

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SERUM

“PARAOKSONAZ 1 ” AKTİVİTESİ VE “ASİMETRİK

DİMETİLARJİNİN” DÜZEYLERİ İLE “BRAKİYAL ARTERDE AKIM

BAĞIMLI DİLATASYON” ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. ZEYNEP SOYMAN

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE

2010

T.C.

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU KADINLARDA SERUM
“PARAOKSONAZ 1 ” AKTİVİTESİ VE “ASİMETRİK
DİMETİLARJİNİN” DÜZEYLERİ İLE “BRAKİYAL ARTERDE AKIM
BAĞIMLI DİLATASYON” ÖLÇÜMLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. ZEYNEP SOYMAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. VOLKAN NOYAN

KIRIKKALE

2010

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI ve DOĞUM ANABİLİM DALI

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 18.05.2010

Prof. Dr. Nevin Sağsöz

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD. Başkanı

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Volkan Noyan

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

Yrd. Doç. Dr. Aykan Yücel

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.

Üye

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitime ve bilimselliğe verdikleri önemle yetişmeme büyük katkıda bulunan, pratik eğitimim sırasında becerilerimi arttırmam için yanımda olan, sayın hocalarım, Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Nevin Sağsöz, tez danışmanım Doç. Dr. Volkan Noyan, Yrd. Doç. Dr. Aykan Yücel ve Yrd. Doç. Dr. Aylin Pelin Çil'e teşekkür ederim.

Tezime olan değerli katkılarından dolayı Doç. Dr. Murat Tulmaç'a, Doç. Dr. Erdinç Çakır'a, Dr. Ahmet Bayrak'a ve Dr. Tülin Bayrak'a teşekkür ederim.

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yaşamım boyunca daima yanımda olan desteğini ve sevgisini esirgemeyen canım aileme teşekkür ederim.

Dr. Zeynep Soyman

ÖZET

SOYMAN Z., Polikistik over sendromlu kadınlarda serum paraoksonaz 1 aktivitesi ve asimetric dimetilarjinin düzeyleri ile brakiyal arterde akım bağımlı dilatasyon ölçümlerinin karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2010.

Polikistik over sendromu (PKOS); doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur. PKOS tanısı alan kadınların uzun dönem takip edildiği çalışmalarda, bu kadınlarda tip 2 diabetes mellitus, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı ve menopoz sırasında myokard enfarktüsü gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Paraoksonaz 1 (PON1), HDL'ye bağımlı bir enzim olup, lipid peroksidleri hidroliz ederek, LDL'yi oksidasyona karşı korur. PON1'in koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)'nin endotelial disfonksiyon ve endotelial disfonksiyon zemininde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu öne sürülmüştür. Brakiyal arterde akım bağımlı dilatasyon (FMD) ölçümü, kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu gösterilen koroner dolaşımdaki endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile korelasyon gösterir. Bu çalışmada PKOS'lu ve sağlıklı kadınlarda serum PON1 aktivitesi ve ADMA düzeyleri ile brakiyal arter FMD'si ölçümlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya 30 PKOS tanısı almış kadın ile 30 sağlıklı kadın dahil edilmiştir. Olguların tansiyonuna, vücut kitle indeksine, bel-kalça çevresine, FSH, LH, östradiol, serbest testosteron, total testosteron, androstenedion, SHBG, 17 α OH-P, DHEAS, PRL, sT3, sT4, TSH, AST, ALT, üre, kreatinin, hemogram, lipid profili, açlık kan şekeri ve insulin seviyelerine ayrıca serum PON1 aktivitesi, ADMA düzeylerine bakıldı. İnsülin direnci tanısı; HOMA-IR ile konuldu. Olgulara pelvik veya transvajinal ultrason ve FMD ölçümleri yapıldı. PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi ve FMD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı. Serum ADMA düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. PKOS grubunda PON1 düzeyleri ile VKİ ve Bel/Kalça oranı arasında pozitif korelasyon, PON1 ile DHEAS arasında ise negatif

korelasyon saptandı. FMD ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon bulundu. Yine PKOS'lu hastalarda ADMA ile DHEAS, total testosteron ve HDL arasında pozitif korelasyon, ADMA ile LDL arasında negatif korelasyon saptandı. PKOS'lu olgularda ADMA ile PON1 düzeyleri arasında negatif korelasyon mevcuttur. PKOS grubunda yaş ve VKİ'ne göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi yapıldığında, tek anlamlı korelasyon ADMA ile total testosteron arasında bulundu. Sonuç olarak endotelial disfonksiyonun ve kardiyovasküler hastalıkların belirteci olarak kabul edilen PON1 ve FMD değerleri PKOS'lu olgularda sağlıklı kadınlara oranlara düşük bulunmuştur. Bu çalışma sınırlayıcı bazı faktörlerin varlığına rağmen bildiğimiz kadarıyla PKOS'lu hastalarda PON1, ADMA ve FMD'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. PKOS'ta endotelial disfonksiyon ve belirteçlerini değerlendirecek, obezite ve yaş alt gruplarının da incelendiği geniş katılımlı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu (PKOS), kardiyovasküler risk, endotelial disfonksiyon, paraoksanaz 1 (PON1), asimetrik dimetilarjinin (ADMA), endotel aracılı vazodilatasyon (FMD).

ABSTRACT

SOYMAN Z., Comparison of serum paraoxonase 1 activity, asymmetric dimethylarginine levels and brachial artery flow-mediated dilatation measurements in women with polycystic ovary syndrome, Kirikkale University, School of Medicine, Department of Obstetric and Gynecology, Specialization Thesis, Kirikkale, 2010.

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common endocrine disorders in women at reproductive ages. The risk of type 2 diabetes mellitus, hypertension, atherosclerotic heart disease and myocardial infarction during menopause have been shown to be increased in the long-term follow-up studies of the women diagnosed as PCOS. Serum paraoxonase 1 (PON1) which is an enzyme linked with high-density lipoprotein (HDL) prevents low-density lipoprotein (LDL) from oxidative modification by hydrolysis of lipid peroxides. It was reported that PON1 was an independent risk factor of coronary artery disease. It has been suggested that ADMA was a risk factor for endothelial dysfunction and cardiovascular diseases. The measurement of flow-mediated dilatation in the brachial artery is correlated with invasive evaluation of coronary endothelial function which was shown to be an independent predictor of cardiovascular events. The aim of this study was to evaluate serum PON1 activity, ADMA levels and brachial artery flow-mediated dilatation in PCOS and healthy controls. Thirty women with PCOS and 30 healthy women were included in the study. Blood pressure, body mass index, waist-hip ratio were measured. The circulating levels of FSH, LH, oestradiol, total testosterone, free testosterone, androstenedione, SHBG, 17α OH-P, DHEAS, PRL, sT3, sT4, TSH, AST, ALT, urea, creatinine, complete blood count, lipid profile, fasting glucose, insulin, paraoxonase-1 activity (PON1) and asymmetric dimethyl-arginine (ADMA) were measured. The insulin resistance was diagnosed by the homeostasis model for insulin resistance index (HOMA-IR). Pelvic or transvaginal ultrasound and the measurement of FMD were performed in both groups. Serum PON1 activity and FMD values were found to be significantly lower in women with PCOS compared to the controls. There was no significant difference between the groups concerning ADMA levels. It was observed that there was positive correlation between PON1 and

BMI, WHR and negative correlation between PON1 and DHEA-S in PCOS group. It was found that there were positive correlations between FMD and insulin and HOMA-IR. It was also demonstrated that there were significantly positive correlation between ADMA and DHEA-S, total testosterone, HDL and negative correlation between ADMA and LDL. A significant negative correlation between PON1 and ADMA levels was observed. With the use of partial correlation analysis adjustment for age and BMI, the only significant correlation was observed between ADMA and total testosterone in the PCOS group. Finally; patients with PCOS had significantly lower serum PON1 levels and FMD values, which are accepted to be markers of cardiovascular risk and endothelial dysfunction. Despite the fact that there are some limitations in our study, as far as we know, this is the first study reporting serum ADMA levels, PON1 activity and FMD altogether in women with PCOS. Eventually, large clinical studies are required to elucidate endothelial dysfunction and its markers in PCOS especially in subgroups according to age and BMI.

Key Words: Polycystic ovary syndrome, cardiovascular risk, endothelial dysfunction, asymmetric dimethylarginine, paraoxonase 1, flow-mediated dilatation.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER ve KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xv
TABLolar	xvii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji ve prevalans	3
2.1.3. Etyopatogenez	3
2.1.4. Tanı kriterleri	6
2.1.5. Klinik bulgular	7
2.1.6. Biyokimyasal değerlendirme	8
2.1.7. Ultrasonografi	9
2.1.8. Uzun dönem sağlık riskleri	9
2.1.8.1. Glukoz intoleransı, insülin direnci ve Tip 2 diyabet	9
2.1.8.2. Dislipidemi	10
2.1.8.3. Obstrüktif uyku apnesi	11
2.1.8.4. Metabolik sendrom	12

2.1.8.5. Kanser	12
2.2. PKOS ve Kardiyovasküler hastalık	13
2.3. Endotel Disfonksiyonu	15
2.4. Endotel Disfonksiyonu Değerlendirilmesi	16
2.4.1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)	17
2.4.2. Paraoksonaz 1 (PON1)	20
2.4.3. Endotel aracılı vazodilatasyon (FMD)	22
GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta Seçimi	26
3.2. Biyokimyasal Testler	28
3.2.1. Serum PON1 Aktivitesinin Çalışılması	28
3.2.2. Serum ADMA Düzeylerinin Çalışılması	29
3.3. FMD Tekniği	29
3.4. İstatistiksel Analiz	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA	52
SONUÇ ve ÖNERİLER	62
KAYNAKLAR	64

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADMA	Asimetrik dimetilarjinin
AES	Androgen Excess Society
AKŞ	Açlık kan şekeri
AMI	Akut myokard enfarktüsü
AS	Androstenedion
cGMP	Guanozin monofosfat
CRP	C- reaktif protein
DDAH	Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DHEA	Dehidroepiandrostenedion
DHEAS	Dehidroepiandrostenedion sülfat
DM	Diabetes Mellitus
E1	Östron
E2	Östradiol
ELİSA	Enzyme linked immuno-sorbent assay
eNOS	Endotelyal nitrik oksit sentaz
ESHRE/ASRM	European Society for Human Reproduction and Embriology and The American Society for Reproductive Medicine
FG	Ferriman-Gallwey
FGS	Ferriman-Gallwey' in hormonal kıl skoru

FMD	Endotel aracılı vazodilatasyon (Flow mediated dilatasyon)
FSH	Folikül stimule edici hormon
GH	Growth hormon
GnRH	Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HDL-C	Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterolü
HLA	Human lökosit antijen
IGF-1	İnsülin büyüme faktörü 1
IGF-2	İnsülin büyüme faktörü 2
IGFBP-1	İnsülin büyüme faktörü bağlayıcı proteini 1
IMT	İntima media kalınlığı
İR	İnsülin rezistansı
KAH	Koroner arter hastalığı
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
LH	Luteinizan hormon
METSAR	Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
NADPH	Nikotin adenin dinükleotid fosfat
NCEP ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NIH	National Institutes of Health
NMA	N-monometilarginin

NO	Nitrik oksit
NOS	Nitrik oksit sentaz
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OUA	Obstrüktif uyku apnesi
PAFAH	Platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz
PAI	Plazminojen aktivator inhibitörü
PKOS	Polikistik over sendromu
PON 1	Paraoksonaz 1
PRL	Prolaktin
SDMA	Simetrik dimetilarjinin
SHBG	Sex hormonu bağlayan globulin
sT	Serbest testosteron
SPSS	Statistical Package for the Social Science
sT3	Tri-iodothyronine
sT4	Thyroxine
T	Testosteron
TA	Tansiyon
tPA	Doku plazminojen aktivatörü
TSH	Tiroid stimule edici hormon
tT	Total testosteron
TG	Trigliserid
USG	Ultrasonografi

VKI	Vücut kitle indeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
17 α OH-P	17 α hidroksiprogesteron

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü	10
2.2. PKOS'ta kardiyovasküler hastalık patogenezi	14
2.3. ADMA hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalar	20
2.4. Brakiyal arter görüntülenmesinde manşon yerleştirilme yerleri ve manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi	23
2.5. A: Brakiyal arterin 2 boyutlu görüntüsü	24
B: Brakiyal arterin doppler görüntülemesi	24
4.1. PKOS grubunda PON1 ve VKİ arasındaki korelasyon	37
4.2. PKOS grubunda PON1 ve Bel/Kalça oranı arasındaki korelasyon	37
4.3. PKOS grubunda insülin ve FMD arasındaki korelasyon	39
4.4. PKOS grubunda HOMA-IR ve FMD arasındaki korelasyon	39
4.5. PKOS grubunda ADMA ve DHEAS arasındaki korelasyon	41
4.6. PKOS grubunda ADMA ve total testesteron arasındaki korelasyon	41
4.7. PKOS grubunda PON1 ve DHEAS arasındaki korelasyon	42
4.8. PKOS grubunda ADMA ve HDL arasındaki korelasyon	44
4.9. PKOS grubunda ADMA ve LDL arasındaki korelasyon	44
4.10. PKOS grubunda ADMA ve PON1 arasındaki korelasyon	45
4.11. Kontrol grubunda FMD ve FGS arasındaki korelasyon	48
4.12. Kontrol grubunda ADMA ve total testosteron arasındaki korelasyon	48

4.13. Kontrol grubunda ADMA ve 17α OH-P arasındaki korelasyon	49
4.14. Kontrol grubunda FMD ve AKŞ arasındaki korelasyon	49

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. PKOS tanı kriterleri	7
4.1. PKOS ve kontrol grubunun demografik özellikleri	31
4.2. PKOS ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri	33
4.3. PKOS ve kontrol grubunun hormon değerleri	34
4.4. PKOS ve kontrol grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri	35
4.5. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile demografik parametreler arasındaki korelasyonlar	36
4.6. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile insülin rezistansı parametreleri arasındaki korelasyonlar	38
4.7. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile hormon değerleri arasındaki korelasyonlar	40
4.8. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile lipid profili arasındaki korelasyonlar	43
4.9. PKOS grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar	45
4.10. Kontrol grubunda PON, ADMA, FMD ile diğer parametreler arasındaki korelasyonlar	47
4.11. Kontrol grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar	50

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS); doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1). PKOS, oligo-ovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizm, polikistik overler ile karakterizedir. PKOS, artmış insülin direnci, obezite, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık insidansı ile de ilişkilidir (2).

PKOS' lu hastalardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilgili çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlar gösterse (3-5) de, yakın dönemde yapılmış çalışmalar bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını ortaya koymaktadır (6-9).

Son yıllarda kardiyovasküler biyoloji ve patobiyolojide endotel fonksiyonlarının merkezi bir rol üstlendiği anlaşılmıştır. Endotel disfonksiyonu, artmış vazokonstriktör ve/veya azalmış vazodilatatör etkiye bağlı olabilir. Endotelyal nitrik oksit sentaz (eNOS) yolağının düzensizlikleri azalmış vazodilatatör etkinin nedenleri arasındadır. Aterosklerozun geç döneminde endojen ve eksojen nitrik oksit (NO) sensitivitesinin azaldığı gözlenmektedir (10,11). Giderek artan sayıda veri, endojen NOS inhibitörlerinin endotelyal disfonksiyondan sorumlu olabileceğini göstermektedir. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), arjinin analogu olup, eNOS'un yarışmalı inhibitörüdür (12). ADMA süperoksit üretilen NO'yu ortamdan uzaklaştırarak ya da eNOS'u inhibe ederek NO düzeylerini düşürür (13). eNOS'un farmakolojik inhibisyonu veya genetik eksikliğinde endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur ve vasküler rezistans artar. ADMA' nın endotelyal disfonksiyon ve endotelyal disfonksiyon zemininde ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (14,15).

Serumda yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düzeyi ve koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki negatif korelasyon uzun zamandır bilinmektedir (16). Serumda HDL'nin yapısında bulunan paraoksonaz 1 (PON1) enziminin son yıllarda KAH gelişiminde önemli bir önleyici faktör olduğu saptanmıştır. Bunu,

aterogenezde kilit rol oynayan lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (17-19). Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL’de hem de LDL’de birikimi önlenir ve bu yolla monositlerin arter duvarına yapışmasını engelleyerek erken aterosklerotik olayları önler (20). PON1’in belirlenen diğer biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır. PON1’in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (21).

PKOS ile birlikteliği olan insülin direnci, diyabet, obezite ve kardiyovasküler hastalıklar hemen daima endotel disfonksiyonu ile beraber bulunduğundan PON1, ADMA ile PKOS’ un ilişkisi önem arz etmektedir.

Endotel aracılı vazodilatasyon (FMD) yüksek frekanslı ultrason kullanılarak hiperemik akıma yanıt olarak oluşan brakiyal arter çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirilir. Hiperemik akım el bileğinde 5 dakikalık basınçla arteriyel oklüzyon oluşturularak sağlanır. Hiperemi esnasında oluşan değişiklikler endotelial NO salınımına bağlı olarak ortaya çıkar (22). Brakiyal arter FMD’ si kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu gösterilen koroner dolaşımdaki endotelial fonksiyonun invaziv olarak değerlendirilmesi ile korelasyon gösterir (23-25). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir. Semptomuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır.

PKOS’ lu hastalarda bu konuda çok fazla çalışmanın olmayışı ve PKOS’ un genç bir hasta populasyonunda ileri dönemde ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir bozukluk olması nedeniyle PKOS’ ta erken dönem kardiyovasküler risk belirteci olarak serum ADMA düzeyleri ve PON1 aktivitesi ile brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyon ölçümlerinin çalışılması amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu; doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1). 1844 yılında Cherau insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler tanımlamıştır (26). 1921 yılında Fransız araştırmacılar hiperandrojenemi ve karbonhidrat metabolizması arasındaki bağlantıya dikkat çekmişlerdir (27). PKOS ilk olarak 1935'te Irving F. Stein ve Micheal L. Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, anovulasyon ve büyük polikistik overler ile karakterize bir semptom topluluğu olarak tanımlanmıştır (26). 1950'lerin ortalarında idrarda artmış Luteinizan Hormon (LH) düzeyi ve hiperandrojenemi; 1970'lerde artmış pulsatil LH salınımı tanımlanmıştır (28-30). 1980 yılında PKOS'lu olguların önemli bir kısmında hiperinsülinemi saptanmıştır (31).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Prevalans

PKOS prevalansı % 6-8 arasındadır (1).

2.1.3. Etyopatogenez

Etyoloji yeterince bilinmemekle birlikte PKOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir hastalık olarak değerlendirilebilir. PKOS birkaç sistemin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi olarak

ortaya çıkar. Fیزیopatolojisinde genetik faktörler, gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri beraberinde insülin salınım ve etki bozuklukları yer almaktadır.

Genetik faktörler

Ailesel anovulasyon ve polikistik overlerin saptanması, hastalığa neden olabilen genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (32, 33). Bu hastaların bir bölümünde, hastalığın X kromozomuna bağlı dominant geçiş gösteren genetik özellik taşıdığı gösterilmiştir. Genetik faktörler sendromun reproduktif ve metabolik fenotiplerinin gelişmesinde katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu kadınların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon artmış sıklıkta izlenmektedir. Bu bireylerin baba ve erkek kardeşlerinde ise serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (34). Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (34). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (35).

Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. Gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin LH puls frekansındaki artışa, PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olduğu düşünülmektedir (36). Yüksek LH seviyelerinin sonucu olarak teka hücrelerinde androjen sentezlenmesi artar. Androjenik prekürsörler Folikül stimule edici hormon (FSH) etkisi ile granüloza hücrelerinde aromatisasyonla östron (E1) ve östradiol (E2) dönüştürülürler. Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılamamış olup kronik karşılanmamış östrojenin negatif "feedback" etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH β gen ekspresyonunu FSH β gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen iki mekanizmadır (37, 38).

Steroidogenez değişiklikleri

PKOS'da over ve adrenal bez steroidogenezinde çok sayıda değişiklik bulunmuştur. Artmış LH düzeyi overlerde androjenlerin üretiminde artışa yol açarak,

folikül gelişiminde duraklamaya neden olmaktadır. Klinik olarak GnRH agonistlerinin PKOS'lu hastalarda kullanılması ile normal kadınlara göre teka hücrelerinde artmış androstenedion ve 17α hidroksiprogesteron (17α OH-P) saptanması bu hücrelerde de novo steroidogenez farklılığını (sitokrom P450c17 gen overekspresyonu) düşündürmektedir. Bu döngüyü LH'nin selektif olarak etkiliyor olması da muhtemeldir (39). Teka hücrelerinde insülin, insülin büyüme faktörü 1 (IGF-1), insülin büyüme faktörü 2 (IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (40). Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'de değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artmış dehidroepiandrostenedion sülfat (DHEAS) ve 11β (OH)Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir (41). Ancak adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri normal kadınlarınkine benzer düzeylerde tespit edildiğinden, farklılığın ACTH'ya yanıtta kaynaklanabileceği ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin uyarıldığı düşünülmektedir. PKOS'de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir (42). Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir.

İnsülin salınım ve etki bozuklukları

PKOS'daki insülin direncinin etyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır. (43). İnsülin direnci ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (44). İlk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından obez PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin pozitif lineer korelasyonunun bulunmasının ardından birçok çalışmada zayıf ve obez PKOS hastalarında insülin direnci gösterilmiştir, ancak ne obezite ne de tek başına androjen fazlalığı PKOS'ta görülen insülin etki bozukluğunu açıklamamaktadır (31,43). Ayrıca, her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (45). İnsülin karaciğerden seks hormon bağlayan globulin (SHBG) ve insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-1 (IGFBP-1)' in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (28). İnsülin direncini inceleyen bazı çalışmalarda, insülinin reseptöre bağlanması normal

iken, insülin aracılı glukoz transportunun azalmış olduğu (artmış serin fosforilasyonuna bağlı postreseptör defekt) saptanmıştır (43).

2.1.4. Tanı kriterleri

PKOS tanımlanırken semptom ve bulgular topluluğu olması, tek bir tanı testi olmaması nedeniyle hastalık yerine sendrom ifadesi kullanılmıştır. Semptomların ve tanı testlerinin geniş spektruma yayılması tanı kriterleri konusunda tartışmalara yol açmıştır.

National Institutes of Health (NIH) 1990 yılındaki PKOS konferansında “ modifiye PKOS tanımı ” yapılmıştır. Buna göre, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri ile kronik anovülasyon bulunması ve PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi gerekmektedir (46) (Tablo 2.1.).

2003 yılında European Society for Human Reproduction and Embryology ve The American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) PKOS tanımını yenilemişlerdir. Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri, oligo-anovülasyon ve polikistik overler ile diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi kriterlerinden, en az ikisinin olması PKOS tanısı koymak için yeterlidir (47) (Tablo 2.1.).

2006 yılında Androgen Excess Society (AES) PCOS Phenotype Task Force raporu ile geniş katılımlı konsensus açıklanmıştır. Bu yeni tanıma göre hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri, ovaryen disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik overler) ve diğer androjen yüksekliği (adrenal hiperplazi, ağır insülin rezistansı sendromları, androjen salgılayan neoplaziler) ve ovülasyon bozukluğu (hiperprolaktinemi, tiroid bozuklukları) ile seyreden durumların ekarte edilmesi kriterlerinin hepsinin gösterilmesi PKOS tanısı için gereklidir (48) (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. PKOS tanı kriterleri.

1990 yılı National Institutes of Health (NIH) Kriterleri Aşağıdaki tanı kriterlerinin hepsini içerir
<ul style="list-style-type: none"> • Kronik anovülasyon • Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal belirtileri • Diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi
2003 ASRM/ESHRE Kriterleri Diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisinin olması
<ul style="list-style-type: none"> • Oligo veya anovülasyon • Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal belirtileri • Polikistik overler
2006 Androgen Excess Society (AES) Kriterleri Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir
<ul style="list-style-type: none"> • Overyan disfonksiyon (oligo-anovülasyon ve/veya polikistik overler) • Hiperandrojenizmin klinik ve /veya biyokimyasal belirtileri • Diğer ilişkili hastalıkların ekarte edilmesi

2.1.5. Klinik bulgular

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (49). PKOS lu hastaların %50-90'ında oligo-amenore, %30'unda disfonksiyonel uterin kanama görülmektedir. Obezite %40-60 oranında kliniğe eşlik edebilir. Akantosis nigrikans, virilizasyon bulguları nadiren saptanabilir (49).

Hiperandrojenizm hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi olarak kliniğe yansımaktadır. Hirsutizm değerlendirilmesi, modifiye Ferriman- Gallwey (FG) metoduna göre üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-

4 arasında skorlandırılarak yapılır (50). Etnik köken ve genetik faktörlere bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabilir (51, 52) .

PKOS'de obezite görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (1, 49). Toplumda genel obezite prevalansına bağlı olarak farklı ülkelerdeki PKOS hastalarında obezite prevalansı farklılık gösterebilir. Obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir (53). Android tipte yağ dağılımı ile birlikte, hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen yapım hızında artış olur. Serbest testosteron (sT) ve E2 düzeylerinde artış, androjenlerdeki artış sonucu SHBG düzeyinin azalmasına bağlıdır (28, 29, 54). Zayıf PKOS'lu olgularda, obez olgulara göre serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyi daha yüksektir. Over granüloza hücrelerinde GH reseptörü bulunur ve GH, FSH ile sinerjik etki göstererek IGF-1 sentezinin artmasına, dolayısı ile teka hücrelerinde LH etkisinin artmasına neden olur (54). Normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmıştır (55).

PKOS'lu olguların % 40-70'inde infertilite vardır. İnfertilitenin nedeni olarak anovulasyon üzerinde durulmaktadır. Ayrıca artmış LH düzeylerinin oosit üzerine olumsuz etkilerinden dolayı, spontan abortus oranında artış gözlenmektedir (28, 56).

Galaktore PKOS'ta %10 oranında görülebilmekte olup, hiperprolaktinemi ile beraber seyreder (54).

Akantozis nigrikans, gri, kahverengi bazen verriköz olabilen renk değişiklikleri olup, genellikle boyun, koltukaltı, meme altında görülür ve insülin direnci belirteçidir. Hiperandrojenemik kadınlarda görülmesi, hiperinsülineminin varlığına ve ciddiyetine işaret eder. Akantozis nigrikansın gelişimi uzun bir süreç gerektirdiği için, görülmesi androjen salgılayan tümöre bağlı hirsutizm olmadığına dair delil olarak da değerlendirilebilir (57).

2.1.6. Biyokimyasal değerlendirme

Dolaşımda testosteron (T), androstenedion (AS), dehidroepiandrosteron (DHEA) ve DHEAS, 17 α OH-P ve E2 düzeyleri yüksektir. T, AS ve DHEA doğrudan overler tarafından salgılanırken, DHEAS'ın tamamına yakını sürrenallerden

salgılanır (58). PKOS'da hiperandrojenemiye adrenal bez de bir miktar katkıda bulunmasına rağmen esas kaynak overlerdir (59). Sürekli anovulasyonu olan PKOS'lu kadınlar, normal kadınlarla karşılaştırıldığında, LH konsantrasyonu daha yüksek, FSH konsantrasyonu ise düşük veya normalin alt sınırında bulunmuştur (60).

SHBG, karaciğerde sentezlenen bir proteindir. Üretimi T tarafından baskılanır, E2 ve tiroksin tarafından stimule edilir. Artmış testosteron ve bazı olgularda hiperinsülineminin karaciğer üzerine etkisi ile PKOS olgularının yaklaşık yarısında SHBG %50 civarında azalmış bulunmaktadır, bu da serbest E2 seviyelerini artırmaktadır (61). PKOS'da periferik dokularda andostenedionun E2'ye çevrilmesi sonucunda total östrojen artmıştır (60,62).

2.1.7. Ultrasonografi

PKOS'lu hastaların ultrasonografik görüntülemesinde 2-9 mm çaplı, 12 veya daha fazla follikül olması ve/veya artmış over volümü (> 10 mL) polikistik over olarak tanımlanır (63). Bu bulgunun tek overde olması yeterlidir. Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kadınlarda da %20'lere varan oranlarda bulunabilir (64).

2.1.8. Uzun dönem sağlık riskleri

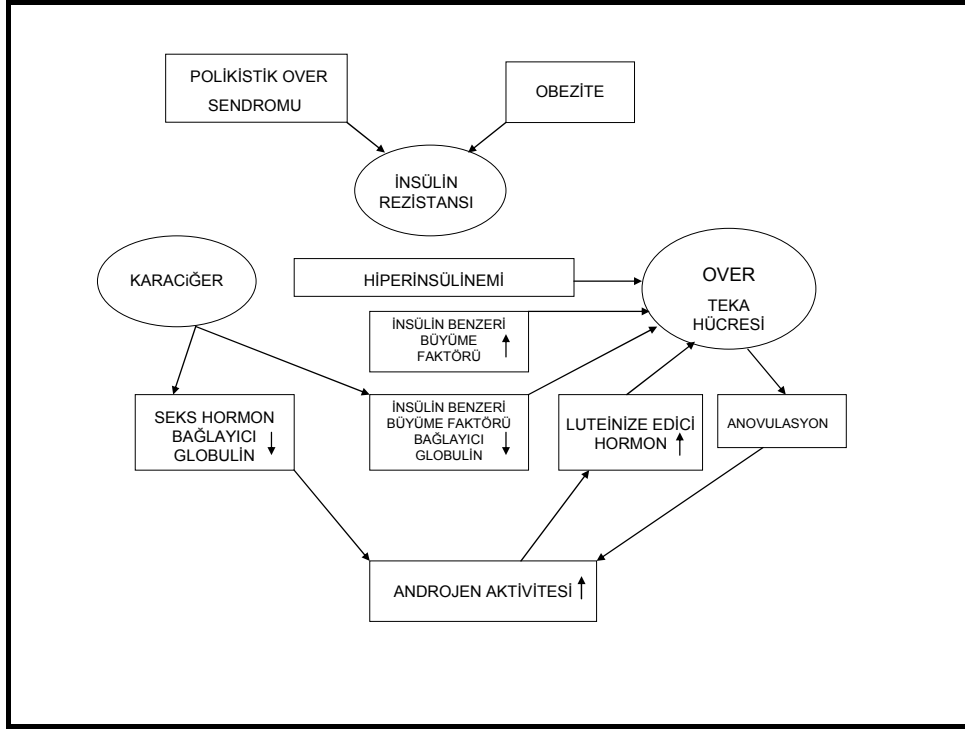
2.1.8.1. Glukoz intoleransı, insülin direnci ve Tip 2 diyabet

PKOS hastalarında glukoz intoleransı ve tip 2 diyabet prevalansı %35-40 arasında bulunmuştur (65, 66). İnsülin direnci hem zayıf hem de obez PKOS'lu kadınlarda görülebilir (67, 68).

Yaş, artmış bel çevresi, artmış bel/kalça oranı, VKİ ve 1.dereceden yakınlarında diabet öyküsü PKOS'da diyabet risk faktörleri arasında sayılabilir (65). PKOS tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olup bu nedenle tarama yapılması önerilmektedir. İnsülin direncini belirlemede genellikle kullanılan açlık

glukoz/açlık insülin oranıdır. Oral glukoz tolerans testi (OGTT) glukoz homeostaz anormalliklerinin belirlenmesinde en iyi metoddur (69).

PKOS' lu hastalar ve birinci derece yakınları diyabet ve glukoz intoleransı açısından yüksek risk taşımaktadırlar (70).



Şekil 2.1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü.

2.1.8.2. Dislipidemi

PKOS lu hastaların %70 inde dislipidemi rapor edilmiştir (71) . PKOS' lu hastaların kolesterol, trigliserid ve LDL düzeyleri yüksek, HDL düzeyleri düşüktür (72,73). HDL2'deki düşüklük karakteristiktir (74). PKOS'lularda hepatik lipaz aktivitesinin artması HDL düzeylerindeki azalmayı, LDL düzeylerindeki artmayı açıklamaktadır (75) .

Obezite ve insülin rezistansı dislipidemi oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Polikistik over sendromlu hastalardan bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 diyabeti

olanlardan %88'i, normal glukoz toleransı olanlardan %58'i anormal lipid profiline sahiptir (76). Dislipidemiye etkileyen diğer faktörler androjen seviyesi, ırk ve etnik kökendir (77). Zayıf ve obez PKOS lu kadınların tedavisinde kullanılan androjen reseptör blokeri flutamid lipid profilinde düzelme sağlamıştır (78). İn vivo ve in vitro çalışmalarda hiperandrojeneminin muhtemelen HDL katabolizmasında rol oynayan genlerin upregülasyonuna yol açarak düşük HDL seviyelerine neden olduğu gösterilmiştir (79, 80). PKOS da hipertrigliseridemi oluşumunda insülin rezistansı anahtar rol oynamaktadır.

Plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI) konsantrasyonu artmış olup bu artış tromboza eğilim yaratır ve miyokard infarktüsü gelişimini kolaylaştırır (81-85).

2.1.8.3. Obstrüktif uyku apnesi

Obstrüktif uyku apnesi (OUA) bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür. PKOS' lu hastalarda 5-30 kat sık görülür (86-89). PKOS'lu hastalarda OUA prevalansının yüksek oluşu tamamen obeziteye bağlanamaz. İki çalışmada OUA, VKİ ile ilişkili görünmemektedir (88, 89). Diğer bir çalışmada VKİ göre düzeltildikten sonra PKOS'lu kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında uyku sırasında 30 kat fazla düzensiz solunum ve gün içinde 9 kat fazla uyuklama izlenmiştir (90). İnsülin rezistansı, uyku sırasındaki düzensiz solunum için yaş, VKİ, testosteron seviyelerine göre daha güçlü bir risk faktörü olarak bulunmuştur (88). Sonuç olarak PKOS'lu hastalar ağırlıkları eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksük apne-hipopne indeksi görülmüştür (90). Uyku sırasındaki düzensiz solunumun yüksek prevalansını açıklamada obezite tek başına yeterli değildir. Bu yüzden yüksek prevalansı açıklamak için ek risk faktörleri öne sürülmüştür. Bu faktörler PKOS'un karakteristik özelliklerinden olan hiperandrojenemiye içermektedir (91, 92).

2.1.8.4. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom; santral obezite, hipertrigliseridemi, düşük HDL düzeyleri, hipertansiyon ve yüksek açlık kan şekeri gibi bulguları bir arada bulunduran ve artmış kardiyovasküler hastalık riski ve artmış tip 2 diyabet riski ile karakterize sendromdur (77).

NCEP ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) 2001'de rehber yayınlarak metabolik sendromun kriterlerini belirlemişlerdir. Buna göre açlık plazma glukozu ≥ 110 mg/dl, abdominal obezite, serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg/dl, serum HDL kolesterol ≤ 40 mg/dl, kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg kriterlerinden en az üçü bulunmalıdır. PKOS ve metabolik sendromun patofizyolojisinde insülin direnci ortaktır. PKOS'un metabolik sendromun kadınlara özgü bir prezentasyonu olabileceği iddia edilmiş hatta PKOS'a 'sendrom XX' ismi önerilmiştir (93).

Diyabetik olmayan PKOS'lu hastaların %43 kadarının 4. dekadın sonundan önce metabolik sendrom kriterleriyle örtüştüğü rapor edilmiştir (77, 94). Bu prevalans 20 ila 30 yaş arası kadınlardan 4 kat fazla, 30 ila 40 yaş arası kadınlardan 2 kat fazladır (95). Metabolik sendrom prevalansı 50 ila 60 yaş arasındaki kadınlar ile benzerdir (95).

2.1.8.5. Kanser

PKOS ve kanser arasındaki ilişkiyi açıklayan az sayıda kanıt vardır. Kronik anovülasyon sonucu oluşan karşılanmamış östrojen etkisi endometrial adenokarsinom riskini arttığı kabul edilmektedir. Bir çalışmada PKOS'lu hastalardaki endometrial adenokarsinom prevalansı %1 bulunmuştur (96). Hardiman ve arkadaşları PKOS'ta endometrial kanser riskinin anlamlı derecede arttırdığını ileri süren klinik kanıtların yetersizliğini vurgulamıştır (97). İki çalışma PKOS'lu hastalarda over kanseri riskinin iki kat arttığını ileri sürmektedir (98, 99). Fakat bundan önceki ve sonraki çalışmalarda PKOS'nda over kanseri riskinde artış bulunamamıştır (96, 100, 101). PKOS'lu hastalarda karşılanmamış östrojen stimülasyonu olduğu için meme kanseri riskinin artması beklenir. Fakat bu hipotezi

destekleyen klinik veri yoktur. PKOS meme kanseri için tek başına bir risk faktörü olarak görünmemektedir.

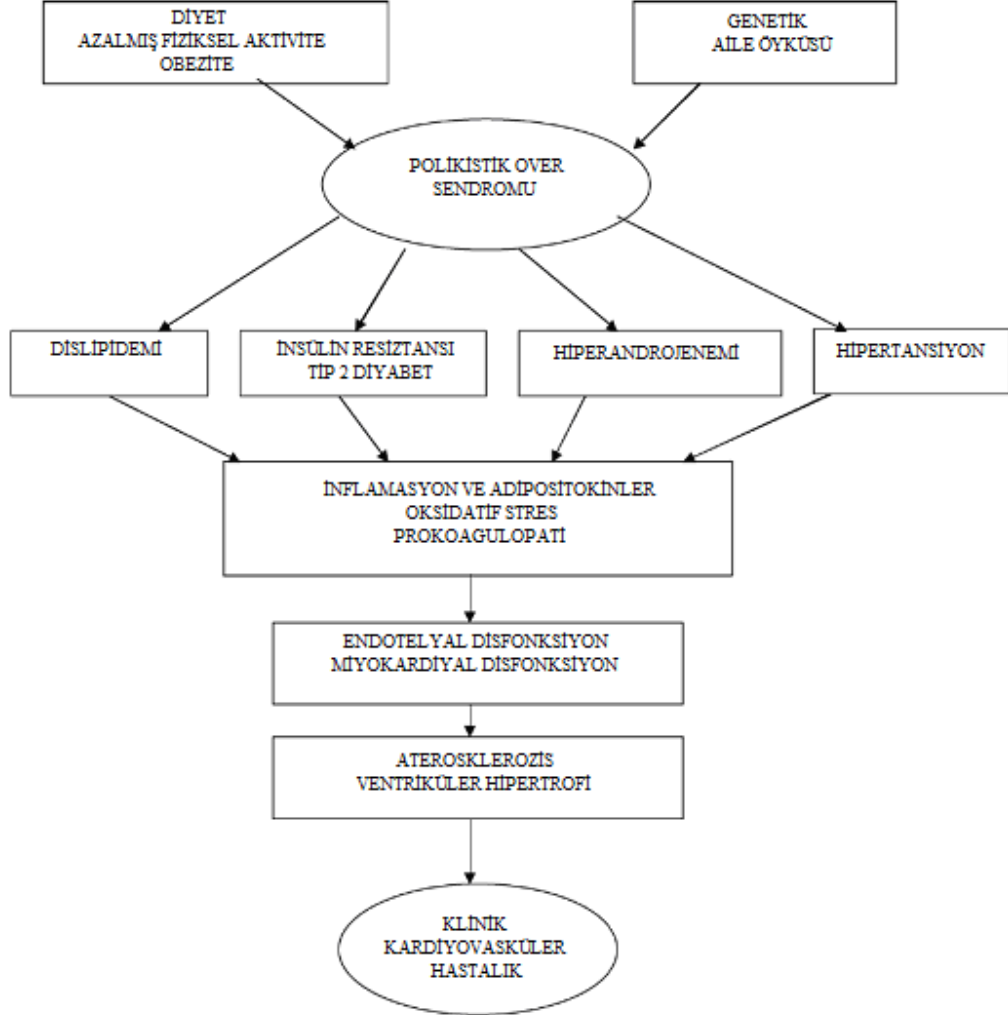
2.2. PCOS ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu hastalarda insülin rezistansı, hiperandrojenemi, dislipidemi, obezite gibi risk faktörleri nedeniyle kardiyovasküler hastalık riski artmıştır (102). PKOS ile ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin klinik kardiyovasküler hastalığa dönüşüm mekanizması Şekil 2.2.' de gösterilmiştir.

Hiperandrojenemi ve insülin rezistansı arasında pozitif kolerasyon gösterilmiştir. Hiperinsülinemi ovaryen androjen üretimini artırır, hiperandrojenemi insülin rezistansına katkıda bulunur. Bazı çalışmalarda PKOS'ta hiperandrojenemi ve endotelial disfonksiyon arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir. İnsülin rezistansı endotelial disfonksiyon ve artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğu halde hiperandrojeneminin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğuna dair tutarlı kanıt yoktur. PKOS'lu olmayan hastalarda endojen androjenler ve kardiyovasküler hastalık gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen birkaç çalışma androjenlerin önemli rol oynamadığını göstermiştir (103).

PKOS'lu hastalarda erken dönem koroner arter hastalığı ve diğer vasküler hastalıkların anatomik kanıtı birçok araştırmacı tarafından çeşitli teknikler kullanılarak dökümanente edilmiştir. PKOS'lu hastalar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karotis arter intima-media kalınlığının arttığı gösterilmiştir (103). Artmış intima-media kalınlığı dislipidemi ve obeziteyi içeren kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkilidir. İnme ve miyokard infarktüsü için bağımsız prediktördür. Aterosklerozun diğer bir belirteci olan koroner arter kalsifikasyonu, yaş ve vücut kitle indeksinin etkileri dışlandığında PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna kıyasla daha fazla görülmektedir (104, 105). Ekokardiyografi PKOS ve kontrol grubu arasındaki anatomik ve fonksiyonel farklılıkları ortaya çıkarmaktadır. Bir çalışmada PKOS grubunda sol atrium boyutu ve sol ventrikül kitle indeksinin arttığı; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun azaldığı bulunmuştur (106). Sol ventrikül kitle indeksi insülin rezistansının seviyesiyle doğrusal olarak ilişkilidir (107). Diastolik

disfonksiyonun PKOS'lu kadınları orantısız olarak etkilediği fark edilmiştir (107, 108).



Şekil 2.2. PKOS'ta kardiyovasküler hastalık patogenezi (102).

Hipertansiyon vasküler endotelial fonksiyonda anormalliğe neden olur ve azalmış vasküler kompliyans şeklinde kendini gösterir. PKOS'lu kadınlarda etkilenmiş endotelial fonksiyon hiperemiye karşı brakiyal arter tepkisinde azalma olarak kendini gösterir (109, 110). Vasküler kompliyanstaki bu azalma obezite, insülin rezistansı, total testesteron veya total kolesterol seviyelerinden bağımsızdır (111). Ancak diğer çalışmalar endotelial fonksiyon açısından PKOS ve kontrol grubu arasında fark olmadığını belirtmektedir (112, 113). PKOS'lu hastalarda, kilo

kaybı veya insülin düşürücü ilaç tedavisiyle insülin direncinin azaltılmasının sonucu olarak endotelial fonksiyonda iyileşme sağlanmıştır (114). İnsülin seviyesini düşürmek için metformin kullanımının obez ve obez olmayan PKOS hastalarında endotelial disfonksiyon belirteci olan endotelin seviyelerinde azalma sağladığı gösterilmiştir (115). Çalışmalar arasındaki farklı bulgular, çalışılan populasyonun heterojen doğasının sonucu olabilir.

PKOS kadınlarda reproduktif yıllar sırasında değilse bile en azından yaşamın ilerleyen dönemlerinde hipertansiyon gelişme riski yüksektir. Birçok çalışma PKOS'lu kadınlarda hem sistolik hem de diyastolik kan basıncının normal olduğunu göstermektedir (116-118). Oysa diğer çalışmalarda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PKOS lu kadınların ortalama arteriyal ve ambulatory sistolik basınçları yüksek bulunmuştur (119). 2007'de yayınlanan bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda artmış kan basıncı ve hiperandrojenemi arasındaki ilişki gösterilmiştir (120).

PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler risk faktörlerindeki artmış prevalansa rağmen bu hastalarda kardiyovasküler olaylar ve mortalite sıklığını araştıran prospektif çalışma yoktur. Bu yetersiz veri kısmen popülasyondaki çalışmaların çoğunun bireyler gençken yani kardiyovasküler hastalık gelişmesinin beklendiği yaşlarından önce yapılmasından kaynaklanmaktadır. Yine de epidemiyolojik veriler PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler riskin arttığını işaret etmektedir (114).

2.3. Endotel disfonksiyonu

Endotel, vasküler tonusun düzenlenmesinde, trombosit ve lökosit adezyonunda, koagülasyon ve fibrinolizde rol oynayan; böylece vasküler fonksiyonların düzgün olarak sürmesini sağlayan bir endokrin organdır. Vücut kitlesinin %1'ini oluşturmaktadır. Kapladığı alan ise 5000 m²'dir.

Endotel fonksiyonlarından biri ya da birkaçında bozulma, endotel disfonksiyonu olarak adlandırılmaktadır. Endotel disfonksiyonu akut ve kronik dönemde, vasküler sistemin bütünlüğünü bozan patolojilerin gelişimine zemin hazırlamaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu gelişen bu patolojiler, vazokonstriksiyon, düşük dereceli inflamasyon, koagülasyona eğilim ve arter

elastikiyetinde azalma olarak özetlenebilir. Günümüzde endotel disfonksiyonu, aterosklerozun öncü bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu yönüyle endotel disfonksiyonu, damar duvarında endotel tarafından sentez edilen NO'nun azalması sonucu, endotele bağlı vazodilatasyonun bozulması olarak algılanmaktadır. NO üretiminde azalma veya yıkımındaki artışın, aterogenezisi uyardığı ve aterom plakları oluşumuna neden olabildiği gösterilmiştir (121).

Endotel, NO yanında vasküler reaktiviteyi etkileyen, birden fazla, vazodilatör (prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör gibi) ve vazokonstriktör (endotelin, anjiotensin II, tromboksan A2 gibi) salgılamaktadır. Bu ajanlar sadece arter tonusunu düzenlemekle kalmayıp ateroskleroza yol açan diğer parametreleri de etkilemektedirler. Ancak özellikle NO aktivitesinin azalması, olumsuz klinik sonuçları beraberinde getirmektedir.

Endotel hücrelerinde NO, L-arginin den, eNOS enzimi aracılığıyla sentez edilmektedir. Bu enzimin aktivasyonunda tetrahidrobiopterin ve "kalmodulin" de rol oynamaktadır. Ortamda endojen antagonist olan ADMA varlığında sentez inhibe edilmektedir. Nikotin adenin dinükleotid fosfat (NADPH) kullanılarak gerçekleşen sentez sonrasında oluşan NO, vasküler düz kas tabakasına diffüzyon yoluyla geçer. Bu tabakada solubl guanilil siklazın hem grubuna bağlanır. Bu yolla guanozin monofosfat (cGMP) sentezini uyarır. cGMP vasküler düz kas dokusunda relaksasyona yol açmaktadır. NO ateroskleroza karşı koruyucudur. NO aterosklerotik lezyonların gelişiminde özellikle erken dönemde çok önemli olan LDL oksidasyonunu inhibe etmektedir (122). Vazodilatasyona ek olarak vasküler düz kas proliferasyonunu inhibe etmekte; endotel hücrelerine trombosit ve lökosit adezyonunu engellemektedir. Bu iki olay da aterosklerotik sürecin ilerlemesinde önemli rol oynamaktadırlar (122-124).

2.4. Endotel disfonksiyonu değerlendirilmesi

Aterosklerozun, semptomlar başlamadan önce uzun bir prelinik sessiz döneme sahip olduğunun anlaşılması, asemptomatik vakalarda erken vasküler bozuklukların tanısı için metotlar geliştirilmesi yönünde ilgi uyandırmıştır. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozda başlatıcı lezyon olduğunun düşünülmesi, endotel

disfonksiyonu tanısı için endotele bağılı vazodilatasyonun veya endotelden salınan hücresel veya moleküler ürünlerin tanı testi olarak kullanılabilceğini düşündürmüştür.

İdeal olarak endotel fonksiyonunu tesbit edecek olan testin güvenilir, invazif olmayan, kolayca ulaşılabilecek, subklinik ateroskleroza tesbit edebilen, riski belirleyebilen ve tedaviye cevap verebilen özelliklerde olması gerekir. Ek olarak endotel disfonksiyonu tek formda karşılaşılan bir olay olmadığı için aterojenik endoteli birden fazla özelliği ile değerlendirebilmelidir. Şu an pratikte böyle bir test varolmamakla birlikte çalışmalar endotel bağımlı vazoaktivite ile endotel fonksiyonunun dolaşan belirteçleri üzerine yoğunlaşmıştır.

Endotel fonksiyonun dolaşan belirteçleri endotelin-1, Von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin ve P-selektin), C-reaktif protein (CRP), okside LDL, ADMA ve PON1 dir.

NO bağımlı vazoaktiviteyi ölçen fonksiyonel testler genel olarak farmakolojik ve fiziksel uyarılara karşı oluşan endotelial vazodilatasyonu ve dolayısı ile endotelial nitrik oksit salınımını ölçerler. Bunlar; invazif koroner testler, invazif ön kol pletismografi metodu, pozitron emisyon tomografisi ile koroner akımın invazif olmayan yöntemle değerlendirilmesi ve endotele bağımlı akım aracılı dilatasyon ("flow-mediated dilation"- FMD) dur.

2.4.1. Asimetrik dimetilarjinin (ADMA)

NO endotel kaynaklı en önemli vazodilatördür ve L-arjininden NO sentetaz ile sentez edilir (125). NO'nun vasküler düz kas proliferasyonuna, trombosit agregasyonu ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de vardır (14). ADMA, arjinin analogu olup, eNOS'un yarışmalı inhibitörüdür (12). ADMA süperoksit üretilen NO'yu ortamdaki uzaklaştırarak ya da eNOS'u inhibe ederek NO düzeylerini düşürür (13). N-monometilarjinin (NMA) ve ADMA olmak üzere iki tip endojen NO sentetaz inhibitörü vardır. Dolaşan konsantrasyonu NMA'dan 10 kat fazla olan ADMA,

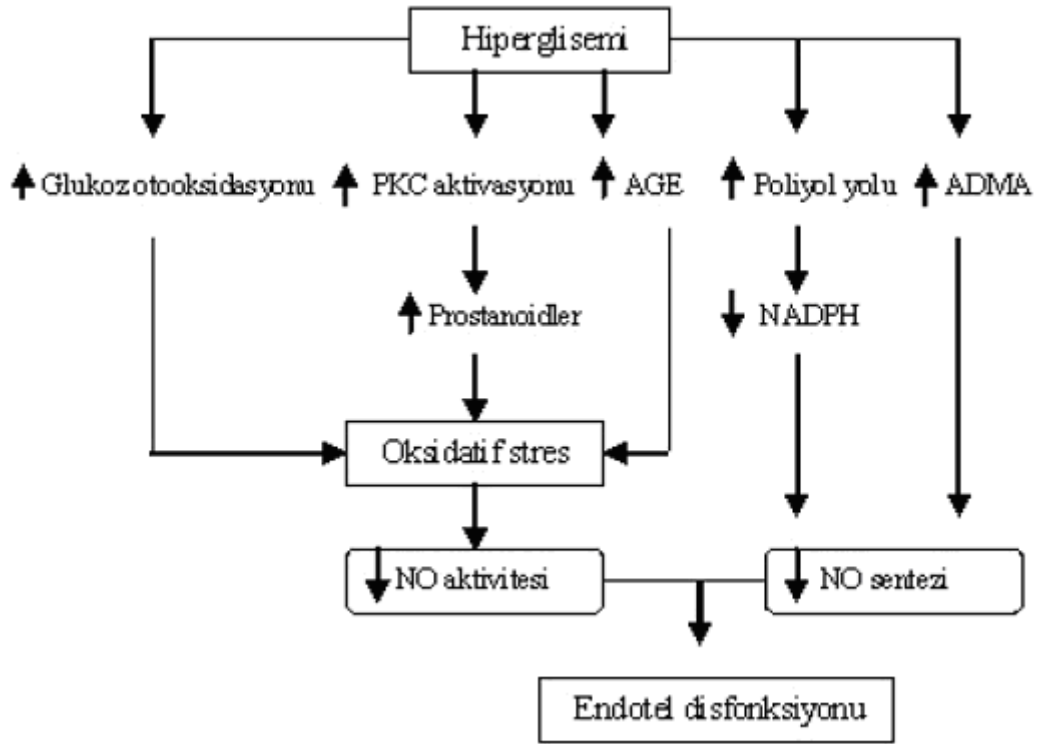
insanda NO biyosentezinin majör inhibitörüdür (15). ADMA metile nükleer proteinlerin proteolizi sırasında ortaya çıkan aktif bir moleküldür. Simetrik dimetilarjinin (SDMA) ise biyolojik olarak inaktiftir (126). ADMA esas olarak böbrek yoluyla atılır ve ADMA birikimi ilk olarak renal yetmezlikli hastalarda bildirilmiştir (127). Renal yolla atılıma ek olarak ADMA dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi ile sitrüllin ve dimetilamine degrades olur. Bu enzimin aktivitesi detaylı olarak bilinmemekle birlikte, yüksek ADMA düzeylerine katkısı olabileceği düşünülmektedir (14). ADMA ölçümü yüksek performans likid kromatografisi yoluyla yapılmaktadır (128). NO sentetaz yolundaki dengesizliklere sebep olan ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogeneizde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (129, 130). Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda intraarteryel ADMA verilmesinin brakial arterde vazokonstrüksiyona yol açtığı gösterilmiştir (131). Plazma ADMA düzeyleri ile karotis intima media kalınlığı arasında güçlü ve bağımsız bir ilişki bulunmuştur (132). Geniş çaplı ve prospektif AtheroGene çalışmasında 1874 koroner arter hastasının incelenmesi sonucu yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (133). Ayrıca 131 hasta ve 131 sağlıklı kontrolü içeren çok merkezli CARDIAC çalışmasında plazma ADMA düzeyinin kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde olmayan bireylere göre %20 artmış olduğu gözlenmiştir (134). Çoğu endokrin hastalıklarda endotel disfonksiyonu ve artmış ateroskleroz riski görüldüğünden dolaşan ADMA düzeylerinin bu hastalıklarda incelenmesi son yıllarda önem kazanmıştır.

Hipertansif hastalarda yapılan çalışmalarda normotansif sağlıklı kontrollere göre yüksek plazma ADMA ve L-arjinin düzeyleri ve ADMA ile brakial arter kan akımı saptanmıştır (12, 135). Bu hastalarda ADMA artışının sebebi olarak metiltransferaz aktivitesinin LDL kolesterol yoluyla artması öne sürülmektedir (136). Ayrıca endotel hücrelerde yapılan in vitro bir çalışmada da okside LDL komponenti artışı arasında kuvvetli ve negatif bir ilişki rapor edilmiştir (137). Sonuç olarak yazarlar ADMA ve L-arjininin endotel fonksiyonu ile ters ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır.

Hiperkolesterolemili hastalarda yapılan çalışmalarda artmış ADMA düzeylerinden birinin DDAH aktivitesini azaltarak ADMA düzeyini arttırabileceği söylenmektedir (138).

Endotel disfonksiyonunun insülin direnci ile ilişkisi bilinmekle birlikte patofizyolojik temel net değildir. Bu konuda ADMA artışının insülin direnci gelişimine katkıda bulunabileceği yönünde görüşler mevcuttur (15). Şekil 2.3.'de ADMA, hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu arasındaki mekanizmalar gösterilmektedir.

Tip 2 diabetes mellituslu hastalarda plazma ADMA düzeyi üzerine yapılan çalışmalarda karışık sonuçlar saptanmıştır. Krzyzanowska ve ark. 24 tip 2 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeyleri rapor ederken (140), başka bir çalışmada ise Paiva ve ark. tip 2 diabetli hastalarda azalmış ADMA düzeyleri saptamışlardır ve bu sonucun hastalarındaki artmış glomerüler filtrasyon hızı ve kötü glisemik kontrole bağlı olabileceğini savunmuşlardır (139). Bunun yanında sonraki yıllarda yayınlanan bir makalede ise tip 2 diabetli hastalarda artmış ADMA düzeyinin miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olay ve tüm nedenlerden ölüm gibi kardiyovasküler olaylar açısından güçlü bir gösterge olduğu ortaya koyulmuştur (140). Hipergliseminin ADMA artışına nasıl yol açabileceği tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda hipergliseminin oksidatif stresi uyarıp ADMA'yı metabolize eden DDAH enzim aktivitesini bozduğu ve oksidatif stresin ADMA'yı sentez eden arjinin metiltransferaz ekspresyonunu etkilediği yönünde görüşler ortaya konmuştur (141, 142).



Şekil 2.3. ADMA hiperglisemi ve endotel disfonksiyonu ile ilgili mekanizmalar (15).

Polikistik over sendromlu hastalarda ADMA düzeyini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Bunlardan birinde polikistik over sendromu olan adolesanlarda kontrole göre benzer ADMA düzeyleri saptanmışken, başka bir çalışmada da hormon tedavisi ile insülin direncinden bağımsız olarak ADMA düzeylerinde azalma olduğu bildirilmiştir (143, 144).

ADMA en güçlü NO sentetaz inhibitörüdür ve dolaşan düzeyindeki artış endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz ile yakın ilişkilidir. Birçok endokrin hastalıkta ADMA artışının olduğu ve bu hastalıklardaki artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunduğu görülmektedir.

2.4.2. Paraoksonaz 1 (PON1)

Birçok çalışma, HDL düzeyleriyle kardiyovasküler olaylar arasında zıt ilişki olduğunu göstermiştir. Serum total kolesterol ve LDL düzeylerinin yüksek; buna karşılık HDL düzeylerinin düşük olması, aterosklerotik kalp hastalığı için risk

faktörü olarak değerlendirilmektedir. HDL'nin koruyuculuğu öncelikle ters kolesterol taşınmasından sorumlu olmasıyla ilişkilidir (145). LDL, çok düşük dansiteli lipoproteinlerin (VLDL) dolaşımında trigliseridlerini kaybedip kolesterolden zengin hale gelmeleri ile oluşur ve dokulara kolesterolü taşır. HDL ise dokulardaki kolesterolü alır, alınan kolesterol esterleştirilir, daha da hidrofobik hale getirilerek HDL'nin merkezine yerleştirilir ve bu şekilde karaciğere taşınır. Ancak HDL'nin aterosklerozdaki koruyucu rolü, ters kolesterol taşıması ile sınırlı değildir. HDL aynı zamanda nitrik oksit gibi bazı damar genişletici moleküllerin sentezini artırır, inflamasyonu ve tromboz oluşumunu önleyici etki gösterir, adezyon moleküllerinin sentezini azaltır ve endotel tamirini uyarır (146). HDL'nin bir başka önemli etkisi ise, aterosklerozun başlangıç ve gelişiminden sorumlu tutulan LDL'deki oksidatif değişimleri önlemesidir. HDL'nin antioksidan etkisinin kısmen HDL ile ilişkili enzimlere bağlı olabileceği düşünülmekte, özellikle paraoksonaz (PON) ve platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAFAH) enzimleri üzerinde durulmaktadır (18, 19). PAFAH, hem proinflamatuvar bir molekül olan platelet aktive edici faktörü, hem de oksitlenmiş fosfolipitleri hidroliz edici özelliği ile koruyucu etkide önemli rolü olduğu düşünülen bir moleküldür. Ancak PAFAH insanda, HDL'den çok LDL üzerinde bulunan bir enzimdir (19). HDL'ye özgü olan ve lipid peroksitleri hidroliz etmede güçlü etkisi olduğu bildirilen enzim ise PON'dur (18).

Serumda HDL'nin yapısında bulunan paraoksonaz 1 (PON1) enzimi daha önceki yıllarda toksikoloji alanında kullanılmakta iken, son yıllarda bu enzimin KAH gelişiminde önemli bir önleyici faktör olduğu saptanmıştır. Bunu, aterogenezde kilit rol oynayan lipoproteinlerin oksidasyonunu önleyerek gerçekleştirdiği ileri sürülmektedir (17-19). Peroksidasyona uğramış olan lipidler bu enzim tarafından metabolize edildiğinden, lipid peroksitlerin hem HDL'de hem de LDL'de birikimi önlenir. Bu özelliği nedeniyle, HDL'nin LDL'yi oksidasyona karşı koruyucu etkisinden PON1 sorumludur ve bu açıdan A ve E vitaminlerinden daha etkilidir (147, 148). PON1'in belirlenen diğer biyolojik fonksiyonu antiaterojenik aktiviteye sahip olmasıdır. PON1 enzimi eksik olan fareler diyet ile indüklenen ateroskleroza duyarlı hale gelirler. Bu enzimin plazmada her zaman HDL ile birlikte antiaterojenik etkilerine önemli katkısı vardır. PON1'in, LDL'den okside fosfolipidleri uzaklaştırdığı ve bu yolla monositlerin arter duvarına yapışmasını engelleyerek erken

aterosklerotik olayları önlediği hipotezi ortaya atılmıştır ve bu hipotez günümüze kadar yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır (20). McElveen ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüsü (AMI) hastalarda serum PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır (149). Mackness ve arkadaşları, KAH riski artmış olan olgularda, PON1 düzeyinin düşük olduğunu bildirmiştir (150). Yapılan bir çalışmada Japonlarda PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (21). Navab ve arkadaşları, DM olmayan koroner ateroskleroz hastalarında normal plazma kolesterol konsantrasyonu olmasına rağmen PON1 düzeylerinin düşük olduğunu göstermişlerdir. Watson ve arkadaşları, PON1'in minimal modifiye LDL oluşumunda rol oynayan monosit endotel hücre etkileşimi ile alakalı proinflatuar olayları azalttığını göstermişlerdir (151). James RW ve arkadaşları, KAH'lı olgularda PON1 aktivitesi ve konsantrasyonunun belirgin azaldığını, HDL ve PON1'deki azalmanın LDL hidroperoksitlerindeki artış ile beraber olduğunu bildirmiştir.

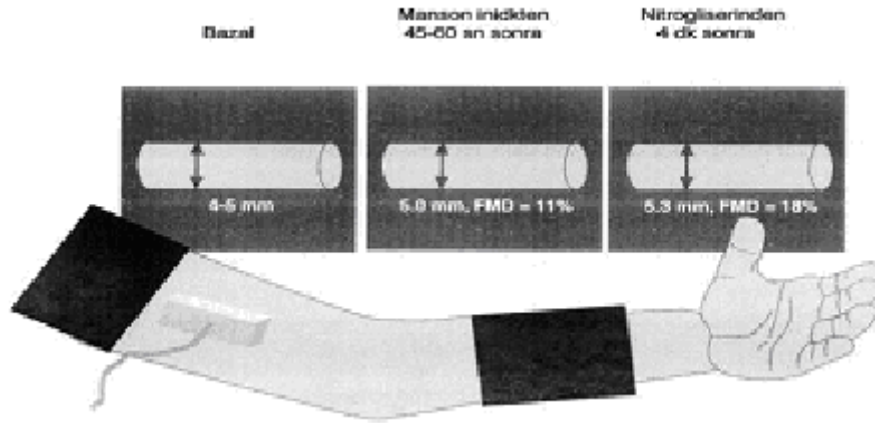
Bu çalışmalar ışığında azalmış PON1 aktivitesi, artmış kardiyovasküler riskle ilişkili gibi görünmektedir. Polikistik over sendromlu hastalarda serum PON1 aktivitesini inceleyen az sayıda çalışma vardır. İki çalışmada azalmış PON1 aktivitesinin, PKOS'lu hastalarda aterosklerotik kalp hastalığı gelişimine yakınlığı arttırdığı bildirilmiştir (152, 153).

2.4.3. Endotel aracılı vazodilatasyon (FMD)

FMD yüksek frekanslı ultrason kullanılarak hiperemik akıma yanıt olarak oluşan brakiyal arter çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirilir. Hiperemik akım el bileğinde 5 dakikalık basınçla arteriyel oklüzyon oluşturularak sağlanır. Hiperemi esnasında oluşan değişiklikler endotelial NO salınımına bağlı olarak ortaya çıkar (22). Brakiyal arter FMD' si kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu gösterilen koroner dolaşımdaki endotelial fonksiyonun ölçümü ile korelasyon gösterir (23, 24).

İlk olarak 1992'de Celermajer ve arkadaşları tarafından femoral ve brakiyal arterde akıma bağlı vazodilatasyonu değerlendirmek için tanımlanmış bir yöntemdir

(154). Brakiyal arter yöntemi antekübital çukurun 5-10 cm üzerinden brakiyal arteri uzunlamasına görüntülemek için yüksek çözünürlüklü (> 7 Mhz) ultrason kullanılarak uygulanır (Şekil 2.4.). Brakiyal arterde bir akım uyarını meydana getirmek için, brakiyal arter çapı bazal olarak başlangıçta ölçülür ve daha sonra ön kol üzerinde tansiyon aleti manşonu sistolik değerin üstünde bir basınçla şişirilerek 3-5 dk boyunca kol iskemik kalacak şekilde arteriyel akım engellenir. İskemi sonucunda damarda vasodilatasyon gelişir. Takiben vasodilatasyona uyum için kısa süreli bir yüksek akım dönemi (reaktif hiperemi) olur. Manşon transduserin yukarısına yerleştirilirse daha fazla hiperemi ve dilatasyona yol açar, aşağıya yerleştirilirse arter daha iyi görüntülenebilir (155).



Şekil 2.4. Brakiyal arter görüntülenmesinde manşon yerleştirilme yerleri ve

manevralara brakiyal arterin cevabının şematik gösterimi (156).

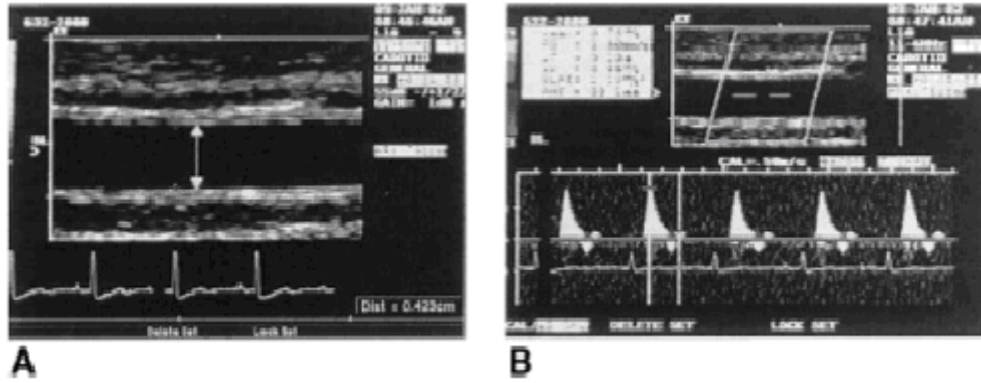
Oklüzyon sonrası ölçüm manşon indirildikten 1 dakika sonra, diyastolün sonunda yapılır.

Arter çap değişikliği= Hiperemi Arter Çapı - Bazal Arter Çapı (Formül 2.1.)

$$\text{Akıma bağılı dilatasyon} = \frac{\text{Arter Çap Değişikliği}}{\text{Bazal Arter Çapı}} \times 100 \quad (\text{Formül 2.2.})$$

Bazal Arter Çapı

Yukarıda belirtilen formüller ile hesaplanır (154). Arter çapı yakından uzağa kan-duvar aralığı (intima media thickness) ya da en yoğun eko çizgisi (M mode) ile ölçülür (Şekil 2.5.). Normal olarak sağlıklı genç bireylerde vazodilatasyon üst kolda ölçüldüğünde >%10, alt koldan ölçüldüğünde >%6'dır (155).



Şekil 2.5. A: Brakiyal arterin 2 boyutlu görüntüsü (Ok arter çapını göstermektedir.

İntima ve media ayırımı görülmektedir).

B: Brakiyal arterin doppler görüntülemesi (156).

Akıma bağımlı vazodilatasyon damar çapı ile ters orantılıdır. Akıma bağılı vazodilatasyonu değerlendirdikten sonra endotelden bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için nitrogliserin kullanılır. Nitrogliserin verilmeden önce bazal ve verildikten 5 dakika sonra hiperemi görüntüleri alınır. Nitrogliserin brakiyal arteri yaklaşık olarak %20 genişletir (157).

Tansiyon aleti manşonunun şişirilmesi ile oluşturulan shear stress'e cevaben brakiyal arterde oluşan dilatasyon esas olarak NO'nun endotelden salınmasına bağlıdır ve koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir (25). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon

göstermektedir.

Bu yöntemin en büyük avantajları invazif olmayışı ve güvenilirliğidir. Semptomsuz kişilere de tarama amaçlı uygulanabilmektedir. Bu yöntemle yapılan çalışmalar çocukluk çağı ve genç erişkinlerde erken ateroskleroz için çeşitli risk faktörleri hakkında bilgi sağlamıştır. Testin dezavantajları ise uygulama güçlüğü ve test süresinin nispeten uzunca sürmesidir.

Genç PKOS lu hastalarda obeziteden bağımsız olarak endotelial disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (158). PKOS lu hastalarda brakial arterde akıma bağlı dilatasyon azalması bu hastalarda endotelial disfonksiyon olduğunu destekleyen bir kanıttır (159).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı araştırma laboratuvarında gerçekleştirildi.

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya Ocak 2009 – Aralık 2009 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniğine başvuran 60 olgu dahil edildi. 30 PKOS tanısı alan hasta çalışma grubunu oluştururken, 30 sağlıklı kadın kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm kadınlar, çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 03.06.2009 tarih, 2009/112 karar no ile onay alındı.

PKOS tanısı 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre konulmuştur (47). Buna göre aşağıdaki kriterlerden en az 2 tanesinin olması

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

ve diğer ilişkili hastalıkların (geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, Cushing gibi...) ekarte edilmesi gerekli görülmüştür.

Oligo-anovulasyon, siklus uzunluğu > 35 gün veya yılda 6 siklustan az olması; klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm, FG skoru > 8 veya artmış serum androjen konsantrasyonları; ultrasonografide polikistik over görüntüsü stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü olarak tanımlanmıştır.

Kontrol grubuna, vajinit şikayetiyle başvuran veya kontrol amaçlı başvurup hiçbir şikayeti olmayan hastalar dahil edildi. Bu olguların menstürel irregularite ve/veya hiperandrojenizm bulguları yoktu.

Tiroid fonksiyon bozukluğu, prolaktinoma, DM, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, kronik böbrek hastalığı olanlar, kronik karaciğer hastalığı olan hastalar, neoplazi öyküsü olması, önceden geçirilmiş tromboembolik olay öyküsünün mevcudiyeti, ateroskleroz, hipertansiyon, ailesel hiperkolesterolemi, Cushing hastalığı tanısı olanlar, üreme fizyolojisini etkileyecek sistemik hastalığı olanlar, belirgin depresyonu olan hastalar, testleri tamamlamak istemeyen hastalar, ek tetkik yaptırmak istemeyen hastalar çalışmaya alınmamıştır. Tiroid hormonu, oral kontraseptif, antiandrojen ilaç, insulin duyarlılığını arttırıcı ilaçlar gibi glukoz metabolizmasını, lipid metabolizmasını ve hipotalamo-hipofizer-ovaryen/adrenal aksı etkileyen ilaç alan olgular çalışma dışında tutulmuştur. PKOS'a yönelik tedavi alan olgular en az 3 aylık ilaçsız dönem sonunda çalışmaya alınmışlardır.

Hem PKOS hem kontrol grubundaki kadınlara anamnez, sistem sorgusu, muayene (sistemik ve jinekolojik muayene), pelvik veya transvajinal ultrason yapılmıştır. Hirsutizm değerlendirmesi Ferriman Gallwey (FG) yöntemine göre üst dudak, alt çene, sırt, göğüs, umblikus, pubis, kol, uyluk, sacrum olmak üzere 9 bölge 0-4 arasında skorlandırılarak yapılmıştır (50). FG skoru > 8 bulunan olgularda hirsutizm tanısı konuldu. Tüm olguların tansiyon, boy, kilo, bel ve kalça çevresi ölçümleri yapıldı. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Bel çevresi/Kalça çevresi hesaplandı. Tüm olguların (Vücut ağırlığı (kg) / (boy (m))²) formülüne göre 'Vücut Kitle İndeksi' hesaplandı.

3.2. Biyokimyasal Testler

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların sabah 08:00-10:00 saatleri arasında, 8-10 saat açlığı takiben, venöz kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal parametreler olan açlık kan glukozu, üre, kreatinin, AST, ALT, HDL, LDL, trigliserit, kolesterol seviyeleri Olympus AU 600 cihazında Olympus ticari kitleri kullanılarak çalışıldı. Hemogram tetkiki Beckman Coulter cihazı ile yapıldı. Rutin hormonal parametreler olan serum FSH, LH, E2, DHEAS, tT, sT3, sT4, TSH, PRL, insülin seviyeleri Roche Hitachi cihazı (Roche Hitachi modüler E 170, USA) ile immünotürbidimetrik yöntemi ile Roche ticari kitleri (Roche biochemical kits, Germany) kullanılarak çalışıldı. Serum 17 α OH-P, sT, AS, SHBG seviyeleri Biotek N Quent cihazında (Biotek N Quent, USA) spektrofotometrik yöntem ile ELİSA kitleri kullanılarak çalışıldı.

İnsülin direnci tanısı; HOMA-IR: (Açlık Plazma Glukozu X Açlık Serum İnsülin / 405) ile konuldu. HOMA indeksi 3.8'in üzerinde olan olgularda insülin direnci pozitif kabul edildi.

Çalışmaya katılan tüm kadınlara ultrasonografik inceleme Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Logic 200 marka ultrasonografi (Logic 200, GE, USA) cihazının 3.5 MHz probu kullanılarak transabdominal ya da 6.5 MHz probu kullanılarak transvajinal olarak yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubu hastalarından 8-10 saat açlığı takiben alınan periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlar -80 C°de dondurularak saklandı ve serum PON1 aktivitesi ve serum ADMA düzeyleri aynı anda çalışıldı.

3.2.1. Serum PON1 Aktivitesinin Çalışılması

Hasta ve kontrol grubunun serum PON1 aktivitesi Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı. Serum PON1 aktivitesi tayini substrat olarak kullanılan paraoksonun enzimatik hidrolizi

sonucu oluşan 4-nitrofenolün spektrofotometrik olarak ölçülmesi yoluyla belirlendi (160).

3.2.2. Serum ADMA Düzeylerinin Çalışılması

Hasta ve kontrol grubunun serum ADMA konsantrasyonları Chen ve arkadaşlarının tarif ettiği yüksek performans sıvı kromatografi yöntemiyle Gülhane Askeri Tıp Akademisi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı'nda çalışıldı (161).

3.3. FMD Tekniği

Her iki gruba çalışma kapsamında foliküler fazda brakial arterde akım bağımlı dilatasyon incelemesi yapılmıştır. Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktörler etkiler. Çalışma, sessiz ve sıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda yapılmıştır (klima ile yaklaşık 22 C derece oda sıcaklığında). Hastalar test öncesi egzersizden kaçınmaları, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanları almamaları ve sigara içmemeleri konusunda uyarılmıştır.

Brakial arter Doppler ultrasonografisi tetkiki Kırıkkale Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda General Electric Vivid 7 (Vivid 7, GE, USA) ultrasonografi cihazı ve 12 L Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapılmıştır. Değerlendirme sırasında Celermajer ve arkadaşlarının tarif ettiği yöntem uygulandı (154). Hastalar aç durumda ve supin pozisyonda iken brakial arter antekübital çukurda tesbit edilerek kalem ile cilt üzerinde işaretlendi aynı yerden ölçümler yapıldı. 10 dakikalık dinlenme periyodu sonrası sabit sıcaklık ve sessizlik sağlanmış ortamda brakial arterin çapı ve Doppler ile kan akım hızı tespit edildi. Daha sonra ölçüm yapılan noktanın yukarısında tansiyon aletinin manşonu sarılarak 200-250 mmHg'a kadar şişirildi ve bu konumda 5 dakika bekletildi. Manşon indirildikten 30-45 saniye sonra alınan brakial arter çap ve Doppler akım ölçümleri hiperemi fazı olarak kaydedildi. Onbeş dakika dinlenmeden sonra arter çapı ve akım ölçülüp

hastalara sublingual 400 mikrogram gliserin trinitrat sprey uygulandı. İlaç uygulamasından sonraki 5 dakika içerisinde arter çapı ve akım tekrar ölçülerek nitrat fazı olarak kaydedildi. Damar çapı ölçümleri manuel olarak EKG dalgası ile senkron olacak şekilde R dalgası üzerinde yapıldı. Hiperemi fazı görüntülerinde akıma bağlı dilatasyon, arter çap değişikliği/bazal arter çapı (%) olarak hesaplandı. Aynı işlem nitrat fazı için uygulanarak nitrata bağlı dilatasyon olarak kaydedildi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada “Statistical Package for the Social Science” (SPSS 15.0) programı kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak hesaplandı. Gruplar arası karşılaştırmalar için her değişken için normal dağılıma uygunluğu tek örnek Kolmogorov Smirnow Testi ile değerlendirilmiş, hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırması normal dağılıma uygun olan değişkenlerde t testi ile normal dağılıma uymayan değişkenlerde Mann Whitney U testi ile yapılmıştır. Normal dağılıma uygun olan değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla pearson korelasyon testi, normal dağılıma uymayan değişkenlerde ise spearman korelasyon analizi yapıldı. PON1, ADMA ve FMD ile diğer parametreler arasında yaş ve VKİ’ne göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Polikistik over sendromu tanısı konulan 30 olgu çalışma grubu olarak, 30 sağlıklı olgu kontrol grubu olarak analiz edildi.

PKOS ve kontrol grubunun demografik özellikleri karşılaştırıldı. PKOS grubu ile kontrol grubu arasında yaş ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.1.).

PKOS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında PKOS grubunda bel çevresi/kalça çevresi ve FGS istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 4.1.).

Tansiyon değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 4.1.)

TABLO 4.1. PKOS ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

Demografik özellikler	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Yaş (yıl)	24.33±4.50	23.27±3.03	0.552 †
VKİ (kg/m ²)	23.50±4.29	22.61±2.61	0.335 ‡
TA SİSTOLİK(mm/hg)	108.33±5.92	106.67±7.11	0.333 †
TA DİASTOLİK(mm/hg)	68.83±6.65	67.67±6.26	0.518 †
Bel / Kalça oranı(cm/cm)	0.76 ±0.07	0.71±0.05	0.002 ‡ **
FGS	8.37±3.52	1.73±0.74	0.001 † ***

† Mann Whitney U test

‡ t Test

** p değeri < 0.01 istatistiksel olarak anlamlı

*** p değeri < 0.001 istatistiksel olarak anlamlı

PKOS ve kontrol grubu biyokimyasal parametreler ve hormon değerleri açısından karşılaştırıldı (Tablo 4.2.-Tablo 4.3.)

PKOS ve kontrol grubu BUN, kreatinin, AST, ALT parametreleri açısından karşılaştırıldığında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PKOS ile kontrol grubu lipid parametreleri açısından karşılaştırıldı. Her iki grup arasında HDL, LDL, trigliserid, total kolesterol değerleri bakımından anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2.).

Gruplar açlık kan şekeri değerleri açısından karşılaştırıldığında, her iki grubun açlık kan şekeri değerlerinin benzer olduğu gözlendi. PKOS grubu ile kontrol grubu arasında insülin değerleri açısından anlamlı farklılık gözlendi. Tüm olgularda insülin direnci parametresi olarak HOMA-IR değeri hesaplandı. Her iki grup arasında HOMA-IR açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2.).

PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında adetın 3. günündeki FSH, LH değerleri arasında anlamlı fark yoktu. LH/FSH, total testosteron, 17 α OH-P, androstenedion, DHEAS, SHBG, prolaktin, TSH ve serbest T3 ve T4 açısından da her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 4.3.).

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serbest testosteron ve östradiol değerleri PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulundu (Tablo 4.3.).

TABLO 4.2. PKOS ve kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri.

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	<i>p</i> değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Üre (mg/dl)	23.65±6.61	21.91±4.43	0.237 ‡
Kreatinin (mg/dl)	0.74±0,11	0.78±0.09	0.088 ‡
AST (IU/L)	18.43±3.71	17.90±2.59	0.521 ‡
ALT (IU/L)	14.22±7.23	12.55±4.36	0.285 ‡
HDL (mg/dl)	56.01±17.57	62.57±11.93	0.096 ‡
TG (mg/dl)	91.40±36.27	79.70±34.60	0.206 ‡
Total Kolesterol (mg/dl)	154.83±30.03	169.67±30.55	0.063 ‡
LDL (mg/dl)	85.15±25.56	90.83±25.20	0.390 ‡
Açlık kan şekeri (mg/dl)	88.30±7.60	86.30±9.78	0.380 ‡
İnsülin (µIU /ml)	16.51±12.49	9.39±4.08	0.042 † *
HOMA-IR	3.64±2.79	2.01±0.91	0.052 †

† Mann Whitney U test

‡ t Test

* *p* değeri < 0,05 istatistiksel olarak anlamlı

TABLO 4.3. PKOS ve kontrol grubunun hormon değerleri.

Hormonlar	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
FSH (mIU/ml)	6.42±1.53	6.49±2.58	0.898 ‡
LH (mIU/ml)	8.10±5.95	7.29±4.42	0.830 †
Östradiol (pg/ml)	46.79±26.16	80.96±69.37	0.033 † *
LH/FSH	1.26±0.85	1.22±0.74	0.918 †
17 α Hidroksiprogesteron (ng/ml)	1.54±1.51	1.00±0.69	0.099 †
Total Testosteron (ng/ml)	0.53±0.27	0.45±0.19	0.182 ‡
Serbest Testosteron (pg/ml)	2.25±1.70	1.39±0.99	0.030 † *
Dehidroepiandrosteron sülfat (μ g/ml)	280.16±122.11	227.45±83.78	0.056 ‡
Androstenodion (ng/ml)	3.03±2.25	2.71±0.94	0.481 ‡
SHBG (nmol/l)	44.26±25.76	59.62±36.50	0.065 ‡
Prolaktin (ng/ml)	14.72±6.28	14.64±5.98	0.963 ‡
Serbest T3 (pg/ml)	3,34±0,38	3,34±0,40	0,968 ‡
Serbest T4 (ng/ml)	16.51±1.85	16.81±2.00	0.543 ‡
TSH (μ IU /ml)	2.09±0.81	2,01±0,75	0,708 ‡

† Mann Whitney U test

‡ t Test

* p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

PKOS ve kontrol grubu serum PON1 aktivitesi, serum ADMA düzeyleri ve FMD değerleri açısından karşılaştırıldı. PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Serum ADMA düzeyi açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda kontrol grubuna göre artmıştı fakat iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PKOS grubunda FMD değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 4.4.)

TABLO 4.4. PKOS ve kontrol grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri.

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
PON1 (nmol/ml/min)	149.87±38.71	183.80±29.56	0.001 ‡ **
ADMA (µmol/L)	1.17±1.24	0.89±0.48	0.751 †
FMD (%)	12,17±7,95	16,73±8,60	0,037 ‡ *

† Mann Whitney U test

‡ t Test

* p değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı

** p değeri < 0.001 istatistiksel olarak anlamlı

PKOS grubunda PON1, ADMA, FMD ile demografik parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde; serum PON1 aktivitesi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.5.-Şekil 4.1.).

PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi ve Bel/Kalça oranı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.5.- Şekil 4.2.)

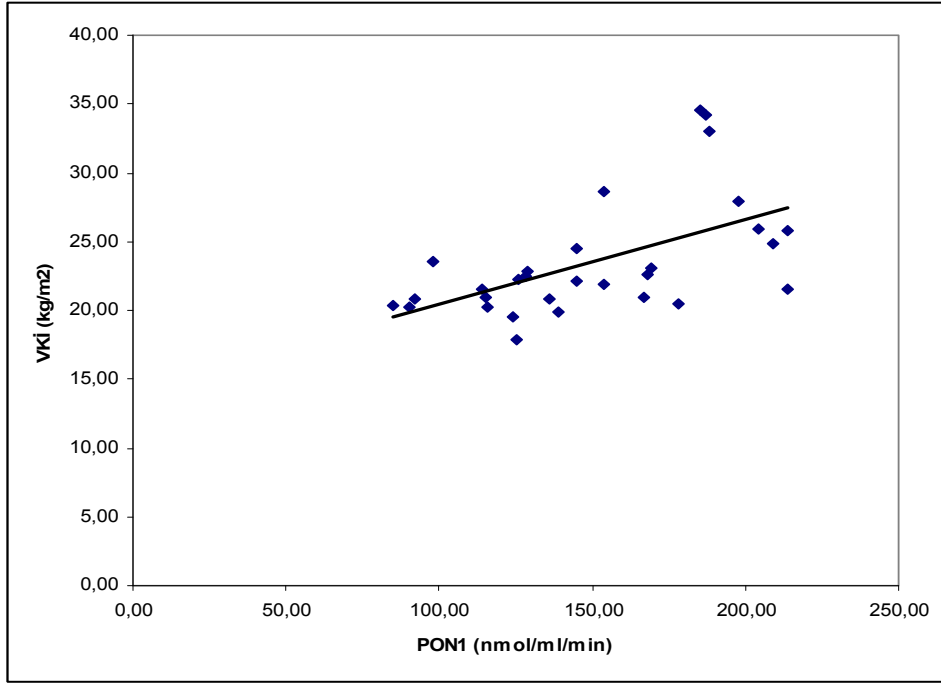
TABLO 4.5. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile demografik parametreler arasındaki korelasyonlar.

Demografik özellikler	PON1		ADMA		FMD	
	r	p ‡	r	p ‡	r	p ‡
Yaş (yıl)	0.100	0.598	-0.107	0.573	-0.159	0.402
VKİ (kg/m²)	0.555	0.001**	-0.178	0.346	0,203	0.281
Bel / Kalça oranı (cm/cm)	0.455	0.012*	-0.283	0.130	0.122	0.520
TA SİSTOLİK (mm/hg)	0.225	0.233	0.025	0.896	-0.075	0.695
TA DİASTOLİK (mm/hg)	0.325	0.080	-0.28	0.881	-0.114	0.549
FGS	-0.199	0.291	0.126	0.506	-0.185	0.328

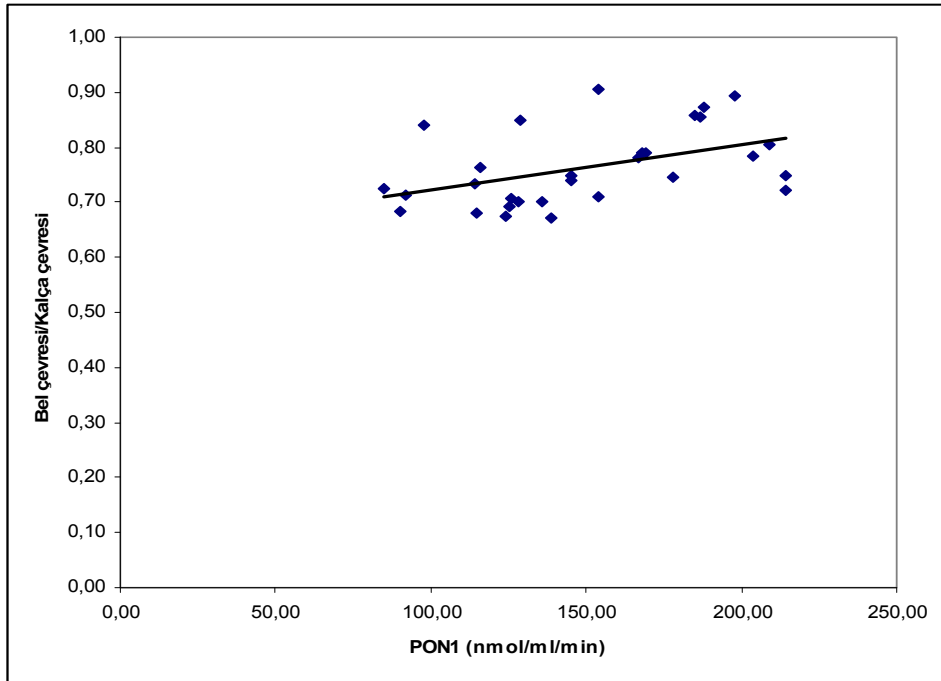
‡ Pearson korelasyon analizi

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

** p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı



ŞEKİL 4.1. PKOS grubunda PON1 ve VKİ arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.2. PKOS grubunda PON1 ve Bel/Kalça oranı arasındaki korelasyon.

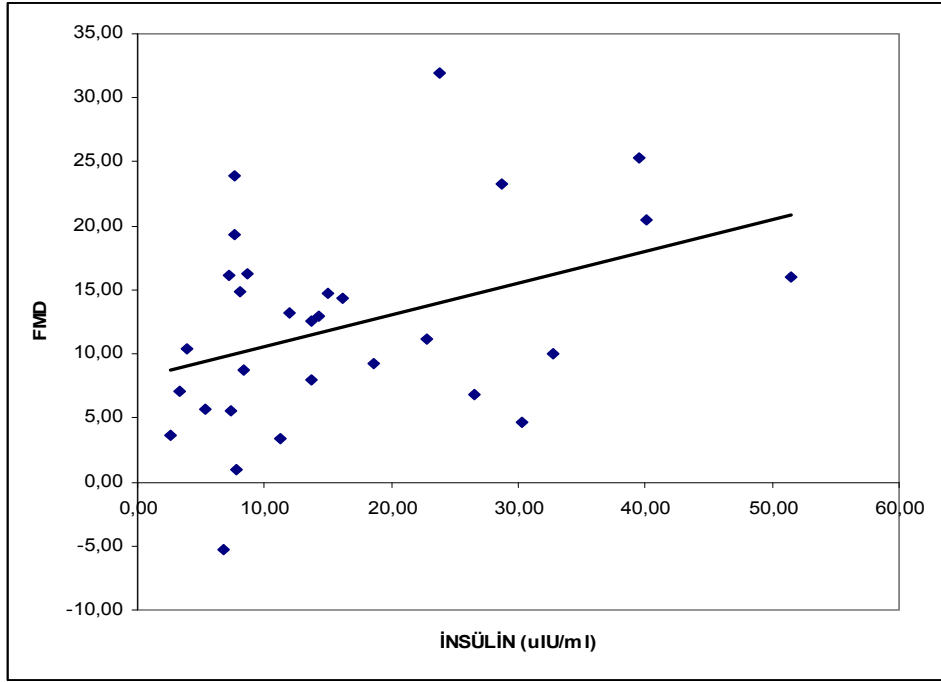
PKOS grubunda PON1, ADMA, FMD ile insülin rezistansı parametreleri ve hormon değerleri arasındaki korelasyonlar değerlendirildi. PKOS grubunda insülin ve HOMA-IR ile FMD arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.6.-Tablo 4.7.-Şekil 4.3.-Şekil 4.4.).

TABLO 4.6. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile insülin rezistansı parametreleri arasındaki korelasyonlar.

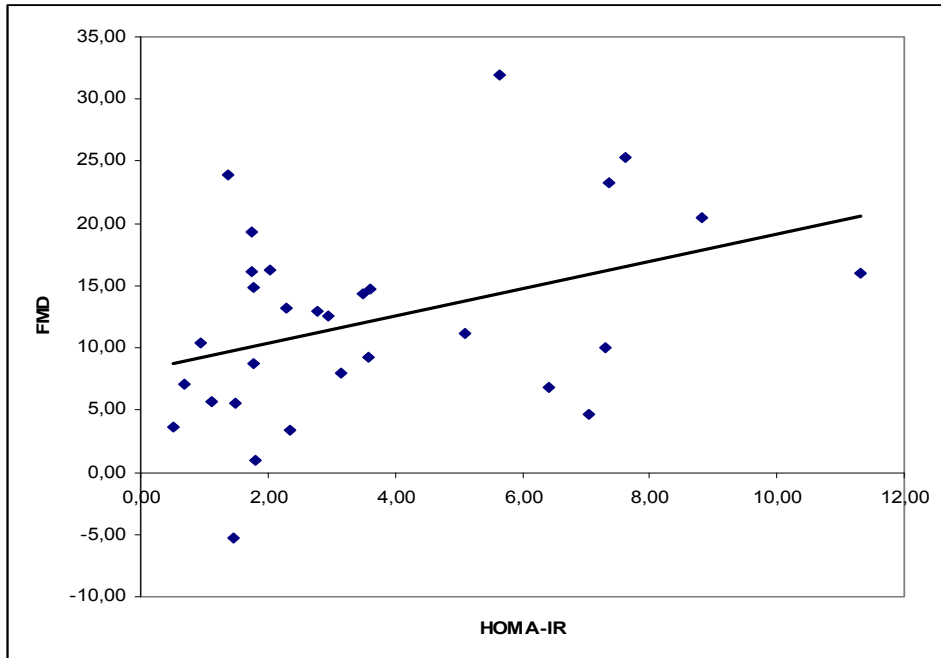
İnsülin rezistansı parametreleri	PON		ADMA		FMD	
	r	p ‡	r	p ‡	r	p ‡
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0.043	0.819	-0.138	0.468	0.117	0.537
İnsülin (µIU /ml)	0.188	0.320	-0.274	0.143	0.392	0.032*
HOMA-IR	0.210	0.266	-0.291	0.119	0.388	0.034*

‡ Pearson korelasyon analizi

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



ŞEKİL 4.3. PKOS grubunda insülin ve FMD arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.4. PKOS grubunda HOMA-IR ve FMD arasındaki korelasyon.

PKOS'lu hastalarda serum ADMA düzeyleri ile DHEAS ve total testosteron arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu. Serum PON1 aktivitesi ile DHEAS arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.7.-Şekil 4.5.-Şekil 4.6.-Şekil 4.7.).

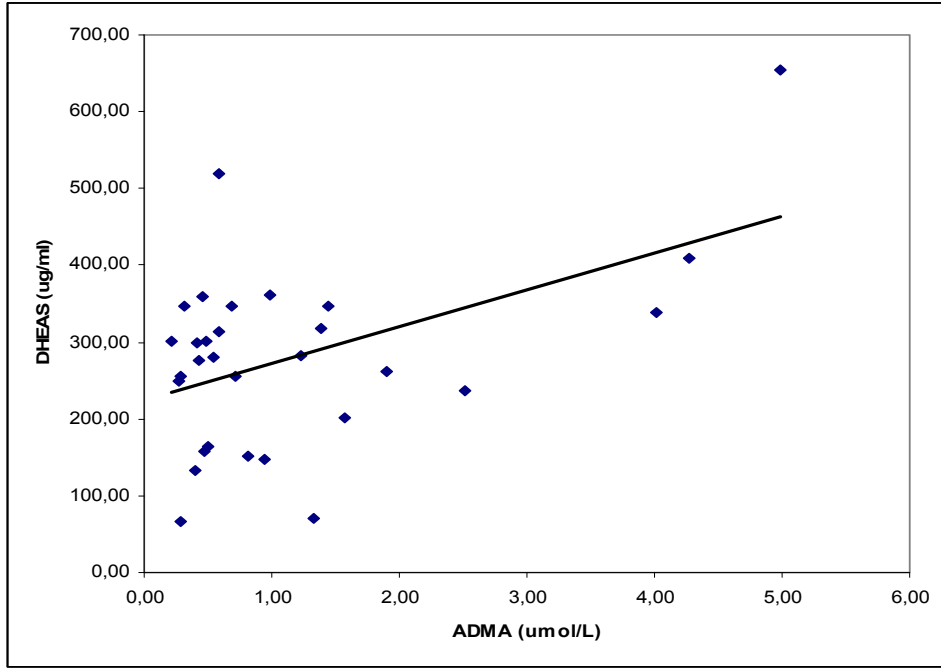
TABLO 4.7. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile hormon değerleri arasındaki korelasyonlar.

Hormon değerleri	PON		ADMA		FMD	
	r	p ‡	r	p ‡	r	p ‡
FSH (mIU/ml)	0.180	0.342	-0.041	0.831	-0.204	0.278
LH (mIU/ml)	0.127	0.505	0.084	0.661	-0.267	0.154
LH/FSH	0.057	0.766	0.052	0.784	-0.262	0.161
PRL (ng/ml)	-0.090	0.635	0.339	0.066	-0.102	0.590
DHEAS (µg/ml)	-0.415	0.023*	0.484	0.007**	-0.136	0.475
SHBG (nmol/L)	-0.136	0.475	0.054	0.775	0.133	0.482
Total Testosteron (ng/ml)	-0.175	0.355	0.460	0.010*	-0.229	0.225
Serbest Testosteron (pg/ml)	-0.023	0.902	0.336	0.070	-0.126	0.507
17α OH-P (ng/ml)	-0.053	0.780	-0.166	0.382	-0.038	0.840
Androstenodion (ng/ml)	-0.001	0.996	0.312	0.093	-0.059	0.757

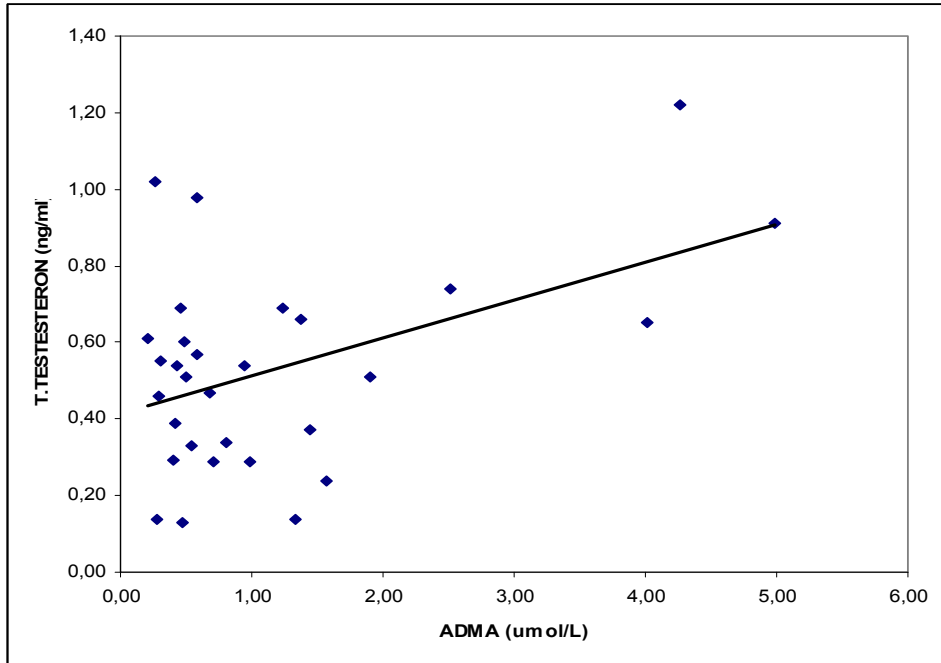
‡ Pearson korelasyon analizi

* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

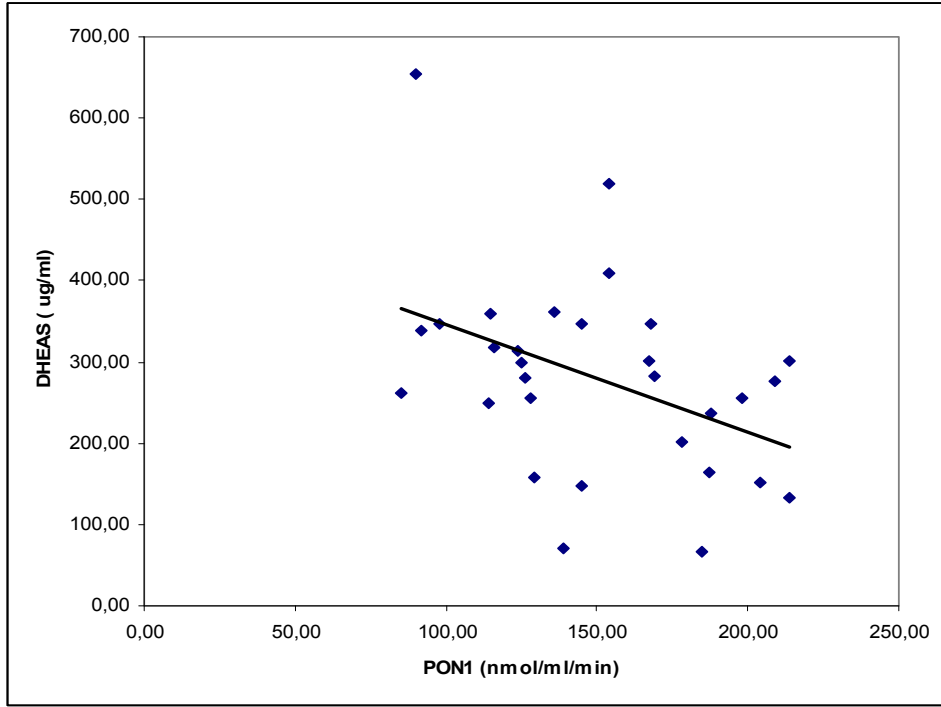
** p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı



ŞEKİL 4.5. PKOS grubunda ADMA ve DHEAS arasındaki korelasyon



ŞEKİL 4.6. PKOS grubunda ADMA ve total testosteron arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.7. PKOS grubunda PON1 ve DHEAS arasındaki korelasyon.

PKOS'lu olgularda serum ADMA düzeyleri ile HDL arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenirken; LDL arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi (Tablo 4.8.-Şekil 4.7.-Şekil 4.9.).

TABLO 4.8. PKOS grubunda PON, ADMA, FMD ile lipid profili arasındaki korelasyonlar.

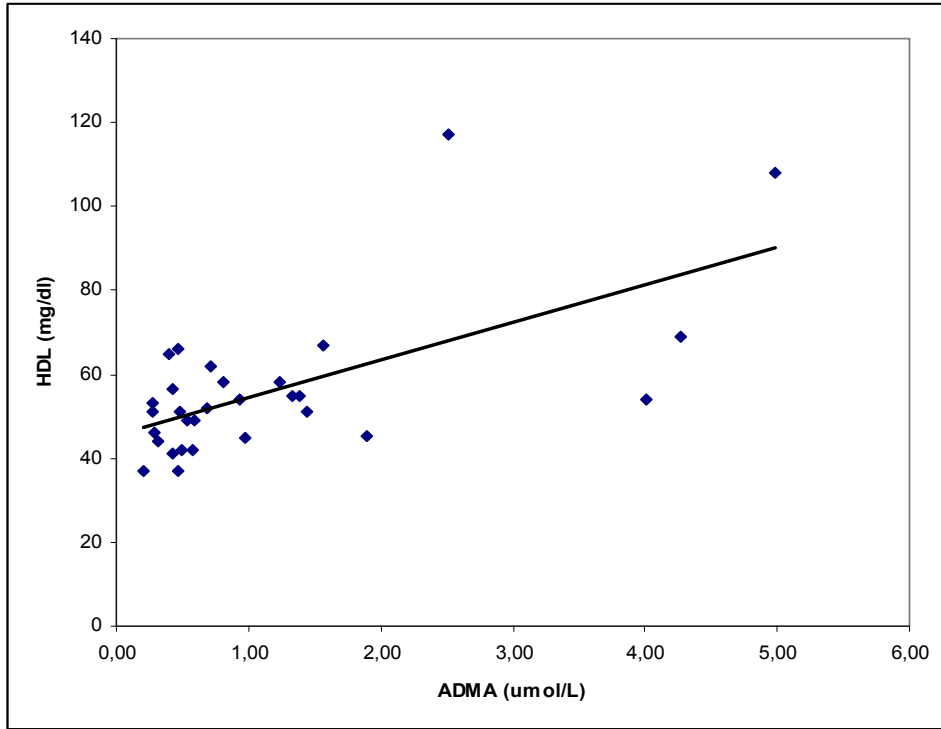
Lipid profili	PON		ADMA		FMD	
	r	p ‡	r	p ‡	r	p ‡
TG (mg/dl)	-0.063	0.739	0.082	0.666	-0.066	0.727
Total Kolesterol (mg/dl)	0.108	0.570	-0.014	0.942	-0.015	0.937
HDL (mg/dl)	-0.070	0.715	0.627	0.001***	-0.287	0.124
LDL (mg/dl)	0.248	0.187	-0.501	0.005**	0.176	0.352

‡ Pearson korelasyon analizi

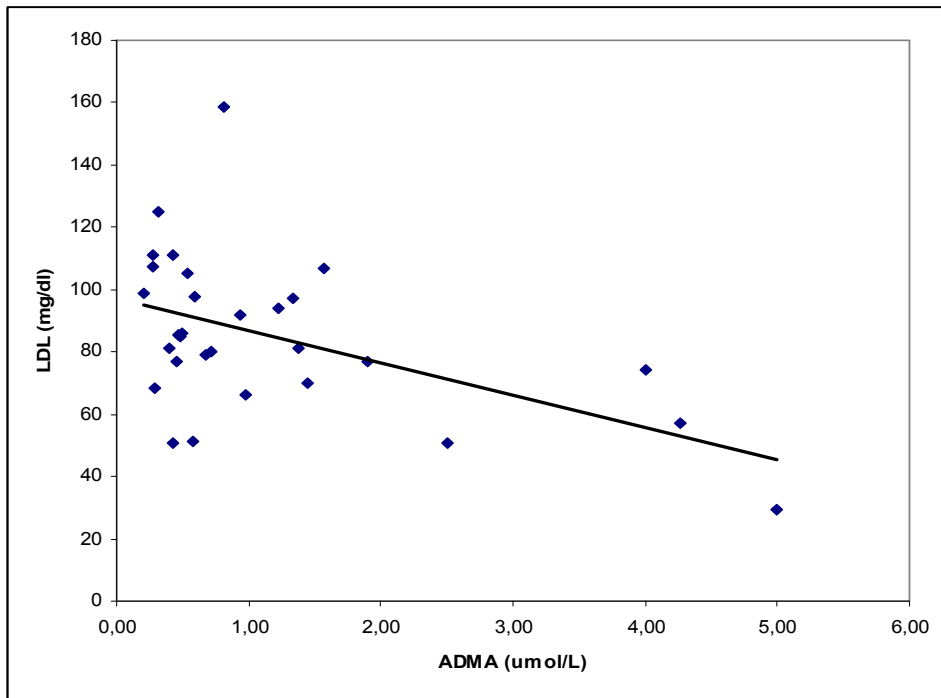
* p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı

** p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı

*** p<0.001 istatistiksel olarak anlamlı



ŞEKİL 4.8. PKOS grubunda ADMA ve HDL arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.9. PKOS grubunda ADMA ve LDL arasındaki korelasyon.

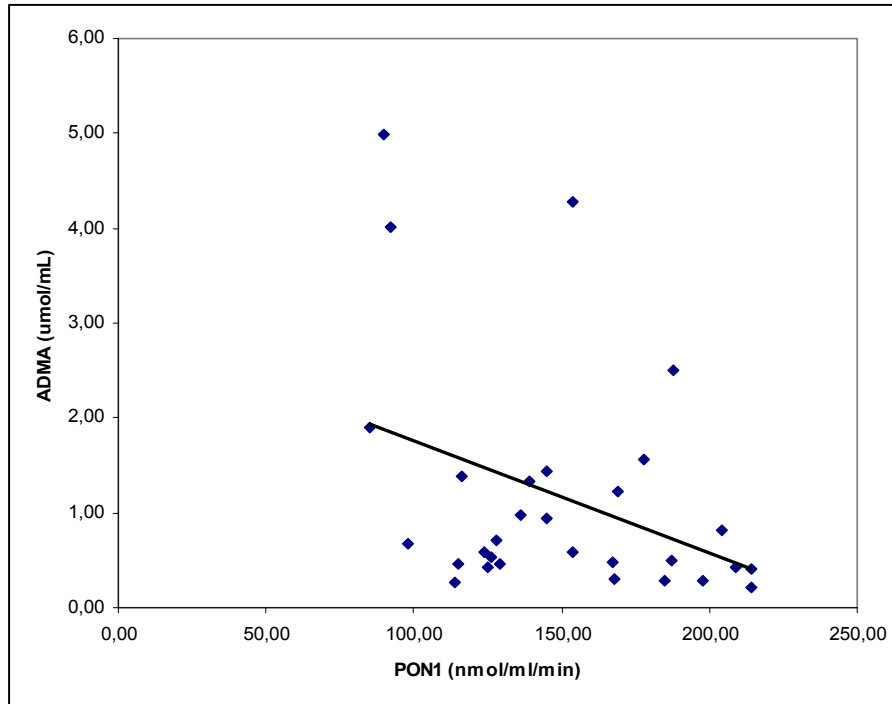
PKOS'lu olgularda endotelial disfonksiyon belirteçleri arasındaki kolerasyonlar incelendiğinde ADMA ile PON1 arasında anlamlı negatif kolerasyon saptanmıştır (Tablo 4.9. Şekil 4.10.).

TABLO 4.9. PKOS grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri arasındaki kolerasyonlar.

Endotelial disfonksiyon belirteçleri	PON		ADMA	
	r	p ‡	r	p ‡
FMD	0.021	0.912	-0.283	0.129
ADMA ($\mu\text{mol/L}$)	-0.372	0.043*	-	-

‡ Pearson kolerasyon analizi

* $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı



ŞEKİL 4.10. PKOS grubunda ADMA ve PON1 arasındaki kolerasyon.

Kontrol grubunda PON1, ADMA, FMD ile demografik parametreler, insülin rezistansı parametreleri, hormon değerleri, lipid profili arasındaki korelasyonlar incelendi. FMD ile FGS arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı (Tablo 4.10.-Şekil 4.11.).

Kontrol grubunda ADMA ile total testosteron ve 17 α OH-P progesteron arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi (Tablo 4.10.-Şekil 4.12.-Şekil 4.13.).

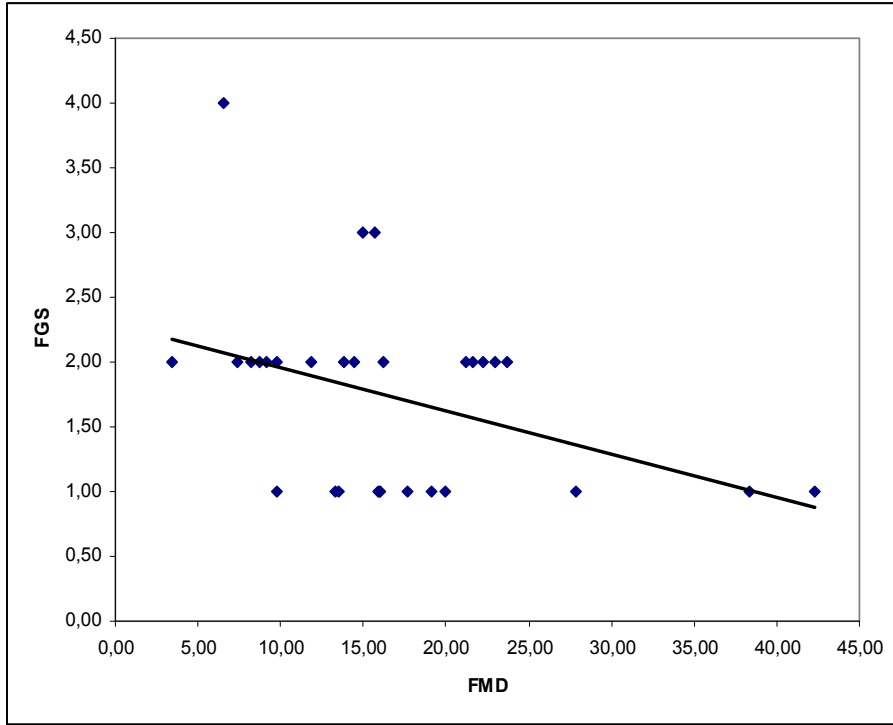
Kontrol grubunda FMD ile açlık kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulundu (Tablo 4.10.-Şekil 4.14.).

Kontrol grubunda endotelial disfonksiyon belirteçleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (Tablo 4.11.)

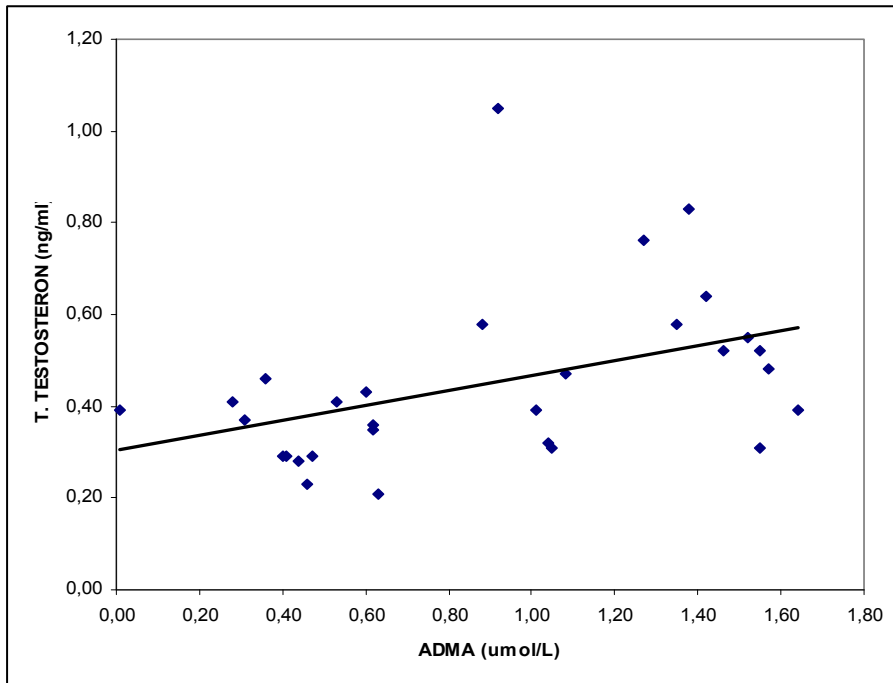
TABLO 4.10. Kontrol grubunda PON, ADMA, FMD ile diğ er parametreler arasındaki korelasyonlar

	PON		ADMA		FMD	
	r	p ‡	r	p ‡	r	p ‡
Yaş (yıl)	0.307	0.099	0.169	0.371	-0.277	0.139
VKİ (kg/m²)	-0.290	0.120	-0.037	0.847	-0.059	0.757
Bel / Kalça oranı (cm/cm)	0.222	0.239	0.108	0.570	-0.190	0.315
TA SİSTOLİK (mm/hg)	0.262	0.161	0.290	0.120	0.112	0.557
TA DİASTOLİK (mm/hg)	0.279	0.136	0.304	0.102	-0.020	0.916
FGS	0.180	0.340	0.122	0.522	-0.391	0.033*
FSH (mIU/ml)	-0.069	0.717	-0.414	0.023*	0.276	0.140
LH (mIU/ml)	0.113	0.552	-0.241	0.199	0.160	0.398
LH/FSH	0.056	0.769	-0.023	0.903	-0.021	0.911
PRL (ng/ml)	-0.134	0.480	-0.231	0.219	0.286	0.126
DHEAS (µg/ml)	-0.284	0.128	0.257	0.171	-0.007	0.970
SHBG (nmol/L)	0.220	0.242	-0.120	0.527	-0.311	0.094
Total Testosteron (ng/ml)	-0.180	0.341	0.427	0.019*	-0.078	0.682
Serbest Testosteron (pg/ml)	-0.082	0.666	0.050	0.794	0.012	0.950
17α Hidroksiprogesteron(ng/ml)	0.213	0.259	0.436	0.016*	-0.192	0.309
Androstenodion (ng/ml)	-0.059	0.755	0.198	0.295	-0.250	0.182
Açlık kan şekeri (mg/dl)	0.210	0.265	0.054	0.776	-0.405	0.026*
İnsülin (µIU /ml)	-0.172	0.364	-0.298	0.110	0.345	0.062
HOMA-IR	-0.114	0.548	-0.284	0.129	0.209	0.268
TG (mg/dl)	-0.107	0.572	0.175	0.356	0.159	0.401
Total Kolesterol (mg/dl)	0.010	0.960	0.212	0.261	0.004	0.982
HDL (mg/dl)	0.168	0.374	0.066	0.730	0.001	0.995
LDL (mg/dl)	-0.039	0.836	0.178	0.347	-0.039	0.836

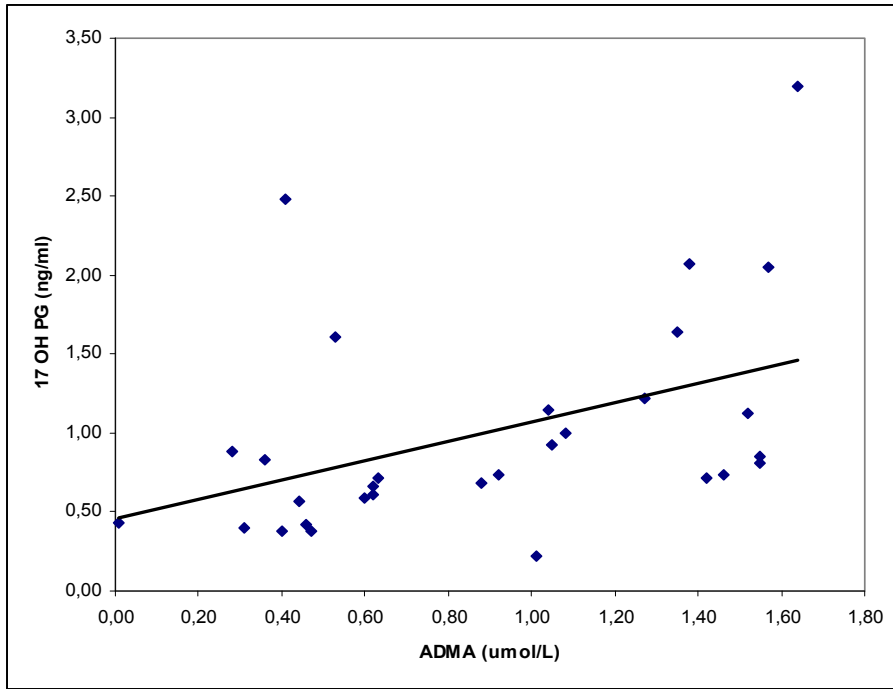
‡ Pearson korelasyon analizi * p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı



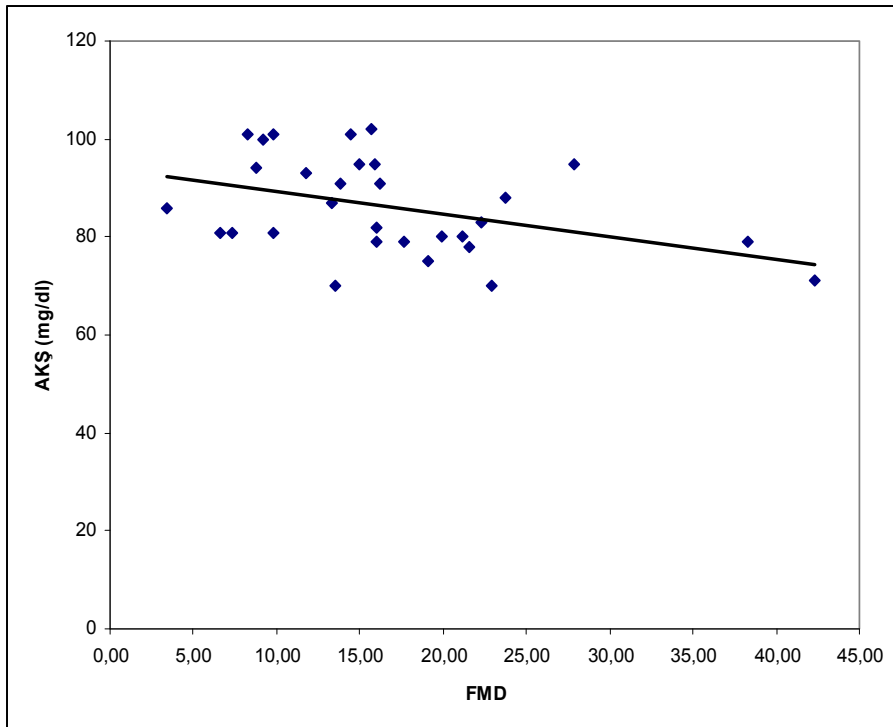
ŞEKİL 4.11. Kontrol grubunda FMD ve FGS arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.12. Kontrol grubunda ADMA ve total testosteron arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.13. Kontrol grubunda ADMA ve 17 α OH-P arasındaki korelasyon.



ŞEKİL 4.14. Kontrol grubunda FMD ve AKŞ arasındaki korelasyon.

TABLO 4.11. Kontrol grubunda endotelyal disfonksiyon belirteçleri arasındaki korelasyonlar

Endotelyal disfonksiyon belirteçleri	PON		ADMA	
	r	p ‡	r	p ‡
FMD (%)	-0.330	0.075	-0.072	0.705
ADMA (µmol/L)	0.144	0.447	-	-

‡ Pearson korelasyon analizi

Diğer parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde PKOS grubunda DHEAS ile total testosteron, serbest testosteron, androstenodion arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.652$, $p=0.000$; $r=0.641$, $p=0.000$; $r=0.552$, $p=0.002$). Total testosteron ile serbest testosteron, androstenodion arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.652$, $p=0.000$; $p=0.648$, $p=0.000$). Serbest testosteron ve androstenodion arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu ($r=0.560$, $p=0.001$). İnsülin ile HOMA-IR, bel/kalça oranı, VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon bulundu (sırasıyla $r=0.992$, $p=0.000$; $r=0.367$, $p=0.346$; $p=0.502$, $r=0.005$). HOMA-IR ile bel/kalça oranı, VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.403$, $p=0.027$; $r=0.542$; $p=0.002$). Bel/kalça oranı ile VKİ arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.780$, $p=0.000$).

Diğer parametreler arasındaki korelasyonlar incelendiğinde kontrol grubunda DHEAS ile total testesteron, serbest testesteron ve androstenodion arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif kolerasyon izlendi (sırasıyla $r=0.586$, $p=0.001$; $r=0.636$, $p=0.000$; $r=0.602$, $p=0.000$). SHBG ile insülin, HOMA-IR arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi (sırasıyla $r=-0.420$, $p=0.021$; $r=-0.411$, $p=0.024$). Bel/Kalça oranı ile insülin, HOMA-IR arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı

(sırasıyla $r=0.378$, $p= 0.039$; $r=0.418$, $p=0.022$). FGS ile AKŞ arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($r=0.364$, $p=0.048$).

Endotelial disfonksiyon belirteçleri ve diğer tüm parametreler arasındaki korelasyonlar yaş ve VKİ'ye göre düzeltilerek parsiyel korelasyon analizi yapıldı. Buna göre parsiyel korelasyon analizinde sonuçlar aşağıdaki gibidir.

PKOS grubunda yaş ve VKİ göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde ADMA ile total testesteron arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu($r=0.457$, $p=0.014$).

Kontrol grubunda yaş ve VKİ'ne göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde ADMA ile total testesteron arasında korelasyon saptanmıştır ($r=0.446$, $p=0.017$).

Kontrol grubunda yaş ve VKİ'ye göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde ADMA ile 17α OH-P arasında korelasyon saptanmıştır ($r=0.430$, $p=0.023$).

Kontrol grubunda yaş ve VKİ'ye göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizinde AKŞ ile FMD arasında korelasyon saptanmıştır ($r=-0.379$, $p=0.047$)

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu; doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrinolojik bozukluktur (1). PKOS, oligo-ovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizm, polikistik overler ile tanımlanır.

PKOS aynı zamanda endotelial hasarın erken dönem işaretlerini de içeren ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran çeşitli değişikliklerle karakterize bir sendromdur (162,163). PKOS’da obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri bir arada bulunmaktadır (74, 117, 164). Kardiyovasküler hastalıklar kadınlarda mortalitenin başlıca sebebidir. PKOS’ lu hastalardaki kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilgili çalışmalar birbirleriyle çelişkili sonuçlar gösterse (3-5) de, yakın dönemde yapılmış çalışmalar bu hasta grubunda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını ortaya koymaktadır (6-9). PKOS’lu hastalarda myokard enfarktüsü riski 7 kat artmıştır (117). Kronik anormal hormonal ve metabolik ortamın adolesan dönemden itibaren ortaya çıkması PKOS’lu hastalarda prematüre ateroskleroz gelişimini hızlandırır ve bu hastaları erken dönem kardiyovasküler hastalık için aday haline getirir (165).

PKOS’lu hastalarda endotelin fonksiyonel ve biyokimyasal olarak değerlendirilmesi konusunda yeterli sayıda çalışmanın olmayışı ve PKOS’ un genç bir hasta populasyonunda ileri dönemde ciddi komplikasyonlara neden olabilen bir bozukluk olması nedeniyle PKOS’lu hastalarda erken dönem endotelial disfonksiyonu değerlendirmeyi amaçladık. PKOS’ ta erken dönem kardiyovasküler risk belirteci olarak serum ADMA düzeyleri ve PON1 aktivitesi ile endotelial disfonksiyonu yansıtabileceği düşüncesiyle brakial arterde akıma bağlı dilatasyon ölçümleri çalışılmıştır.

Çalışmamızda literatüle uyumlu şekilde PKOS grubunda sT, FGS, açlık insülin düzeyleri, bel/kalça oranı istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur.

Obezite bilinen bir kardiyovasküler risk faktörü olup PKOS'lu hastalarda sık rastlanan bir durumdur (166). Hastaların kardiyovasküler, metabolik ve endokrin özellikleri obeziteden etkilenebilir (167). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ bakımından anlamlı fark bulunmamıştır. Ancak PKOS hastalarının da vücut kitle indeksi kontrol grubu ile benzer olmasına rağmen bel/kalça oranında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. PKOS hastalarında obezite sıklıkla bel/kalça oranının arttığı santral obezite tipinde olup, PKOS'lu hastalara ek riskler getirmektedir (168). Santral obezite metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Daha önceki çalışmalarda normal vücut ağırlığına sahip PKOS hastalarında da ağırlık yönünden eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre bel/kalça oranı artmış bulunmuştur (55). Bu da santral yağ depolanmasının obeziteden bağımsız bir patofizyolojik mekanizma ile geliştiğini düşündürmektedir. Bu çalışmada da PKOS grubunda obezite kontrol grubundan farklı değil iken bel/kalça oranındaki farklılık PKOS hastalarında santral yağ depolanmasına neden olan bir mekanizma olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda HOMA-IR değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmezken açlık insülin değerleri bakımından her iki grup arasında anlamlı fark vardı. Bu durumu hasta ve kontrol grubunda çalışmaya dahil edilen olguların genç yaşta oluşu ve PKOS özelliklerinin klinik olarak tam oturmamış olması açıklayabilir.

Daha önceki yapılmış çalışmalar incelendiğinde; obez PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yüksek trigliserid ve düşük HDL-C seviyeleri tespit edilen çalışmalara (169) karşın lipid profili açısından fark izlenmeyen çalışmalar da (170) bulunmaktadır. Robinson ve arkadaşları zayıf PKOS ve kontrol grubu birbiriyle karşılaştırıldığında lipid profillerinin benzer olduğu gösterilmiştir (171). Biz de lipid profili bakımından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik. Bunun nedeni çalışmaya katılan PKOS hastalarının zayıf olması olabilir.

2001'de ilk olarak Paradisi ve arkadaşları PKOS'da endotelyal disfonksiyon ve insülinin vazodilatatör etkisine karşı direnç olduğunu bildirmişlerdir (172). Sonrasında PKOS'nda endotelyal disfonksiyonu inceleyen çalışmalar yapılmıştır. (115, 173). Bu çalışmalar birbiriyle çelişebilmektedir. Mather ve arkadaşları

PKOS'lu hastalarda normal endotelial fonksiyon göstermişlerdir (174). Orio ve arkadaşları metabolik veya kardiyovasküler hastalığı olmayan genç, normal ağırlıktaki PKOS' luların endotelial fonksiyonlarında erken dönemde bozulma olduğunu bildirmişlerdir (175). Lakhani ve arkadaşları endotelial NO salınımı sonucu mikrovasküler perfüzyonda asetilkolin bağımlı artışın PKOS'lu hastalarda azaldığını göstermişlerdir (176). 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada PKOS'lu hastalar ile yaş-kilo bakımından eş kontrol grubu karşılaştırıldığında endotel fonksiyonu ve fibrinojen, sialik asit, CRP gibi yeni kardiyovasküler risk belirteçleri bakımından fark olmadığı saptanmıştır (113). Sorensen ve arkadaşları yaptıkları çalışmada endotelial disfonksiyonun yaş, VKi ve total kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak PKOS' la ilişkili olduğunu göstermişlerdir (177). PKOS'nda androjenler, dislipidemi ve insülin rezistansı endotelial fonksiyonu etkilemektedirler. Bu faktörlerin endotelial disfonksiyon gelişmesinde ne aşamada etkili oldukları henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (165).

Bu çalışmalar ışığında PKOS'nda kardiyovasküler disfonksiyonun yapısını ve derecesini açıklayan çalışmaların artırılmasının bir zorunluluktur.

Endotelial disfonksiyonun ana nedenlerinden biri vasküler endotelde L- arjininden eNOS etkisi ile sentezlenen ve güçlü vazodilatatör etkiye sahip olan NO' nun üretiminde/salınımındaki azalmadır. NO vazodilatasyonda, antitrombotik süreçlerde ve inflamasyonda rol alan kritik bir medyatördür (178). ADMA endojen olarak sentezlenen metilarjininlerden biridir ve NOS' un yarışmalı inhibitörüdür (12).

ADMA artışı Tip 2 DM, hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipertansiyon, aterosklerozis, renal yetmezlik, myokard enfarktüsü, serebrovasküler olay, kardiyovasküler hastalık gibi birçok durumda gösterilmiştir (12, 127, 135, 138, 140). Geniş çaplı ve prospektif bir çalışmada yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler riskin güçlü bir göstergesi olduğu saptanmıştır (133). Artmış ADMA seviyeleri endotelial hiporeaktivite oluşturabilir. ADMA seviyelerinde az miktardaki artış bile akut koroner olay riskinde artış ile güçlü olarak ilişkilidir (179).

Bizim çalışmamızda ADMA seviyeleri PKOS grubunda, kontrol grubuna göre artmıştı fakat her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Genç hasta popülasyonun çalışmaya dahil olması bunun nedeni olabilir.

Literatürde PKOS'nda dolaşımdaki ADMA konsantrasyonları hakkında az sayıda veri ve farklı sonuçlar mevcuttur.

Charitidou ve arkadaşları ADMA konsantrasyonlarını PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulmuşlardır (144). 2009 yılında yapılan bir çalışmada fazla kilolu PKOS ve PKOS olmayan kadınlar karşılaştırıldığında ADMA seviyelerinin PKOS grubunda arttığı gösterilmiştir (180). Diğer bir çalışmada PKOS grubu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ADMA seviyelerinin anlamlı olarak yüksek olduğu izlenmiştir. ADMA seviyeleri üzerindeki büyük etkinin insülin rezistansının derecesine bağlı olduğu sonucuna varmışlardır. Metformin tedavisi hormonal ve metabolik parametrelerde düzelme ve VKİ ile metabolik değişikliklerden bağımsız olarak ADMA seviyelerinde azalma sağlamıştır (181). Demirel ve arkadaşları ADMA seviyeleri açısından adolesan PKOS hastaları ve kontrol grubu arasında fark gözlemlemişlerdir (143). 2010'da yayınlanan bir çalışmada PKOS'lu hastalarda ADMA seviyeleri ve karotis intima media kalınlığının (IMT) sağlıklı kontrol grubundan farklı olmadığı gösterilmiştir. IMT ve ADMA arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir (182). Fazla kilolu PKOS hastalarıyla yapılan bir çalışmada 6 aylık metformin veya OKS tedavisi sonrası ADMA seviyelerinin azaldığı gösterilmiştir (183).

Metillenmiş arjininler idrarla eksekresyona uğramaktadır. Vallance ve arkadaşları renal yetmezlikli hastalarda plazma ADMA konsantrasyonunun arttığını göstermişlerdir (127). Bu artış renal yetmezlikli hastalardaki ciddi endotel hasarını açıklayabilir. Yine bir çalışmada kronik renal hastalığı olanlarda, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, plazma ADMA düzeyleri 4 kat artmış olarak bulunmuş ve hasta kanlarının ex vivo kültür hücrelerinde NO üretimini belirgin olarak inhibe ettiği gösterilmiştir (184). Renal yetmezlik plazma ADMA düzeylerinde yanlış yüksek sonuçlara neden olabileceği için bu çalışmada, çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubunda renal yetmezlik olmadığını göstermek amacıyla serum BUN ve kreatinin düzeyleri de çalışıldı. Hastaların serum BUN ve kreatinin değerleri ile

kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Yine hasta grubunun serum BUN ve kreatinin değerleri ile serum ADMA düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Yapılan alışmalar yağdan zengin diyetin plazma ADMA düzeylerinde artışa neden olduğunu göstermiştir (185). Chan ve arkadaşları hiperkolesterolemik kişilerde mononükleer hücre adezyonunun artmış plazma ADMA konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır (186). Hücre kültüründe bu hücrelerin adezyonu ADMA ile uyarılmış vasküler endotelial hücrelerin kültüre eklenmesiyle artmaktadır. Çalışmamızda ADMA düzeyleri ile HDL ve LDL arasında korelasyon bulunmamasına karşın, lipid düzeylerinin normal sınırlarda olması ve ADMA düzeylerinin gruplar arası anlamlı farklılık göstermemesi nedeniyle bu korelasyonların rastlantısal olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda ADMA seviyeleri ile HOMA-IR ve VKİ arasında ilişki gözlemedik. Benzer olarak bir çalışmada PKOS'lu hastalarda HOMA-IR ile ADMA seviyeleri arasında korelasyon gösterilememiştir (143). Çeşitli alışmalar obez olmayan PKOS'lu hastalarda endotelial disfonksiyon ve insülin rezistansı arasında bağlantı olduğunu göstermişlerdir (187,173). Diğer bir çalışmada PKOS'lu olgularda plazma ADMA seviyeleri ile VKİ ve insülin arasında anlamlı pozitif korelasyon izlenmiştir (188).

Çalışmamızda ADMA seviyeleri ile total testosteron ve DHEAS arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Benzer olarak Paradisi ve arkadaşları obez PKOS'lu hastalarda endotelial disfonksiyonun artmış androjen seviyeleriyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (172). PKOS grubunda yaş ve VKİ göre düzeltilmiş parsiyel korelasyon analizi sonrasında da ADMA ile total testosteron arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki devam etmiştir.

Çalışmamızda kontrol grubunda da ADMA ile total testosteron ve 17 α OH-P arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi. Yaş ve VKİ'ne göre düzeltildiğinde ADMA ile total testosteron arasındaki ilişki devam etmiştir. Bu da normal popölasyonda ADMA ile androjen düzeyleri arasındaki pozitif ilişkiyi ortaya koymaktadır.

Birçok çalışma, HDL düzeyleriyle kardiyovasküler olaylar arasında zıt ilişki olduğunu göstermiştir. HDL'nin koruyuculuğu öncelikle ters kolesterol taşınmasından sorumlu olmasıyla ilişkilidir (145). HDL'nin bir başka önemli etkisi ise, aterosklerozun başlangıç ve gelişiminden sorumlu tutulan LDL'deki oksidatif değişimleri önlemesidir. HDL'nin antioksidan etkisinin kısmen HDL ile ilişkili enzimlere bağlı olabileceği düşünülmekte, özellikle PON ve PAFAH enzimleri üzerinde durulmaktadır (18, 19). PON1'in antiaterojenik etkileri vardır. Makrofajlarda kolesterol sentezini azaltır, LDL'nin oksidasyonunu önler ve HDL'nin antioksidan aktivitesinden sorumludur.

Bu bilgilere göre azalmış PON1 seviyeleri PKOS'lu hastalarda artmış oksidatif stresin ateroskleroz oluşturuvcu etkisinden sorumlu olabilir. PKOS'lu kadınlarda azalmış antioksidan kapasite ve artmış oksidatif stres bildirilmiştir (189, 190). Fenkçi ve arkadaşları PKOS'lu 30 kadını yaş ve ağırlık benzer kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında PKOS grubunda antioksidan kapasiteyi anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Benzer olarak Sabuncu ve arkadaşları 27 PKOS hastasında azalmış antioksidan kapasite ve artmış oksidatif stres izlemişlerdir. Bu iki çalışma göstermektedirki; artmış oksidatif stres ve azalmış antioksidan kapasite PKOS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabilir (189, 190).

McElveen ve arkadaşlarının yaptıkları bir vaka kontrol çalışmasında akut myokard enfarktüsü (AMI) hastalarda serum PON1 aktivitesinin sağlıklı kontrol grubuna göre önemli derecede düşük olduğunu saptamışlardır (149). Mackness ve arkadaşları, KAH riski artmış olan olgularda, PON1 düzeyinin düşük olduğunu bildirmiştir (150). Yapılan bir çalışmada Japonlarda PON1'in KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (21). Bu çalışmalar ışığında azalmış PON1 aktivitesi, artmış kardiyovasküler riskle ilişkili gibi görünmektedir. PKOS'lu kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum PON1 seviyesinde anlamlı azalma izledik. Bu sonuç daha önce yapılmış çalışmalarla benzerdir (152, 190).

Polikistik over sendromlu hastalarda serum PON1 aktivitesini inceleyen az sayıda çalışma vardır. Dursun ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum PON1 aktivitesini 23 PKOS'lu kadın, 23 yaş ve VKİ benzer kontrol grubu arasında karşılaştırmışlardır. PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi anlamlı olarak düşük

bulunmuştur. Azalmış PON1 aktivitesinin PKOS'lu kadınlarda aterosklerotik kalp hastalığı gelişme riskine katkıda bulunabileceği sonucuna varmışlardır (152). Fenkçi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 33 PKOS hastası ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. PKOS'lu kadınlarda azalmış PON1 aktivitesi, HDL ve apolipoprotein A1 seviyeleri bulmuşlardır. Azalmış PON1 aktivitesinin, PKOS'ta insülin rezistansı, hipertansiyon, dislipidemi, artmış oksidatif stres gibi bilinen risk faktörlerine ek olarak kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabileceğini rapor etmişlerdir (153).

Obezite azalmış serum PON1 aktivitesine katkıda bulunabilir. PKOS olmayan hasta grubu yaş ve cinsiyet eş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında obezlerde HDL-PON aktivitesi anlamlı olarak azalmış rapor edilmiştir (191). Aksine 2010'da yapılan bir çalışmada obezitenin serum paraoksonaz düzeylerini etkilemediği gösterilmiştir (192). Obez hastalarda orlistat tedavisi sonrası serum paraoksonaz aktivitesinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (193). Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubu arasında VKİ bakımından anlamlı fark bulunmamasının obezitenin interferans vermesini engellediği düşünülmektedir. Çalışmamızda PKOS grubunda VKİ ile PON1 aktivitesi arasında anlamlı pozitif korelasyon izledik. Bunun nedeni hasta grubunda PON1 aktivitesi için polimorfik değişiklikler gösteren bireylerin fazla olması olabilir. Yaptığımız çalışmada PKOS grubunda VKİ $\sim 23 \text{ kg/m}^2$ olup PKOS'ta PON1 ve obezite ilişkisini belirlemek için PON1 aktivitesini obez ve zayıf PKOS subgruplarında inceleyen çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda DHEAS ve PON1 aktivitesi arasında negatif korelasyon bulduk. Karaciğerde PON1 mRNA ekspresyonu genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir. Androjenler ve proinflamatuvar medyatörler karaciğerde PON1 ekspresyonunu azaltır (194). Erkek farelerin kastrasyonu sonrasında hepatik PON1 mRNA %170 artmıştır. Benzer olarak bir çalışmada PKOS grubunda serum total testosteron ve PON1 aktivitesi arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir (152). Bu bize literatürle uyumlu olarak DHEAS ile serum PON1 aktivitesi arasında ilişki olduğunu göstermektedir.

Endotelial disfonksiyon ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur, kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığı ile ilişkilidir. Endotelial disfonksiyonda FMD azalır (195). FMD yüksek frekanslı ultrason kullanılarak hiperemik akıma yanıt olarak oluşan brakiyal arter çapındaki değişikliklerin ölçülmesi ile değerlendirilir. Brakiyal arter FMD' si kardiyovasküler olayların bağımsız bir belirteci olduğu gösterilen koroner dolaşımdaki endotelial fonksiyonun ölçümü ile korelasyon gösterir (23, 24). FMD koroner endotelial fonksiyonun invazif olarak değerlendirilmesi ile uyum gösterir (25). Ayrıca koroner aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti ile de korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında PKOS grubunda FMD değerlerinin anlamlı olarak düşük olduğunu izledik. PKOS ve FMD arasındaki ilişkiyi inceleyen birçok çalışma ve farklı sonuçlar mevcuttur.

Bickerton ve arkadaşları PKOS'lu kadınlar yaş ve ağırlık eşleştirilmiş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında endotelial yanıt açısından fark izlememişlerdir (113). Mather ve arkadaşları genç, obez, insülin rezistansı olan PKOS'lu kadınlar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FMD ile değerlendirilen endotelial fonksiyon açısından fark olmadığını rapor etmişlerdir (174). Brinkworth ve arkadaşları yaptığı çalışmada, normoinsülinemik, aşırı kilolu ve obez PKOS'lu hastalar, ağırlık eş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FMD ile değerlendirilen endotelial fonksiyon ve kardiyovasküler risk belirteçleri açısından fark izlenmemiştir (196). 2009'da yayınlanan bir çalışmada insülin rezistansı varlığına rağmen FMD ile değerlendirilmiş endotelial fonksiyon açısından PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (197).

Bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşan birçok çalışma mevcuttur. Kravariti ve arkadaşları yaptıkları çalışmada yaş, ağırlık benzer PKOS ve kontrol grubunu endotelial disfonksiyon açısından değerlendirmişlerdir. FMD, PKOS grubunda anlamlı olarak düşük bulunmuştur (111). Meyer ve arkadaşları aşırı kilolu PKOS'lu hastaları subklinik kardiyovasküler hastalık açısından değerlendirmişlerdir. IMT açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. FMD, PKOS'lu hastalarda anlamlı olarak azalmış bulunmuştur (109). Orio ve arkadaşları genç, zayıf PKOS'lu hastalar yaş ve ağırlık benzer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında FMD'de azalma olduğunu izlemişlerdir (175). Tarkun ve arkadaşları genç, obez olmayan PKOS'lularda FMD'yi kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulmuşlardır

(173). Fazla kilolu PKOS hastalarıyla yapılan bir çalışmada altı aylık metformin tedavisi sonrası FMD değerleri artmıştır (183). Diamanti-Kandrakis ve arkadaşları yaş ve VKİ benzer 25 PKOS olgusu ile kontrol grubunu karşılaştırmışlardır. Endotelial fonksiyon FMD ile değerlendirilmiş ve PKOS grubunda kontrol grubuna göre FMD anlamlı olarak düşük bulunmuştur (198).

Birçok çalışma endotelial disfonksiyonun 4. dekadadan sonra klinik olarak ortaya çıktığını göstermektedir. PKOS' da erken dönemde aterosklerozun ortaya çıkmasında hiperinsülinemi ve insülin rezistansı önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarda insülin seviyeleri yaş-ağırlık eş kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak artmıştı. FMD ile insülin ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon izledik. Ancak yaş ve VKİ göre düzeltildikten sonra bu korelasyonlar kayboldu. Diğer bir çalışmada PKOS'lu hastalarda FMD ile insülin arasında korelasyon izlenmezken kontrol grubunda FMD ile insülin arasında anlamlı korelasyon görülmüştür (110). Benzer olarak bizim çalışmamızda da kontrol grubunda açlık kan şekeri ile FMD arasında anlamlı negatif korelasyon izledik. Arıkan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada insülin rezistansı, FMD ve IMT arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir. Genç obez olmayan PKOS'lu kadınlarda tek başına insülin rezistansı varlığının endotelial fonksiyondaki bozulma için yeterli bir faktör olmadığı belirtilmiştir. Yaş, insülin rezistansının süresi, obezite ve inflamatuvar belirteçler bu süreçte önemli rol oynadığı sonucuna varılmıştır (197). FMD ile VKİ, total testosteron, insülin, AKŞ, LDL arasında anlamlı negatif korelasyon izlenmiştir. Asemptomatik PKOS'lu hastalarda genç yaşta insülin rezistansı, total testosteron, total kolesterol seviyeleriyle ilişkili olarak etkilenmiş FMD olduğu gösterilmiştir (111). Bizim çalışmamızda hormon değerleri ile FMD arasında anlamlı korelasyon izlemedik. Benzer olarak bir çalışmada insülin rezistansının derecesi veya hiperandrojenizm ve FMD arasında anlamlı korelasyon gösterilememiştir (174).

Daha önce PKOS'ta serum PON1 aktivitesi ve serum ADMA düzeylerini ayrı ayrı değerlendiren çalışmalarla uyumlu sonuçlar bulduk. Benzer olarak hasta grubunda serum PON1 aktivitesi ve serum ADMA düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon izledik. FMD ile ADMA ve PON arasında anlamlı korelasyon izlemedik. Literatürde PKOS'ta ADMA ve FMD'nin birlikte incelendiği çalışmalar mevcuttur.

PKOS'lu kadınlar hiperandrojenik, dislipidemik ve insülin rezistansına sahiptirler ve kardiyovasküler hastalık risk faktörlerini taşırlar. PKOS'lu kadınlarda endotelial fonksiyonun dolaşımdaki belirteçlerinden ADMA ve PAI-1 seviyeleri artmış, FMD azalmıştır (180). 2010'da yapılan bir çalışmada 6 aylık metformin tedavisi sonrası ADMA seviyelerinde azalma, FMD'de artış izlenmiştir (183). Yaptığımız literatür taramasına göre bizim çalışmamız PKOS'lu hastalarda PON1, ADMA ve FMD'nin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Sonuç olarak endotelial disfonksiyon ve kardiyovasküler hastalıkların belirteci olarak kabul edilen PON1 ve FMD değerleri PKOS'lu olgularda, yaş ve VKİ bakımından benzer sağlıklı kadınlara oranla düşük bulunmuştur ve PKOS'ta endotelial disfonksiyonun genç yaş grubunda görülebileceği düşünülmüştür.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

PKOS grubunda kontrol grubuna göre FGS ve bel/kalça oranındaki artış istatistiksek olarak anlamlı bulundu.

Serbest testesteron ve açlık insülin düzeyleri PKOS grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış bulundu.

Yaşları ve vücut kitle indeksleri birbirine benzer PKOS'lu hastalar ve sağlıklı gönüllüler arasında yapılan çalışmamızda hasta grubunun serum PON1 aktivitesi ve FMD değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Serum ADMA düzeyleri ise PKOS grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş olup fark istatistiksel olarak gösterilememiştir. Bu durum çalışma grubunun sayısındaki yetersizliğe bağlı olabilir.

PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi ve ADMA düzeyleri arasında beklenen doğrultuda negatif korelasyon gösterilmiştir.

PKOS grubunda ADMA ile total testesteron ve DHEAS düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.

PKOS grubunda serum PON1 aktivitesi ile DHEAS arasında negatif korelasyon saptanmıştır.

Bu sonuçlarla PKOS'ta endotelyal disfonksiyonun genç yaş grubunda görülebileceği düşünülmüştür.

Çalışmaya katılan hastaların az sayıda, genç yaşta ve genel olarak zayıf olması, hasta grubunda yaş ve VKİ'ne göre subgrupların sayı yetersizliği nedeniyle oluşturulamaması çalışmayı kısıtlayan faktörlerdir.

PKOS'nda endotelyal disfonksiyon görülmesinin kardiyovasküler riskleri beraberinde getirmesi, ileri yaşlarda mortalite ve morbiditede artışa neden olması, sağlık sektöründe ek maliyetlere yol açarak ülke ekonomisini olumsuz etkilemesi düşünüldüğünde bu durumu erken dönemde saptayacak rutinde kullanılabilir belirteçlere ne kadar ihtiyaç duyulduğu anlaşılacaktır.

Bu çalışma sınırlayıcı bazı faktörlerin varlığına rağmen bildiğimiz kadarıyla PKOS'lu hastalarda PON1, ADMA ve FMD'nun birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır. PKOS'ta endotelyal disfonksiyon ve belirteçlerini değerlendirecek,

obezite ve yaş alt gruplarının da incelendiği geniş katılımlı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yıldız BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-2749.
2. Lewandowski KC, Szosland K, Callaghan CO, Tan BK, Randeve HS, Lewinski: Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: A significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices. *Molecular Genetics and Metabolism* 2005; 85: 61-69.
3. Legro RS: Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev* 2003; 24: 302-312.
4. Pierpoint T, McKeigue P, Isaacs A, Jacobs H: Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 581-586.
5. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H: Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600.
6. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD: Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterisation. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-35.
7. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg A, Sheedy PF, Fitzpatrick L: Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2562-2568.
8. Talbott EO, Guzick 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: 2414-2421.

9. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H: Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 595-600.
10. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL: Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
11. Oemar BS, Tschudi MR, Godoy N, Brovkovich V, Malinski T, LuscherTF. Reduced endothelial nitric oxide synthase expression and production in human atherosclerosis. *Circulation* 1998; 97: 2494-2498.
12. Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, Blaschke TF, Cooke JP. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation* 1998; 98: 1842-1847.
13. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2032-2037.
14. Böger RH. The emerging role of asymmetric dimethylarginin as a novel cardiovascular risk factor. *Cardiovascular Research* 2003; 59: 824 -833.
15. Chan NN, Chan JCN. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) : a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia* 2002; 45: 1609- 1616.
16. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European Heart Journals Supplements*, 2005; Vol 7, suppl F: 4-8.
17. Dirican M. LDL oksidasyonu ve atherosklerozla ilişkisi. *Biyokimya Dergisi* 1999; 24(1): 41-48
18. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The role of paraoxonase 1 activity in cardiovascular disease: potential for therapeutic intervention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 211-217.

19. Chait A, Han CY, Oram JF, Heinecke JW. Lipoprotein-associated inflammatory proteins: markers or mediators of cardiovascular disease? *J Lipid Res* 2005; 46: 389-403.
20. Navab M, Imes S S, Hama S Y, Hough G P, Ross L A, Bork R W et al. Monocyte transmigration induced by modifications of LDL in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein I synthesis and is abolished by HDL. *J Clin Invest* 1991; 88: 2039-2046.
21. Rhoads G.G, Gulbrandsen C.L, Kagan A: Serum lipoproteins and coronary heart disease in a population study of Hawaii Japanese men. *N Engle J med.* 1976; 294: 293-298.
22. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow J. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Colch)* 2001; 101: 629-635.
23. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM: Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
24. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC, Selwyn AP, Meredith IT. Close correlation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-1241.
25. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relationship of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1235-41.
26. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
27. Achard C. Thiers J. Le virilisme pileire et son association a l'insuffisance glycolytique diabetes des femme a barbe *Bull Acad Natl Med* 1921; 86: 51-64.
28. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gyneacologic Endocrinology and*

Infertility. Williams & Wilkins, Baltimore. Birinci Basım, 1973: 256-257.

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

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

31. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Corelation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 113-116.

32. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S: Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome, *Gynecol Obstet Invest* 1989; 28: 23-30

33. Cooper H, Spellacy W, Prem K, Cohen W: Hereditary factors in the Stein leventhal syndrome. *Am J obstet Gynecol* 1968; 100: 371-387.

34. Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-2036.

35. Crosignani PG, Nicolosi AE. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 3-7.

36. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 87-120.

37. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1980; 12: 177-207.

38. Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 12280-4.

39. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-1165.

40. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75-81.
41. Moran C, Knochelhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671-674.
42. Yıldız BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5558-5562.
43. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
44. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
45. Yıldız BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-656.
46. Berek JS, Herslag A, Peterson C.M, *Endocrine Disorders Novak Gynecology* 13th Edition. USA, Lipincott Williams and Wilkins 2002; 871-930.
47. Fauser B, Tarlatzis B, Chang J, Aziz R, Legro L, Dewailly D. et al.; The Rotterdam ESHRE/ASRM- sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *Human Reproduction* 2004; 19: 41-7
48. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W. et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(11): 4237-4245.
49. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-338.

50. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D. Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 815-830.
51. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001; 41: 202-206.
52. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1807-1812.
53. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121-34.
54. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Survey* 1990; 18: 403-413.
55. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Labate Morselli AM, Venturoli S, Paradisi R et al. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm Res* 1993; 39: 179-187.
56. Imani B, Eijkemans MJC, Velde ER. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2361-2365.
57. Stephen Franks. Polycystic ovary syndrome. *The N. Engl J Medicine* 1995; 333(13): 853-861.
58. Gonzales F, Hatala DA, Speroff L. Basal and dynamic responses to gonadotropin releasing hormone agonist treatment in women with polycystic ovaries with high and low dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 535-541.
59. Yen SSC. The OS. *Clinical Endoc* 1980; 12: 177-207.
60. Rebor RW. Gonadotropin secretion in PCOS. *Seminars Reprod Endoc* 1984; 2: 223.
61. Waldstreicher J, Santoro NF, Hail JE, Filicori M. Hyperfunction of the

hypothalamicpituitary axis in women with PCOS; indirect evidence of partial gonadotropin desensitization. *J Clin Endoc Metab* 1988; 66: 165-169.

62. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P 450 17a as the cause of PCOS. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-791.

63. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.

64. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 1: 870-872.

65. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.

66. Weerakiet S, Srisombut C, Bunnag P, Sangtong S, Chuangsoongnoen N, Rojanasakul A. Prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 75: 177-184.

67. Morales AJ, Laughlin GA, Butzow T, Maheshwari H, Baumann G, Yen SS. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2854-2864.

68. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 356-369.

69. Yıldız BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-656.

70. Yıldız BO, Yaralı H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-2036.

71. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) 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) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
72. Legro RS, Blanche P, Krauss RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovarysyndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72: 990-995.
73. Wild RA, Alaupovic P, Parker IJ. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women. I. The association with insulin resistance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1191-1196.
74. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 119-125.
75. Pirwani I, Sattar N, Packard CJ, Wallace AM, Fleming R, Greer IA. Lipoprotein subfraction changes in women with oligomenorrhea: relationship to metabolic, hormonal and anthropometric indices. *J Soc Gynecol Invest* 1997; 4(suppl): 90A.
76. Legro RS. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-613.
77. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kazsa K, Aziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48-53.
78. Diamanti-Kandarakis E, Mitrakou A, Raptis S, Tolis G, Duleba AJ. The effect of a pure antiandrogen receptor blocker, flutamide, on the lipid profile on the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2699-2705.
79. Langer C, Gansz B, Goepfert C, Engel T, Uehara Y, Dehn G et al. Testosterone up-regulates scavenger receptor B1 and stimulates cholesterol efflux from

macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 296: 1051-1057.

80. Herbst KL, Amory JK, Brunzel JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: E1112-E1118.

81. Andersen P, Seljeflot I, Abdelnoor M, Amesen H, Dale PO, Lovik A, Birkeland K. Increased insulin sensitivity and fibrinolytic capacity after dietary intervention in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1995; 44: 611-616.

82. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Tauchmanová L, Nardo LG, Di Biase S. et al. Is plasminogen activator inhibitor-1 a cardiovascular risk factor in young women with polycystic ovary syndrome? *Reprod Biomed Online* 2004; 9: 505-510.

83. Robinson S, Henderson AD, Gelding SV, Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston DG, Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 277-284.

84. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 623-629.

85. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P, Glueck CJ. Metformin therapy is associated with decrease plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a) and immunoreactive insulin levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1997; 46: 454-457.

86. Rexrode KM, Manson JE, Lee Min-I, Ridker MP, Sluss PM, Cook NR, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003; 108: 1688-1693.

87. Diamanti-Kandarakis, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18: 280-285.

88. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP.

Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 517-520.

89. Gopal M, Duntley S, Uhles M, and Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med* 2002; 3: 401-404.

90. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1175-1180.

91. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rain J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608-613.

92. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1465-1472.

93. Sam S, Dunaif A. Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 365-370.

94. Apridonidze T, Essah PA, Luorno PJ. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-1935.

95. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.

96. Coulam CB, Annegers JF & Kranz JS. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstetrics and Gynaecology* 1983; 61: 403-407.

97. Hardiman T, Pillay OS & Atio MOW. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The Lancet* 2003; 361: 1810-1812.

98. Gammon MD & Thompson WD. Polycystic ovaries and the risk of breast cancer.

American Journal of Epidemiology 1991; 134: 818-824.

99. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A & Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology* 1996; 88: 554-559.

100. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G & Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with in-vitro fertilization. *The Lancet* 1999; 354: 1586-1590.

101. Pierpont T, McKeigue PM & Issacs AJ. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998; 51: 581-586.

102. Cussons AJ, Stuckey BGA, Watts GF. Cardiovascular disease in the polycystic ovary syndrome: New insights and perspectives *Atherosclerosis* 2006; 185: 227-239.

103. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6061-6067.

104. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5454-5461.

105. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJR, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4609-4614.

106. Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanová L, Zullo F et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3696-3701.

107. Yaralı H, Yıldız A, Aybar F, Kabakçı G, Bükülmez O, Akgül E et al. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to

increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76: 511-516.

108. Tıraş MB. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 1999; 14: 1949-1952.

109. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5711-5716.

110. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356.e1-356.e6

111. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigiannakis A, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5088-5095.

112. Beckman JA, Goldfine AB, Dunaif A, Gerhard-Herman M, Creager MA. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care* 2007; 30: 1226-1232.

113. Bickerton AST, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, Turner C, Cummings MH. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome(PCOS). *J Clin Pathol* 2005; 58: 151-154.

114. Hoffman LK, Ehrmann DA. Cardiometabolic features of polycystic ovary Syndrome. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 2008; 4: 215-222.

115. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-4673.

116. Glueck VJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003; 52: 908-915.

117. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction: evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.
118. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57: 505-513.
119. Holte J, Gennarelli G, Berne C, Bergh T, Lithell H. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of pre-hypertensive state? *Hum Reprod* 1996; 11: 23-28.
120. Chen M, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS. Relationship between androgen levels and blood pressure in young women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension* 2007; 49: 1442-1447.
121. Neşe Çolak *Endokrinolojide Diyalog* 2008; 4: (Özel sayı) 222-223.
122. Lloyd-Jones DM, Bloch KD: The vascular biology of nitric oxide and its role in atherogenesis. *Annu Rev Med* 1996; 47: 365-375.
123. Mateo A.O, de Artinano MA: Nitric oxide reactivity and mechanisms involved in its biological effects. *Pharmacol Res* 2000; 42: 421-427.
124. Vallance P, Hingorani: Endothelial nitric oxide in humans in health and disease. *Int J Exp* 1999; 80: 291-303.
125. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
126. Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-350.
127. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992;

339: 572-575.

128. Pettersson A, Ugglå L, Backman V. Determination of dimethylated arginines in human plasma by highperformance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692: 257-262.

129. Ito A, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Ogawa T, Cooke JP. Novel mechanism for endothelial dysfunction: dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999; 99: 3092- 3095.

130. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S. et al. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.

131. Calver A, Collier J, Leone A, Moncada S, Vallance P. Effect of local intra-arterial asymmetric dimethylarginine (ADMA) on the forearm arteriolar bed of healthy volunteers. *J Hum Hypertens* 1993; 7: 193-194.

132. Furuki K, Adachi H, Matsuoka H, Enomoto M, Satoh A, Hino A. et al. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) are related to intima-media thickness of the carotid artery: an epidemiological study. *Atherosclerosis* 2007; 191: 206-210.

133. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C. et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res* 2005; 97: e53-e59.

134. Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L et al. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the Influence of ADMA Concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J* 2006; 152: 493.e1-e8.

135. Böger RH, Lentz SR, Bode-Böger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during

experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 161-167.

136. Böger RH, Sydow K, Borlak J, Thum T, Lenzen H, Schubert B. et al. LDL cholesterol upregulates synthesis of asymmetrical dimethylarginine in human endothelial cells: involvement of S-adenosylmethionine-dependent methyltransferases. *Circ Res* 2000; 87: 99-105.

137. Perticone F, Sciacqua A, Maio R, Perticone M, Maas R, Boger RH et al. Asymmetric dimethylarginine, L-arginine, and endothelial dysfunction in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 518-523.

138. Jia SJ, Jiang DJ, Hu CP, Zhang XH, Deng HW, Li YJ. Lysophosphatidylcholine-induced elevation of asymmetric dimethylarginine level by the NADPH oxidase pathway in endothelial cells. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 143-148.

139. Paiva H, Lehtimäki T, Laakso J, Ruukonen I, Rantalaiho V, Wirta O. et al. Plasma concentrations of asymmetric-dimethyl-arginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003; 52: 303-307.

140. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Wolzt M, Schernthaner G. Asymmetric dimethylarginine predicts cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1834-1839.

141. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M. et al. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002; 106: 987-992.

142. Maas R. Pharmacotherapies and their influence on asymmetric dimethylarginine (ADMA). *Vasc Med* 2005; 10(Supp.1): S49-S57.

143. Demirel F, Bideci A, Cinaz P, Camurdan MO, Biberoğlu G, Yesilkaya E. et al. Serum leptin, oxidized low density lipoprotein and plasma asymmetric

dimethylarginine levels and their relationship with dyslipidaemia in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 129-134.

144. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N. et al. The administration of estrogens, combined with antiandrogens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis* 2008; 196(2): 958-65.

145. Mertens A, Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. *FASEB J* 2001; 15: 2073-2084.

146. Calabresi L, Gomaschi M, Francschini G. Endothelial protection by high-density lipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1724-1731.

147. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low density lipoprotein. *FEBS Lett* 1991; 286:152-154.

148. Rousselot DB, Therond P, Beaudoux JL, Peynet J, Legrand A, Delatre J. High density lipoproteins and the oxidative hypothesis of atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 939-949.

149. McElveen J, Mackness MI, Colley CM, Peard T, Warner S, Walker CH. Distribution of paraoxon hydrolytic activity in the serum of patients after myocardial infarction. *Clin Chem* 1986; 32: 671-673.

150. MacKness B, Mackness MI, Durrington PN, Arrol S, Evans AE, McMaster D et al. Paraoxonase activity in two healthy populations with differing rates of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*. 2000; 30(1): 4-10.

151. Watson AD, Navab M, Hama SY, Sevanian A, Prescott SM, Stafforini DM et al. Effect of platelet activating factor acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. *J Clin Invest* 1995; 95: 774-782.

152. Dursun P, Demirtaş E, Bayrak A, Yaralı H. Decreased serum paraoxonase 1(PON 1) activity: an additional risk factor atherosclerotic heart disease in patients with PCOS? *Human Reproduction* 2006; 21: 104-108.

153. Fenkçi IV, Serteser M, Fenkçi S, Köse S. Paraoxonase levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2007; 52(10): 879-883.
154. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-1115.
155. Vogel RA, Coretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with or without coronary risk factors. *Clin Cardiol* 2000; 23: 571-575.
156. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003; 145: 943-951.
157. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88(suppl): 31-34.
158. Maria Kravariti, Katerina K. Naka, Sophia N. Kalantaridou, Nikolaos Kazakos, Christos S. Katsouras, Antonis Makrigiannakis, Evangelos A. Paraskevaïdis, George P. Chrousos, Agathocles Tsatsoulis, and Lampros K. Michalis Predictors of Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90(9): 5088–5095.
159. Carmina E, MD, Orio a F., MD, Palomba b S. Endothelial Dysfunction in PCOS: Role of Obesity and Adipose Hormones *The Am J Med* 2006; 119: 356.e1-356.e6
160. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW and La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-106.
161. Chen B-M, Xia L-W, Zhao R-Q. Determination of NC, NG-dimethylarginine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography B* 1997; 692: 467-471.
162. Amowitz LL, Sobel BE. Cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 439-458.

163. Ki-Jarvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 411-430.
164. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weimer K, Kuller H. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 821-826.
165. Özgürtaş T, Öktenli C, Dede M, Tapan S, Kenar L, Sanisoğlu SY, Yeşilova Z, Yenen MC, Erbil MK & Başer I. Metformin and oral contraceptive treatments reduced circulating asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Atherosclerosis* 2008; 200: 336–344.
166. Hopkinson ZEC, Sattar N, Fleming R, Greer IA: Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *BMJ* 1998; 317: 329–332.
167. Kim SH, Abbasi F, Reaven GM: Impact of degree of obesity on surrogate estimates of insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 1998-2002.
168. Bjorntorp P. The associations between obesity, adipose tissue distribution and disease. *Acta Med Scand Suppl* 1988; 723: 121-134.
169. Mahabeer S, Naidoo, C., Norman, R.J., Jialal, I., Reddi, K. & Joubert, S.M. Metabolic profiles and lipoprotein lipid concentrations in non-obese and obese patients with polycystic ovarian disease. *Hormone and Metabolic Research* 1990; 22: 537-540.
170. Holte J, Bergh T, Berne C. & Lithell, H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clinical Endocrinology* 1994; 41: 463-471.
171. Robinson S, Henderson A.D., Gelding S.V., Kiddy D, Niththyananthan R, Bush A, Richmond W, Johnston D.G. & Franks S. Dyslipidaemia is associated with insulin resistance in women with polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 277-284.
172. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction.

Circulation 2001; 103: 1410-1415.

173. Tarkun I, Berrin ÇA, Canturk Z, Türemen E, Şahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5592–5596.

174. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ: Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1851-1856.

175. Orio F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, Labella D, Zullo F, Lombardi G, Colao A: Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-4593.

176. Lakhani K, Leonard A, Seifalian AM, Hardiman P. Microvascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3219-3224.

177. Sorensen MB, Franks S, Robertson C, Pennell DJ, Collins P. Severe endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome is only partially explained by known cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 655-659.

178. Valkonen VP, Tuomainen TP, Laaksonen R: DDAH gene and cardiovascular risk. *Vasc Med* 2005; 10: 45-48.

179. Valkonen VP, Palva H, Salonen JT, Lakka TA, Lehtimäki T, Laakso J. et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet* 2001; 358: 2127-2128.

180. Moran LJ, Hutchison SK, Meyer C, Zoungas S, Teede HJ. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116: 761-770.

181. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin*

Endocrinol Metab 2008; 93: 82-90.

182. Pamuk BO, Torun AN, Kulaksızoğlu M, Ertuğrul D, Çiftçi O, Kulaksızoğlu S et al. Asymmetric dimethylarginine levels and carotid intima-media thickness in obese patients with polycystic ovary syndrome and their relationship to metabolic parameters. *Fertil Steril* 2010; 93: 1227-1233.

183. Teede HJ, Meyer C, Hutchison SK, Zoungas S, McGrath BP, Moran LJ. et al. Endothelial function and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: the effects of medical therapy. *Fertil Steril* 2010; 93: 184-191.

184. Xiao S, Wagner L, Schmidt RJ. Circulating endothelial nitric oxide synthase inhibitory factor in some patients with chronic renal disease. *Kidney Int* 2001; 59: 1466-1472.

185. Fard A, Tuck C, Donis J, Sciacca R, DiTullio M, Wu H, Bryant T, Chen N, Torres Tamayo M, Ramasamy R, Berglund L, Ginsberg H, Homma S, Cannon P. Acute elevations of plasma asymmetric dimethylarginine and impaired endothelial function in response to a high-fat meal in patients with type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* In press. *Vasc Biol* 2000; 20: 2039–2044.

186. Chan JR, Boger RH, Bode-Boger SM, Tangphao O, Tsao PS, Blaschke TF. et al: Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1040-1046.

187. Orio F, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T. et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-4593.

188. Heutling D, Schulz H, Nickel I, Kleinstein J, Kaltwasser P, Westphal S et al. Asymmetrical dimethylarginine, inflammatory and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome before and after metformin treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 82-90.

189. Sabuncu T, Vural H, Harma M and Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin*

Biochem 2001; 34: 407–413.

190. Fenkçi V, Fenkçi S, Yılmaz M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80: 123-127.

191. Ferretti G, Bacchetti T, Moroni C, Savino S, Liuzzi A, Balzola F and Bicchiera V Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1728-1733.

192. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T, Turan MN, Celik H, Ocak AR, Aksoy N. Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 535-541.

193. Audikovszky M, Pados G, Seres I, Harangi M, Fülöp P, Katona E, Winkler G, Paragh G. Changes in lipid profile and paraoxonase activity in obese patients as a result of orlistat treatment *Orv Hetil*. 2001;142: 2779-2783.

194. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L and Lim SK Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 824-829.

195. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, Deanfield J, Drexler H, Gerhard-Herman M, Herrington D, Vallance P, Vita J, Vogel R. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 257–265.

196. Brinkworth G, Noakes M, Moran L, Norman R, Clifton P. Flow-mediated dilatation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 2006; 113: 1308-1314.

197. Arıkan Ş, Akay H, Bahçeci M, Tuzcu A, Gökalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin

resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril* 2009; 91: 450-455.

198. Diamanti Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T. et al. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2006; 36: 691-697.