Inflammatory Response In Impaired Fasting Glucose Subjects: Cross-Sectional Study. *Plos One* 2012, 7(7):E41889.