

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Kütüphanesi

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

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA SERUM
TOTAL VE LİPİDE BAĞLI SİYALİK ASİT DÜZEYLERİNİN
SAĞLIKLI KONTROL GRUBUNA GÖRE
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. ALİ ÖZCAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. AYKAN YÜCEL

KIRIKKALE
2008

| |
|---|
| Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kütüphanesi |
| Demirbaş/Kayıt no: T 80 |
| Tasnif no: 74713/KHA/880 |

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: 20/05/2008

Doç. 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 eğitimimin her aşamasında emekleri olan değerli hocalarıma, başta tezimin belirlenip teslim edilmesine kadar özveriyle bana yol gösteren, bilimsel açıdan yönlendirmede emek harcayan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan tez danışmanım saygıdeğer hocam Yrd.Doç.Dr.Aykan YÜCEL'e olmak üzere, eğitimim süresince bilgi, deneyim, içtenlik ve yardımlarıyla teorik ve pratik açıdan iyi yetişmemi sağlayan, saygıdeğer hocam Doç.Dr.Nevin SAĞSÖZ'e, yetişmemde değerli katkıları olan, bilgi ve deneyimlerini paylaşan saygıdeğer hocam Doç.Dr.Volkan NOYAN'a teşekkürlerimi sunarım.

TSA ve LBSA düzeylerinin saptanmasında yardımcı olan değerli hocam Prof.Dr.Osman Çağlayan'a, Biyokimya bölümü araştırma görevlilerine ve teknisyenlerine teşekkür ederim.

Berber çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, her türlü güçlüğe beraber göğüs gerdiğimiz sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma, değerli hemşirelere ve hastane personeline de teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, çalışmam ve başarmam için güç veren, sevgi, sabır ve özverisini esirgemeyen daimi destekçilerim sevgili eşim, annem ve kardeşlerime de teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ali Özcan

ÖZET

Özcan A, Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Serum Total ve Lipide Bağlı Sialik Asit Düzeylerinin Sağlıklı Kontrol Grubuna Göre Değerlendirilmesi, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2008.

Polikistik Over Sendromu, toplumda reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %6-8'ni etkileyen, oligomenore veya amenore, hirsutizm, obezite gibi bir çok klinik bulguları olan bir sendromdur. PKOS'lu kadınlarda görülen insülin direnci, anormal lipid düzeyleri ve obezite, uzun dönemde Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık açısından risk artışına neden olmaktadır.

Serum sialik asitleri, hücre zarının glikoproteinlerinde, glikolipidlerinde ve diğer hücre bölgelerinde bulunan açillenmiş neuraminik asitlerdir. Serum sialik asit düzeylerinin koroner kalp hastalığında ve miyokard enfarktüsünde arttığı bildirilmiştir. Serum total ve lipide bağlı sialik asidin diabetes mellitusta da yükseldiği bildirilmiş ve özellikle total sialik asidin belirli diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın amacı, toplumumuzda PKOS tanısı almış kadınlarda serum total ve lipide bağlı sialik asit düzeylerinin, sağlıklı kontrol grubuna göre düzeylerinin değerlendirilmesi ve çeşitli hormonal ve biyokimyasal parametrelerle korelasyonunu göstererek, uzun dönem kardiyovasküler hastalık ile diabetes mellitus riski açısından ilişkinin araştırılmasıdır.

Bu amaçla PKOS tanısı konulan 40 hasta ile 35 sağlıklı kontrol grubu kadın çalışmaya alındı. Serum TSA düzeylerinde PKOS grubu hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,052$). Serum LBSA düzeyleri ise PKOS grubunda kontrol grubuna daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$). PKOS grubunda androstenedion ($r=0,338$, $p=0,032$) ve HOMA-IR ($r=0,558$, $p=0,000$) ile TSA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. VKİ'ne göre düzeltme sonrası TSA ile bu korelasyon kayboldu. PKOS grubunda sadece DHEAS ($r=0,508$, $p=0,001$) ile LBSA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi. VKİ'ne göre düzeltme sonrası

bu korelasyon izlenmezken, sadece FSH ($r=0,335$, $p=0,037$) ile LBSA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon izlendi.

PKOS hastaları ile kontrol grubu arasında serum TSA düzeyleri açısından fark yoktur. Serum LBSA düzeyleri ise PKOS hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Bu yüksekliğin PKOS ve uzun dönem riskleri açısından ilişkisinin net olarak gösterilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, total sialik asit, lipide bağlı sialik asit

ABSTRACT

Ozcan A, Evaluation of total and lipid-bound sialic acid levels in patient with polycystic ovary syndrome and healthy control group, Kirikkale University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Specialization Thesis, Kirikkale, 2008.

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common problem, effecting 6-8% of women in reproductive age and oligomenorhea or amenorhea, hirsutismus, obesity are usually the presenting symptoms. There is an increased risk for Diabetes Mellitus and cardiovascular disease in patients with PCOS in long term due to insulin resistance seen in PCOS and resulting abnormal lipid levels and obesity.

Sialic acids are acillated neuraminic acids and found in glycoproteins and glycolipids of cell membrane and in other parts of cell. Serum sialic acid levels are elevated in coronary heart diseases and myocardial infarction. It was demonstrated that total serum and lipid-bound sialic acid levels increased in diabetes mellitus and the total sialic acid levels were especially related with some diabetic complications.

The aim of this study is to evaluate the total serum and lipid-bound sialic acid levels in PCOS patients and healthy control group and to calculate any correlation among the sialic acid levels and hormonal and biochemical parameters in order to investigate the relationship regarding the long term risk of cardiovascular diseases and diabetes mellitus.

Forty PCOS patients and 35 healthy women were included in this study. There was no significant difference in serum TSA levels between PCOS patients and control group ($p=0,052$). Serum LBSA levels were higher in PCOS patients than the control group and the difference was statistically significant ($p=0,003$). In PCOS group, significant positive correlations between TSA and androstenedion ($r=0,338$, $p=0,032$), TSA and HOMA-IR ($r=0,558$, $p=0,000$) were detected. After correction for body mass index (BMI), these correlations disappeared. In PCOS group, significant positive correlation between LBSA and DHEAS ($r=0,508$, $p=0,001$) was calculated. Still; after correction for BMI, the only existing significant correlation was between FSH and LBSA ($r=0,335$, $p=0,037$).

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|-------------|
| ONAY SAYFASI | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vii |
| İÇİNDEKİLER | ix |
| KISALTMALAR | xi |
| ŞEKİLLER | xiii |
| TABLolar | xiv |
| GİRİŞ | 1 |
| GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Polikistik Over Sendromu | 3 |
| 2.2. Etyopatogenez | 5 |
| 2.2.1. Over | 5 |
| 2.2.2. Adrenal bez | 6 |
| 2.2.3. Periferik kompartman: cilt ve yağ dokusu | 6 |
| 2.2.4. Hipotalomo-Hipofizer kompartman | 7 |
| 2.2.5. Genetik | 7 |
| 2.2.6. Obezite | 8 |
| 2.2.7. İnsülin direnci | 8 |
| 2.3. Polikistik Over Sendromunda Kardiyovasküler Hastalık Riski | 12 |
| 2.4. Sialik Asit Tanımı ve Önemi | 13 |
| 2.4.1. Sialik asit biyosentezi | 14 |
| 2.4.2. Sialik asidin dolaşma girmesi | 15 |

KISALTMALAR

| | |
|----------------|--|
| AKŞ | : Açlık Kan Şekeri |
| DHEAS | : Dehidroepiandrostenedion Sülfat |
| DHT | : Dihidrotestosteron |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| E2 | : Östradiol |
| FGS | : Ferriman–Gallwey Skoru |
| FSH | : Folikül Stimule Edici Hormon |
| GİO | : Glukoz/İnsulin Oranı |
| GnRH | : Gonadotropin Salgılatıcı Hormon |
| HDL | : Yüksek Dansiteli Lipoprotein |
| <i>HOMA-IR</i> | : <i>Homeostasis Model Assesment Insulin Resistance</i> |
| IDL | : Orta Dansiteli Lipoprotein |
| IGF-1 | : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1 |
| KVH | : Kardiyovasküler Hastalık |
| LBSA | : Lipide Bağlı Sialik Asit |
| LDL | : Düşük Dansiteli Lipoprotein |
| LH | : Luteinizan Hormon |
| NANA | : N-Asetil Neuraminik Asit |
| NIH/NICHHD | : <i>National Institues of Health & Child Health & Human Development</i> |
| OGTT | : Oral Glukoz Tolerans Testi |
| PKOS | : Polikistik Over Sendromu |
| SHBG | : Seks Hormonu Bağlayan Globulin |

ŞEKİLLER

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| 2.1. PKOS'da insülin metabolizma defektinin overde androjen aktivitesini arttırma mekanizması. | 9 |
| 2.2. İnsülin direncinin klinik sonuçları | 11 |
| 2.3. NANA'nın dört şekilde formüle edilmesi. | 14 |
| 4.1. PKOS ve kontrol grubu serum TSA ve LBSA düzeyleri | 24 |
| 4.2. PKOS'lu hastalarda serum TSA ile Androstenedion arasındaki korelasyon grafiği | 27 |
| 4.3. PKOS'lu hastalarda serum TSA ile HOMA-IR arasındaki korelasyon grafiği | 29 |
| 4.4. PKOS'lu hastalarda serum LBSA ile DHEAS arasındaki korelasyon grafiği | 29 |
| 4.5. PKOS'lu hastalarda serum LBSA ile FSH arasındaki korelasyon grafiği | 31 |

TABLULAR

| Tablo | Sayfa |
|---|--------------|
| 4.1. PKOS ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri. | 25 |
| 4.2. Kovaryans analizi ile yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra gruplar arasındaki farklılık değerleri | 26 |
| 4.3. PKOS grubunda serum TSA ve LBSA'in ile normal dağılım gösteren demografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (r). | 27 |
| 4.4. PKOS grubunda serum TSA ve LBSA'in ile normal dağılım göstermeyen demografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları (r). | 28 |
| 4.5. PKOS grubunda VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra parsiyel korelasyon analizinde biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r). | 30 |

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) reproduktif yaştaki kadınlarda yaygın olarak görülen endokrin bir sendromdur. Günümüzde PKOS'nun geniş ve heterojen bir klinik tablo gösterdiği ve multifaktöriyel bir etyolojiye sahip olduğu saptanmıştır (1). PKOS'lu kadınların anormal lipid profilleri (yüksek trigliserit ve düşük yüksek dansiteli lipoproteinler) gösterdikleri bilinmektedir (2). Bu bulgu insülin direnci ve obezite ile birlikte PKOS'lu hastaları koroner arter hastalığı açısından yüksek riskli gruba sokar. Ayrıca PKOS'lu hastaların yaşamlarının erken dönemlerinde insülin direnci ve glikoz intoleransı ya da belirgin diabetes mellitus riskinin arttığı gösterilmiştir. Tüm bu bulgular, PKOS'lu hastalarda uzun dönem içerisinde kardiyovasküler hastalık (KVH) ve diabetes mellitus (DM) prevalansında bir artış göstermiştir (3).

Sialik asit (SA); hücre membranı glikoproteinlerinde, glikolipidlerinde ve diğer hücre bölgelerinde bulunan açillenmiş neuraminik asitlerdir (4, 5). Hücrelerin elektronegatif yüklerine katkıda bulunmak, hücre yüzeyine ait birçok reseptörün temel bileşeni olmak, glukokonjugatların makromoleküler yapılarını etkilemek ve birçok glukokonjugatın yıkılmasını önlemek gibi biyolojik işlevleri vardır (6, 7). Sialik asit enzimlerde, kan grubu ürünlerinde, hücre membranlarında ve ekstrasellüler alanda bulunur (6).

Serum SA konsantrasyonunun koroner kalp hastalığında ve miyokard enfarktüsünde arttığı bildirilmiştir. Sialik asit ile kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki bulunmuş olmasına karşın bu ilişkinin nedeni net değildir (8, 9). Ayrıca serum total ve lipide bağlı SA'nın diabetes mellitusta da yüksek olduğu bildirilmiş (10) ve özellikle total sialik asidin (TSA) belirli diyabetik komplikasyonlarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir (11, 12). İnsanda serumdaki sialik asidin önemli bir bölümü fibrinojen, C-reaktif protein, haptoglobin, α -1 antitripsin, seruloplazmin, transferrin ve kompleman gibi glikoprotein yapıda olan akut faz reaktanlarının terminal oligosakkarit zincirlerinde bulunmaktadır. Bu sialize glikoproteinlerin bazıları akut faz reaktanları olduğundan, inflamatuvar reaksiyon veya yaralanmanın başlangıcından itibaren konsantrasyonları hızla artar (13, 14).

GENEL BİLGİLER

2.1. Polikistik Over Sendromu

İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal, anovulasyonla ilgili bir semptom kompleksi (amenore, hirsutizm ve büyük polikistik overler) tanımlamışlardır (15). Daha sonraki yıllarda bu konuda birçok çalışma yapılmış; azalmış insülin sensitivitesi ve kompensatuvar hiperinsülinemi ile birlikte obezite gibi diğer metabolik bozuklukların PKOS'a eşlik ettiği fark edilmiştir ve polikistik over sendromu, metabolik bir sendrom olarak kabul edilmiştir (3).

PKOS tanısı açısından yaygın olarak kullanılan 1990 yılında *National Institutes of Health & Child Health & Human Development* (NIH/NICHHD) kriterlerine ek olarak, son yıllarda çeşitli yeni kriterler de belirlenmiştir.

NIH/NICHHD 'e göre belirlenen kriterler şunlardır:

1. Kronik anovulasyon,
2. Laboratuvar ve/veya klinik olarak hiperandrojenizm,
3. Diğer hiperandrojenizm nedenleri (Non-klasik adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu) ekarte edilmelidir (1).

2003 yılında PKOS tanısı için *Rotterdam* kriterleri saptanmıştır (16). Bunlar:

1. Oligo ve/veya anovulasyon varlığı,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm (diğer hiperandrojenizm nedenleri ekarte edilmelidir.) varlığı,
3. Ultrasonografide bilateral polikistik over görünümü olması.

Tanı için; bu kriterlerin ikisinin olması yeterli olarak düşünülmüştür, ancak bu konuda yapılan çalışmalar halen devam etmektedir.

PKOS, reproduktif yaştaki kadınlarda görülen en yaygın endokrin bozukluktur ve insidansı %6-8 arasında değişir. PKOS'da çeşitli semptomlar bir arada görülmektedir. En sık rastlanan klinik semptomlardan biri, kronik anovulasyonu gösteren oligomenore ve/veya amenore şeklinde görülen menstrüel disfonksiyondur. Bilindiği üzere düzenli menstrüel siklusları olan hiperandrojenemik kadınlarda da %21 oranında anovulasyon görülebilmektedir (1, 17).

Polistik over (PKO) ve PKOS farklı tanımlardır. PKO; ultrasonografide stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-8 mm boyutlarında 10'un üzerinde folikül görünümü ile ifade edilmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda ultrasonografik olarak PKO görünümü sıklığı, bazı çalışmalarda %17-23 oranında bildirilmiştir. Bu kadınların %10'unda PKOS tanısı koyduracak diğer semptomlar da vardır. PKOS tanısı alan olguların yaklaşık % 70'inde morfolojik olarak PKO görünümü izlenir. PKOS ise yukarıda anlatılan tanı kriterlerini kapsayan heterojen bir sendromdur (18, 19).

PKOS olgularında anormal gonadotropin seviyeleri gösterilmiştir. Bu anormal durum yüksek LH ve normal veya düşük FSH düzeyleridir (20). Anovulatuvar sikluslarda kronik olarak yükselmiş östradiol (E2) hipofizdeki GnRH reseptör sayısını ve hipofizin duyarlılığını artırarak LH'in pulsatil salınımının artmasına neden olabilir. Özellikle persistan, hızlı LH puls frekansındaki artış PKOS olgularında LH/FSH oranının artmasına neden olur. Diğer yandan LH konsantrasyonundaki artış ovaryan bozukluk için şart değildir (21). PKOS için LH artışı belirgin bir özelliktir ve daha çok zayıf hastalarda görülmektedir. Bununla birlikte LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Bu olgularda yaklaşık yarısında kan DHEAS seviyesi yüksektir. PRL seviyesi %20-30 olguda yüksektir; bu yükseklikten artmış östrojen düzeyleri sorumlu tutulmaktadır (19).

PKOS'lu hastalarda klinik bulgulardan; oligomenore %29-52, amenore %19-51, hirsutizm %62-69, akne %27-35, alopesi %3-5, akantosis nigrikans %1-2 oranlarında görülmüştür (22-25).

Hirsutizm, kadınlarda vücudun androjenlere hassas bölgelerinde terminal kılların aşırı büyümesi olarak tanımlanır. ABD'de PKOS'lu kadınların %70'inde hirsutizm görülürken, Japonya'da ise %10-20'sinde hirsutizm görülmektedir. Bu da hirsutizmin ailesel ve irksal faktörlerden etkilendiğini gösterir (26). Kadınlarda over, adrenal bezler ve pilosebase üniteleri hiperandrojenizmin kaynağıdır. Over ve adrenal kaynaklı hiperandrojenemi cilt bulgularına (hirsutizm, akne, alopesi) yol açmayabilir, bu nedenle PKOS'lu hastalarda hiperandrojenizm varken cilt bulguları izlenmeyebilir. 5α -redüktaz aktivitesinin artması sonucu da androjen fazlalığına bağlı olarak cilt bulguları izlenebilir (19).

PKOS'lu kadınların %50'sinde obezite görülmektedir. Bu adrojenik tip obezitedir. Bu tip obezitede karın duvarında, viseral mezenterik bölgelerde yağ doku birikimi olur. Bu yağ dokusu katekolaminlere karşı daha duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir. Androjenik obezitede bel/kalça oranı (BKO) >0.85, vücut kitle indeksi (VKİ) >30 olarak bulunur. Bu da Diabetes Mellitus ve kardiyovasküler hastalık riski artışında önemlidir (27). PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve hiperinsulinemi de, hem etyolojide hem de sendromun bulguları arasında yer alan bir durumdur. Özellikle insülin direnci; Tip II DM gelişimi açısından major risk faktörü olarak tanımlanmakta olduğu için önemli kabul edilmektedir. Ayrıca PKOS'lu hastaların 1/3'ünde bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ve %7,5 -10'unda ise DM saptanmıştır (28, 29).

2.2. Etyopatogenez

PKOS'na eşlik eden hiperandrojenizm ve anovulasyon endokrinolojik olarak dört kompartmandaki anomalilere bağlı ortaya çıkmaktadır.

1. Overler
2. Adrenal Bez
3. Periferik Kompartman: Cilt ve Yağ Dokusu
4. Hipotalamo-Hipofizer Kompartman.

2.2.1. Over

PKOS'da over, androjen sentezinde belirgin bir öneme sahiptir. PKOS'ta androjen yapıcı sitokrom p-450c17 enziminin disregülasyonu söz konusudur. Bu hiperandrojenizmin oluşum mekanizmalarından biri olabilir. Bu enzim adrenal bezde ve overlerde androjen sentezinde rol almaktadır (30). Ayrıca LH tarafından stimüle edilen ovaryan stromada teka ve granülosa hücreleri de ovaryan hiperandrojenizmin gelişiminden sorumludur (31).

PKOS'daki LH aktivitesi üzerine testosteronun etkileri için şunlar vurgulanmalıdır:

1. LH düzeyleri total ve serbest testosteron düzeylerini direkt olarak etkilemektedir (31).

2. Over, sitokrom p-450c17 enziminin disregülasyonuna bağlı olarak gonadotropinlerin stimülasyonuna daha duyarlıdır (30).

3. GnRH agonisti ile yapılan tedavi etkin bir şekilde serum testosteron ve androstenodion seviyelerini baskılar (32).

4. Östrojen supresyonuna oranla, androjen supresyonu için daha yüksek dozda GnRH agonisti gerekmektedir (33).

PKOS'lu hastalarda artmış testosteron düzeyinin overden kaynaklandığı düşünülmektedir. PKOS'da serum testosteronu normal değerlerinin (20-80 ng/ml) en fazla 2 katına çıkabilirken, ovaryan hipertekoziste 200 ng/ml'ye veya üzeri bir değere ulaşabilmektedir (34).

Overdeki teka hücrelerin hiperaktivasyonu sonucu artan androjen düzeyleri foliküler matürasyonu inhibe eder buna bağlı olarak aromataz aktivitesi azalmış inaktif granülosa hücreleri meydana gelir (34).

2.2.2. Adrenal bez

Androjen yapıcı enzim sitokrom p-450c17 hem overlerde hem de adrenal bezlerde bulunursa da DHEAS, PKOS'lu hastaların %50'sinde yükselir. DHEAS'nin ACTH ile stimülasyonuna aşırı yanıtı, semptomların puberte civarında başlaması ve 17,20 liyaz aktivasyonunun (iki p-450c17 enziminden biri) adrenarşta anahtar rol oynaması PKOS'da abartılı adrenarş olduğu düşündürmektedir (35, 36).

2.2.3. Periferik kompartman: cilt ve yağ dokusu

PKOS'da varolan obezitede, androjenlerin östrojenlere periferik aromatazasyonu artmıştır ve aynı zamanda artmış insülin seviyesi ovaryan androjen üretimini de uyarmaktadır. 2 hidroksilasyon ve 17 α oksidasyon yoluyla sağlanan östrojen metabolizması da azalmıştır (37). Östradiol folliküler fazdaki seviyelerinde iken, östron seviyeleri de yükselir. Bu androstenodionun periferik aromatazasyonu

sonucu meydana gelmektedir. Artmış östrojen düzeyleri; östron/östradiol oranının tersine dönüşü ile sonuçlanmaktadır.

Ciltteki 5 α redüktaz enziminin aktivitesinin artması hirsutizm ortaya çıkmasına neden olmaktadır (38). Yağ hücrelerinde aromataz ve 17 β OH steroid dehidrogenaz aktiviteleri artmıştır. Artan vücut ağırlığı ile birlikte periferik aromatazasyon da yükselir (39).

2.2.4. Hipotalomo-Hipofizer kompartman:

GnRH yükselme frekansının artışına bağlı olarak, LH yükselme frekansı artmaktadır (40). LH yükselme frekansındaki artış, LH/FSH oranında artışla sonuçlanır, ancak FSH artmaz. Büyük olasılıkla kronik olarak artmış östrojen seviyelerinin ve normal folliküler inhibinin sinerjistik negatif etkisiyle bu artış engellenmektedir.

PKOS'lu hastaların %25'inde PRL seviyesi yüksek saptanmıştır. Artan östrojen düzeyi ile hipofize geri bildirim sonucu hiperprolaktinemi oluşabilmektedir. PKOS'lu bazı hastalarda, bromokriptin tedavisi ile LH seviyelerini düşürülüp, ovulatuvar işlev oluşturabilmektedir (41).

2.2.5. Genetik

PKOS'da genetik etyolojiye işaret eden ailesel birikim gösterilmiştir. İnsülin direnci, PKOS ailelerinde toplanmaktadır ve bu durumdan erkek bireyler de etkilenmektedir. Norman ve ark. beş PKOS'lu hastanın ailelerini taradıkları çalışmalarında, birinci derece akrabalarda sıklıkla serum yüksek insülin seviyeleri göstermişlerdi. PKOS'lu olguların ailelerinde β -hücre disfonksiyonun genetik geçişli bir komponenti gösterilmiştir (42).

Ayrıca Legro ve ark. da PKOS'lu olguların kızkardeşlerinde yüksek insülin seviyeleri ve azalmış glukoz/insülin oranları saptamıştır. Bu olguların erkek kardeşlerinde de yükselmiş DHEAS düzeyleri bildirilmiştir (43).

PKOS'un yüksek prevalansı, oligogenik veya poligenik orjine sahip olduğuna işaret etmektedir (44).

Şimdiye kadar, insülin sekresyonu ve etkisindeki genler; *insülin variable number of tandem repeats* (INS VNTR), steroidojenik enzimleri kodlayan genler (CYP11 α) ve follistatini kodlayan genlerinin PKOS'la ilişkili olduğu gösterilmiştir (44).

2.2.6. Obezite

PKOS'da obezite varlığı değişik serilerde farklı oranlarda bildirilmekle beraber %30-50 arasında değişmektedir. Adipoz dokunun vücuttaki dağılımı önemlidir. Yağ dokusunun gluteal ve femoral bölgelerde birikimi ile jinekoid obezite oluşurken, abdomende birikimi ile androjenik obezite meydana gelir. Bu iki tip obezitenin ayırımında bel/kalça oranı kullanılır. Androjenik obezitede bu oran > 0.85 iken, jinekoid obezitede < 0.75 'tir. PKOS'da androjenik obezite görülür. Seks hormonu metabolizmasına etkili obezite androjenik obezitedir. PKOS'da plazma testosteron düzeyleri obezite ile değil bel/kalça oranı ile koreledir (19, 45).

Vücut yağ dağılımı adipoz dokunun endokrin-metabolik etkileri bakımından önemlidir. Obezitenin vücutta neden olduğu değişimler:

1. Periferal aromatzasyon ile androjenlerin östrojenlere dönüşümü artması,
2. Karaciğerden SHBG yapımının azalması, bu sayede serum serbest östradiol ve testosteron düzeylerin yükselmesi,
3. Ovaryan stromal dokuda androjen yapımını uyaran insülinde artış.

Bu nedenler ile obezite, PKOS gelişimini predispoze ederken, hiperandrojenemi de obeziteyi artırmaktadır ve bu şekilde PKOS ile obezite arasında kısır döngü oluşmaktadır (45, 46).

Vücutta androjenik obezite varlığında, hipertansiyon, olumsuz lipid ve lipoprotein profilleri gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin mevcut olduğu görülmektedir. Kalp ve damar hastalıklarından korunmada en etkin HDL-kolesterol komponenti olduğu belirlenen HDL-2 düzeyi ile en iyi uyum gösteren değişkenin, bel / kalça oranı olduğu (ters orantı göstermektedir) belirlenmiştir (46).

2.2.7. İnsülin direnci

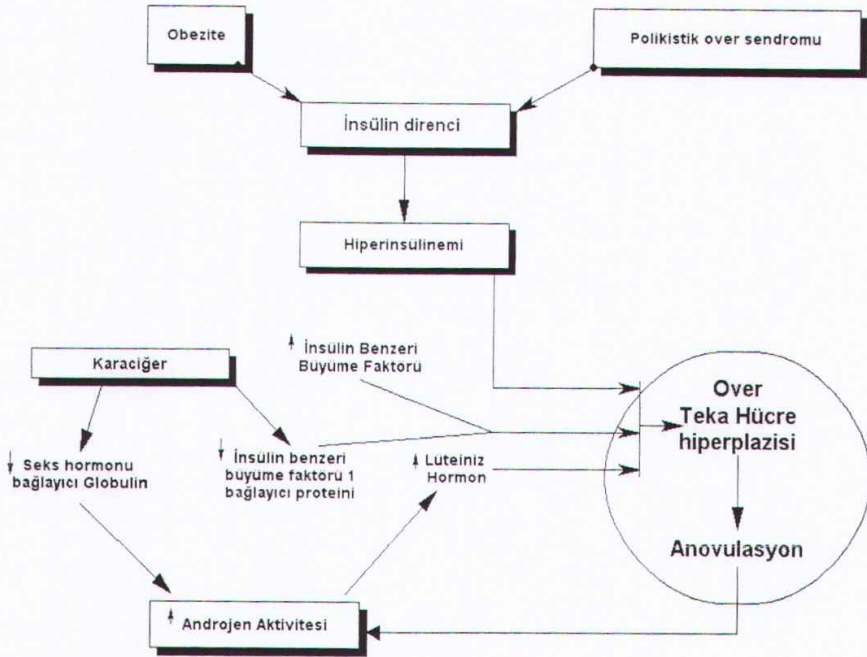
PKOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve insülin direnci mevcuttur. Kronik hiperinsülinemi; hedef doku sorununa kompensatuvar bir yanıtı simgelemektedir.

PKOS'da insülin direnci %25-76 oranında görülmektedir (47). Bu durum etyopatogeneizde önemli bir rol oynamaktadır.

İnsülin direnci ve kompensatuvar hiperinsülineminin en sık nedeni; obezitedir. Ancak PKOS'daki insülin direnci obeziteden bağımsızdır (48).

İnsülin direnci etki mekanizmaları çeşitlidir (Şekil 2.1). Bunlar; periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde klirensin azalması veya pankreasta duyarlılığın artmasıdır (49).

İnsülin dirençli hastalardaki klinik sunum (bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus), insüline karşı hedef doku direncini kompanse etmek açısından pankreasın yeteneğine bağlıdır. İlk başta kompensasyonun yeterli olduğu dönemde hiperinsülinemi görülürken, daha sonra zaman içerisinde pankreas β hücre işlevi bozulur ve insülin seviyesinin düşmesi ile BGT ve Tip II insüliniden bağımsız DM (NIDDM) ortaya çıkar.



Şekil 2.1. PKOS'da insülin metabolizma defektinin overde androjen aktivitesini artırma mekanizması- Hopkinson EC, Satar N, Fleming R, Greer IA'den alınmıştır (3).

Obez PKOS'lu hastaların %30-45'inde bozulmuş glukoz toleransı veya DM vardır. Ancak ovulatuvar hiperandrojenik hastalar, normal insülin seviyelerine ve normal glukoz toleransına sahiptir. İnsülinin etkisi üzerinde, PKOS'un negatif etkilere ve obezitenin sinerjistik etkiye sahip olduğu da düşünülmektedir (50).

Uzun etkili GnRH analogları ile tedavi, insülin seviyelerini veya insülin direncini değiştirmemektedir (51).

Hiperinsülinemi ve hiperandrojeneminin eşlik ettiği hipertekozisli hastalarda ooforektomi, insülin direncini değiştirmemekte, ama androjen seviyelerini düşürebilmektedir.

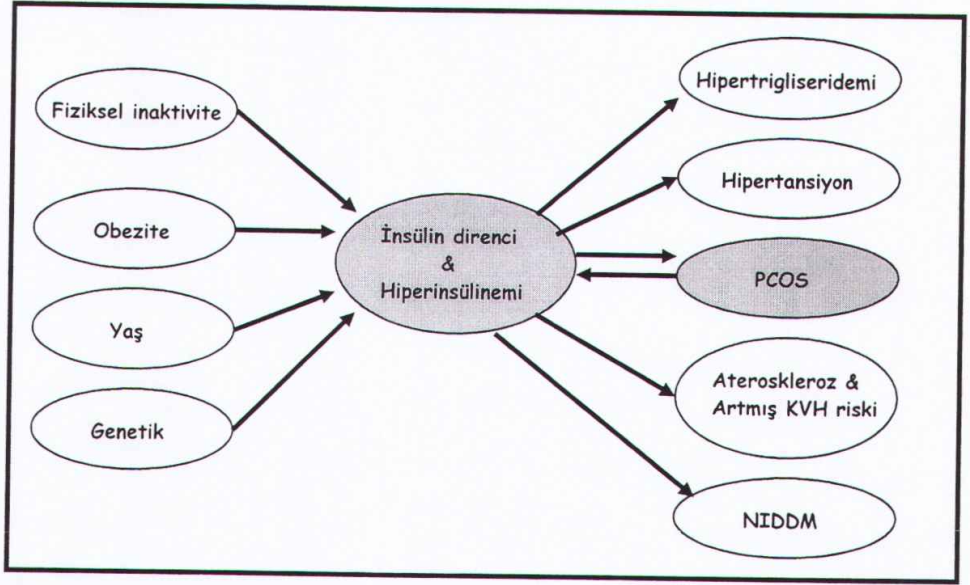
Akantozis nigrikans; hirsutizmi olan hastalarda, insülin direncinin bir belirteci gibi düşünülmüştür. Kalın, pigmente, kadifemsi bir deri lezyonudur. Genellikle vulva, aksilla, ense, meme altı ve uyluk gibi bölgelerde görülmektedir. Ciddi insülin direncine sahip hastalarda HAIR-AN Sendromu (Hiperandrojenizm, insülin direnci, akantozis nigrikans) gelişebilmektedir (52).

PKOS'da insülin, gonadotropin sekresyonundan bağımsız olarak ovaryan steroidogenezisi de değiştirmektedir. Ovaryan stromal hücrelerde, insülin ve *IGF-I* reseptörleri bulunmaktadır. Ayrıca PKOS'lu hastaların %50'sinde insülin reseptör ilişkili iletişimin erken basamaklarında özel bir defekt de saptanmıştır (53).

Obez insülin dirençli hastalarda, kalori kısıtlaması kilo kaybına neden olurken, insülin direncini de azaltmaktadır. Başlangıç kilosunun % 5'inden daha fazla kilo verilmesi hiperandrojenizm ve hiperinsülinemiye azaltmaktadır (54).

İnsülin direnci PKOS'nda bozulmuş glukoz toleransı, hipertansiyon, dislipidemi gelişimine ve böylece KVH ve Tip II DM riskinde de artışa neden olmaktadır (2) (Şekil 2.2).

İnsülin direncinin erken tanı ve tedavisi DM, dislipidemi, hipertansiyon ve KVH insidansını azaltabilir (55). Hiperandrojenik anovulasyonu olan tüm kadınlar insülin direnci ve glukoz toleransı için değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, PKOS'un uzun dönem riskleri için yüksek riskli hastaların belirlenmesinde ve insülin hassaslaştırıcı ilaçlarla tedavi edilecek hastaların seçimine olanak sağlar (56).



Şekil 2.2. İnsülin direncinin klinik sonuçları

İnsülin direncini değerlendirme yöntemleri aşağıda belirtilmektedir (57).

I- İndirekt yöntemler (İnsülin direncinin kalitatif değerlendirilmesi)

1. Açlık insülin düzeyi
2. Açlık glikoz/insülin oranı
3. Açlık insülin/C-peptid oranı
4. OGTT'de 1. saat insülin düzeyi
5. OGTT'de 1. saat insülin/glukoz oranı

II- Direkt yöntemler (İnsülin direncinin kantitatif değerlendirilmesi)

A- İnsülin direncini ve sekresyonunu birlikte ölçen yöntemler (HOMA ve QUICK dışındakiler ekzojen glukoza karşı insülin yanıtının ölçümüne dayanır.)

1. Homeostatik model değerlendirme: HOMA
2. Kantitatif insülin sensitivite indeksi: QUICKI
3. Sürekli glukoz infüzyonuyla model değerlendirme: CIGMA
4. Minimal model (Sık aralıklı IVGTT)
5. Hiperglisemik klemp

B- Sadece insülin direncini ölçen yöntemler

1. Öglisemik hiperinsülinemik klemp yöntemi
2. İnsülin tolerans testi

3. İnsülin duyarlılık testi

2.3. Polikistik Over Sendromunda Kardiyovasküler Hastalık Riski

PKOS hastalarında görülen insülin direnci, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun bir sonucu olarak uzun dönemde:

1. İnfertilite
2. Amenore veya disfonksiyonel uterin kanama
3. Hirsutizm, alopesi, akne
4. Dislipidemi
5. Endometrial kanser
6. Miyokard enfarktüsü ve hipertansiyon
7. Tip II DM gelişimi gibi riskler artmıştır (58).

PKOS, günümüzde çok sayıda yapılan çalışmalarda belirtildiği gibi KVH gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmalar sonucunda KVH riskinin nedeni olabilecek birçok etken ortaya konmuştur. Bunlar:

1. Hiperinsülinizm
2. Bozulmuş glukoz toleransı
3. Dislipidemi
4. Yüksek kan basıncı
5. Obezite
6. Yüksek plazminojen aktivatör inhibitörü
7. Hiperandrojenizm
8. Dolaşımda artmış akut faz reaktanlarıdır (59, 60).

Wild ve ark.'nın yaptığı çalışma sonucunda, PKOS hastalarında düzenli adet gören sağlıklı bireylere göre HDL seviyesinin düşük, trigliserit ve LDL/HDL oranının ise yüksek olduğu saptanmıştır (2).

Ayrıca başka bir çalışmada hiperinsülineminin, obeziteden bağımsız olarak hiperlipideminin önemli bir nedeni olduğu sonucuna varılmıştır (61).

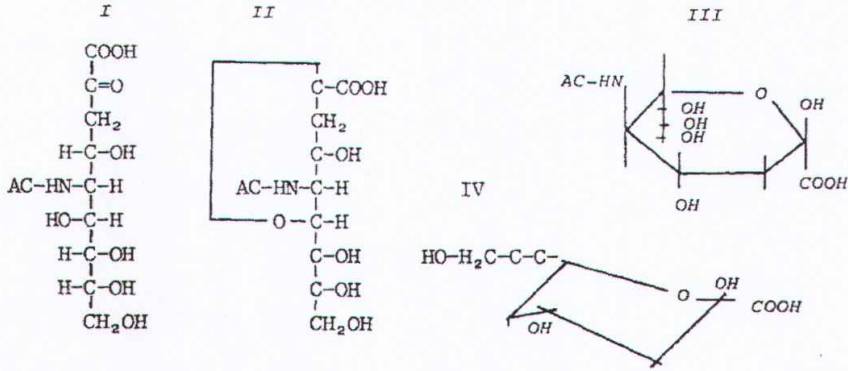
PKOS'daki dislipidemiye bağlı kardiyovasküler hastalık risk artışı erken yaşlarda meydana gelmektedir (2). PKOS'lu kadınlarda trigliserit konsantrasyonları, bel kalça oranları, insülin-bağımsız diabet varlığı ve yüksek kan basınçları birarada

değerlendirildiğinde, yaş açısından denkleştirilmiş kontrollere oranla miyokard enfarktüs riski 7,4 kat artmıştır (24). Yapılan çalışmalar sonucunda; PKOS'un uzun dönem komplikasyonları arasında aterosklerozis ve KVH prevalansında artış olduğu gösterilmiştir (62).

2.4. Sialik Asit Tanımı ve Önemi

Sialik asit olarak bilinen bileşik sınıfının ilk üyesi tükürük (saliva) mütininden hazırlandığı için bu ismi almış ve bu terim 1957'de GOTTSCALK, BLIX ve KLENK tarafından kullanılmıştır (6, 63).

Plazma membranının glikoproteinlerinde, glikolipidlerinde ve diğer hücre bölgelerinde bulunan açillenmiş neuraminik asitlere sialik asit adı verilir (4, 5). Sialik asitler, neuraminik asidin N- ve O- açil türevleridir. Bunlar içinde kırkın üzerinde sialik asit türevleri tanımlanmıştır (64). Neuraminik asidin O- asetile türevleri fare, inek, at türlerinin plazmasında normal olarak bulunurken, fetal gelişim dışında insanda plazmada normal olarak bulunmaz. Ayrıca bu türevler malign melanom hastalarının plazmasında fazla miktarda bulunmuştur (64, 65). Bu nedenlerden dolayı sialik asit terimi yerine 5-N-asetil neuraminik asit (NANA) kullanımı tercih edilir ve dört şekilde formüle edilebilir (6, 63) (Şekil 2.3). Sialik asit çoğunlukla glikoprotein, mukoprotein ve glikolipidlerin yapısındaki karbonhidrat birimlerinin non-redükte ucunda terminal komponent olarak bulunur. Bu bölgedeki şekerlerden daha çok galaktoz veya N-asetil galaktozamine bağlı olarak bulunur (66). Glikoproteinlerden sialik asitler sialidazlarla ayrıştırıldıktan sonra ve geriye kalan asialoglikoprotein, spesifik karaciğer hücresi membran reseptörü tarafından alınır (14).



NANA'in, (I,II) FISCHER formülü, (III) HAWORTH stereokimyasal formül, (IV) REEVES konformasyonel formül

Şekil 2.3. NANA'nın dört şekilde formüle edilmesi-Schauer R, ve Gosttschalk A'dan alınmıştır (6, 63).

2.4.1. Sialik asit biyosentezi

N-asetil glukozamin ve N-asetil galaktozaminle beraber amino şekerler grubunda yer alan sialik asidin ön maddesi fruktoz-6-fosfattır.

Glutamin fruktoz-6-fosfat amido transferaz enzimi glutaminin amid nitrojenini fruktoz-6-fosfata transfer eder. Oluşan glukozamin-6-fosfat asetil CoA ile asetillenerek N-asetil glukozamin-6-fosfatı verir. Bu madde mutaz enzimi ile N-asetil glukozamin-1-fosfata dönüşür. N-asetil glukozamin-6- ve -1-fosfatlar diyetle alınan glukozaminlerin nonspesifik kinazlar tarafından fosforilasyonu ile de meydana gelir. N-asetil glukozamin-1-fosfat, UDP-N-asetil glukozamin fosforilaz tarafından UDP-N-asetil glukozamine çevrilir. Bu madde de UDP-N-asetil glukozamin epimeraz enziminin etkisi ile UDP-N-asetil galaktozamin oluşturur.

UDP-N-asetil glukozaminden oluşan N-asetil mannozamin fosforillenerek N-asetil mannozamin-1-fosfatı verir. Daha sonra -6-fosfata dönüşen bu madde fosfoenol pirüvat ile ekivalan olarak aldol kondensasyonuna katılır. Reaksiyon NANA-aldolaz tarafından katalizlenerek N-asetil nöraminik asit-9-fosfat oluşur. Bu madde hidroliz olur ve N-asetil neuraminik asit ve P verir. NANA bir oligosakkaride eklenmeden önce CTP (sitozin trifosfat) ile reaksiyona girerek aktif formuna geçmelidir. N-asetil nörominat-CMP pirofosforilaz enzimi CTP'den pirofosfatı

uzaklaştırır ve kalan CMP'yi (sitozin monofosfat) NANA'ya ekler. Bu insan metabolizmasında nükleozid taşıyıcısı monofosfat olan tek nükleotid şekerdir. Bu oluşum, sialiltransferazların CMP'yi ayırmasıyla sonuçlanan etkisine bağlı olarak, oligosakkaritlerin terminal şeker grubuna NANA vericisi olarak görev görür. Kanser gibi hastalıklarda Sialiltransferazların artması, karaciğerden aşırı miktarda salınımına ve sialik asitden zengin glikoproteinlerin sentezinin artmasına bağlıdır (67, 68).

Sialiltransferazlara, zıt olarak neuroaminidaz da oligosakkarit zincirlerinden terminal sialik asit kalıntılarını ayıran bir hidrolitik enzimdir. İnfluenza virusu, vibrio cholera, clostridium perfringes gibi bakteriler ekzojen neurominidaz kaynağı iken eritrosit ve hepatosit membranı gibi endojen kaynaklar da vardır (69).

2.4.2. Sialik asidin dolaşıma girmesi

Serumda serbest sialik asit bulunmaz. Sialik asidin büyük bir bölümü α ve β globulinlere bağlı olarak bulunur. Membran glikoproteinlerine ve glikolipidlere bağlı sialik asitler, buralardan dökülmesi veya hücrelerin parçalanması ile dolaşıma girerler. Serum veya plazmada bulunan total sialik asidin yaklaşık %98-99.5'u glikoproteinlere çok küçük bir miktarı ise başlıca gangliozyd formunda olmak üzere lipidlere bağlıdır. Serumdaki normal total sialik asit düzeyleri 51-84 mg/dl aralığındadır. Buna karşılık saf lipid fraksiyonunun, total sialik asit düzeyine katkısı sadece 0.4-0.9 mg/dl civarındadır (6).

Sialik asit vücutta major biyolojik işlevlerde rol oynar (6):

1. Sialik asitlerin negatif yüklerinden dolayı işlevleri: Sialik asitler, fizyolojik koşullar altında pK'nın 2 olmasını sağlayarak, elektronegatif yüke sahip olurlar. Böylece (+) yüklü moleküllerin bağlanması ve transportunda rol oynarlar. Ayrıca oligosakkaritlerin redükte olmayan terminal biriminde de yer almaları, sialik asidin glikoproteinlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri üzerine belirgin etkilerini açıklamaktadır. İnsan eritrositi, hücre zarının dış tarafına yerleşmiş yaklaşık yirmi milyon sialik asit içerir. Böylece hücre elektronegatif bir yüke sahip olmakta ve eritrositler birbirini iterek, agregasyonu önlemektedir (70). Ayrıca olasılıkla farklı hücre yüzeyleri arasında aktive edici ve uzaklaştırıcı güçlerin artmasına neden olur.

2. Makromoleküler yapılarda ve reseptör bileşeni olarak sialik asitler: Birçok peptid hormonları gibi endojen maddeleri hücre yüzey reseptörlerinin

esansiyel bir bileşendirler. Örneğin, insülin gibi hormonların hücrel aktivitelinde bir rol üstlendikleri gibi, aminoasitlerin bazı hücrelere transportunu da düzenlerler. Fakat aynı zamanda ekzojen olarak da bakteri ve virusların yüzeyinde bulunmaları, sialik asidin hem arzu edilmesi, hem de arzu edilmemesi yönünde bir durum oluşturur.

3. Sialik asitlerin maskeleye etkisi: Biyolojik maske olarak etki ederler, ligandları tanıyıcı reseptörlerden muhafaza ederler. Böylece glikoproteinlerin, trombosit ve eritrosit gibi hücrelerin dolaşımdan uzaklaştırılmasında rol alırlar. Oligosakkarit zincirindeki terminal sialik asit rezidüsünün uzaklaştırılması, önceki galaktoz rezidüsünün maskelenememesine ve doğal olarak oluşan antikorlarla retiküloendotelial sistem tarafından glikoprotein ve hücrelerin uzaklaştırılmasına neden olur. Böylece hücre zarı glikoproteinlerdeki sialik asit artıkları hücrenin sağlamlığının korunması yönünden önemlidir. Çünkü sialik asit artıklarının kaybı hücrelerin yıkımını artırabilmektedir.

4. Sialik asitlerin belirteç olarak önemi: Hücrelerin membran glikoproteinlerinde yer alıp, biyolojik bütünlüklerini sürdürmede önemlidir. Sialik asit negatif yükü nedeniyle hücre biyolojisinde glikoprotein konformasyonlarını etkileyerek mikroorganizmalar, toksinler ve hormonlar için reseptör görevi yaparak diğer moleküllerin ve hücrelerin immunolojik tanıma bölgelerini maskeleyerek önemli bir rol oynar. Ayrıca glikoprotein ve gangliozidlerde yer alan sialik asit kalıntılarının, inflamatuvar hastalıklar ve kanserlerin çeşitli semptomları ile ilgili hücrel tanıma ve immunolojik reaksiyonlar gibi çeşitli biyolojik yanıtlarda rol oynadığı bildirilmiştir.

2.4.3. Sialik asidin hastalıklarda önemi

1. Malign melanom, bronş, prostat, over, meme, kolon kanseri gibi birçok kanserde total sialik asit ve lipide bağlı sialik asit (LBSA) tümör belirteci olarak kullanılır (71, 72). Bu sialik asitler, tümörlerin erken evreleinde tanı konulmasında yararları sınırlı iken, sekonder metastazların gelişmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde seri sialik asit ölçümü yararlıdır. Yalnız bu kanserlere eşlik

eden bakteriyel enfeksiyonlarda da sialik asit düzeylerini artması karışıklığa neden olabilir.

2. Kronik Karaciğer Hastalığında, Pnömoni, Romatoid Artrit, Behçet ve Crohn gibi hastalıklarda yükselmesinden dolayı (13) akut faz protein cevabının değerlendirilmesinde kullanılır (69).

3. Diabetli olguları tiplerine göre ayırarak incelendiğinde, her iki tip diabetli hastalarda da normallere göre daha yüksek total sialik asit seviyesi olduğunu ve tip II diabette serum SA artışının daha belirgin olduğu gözlenmiştir (73).

Diabette yükselen serum serum SA seviyeleri iki nedene bağlanarak açıklanmaya çalışılmıştır:

a) Diabette artan glukozu paralel olarak serum glikoproteinleri de artar ve eritrositlerde glukozun sialik asite dönüşümü artar. Artan sialik asit eritrosit membran yapısını bozar ve eritrosit permeabilitesini artırır, serumda sialik asit artar.

b) Tip II diabette bir yandan sialik asit yapımı artarken diğer yandan sialik asidin glikoproteinlere bağlanma hızı azalır ve böylece serumda sialik asit artar (73).

4. Serum total sialik asit konsantrasyonu, genel popülasyonda kardiyovasküler hastalıkların güçlü bir habercisidir ve yükselen seviyelerle beraber kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar artmaktadır. Serum sialik asit konsantrasyonu miyokard enfarktüsü geçiren olgularda yüksek bulunmuştur (8).

5. Bazı böbrek hastalıklarında, kronik glomerülo nefritte ve kronik böbrek yetmezliğinde artar (74).

Sialodozis doğumsal bir metabolik hastalıktır. Bu hastalık lizozomal bir depo hastalığı olup, neuroaminidaz'ın total ve parsiyel eksikliği sonucu sialoolligosakkaritlerde artış gözlenir (75). Sella's hastalığı ve İnfantil Serbest Sialik Asit Depo Hastalığı (ISSD) olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu ve daha önce anlatılan hastalıklarda idrar serbest sialik asidi artışı karakteristiktir.

Taniuchi'ye göre gangliozid gibi glikolipidlerin, sialize olabilmesi de total sialik asit konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır. Hücrelerin neoplastik transformasyonu sırasında da gangliozid miktarlarında artış olduğundan, bu da total sialik asit konsantrasyonuna yansımaktadır (13).

Sialik asidin, LDL yükü üzerine etkisi olduğu gibi lizin, arjinin, aspartik asit, glutamik asit ve histidin yan zincirleri, ayrıca fosfatidil serin, heksozamin ve serbest yağ asitlerinin de etkisi vardır. LDL'nin yük özellikleri onun hücrenel ve hücre dışı elemanlarla etkileşimini düzenlemektedir. Örneğin, net negatif yükün azalması ile karakterize desializasyon durumunda, LDL'nin alımı LDL'den uzaklaştırılan sialik asit kalıntılarının sayısı ile orantılı olarak artmaktadır. Hücre kültür çalışmalarında, düşük sialik asit içeren LDL'lerin intraselüler kolesterol birikimini artırdığı ve LDL sialik asit içeriği ile LDL'nin yol açtığı hücre içi kolesterol arasında negatif bir korelasyon olduğu bildirilmiştir (76-78). Buna bağlı olarak sialik asit ile koroner arter hastalığının gelişmesi arasındaki ilişki düşünölmeye başlanmıştır. Bu amaçla yapılan çalışmalar, iki farklı düşünce üzerinde yoğunlaşma eğilimindedir. Çalışmanın ilkinde, koroner arter hastalığı olan bireylerde plazma sialik asit seviyelerinin arttığını ve bunun da olasılıkla inflamasyona yanıt olarak salınan, akut faz proteinlerinin artmasına bağlı olduğunu açıklar (79, 80). Diğer çalışmada ise lipoprotein bağlı sialik asit seviyesinin düşmesinin koroner arter hastalığı gelişmesinde başlı başına risk faktörü olduğunu savunur (76-78, 81).

Lipoproteinlerde en fazla sialik asit VLDL 1'de bulunup, IDL 2 fraksiyonuna doğru bir azalma gösterir (82) ve sialik asitten fakir VLDL ve IDL, sialik asitten zengin lipoproteinlere göre daha fazla LDL'ye dönüşmekte ve sialik asitten zengin lipoproteinler de LDL'ye dönüşmeden dolaşımdan uzaklaştırılmaktadır (83).

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine ayaktan başvuran 18-35 yaşları arasında PKOS tanısı konan 40 kadında ve kontrol grubu olarak değerlendirilen 35 sağlıklı kadında yapıldı. Çalışma için KÜTF Etik Kurul Başkanlığı'ndan etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalar ve kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlar bilgilendirildikten sonra, çalışmaya katılmayı kabul eden olgulardan yazılı onay alındı.

PKOS tanısı, 2003 *Rotterdam* kriterlerine göre kondu (16). Oligo ve/veya anovulasyon amenore tarzında menstrüel siklus bozukluğu olan ve klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizmi olan ya da overlerinde polikistik görünümü olan kadınlar için PKOS tanısı kondu. Çalışmaya alınan bütün olguların öyküleri alınıp sistem sorgulaması ve fizik muayenesi dikkatli olarak yapıldı. Hirsutizm Ferriman-Gallwey (FG) skorlama sistemine göre 9 bölgede değerlendirildi (üst dudak, alt çene, sırt, göğüs, göğüs uçları, göbek çevresi, ön kol, uyluk, sakrum). FG skoru 8 ve üzerinde olan olgular hirsutizm olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınma kriterleri aşağıda belirtildi:

1. 18-35 yaş arasında reproduktif dönemdeki PKOS tanısı konulan hastalar
2. Kontrol grubunda üreme çağındaki 18-35 yaşları arasında 21-35 günlük düzenli menstrüel siklusları olan, vajinit, smear kontrol veya kontrasepsiyon yöntemleri hakkında bilgi almak için başvuran hormonal veya sistemik patolojisi olmayan hastalar.

PKOS ve kontrol grubu hastalarda çalışmadan hariç tutulma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Tanı konulmuş tip I ve tip II diabetes mellitus, hipertroidi, hipotroidi, cushing sendromu gibi endokrin hastalıklar,
2. Neoplazi öyküsü,
3. Pnömoni, Romatoid Artrit, Behçet ve Crohn gibi hastalıklar,
4. Oral kontraseptif, steroid, GnRH agonisti veya antagonisti, progesteron gibi ilaç kullanımı,

5. Hastada kollajen doku hastalığı olması,
6. Böbrek işlev bozukluğu olan hastalar,
7. Karaciğer işlev bozukluğu olan hastalar,
8. Seks hormon metabolizmasını etkileyecek ilaç kullanıyor olması,
9. Ateroskleroz ve hipertansiyon gibi sistemik hastalığı olması,
10. Önceden geçirilmiş tromboembolik olay öyküsü varlığı.

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan kadınların ilk başvurularında yaş, boy, kilo, bel/kalça oranları kaydedildi ve vücut ağırlığı(kg) / boy(m²) formülüne göre vücut kitle indeksleri hesaplandı. Anamnezleri alınıp, fizik muayeneleri yapıldı. Pelvik ya da transvajinal ultrasonografi yapıldı.

Hem PKOS hem de kontrol grubunda yer alan sağlıklı kadınlardan menstrüel sikluslarının 3. gününde yine sabah saatlerinde aç karna kan alınıp FSH, LH, östradiol, sT3, sT4, TSH, PRL, DHEAS, androstenodion, serbest testosteron, total testosteron, 17 OH Progesteron, SHBG, kortizol lipid parametrelerinden; trigliserit, HDL, LDL, kolesterol seviyelerine bakıldı.

FSH, LH, östradiol, sT3, sT4, TSH, PRL, DHEAS, total testosteron, insülin Elecsys 1010/1020 kiti ile (Roche Diagnostic, Germany) Roche Hitachi E170 Modular cihazında *electrochemiluminescence immunoassays* yöntemiyle çalışıldı.

SHBG, serbest testosteron, androstenedion, 17 OH Progesteron EIA kiti ile (DSL, Diagnostic Systems Laboratories Inc., USA) μ Quant Spektrofotometri (Biotek Instruments Inc., USA) cihazında ELISA yöntemiyle çalışıldı.

Trigliserit, HDL, LDL, kolesterol, glukoz Roche marka kitleri ile (Roche Diagnostic, Germany) Roche Hitachi Modular P800 otoanalizör cihazında kolorimetrik yöntemle çalışıldı.

Çalışmaya katılan olguların tümüne, *American Diabetes Association*'a (ADA) göre 3 günlük 300 gram karbonhidrat diyeti sonrası 12 saatlik açlığı izleyen dönemde 75 gr OGTT uygulandı. Tüm olguların bazal kan glukoz ve insülin ölçümü yapıldıktan sonra, 120. dakikada glukoz bakıldı. Tokluk kan şekerinin (TKŞ) 140 mg/dl üzerinde olması bozulmuş glukoz toleransı olarak tanımlandı (84) ve bu olgular çalışma dışı tutuldu.

İnsülin direnci, en az 12 saat açlığı izleyen dönemde yapılan OGTT'deki bazal insülin ve glukoz değerleri esas alınarak HOMA (*Homeostasis Model*

Assesment) (Formülü= $\text{açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{açlık insülini } (\mu\text{IU/ml}) / 405$) yöntemiyle belirlendi (85).

Bu yönteme göre, HOMA indeksinin değeri insülin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar yüksek ise insülin direnci o kadar yüksektir. Kesin bir değer olmamakla birlikte HOMA skorunun, Gökçel ve ark. (86) yaptıkları çalışmada HOMA-IR testinde 2,2'nin insülin direnci varlığı için alt sınır değer olduğunu ve bu değer in cinsiyet farkı gözetmediğini göstermişlerdir. Türk toplumunda HOMA'nın 2,4-2,7'nin üzerindeki değerlerinin insülin direncini gösterdiği de bazı yayınlarda bildirilmiştir. Ancak her toplumun kendi normal değerinin hesaplanması daha uygundur (87).

3.2. Sialik Asit Serum Örneklerinin Analizi

PKOS ve kontrol grubunda yer alan hastalardan, menstrüel siklusun 3. günü 12 saatlik gece açlığını takiben sabah 08:00-09:00 saatleri arasında sialik asit ve rutin hormon testleri için iki ayrı *Vacutaner* tüpe kan örneği alındı.

Tüplerden biri rutin testler için biyokimya laboratuvarına gönderildi ve sonuçlar elde edildi.

Diğer tüpe alınan kan ise 1.600 devirde, 4°C'de 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serumlar daha sonra total ve lipide bağlı sialik asit çalışılmak üzere -20°C'de saklandı. Öngörülen sayıya ulaşıldıktan sonra TSA ve LBSA düzeyleri Katopodis ve ark.'nın ile Plucinsky ve ark.'nın yöntemi esas alarak tanımlandığı şekilde çalışıldı (88, 89).

Serumda TSA ve LBSA için kullanılan reaktifler şunlardır:

1. Kloroform/Metanol (2:1, v/v)
2. Fosfotungustik asit (1g/1ml)
3. Resorsinol reaktif (günlük hazırlandı), %2 lik stok resorsinol reaktifinden 10 ml anır, üzerine 9,75 ml distile su ve 0,25 ml 0,1 MCuSO₄ ilave edilir. Konsantre hidroklorik asit ile 100 ml'ye tamamlanır.
4. Butil asetat/n-butanol (85/15, v/v)

Lipide Bağlı Sialik Asit Tayini:

Kapaklı 13x100 mm ebadındaki tüplere 50 mikrolitre serum ve 150 mikrolitre distile su ilave edildi. Tüpler 5 saniye vorteksle karıştırıldıktan sonra, buz üzerinde bekletildi. Tüplere 3'er ml soğuk kloroform/metanol ilave edildi. Tüpler kapatılıp vorteksle 10 saniye karıştırıldı. Her tüpe 0,5 ml soğuk distile su eklenerek tüplerin ağzı kapatıldı ve 30 saniye alt-üst edilerek karıştırıldı. Tüpler oda sıcaklığında ve 1200 x g'de 5'er dakika santrifüj edildi. Üstteki tabakadan 1'er ml alınıp diğer 13x100 mm ebadındaki kapaklı tüplere transfer edildi. Her tüpe 50 mikrolitre fosfotungustik asit ilave edildi. Tüpler tekrar vorteksle karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 5 dakika bekletildi. Tekrar oda sıcaklığında 1200 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Üstteki süpernatant atıldı. Tüpün dibindeki çökelti, 37°C'lik 1 ml distile su ile birer dakika karıştırılıp, çözünür hale getirildi.

Total Sialik Asit Tayini:

Kapaklı ve 13x100 mm ebadındaki tüplere 20 mikrolitre serum ve 980 mikrolitre distile su konuldu. Tüpler vorteks üzerinde karıştırıldıktan sonra buz üzerinde bekletildi.

LBSA ve TSA için Ortak Uygulama:

Her LBSA ve TSA tüplerine 1 ml resorsinol reaktifi ilave edilip ağzı kapatıldı ve vorteksle karıştırıldı. Daha sonra kaynar su banyosunda (100°C) 15 dakika bekletildi. Kaynar su banyosundan sonra 10 dakika da buz banyosunda bırakıldı. Buz banyosundan çıkarılarak her tüpe 2'şer ml Butil asetat/n-bütanol karışımı ilave edilip vorteksle karıştırıldı. Oda sıcaklığında 1200 x g'de 5 dakika santrifüj edildi. Aynı işlem kör ve standart için uygulandı. Elde edilen kromofor spektrofometre 580 mm'de köre karşı okundu. LSA hesaplanırken, ekstraksiyon safhalarındaki hacim düzeltmeleri için sonuçlar 1,3 faktörü ile çarpıldı. TSA ve LBSA değerleri mg/dl cinsinden ifade edildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) 11.5 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Shapiro Wilk testi ile incelendi. İki grup demografik ve biyokimyasal açıdan karşılaştırılırken, normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda Independent t-testi, normal dağılmayan değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma (SD) olarak verildi. Kovaryans analizi ile yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra gruplar arasındaki farklılık incelendi. Normal dağılan değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile ve normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Parsiyel korelasyon analizi ile VKİ değişkenine göre düzeltme yapılarak değişkenler arasındaki ilişki incelendi. *Number Cruncher Statistical Systems-Power Analysis and Sample Size* (NCSS-PASS 2005) (Inc., Kaysville, Utah, USA) programı kullanılarak serum TSA ve LBSA parametrelerinde güç hesaplaması yapıldı.

Tüm incelemelerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

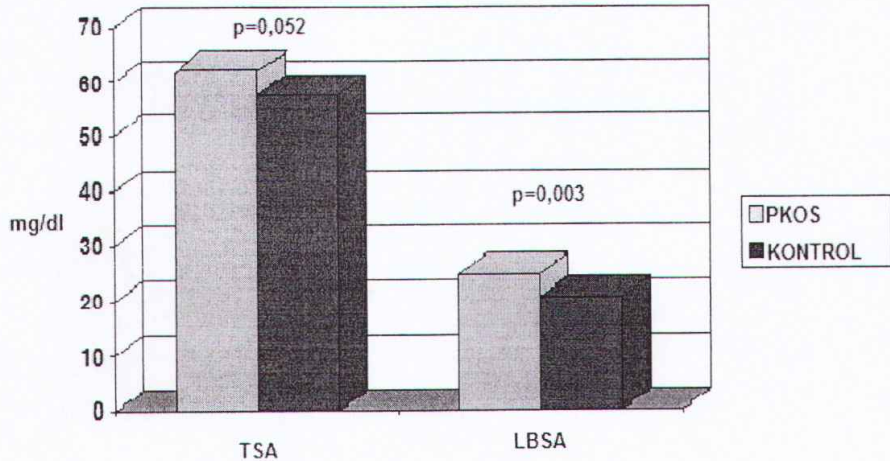
BULGULAR

Çalışmaya katılan 40 PKOS ve 35 kontrol grubundaki hastaların, demografik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir. PKOS ve kontrol grubu karşılaştırıldığında yaş, FSH, TSH, PRL, androstenedion, total testosteron, 17 OH Progesteron, kortizol, AKŞ, TKŞ ve kolesterol arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

PKOS grubunda kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında VKİ, BKO, LH, östradiol, serbest testosteron, insülin, HOMA-IR, trigliserit, LDL ve FGS düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. PKOS olan grupta kontrol gruba göre SHBG, DHEAS, GİO ve HDL istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu.

PKOS grubunda serum TSA $61,02 \pm 7,89$ mg/dl, kontrol grubunda $57,94 \pm 5,53$ mg/dl olarak ölçüldü. PKOS grubu ile kontrol grubundaki serum TSA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,052$). Serum LBSA ise PKOS grubunda $25,23 \pm 7,65$ mg/dl, kontrol grubunda ise $20,41 \pm 5,25$ mg/dl olarak ölçüldü ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$) (Şekil 4.1).

Çalışmamızda TSA için güç oranı %53, LBSA için ise %88 olarak bulunmuştur.



Şekil 4.1. PKOS ve kontrol grubu serum TSA ve LBSA düzeyleri

Tablo 4.1. PKOS ve kontrol grubunun demografik ve biyokimyasal özellikleri

| | PKOS | KONTROL | p |
|-----------------------------|------------------------------------|------------------------------------|----------------|
| Hasta Sayısı (n) | 40 | 35 | |
| Yaş (yıl) | 22,80 ± 2,70 | 23,82 ± 1,79 | A.D. |
| VKI (kg/m ²) | 27,94 ± 6,78 | 21,59 ± 2,68 | p=0,000 |
| Bel/Kalça Oranı | 0,82 ± 0,09 | 0,75 ± 0,05 | p=0,000 |
| FSH (mIU/ml) | 5,94 ± 2,23 | 5,50 ± 2,27 | A.D. |
| LH (mIU/ml) | 9,60 ± 4,45 | 6,30 ± 2,86 | p=0,005 |
| LH/FSH | 1,78 ± 0,93 | 1,24 ± 0,65 | p=0,005 |
| Östradiol (pg/ml) | 102,13 ± 88,58 | 53,99 ± 50,86 (41,66) [†] | p=0,001 |
| TSH (mIU/ml) | 2,20 ± 1,01 | 2,13 ± 0,88 | A.D. |
| PRL (ng/ml) | 15,52 ± 5,07 | 15,95 ± 4,25 | A.D. |
| DHEAS (µg/ml) | 260,64 ± 104,83 | 324,68 ± 111,32 | p=0,011 |
| Androstenedion (ng/ml) | 4,56 ± 2,17 | 3,85 ± 1,50 | A.D. |
| Serbest Testosteron (pg/ml) | 4,42 ± 2,61 | 2,68 ± 1,47 | p=0,002 |
| Total Testosteron (ng/ml) | 0,59 ± 0,23 | 0,56 ± 0,24 | A.D. |
| SHBG (nmol/L) | 37,09 ± 37,02 (20,55) [†] | 56,67 ± 32,55 | p=0,001 |
| 17 OH Prog. (ng/ml) | 1,00 ± 0,51 | 0,99 ± 0,57 | A.D. |
| Kortizol (nmol/L) | 381,57 ± 146,57 | 321,01 ± 150,79 | A.D. |
| İnsulin (µIU/ml) | 17,87 ± 10,97 | 12,34 ± 10,09 | p=0,001 |
| AKŞ (mg/dl) | 86,25 ± 7,13 | 87,40 ± 6,78 | A.D. |
| GİO | 7,00 ± 7,30 (5,65) [†] | 10,60 ± 6,41 | p=0,000 |
| TKŞ (mg/dl) | 90,77 ± 12,32 | 91,60 ± 10,89 | A.D. |
| HOMA-IR | 3,85 ± 2,58 | 2,69 ± 2,25 | p=0,001 |
| Trigliserit (mg/dl) | 106,58 ± 56,99 | 87,77 ± 49,40 | p=0,020 |
| HDL (mg/dl) | 52,02 ± 10,79 | 63,29 ± 14,51 | p=0,000 |
| LDL (mg/dl) | 106,67 ± 30,43 | 86,58 ± 19,33 | p=0,001 |
| Kolesterol (mg/dl) | 160,82 ± 30,15 | 161,37 ± 25,02 | A.D. |
| Ferriman-Gallwey Skoru | 9,82 ± 2,11 | 2,40 ± 1,00 | p=0,000 |

A.D.: Anlamli Değil.

Veriler ortalama ± SD olarak verilmiştir.

†: Ortanca değeri

Kovaryans analizi ile yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra gruplar arasındaki farklılık incelendi (Tablo 4.2). Gruplar arasında FSH, LH, stradiol, DHEAS, serbest testosteron, HDL ve FGS parametreleri arasında istatistiksel olarak

anlamli farklilik saptandi. Duzeltme sonrası LH/FSH, SHBG, insülin, GİO, HOMA-IR, trigliserit, LDL, TSA, LBSA parametrelerinde gruplar arası farklilik izlenmedi.

Tablo 4.2. Kovaryans analizi ile yaş ve VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra gruplar arasındaki farklilik değerleri

| | P |
|-----------------------------|----------------|
| FSH (mIU/ml) | p=0,020 |
| LH (mIU/ml) | p=0,002 |
| LH/FSH | A.D. |
| Östradiol (pg/ml) | p=0,003 |
| TSH (mIU/ml) | A.D. |
| PRL (ng/ml) | A.D. |
| DHEAS (µg/ml) | p=0,008 |
| Androstenedion (ng/ml) | A.D. |
| Serbest Testosteron (pg/ml) | p=0,006 |
| Total Testosteron (ng/ml) | A.D. |
| SHBG (nmol/L) | A.D. |
| 17 OH Prog. (ng/ml) | A.D. |
| Kortizol (nmol/L) | A.D. |
| İnsulin (µIU/ml) | A.D. |
| AKŞ (mg/dl) | A.D. |
| GİO | A.D. |
| TKŞ (mg/dl) | A.D. |
| HOMA-IR | A.D. |
| Trigliserit (mg/dl) | A.D. |
| HDL (mg/dl) | p=0,026 |
| LDL (mg/dl) | A.D. |
| Kolesterol (mg/dl) | A.D. |
| Ferriman-Gallwey Skoru | p=0,000 |
| TSA (mg/dl) | A.D. |
| LBSA (mg/dl) | A.D. |

p*:<0,05

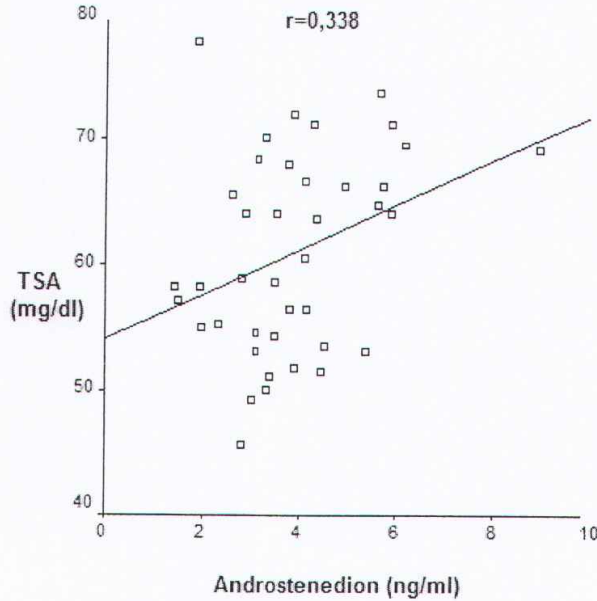
PKOS'lu grupta normal dağılım gösteren demografik ve biyokimyasal parametrelerde serum TSA ile androstenedion arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken ($r=0,338$, $p=0,032$) (Şekil 4.2), diğer parametreler arasında anlamlı istatistiksel korelasyona rastlanmadı. Serum LBSA ile normal

dağılım gösteren demografik ve biyokimyasal parametreler arasında korelasyona rastlanmadı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. PKOS grubunda serum TSA ve LBSA'nın ile normal dağılım gösteren demografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki Pearson korelasyon katsayıları (r).

| | TSA (r) | p | LBSA (r) | p |
|---------------------------|---------|---------------|----------|-------|
| Yaş (yıl) | 0,007 | 0,964 | -0,066 | 0,686 |
| LH (mIU/ml) | -0,215 | 0,182 | 0,083 | 0,609 |
| LH/FSH | -0,174 | 0,281 | -0,185 | 0,251 |
| PRL (ng/ml) | 0,057 | 0,726 | 0,141 | 0,384 |
| Androstenedion (ng/ml) | 0,338 | 0,032* | 0,302 | 0,057 |
| Total Testosteron (ng/ml) | 0,116 | 0,473 | 0,178 | 0,269 |
| Kortizol (nmol/L) | 0,081 | 0,617 | 0,214 | 0,183 |
| AKŞ (mg/dl) | 0,005 | 0,972 | -0,084 | 0,672 |
| TKŞ (mg/dl) | -0,214 | 0,182 | -0,272 | 0,088 |
| HDL (mg/dl) | -0,165 | 0,306 | -0,056 | 0,727 |
| LDL (mg/dl) | 0,081 | 0,615 | 0,264 | 0,098 |
| Kolesterol (mg/dl) | 0,088 | 0,586 | 0,123 | 0,449 |

p*:<0,05



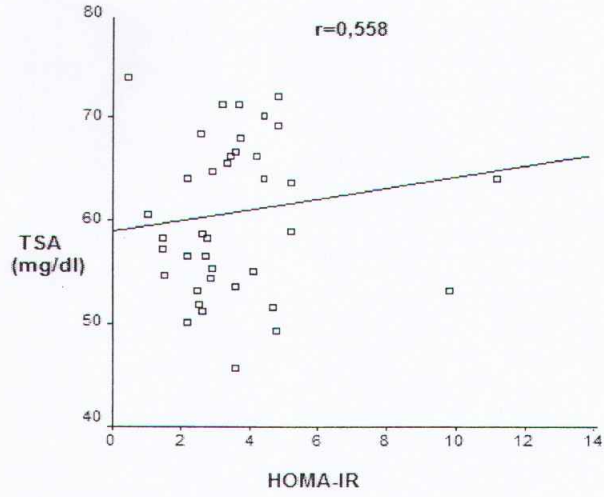
Şekil 4.2. PKOS'lu hastalarda serum TSA ile Androstenedion arasındaki korelasyon grafiği (p=0,032)

PKOS'lu grupta normal dağılım göstermeyen demografik ve biyokimyasal parametrelerde serum TSA ile HOMA-IR ($r=0,558$, $p=0,000$) (Şekil 4.3) ve serum LBSA ile DHEAS ($r=0,508$, $p=0,001$) (Şekil 4.4) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyona rastlandı (Tablo 4.4).

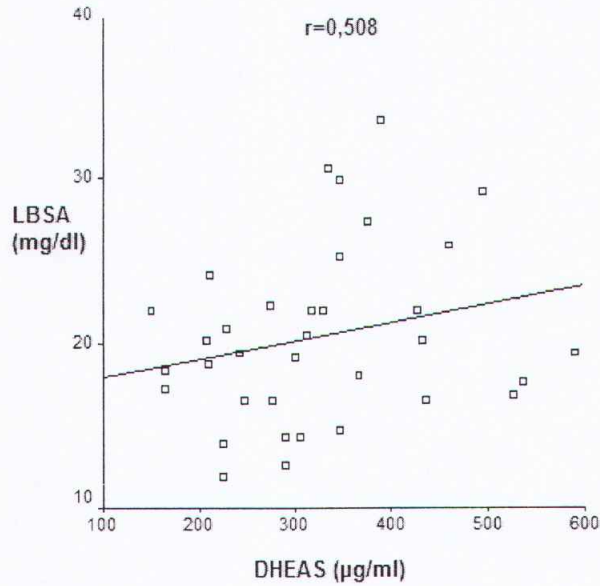
Tablo 4.4. PKOS grubunda serum TSA ve LBSA'nın ile normal dağılım göstermeyen demografik ve biyokimyasal parametreler arasındaki Spearman korelasyon katsayıları (r).

| | TSA (r) | p | LBSA (r) | p |
|-----------------------------|---------|---------------|----------|---------------|
| VKİ (kg/m ²) | 0,293 | 0,067 | 0,142 | 0,383 |
| Bel/Kalça Oranı | 0,196 | 0,227 | 0,227 | 0,158 |
| FSH (mIU/ml) | 0,060 | 0,711 | 0,080 | 0,625 |
| Östradiol (pg/ml) | -0,148 | 0,361 | -0,106 | 0,517 |
| TSH (mIU/ml) | 0,227 | 0,160 | 0,117 | 0,470 |
| DHEAS (µg/ml) | 0,125 | 0,441 | 0,508 | 0,001* |
| Serbest Testosteron (pg/ml) | 0,083 | 0,609 | 0,047 | 0,775 |
| SHBG (nmol/L) | -0,090 | 0,581 | -0,140 | 0,388 |
| 17 OH Prog. (ng/ml) | -0,066 | 0,686 | -0,047 | 0,772 |
| İnsulin (µIU/ml) | 0,147 | 0,367 | 0,023 | 0,888 |
| GİO | 0,240 | 0,136 | 0,146 | 0,368 |
| HOMA-IR | 0,558 | 0,000* | 0,217 | 0,178 |
| Trigliserit (mg/dl) | 0,014 | 0,933 | 0,148 | 0,363 |
| Ferriman-Gallwey Skoru | 0,233 | 0,147 | 0,092 | 0,572 |

p*:<0,05



Şekil 4.3. PKOS'lu hastalarda serum TSA ile HOMA-IR arasındaki korelasyon grafiği ($p=0,000$)



Şekil 4.4. PKOS'lu hastalarda serum LBSA ile DHEAS arasındaki korelasyon grafiği ($p=0,001$)

PKOS grubunda, parsiyel korelasyon analizi ile VKİ'ne göre düzeltme yapılarak incelendiğinde serum TSA ile parametreler arasında korelasyona rastlanmadı. Serum LBSA ile FSH arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyona rastlandı ($r=0,335$, $p=0,037$) (Şekil 4.5), diğer parametreler arasında korelasyona rastlanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. PKOS grubunda VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra parsiyel korelasyon analizinde biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon katsayıları (r).

| | TSA (r) | p | LBSA (r) | p |
|-----------------------------|---------|-------|----------|---------------|
| Yaş (yıl) | -0,142 | 0,388 | -0,127 | 0,438 |
| Bel/Kalça Oranı | -0,198 | 0,226 | -0,190 | 0,245 |
| FSH (mIU/ml) | 0,103 | 0,531 | 0,335 | 0,037* |
| LH (mIU/ml) | -0,243 | 0,135 | 0,803 | 0,627 |
| LH/FSH | -0,294 | 0,069 | -0,230 | 0,157 |
| Östradiol (pg/ml) | 0,315 | 0,849 | -0,191 | 0,243 |
| TSH (mIU/ml) | 0,015 | 0,926 | 0,213 | 0,193 |
| PRL (ng/ml) | 0,112 | 0,495 | 0,163 | 0,321 |
| DHEAS (µg/ml) | 0,017 | 0,917 | 0,189 | 0,248 |
| Androstenedion (ng/ml) | 0,286 | 0,077 | 0,279 | 0,085 |
| Serbest Testosteron (pg/ml) | 0,033 | 0,841 | -0,279 | 0,085 |
| Total Testosteron (ng/ml) | 0,095 | 0,565 | 0,169 | 0,302 |
| SHBG (nmol/L) | -0,131 | 0,565 | -0,123 | 0,455 |
| 17 OH Prog. (ng/ml) | 0,084 | 0,610 | -0,135 | 0,411 |
| Kortizol (nmol/L) | -0,012 | 0,942 | 0,185 | 0,259 |
| İnsulin (µIU/ml) | 0,041 | 0,803 | -0,188 | 0,252 |
| AKŞ (mg/dl) | -0,075 | 0,650 | -0,235 | 0,149 |
| GİO | 0,213 | 0,192 | 0,200 | 0,221 |
| TKŞ (mg/dl) | -0,266 | 0,101 | -0,289 | 0,074 |
| HOMA-IR | 0,024 | 0,884 | -0,210 | 0,199 |
| Trigliserit (mg/dl) | -0,248 | 0,127 | 0,009 | 0,956 |
| HDL (mg/dl) | -0,126 | 0,443 | -0,037 | 0,821 |
| LDL (mg/dl) | -0,083 | 0,614 | 0,224 | 0,170 |
| Kolesterol (mg/dl) | -0,104 | 0,526 | 0,597 | 0,718 |
| Ferriman-Gallwey Skoru | 0,005 | 0,972 | 0,056 | 0,733 |

p*:<0,05

TARTIŞMA

PKOS'daki metabolik profil insülin direnç sendromundakine benzer ve hiperinsülinemi, bozulmuş glukoz intoleransı, dislipidemi ve hipertansiyonu içerir. İnsülin direnç sendromu ya da sendrom X, hem DM hem de KVH için risk faktörü olarak tanımlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda insülin direnç sendromu ve PKOS o kadar çok bir arada kullanılmaktadır ki, neredeyse bu iki terim birbiri yerine kullanılır olmuştur. Buna karşın metabolik sendrom, PKOS'lu kadınların hepsinde görülmeyebilir (90). PKOS'lu obez hastaların yarısında insülin direnci gösterilemeyebilir. Bu prevalans obez olmayan hastalarda daha da yüksek olabilir. İnsülin direncinin klinik olarak ölçümü için kesin kriterler yoktur. Her PKOS hastasında insülin direnci olmadığı gibi, insülin direnci ölçümü PKOS tanı kriterleri arasında da yer almaz (91). PKOS'lu kadınlarda klinik hipertansiyon nadir görülür, dislipidemi her zaman görülmeyebilir. Anormal lipid paterni (yüksek trigliserit ve düşük yüksek dansiteli lipoproteinler) her zaman insülin dirençli kişilerdekine benzer olmayabilir (90, 92, 93).

Çalışmamızda, PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre VKİ ve androjenik obeziteyi gösteren BKO oranını anlamlı olarak yüksek bulundu. Obezite, periferik androjenlerin aromatisasyonunun artması ve SHBG düzeylerinin azalmasına neden olmaktadır. PKOS olan hastalara insülin düzeylerini azaltıcı ilaçlar verildiğinde, androjen düzeylerinde anlamlı düşme ile SHBG düzeylerinde artma saptanmıştır (94, 95). Androjenik obezite, metabolik sendromun önemli bir bileşenidir. Yapılan bir çalışmada farklı etnik kökenli PKOS'lu kadınlarda yüksek androjenik obezite ile de korelasyon gösteren daha yüksek insülin direnci ve lipid düzeyleri bildirmişlerdir (96).

PKOS'lu olgularda LH düzeylerinde yükselme, FSH da ise azalma, LH'daki artışın ise infertilite ile bağlantılı olduğu bildirilmektedir. PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi olmasa da LH'da yükseklik olabileceği bildirilmiştir (97). Bununla birlikte LH/FSH oranının 2'nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Çalışmamızda PKOS ve kontrol grubunda LH/FSH oranı sırası ile 1,78 – 1,24 olarak bulundu. LH siklus ve amplitüdündeki anormalliğin GnRH salgılamasına bağlı

olduğu düşünölmektedir. İnsölinin LH üretimini kolaylaştırdığı, insölin direnci sonucu hiperinsölinemi olduğu bilinmektedir (98). FSH'daki düşöklüğüün ise östradiol ve inhibin hormonlarının negatif feedback etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir (99).

PKOS ve kontrol grubunda tiroid işlev testleri ve PRL yönünden anlamlı bir fark saptanmadı. Bildirildiği üzere; hipotiroid ve hipertiroidinin tüm endokrin işlevleri etkilediğinden, çalışmamızda tiroid işlevlerinin normal sınırlarda olmasına dikkat edildi. PKOS'lu olgularda PRL'nin %11-20 civarında yüksek olduğu ya da normal düzeyde olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiş. PRL yüksekliğinin PKOS ile birlikteliği, sendromun olduğu kişilerde östrojenin yüksekliğinin gonadotropin salgılayan hücreler üzerinde doğrudan etkisine ya da dopaminerjik tonusta azalmaya bağlı olabileceği belirtilmiş (100).

PKOS'da serbest testosteron ve androstenedion düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın teka hücrelerinde sitokrom p-450c17 enziminin disregölasyonu sonucu olduğu bildirilmiştir (30, 101). İnsölin direnci olan PKOS'lularda serbest testosteron önemli derecede yüksek bulunmaktadır (102, 103). Bizim çalışmamızda PKOS'lu grupta serbest testosteron anlamlı olarak yüksek bulunurken androstenedion açasından farklılık saptanmamıştır.

Bazı çalışmalarda PKOS'lu olgularda DHEAS ve 17 OH Progesteron düzeylerinde artış olduğu ve bu artışın istatistiksel olarak önemli olduğunu belirtenlerin yanı sıra (51), bazı çalışmalarda ise önemli bir farklılığın olmadığı bildirilmiştir (101). Çalışmamızda 17 OH Progesteron açasında her iki grupta normal düzeylerde olup istatistiksel farklılık saptanmamıştır. DHEAS düzeyleri kontrol grubunda PKOS'lulara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur fakat bu düzeyler her iki grupta normal sınırlar içerisindedir.

PKOS'lu olgularda sağlıklı kişilere göre SHBG düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı bildirilmektedir (104, 105). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak PKOS'lu grupta SHBG düzeyleri kontrol gruba göre istatistiksel anlamlı olarak düşök düzeyde bulundu. SHBG dolaşımdaki androjenlerin biyolojik aktivitesi açasından çok önemlidir ve PKOS'daki düşök düzeyler hiperandrojenemi ile birliktedir. PKOS'lu olgularda insölin direnci ile SHBG düzeyleri arasında negatif bir korelasyon bildirilmektedir (98, 106).

Çalışmamızda PKOS grubunda açlık insülin, GiO, HOMA¹-IR düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı farklı bulunurken; AKŞ ve OGTT 2.sa glukoz düzeyi her iki grupta farklı değildi. Yapılan çalışmalarda PKOS'da insülin direnci ve obezite arasında ilişkinin tartışmalı olduğu bildirilmektedir. Sindeka ve ark. yaptığı çalışmanın sonucunda PKOS'lu olgularda, insülin direnci için obezitenin şart olduğu belirtilirken (107), buna karşın PKOS'un tek başına insülin direncine neden olduğu ve obezitenin de bu riski attırarak sinerjistik etki gösterdiği farklı çalışmalarda saptanmıştır (108, 109). Başka bir çalışmada ise hem obezite hem de PKOS'un insülin direncine neden olduğu ancak hangisinin daha güçlü etkiye sahip olduğu konusunda net bir sonuca varılamamıştır (110). Birçok çalışmada obezite ile insülin direnci arasında anlamlı ilişki saptanmış ve obezitenin insülin direnci üzerindeki önemi vurgulanmıştır (111).

National Cholesterol Education Program Guideline'larına göre PKOS'lu kadınlarda %70 civarında anormal lipid profili görülür. Anormal lipid profili görülme sıklığı obez PKOS'lular arasında daha yüksektir (112). İnsülin direnci ve sıklıkla eşlik eden kompensatuvar hiperinsülinemi, genellikle azalmış HDL, artmış kolesterol, LDL ve trigliserit seviyeleri ile birlikte dir. Birçok çalışmada buna benzer lipid profili sonuçları PKOS'lu hastalarda gösterilmiştir (96, 112, 113). Bizim çalışmamızda PKOS'lu grupta trigliserit, LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, HDL ise anlamlı düşük bulundu. Kolesterol açısından her iki grup arasında fark tespit edilmedi. Bu sonuçlar literatürdeki sonuçlar ile uyumludur.

Bilindiği üzere hirsutizm PKOS için önmeli bir klinik bulgudur ve genel olarak hastaların yaklaşık %70'inde mevcuttur. Hirsutizmin ortaya çıkması için, yükselmiş androjen seviyeleri ya da kişinin genetik yapısındaki androjenlere karşı aşırı duyarlılık gerekir. Dolayısı ile tüm hiperandrojenemik hastalar hirsutik olmayabilir, aynı zamanda androjenlere genetik olarak duyarlılık gösteren bir kişi minimal hiperandrojenemiye veya normoandrojenemiye karşın hirsutizm sergileyebilir (111, 114, 115). Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda hirsutizmin saptanmasında kullanılan FGS'nin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken, PKOS grubunda androjenlerden serbest testosteron anlamlı olarak yüksek bulundu.

Genel literatür taramasında PKOS'lu hastalarda serum TSA ve LBSA ile ilgili çalışmalar bulunmakla birlikte net bir veri mevcut değildir. Sonuçlarımız, sialik asidin genel populasyon taraması ve diğer klinik durumlarla yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar karşılaştırılarak tartışılmaktadır. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk araştırmadır.

Çalışmamızda ortalama serum TSA düzeyleri, PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre yüksekti ancak istatistiksel olarak bu farklılık anlamsızdı. İstatistiksel farklılık olmaması sınırda bir değer ile gözlemlendi ($p=0,052$). TSA değeri için yapılan güç analizi sonucunda % 53 değeri bulunmuştur. Beklenenden az olan bu güç oranı, olgu sayısı daha fazla ve gücü daha yüksek çalışmalarla PKOS hastalarında serum TSA düzeylerinin anlamını daha net ortaya koyabilir.

PKOS grubunda androstenedion ve HOMA-IR ile TSA arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı. VKİ'ne göre düzeltme yapıldıktan sonra TSA ile bu korelasyonlar ve diğer parametreler arasında korelasyonlar izlenmedi.

Hag ve ark. ile Hangloo ve ark.'nın yaptıkları çalışmada TSA düzeyinin cinsiyete ve yaşa göre değişmediği saptanmıştır (116, 117). Buna karşın Lindberg ve ark. (118) yaklaşık 10 bin kişi üzerinde yaptığı bir çalışmada olguları 24 yaşından, 74 yaşına kadar dörder yıllık 10 gruba ayırmış ve TSA seviyelerinin 25 yaşından 44 yaşına kadar hep aynı kaldığını, bu noktadan sonra 74 yaşına kadar giderek arttığını gözlemiştir. Yine Crook ve ark. normal olgularda TSA seviyelerinin yaşlı olan grupta, genç gruba göre daha yüksek olduğunu ifade etmiştir. Bunun nedenini Crook ve ark. (119) yaşla artan ateroskleroz olduğunu ve TSA'nın bir kardiyovasküler risk faktörü olduğu şeklinde açıklamışlardır. Ayrıca başta dejeneratif hastalıklar olmak üzere, pek çok hastalığın ilerleyen yaşla birlikte artışı (klinik olarak belirgin halde olmazsa bile) bu hastalıkların akut faz proteinlerini artırmaları, ileri yaşlardaki sialik asit artışının nedeni olabilir. Ancak yaşla TSA arasındaki bu ilişki her zaman ortaya konamamıştır.

Pönniö ve ark. erkeklerde yaşla serum TSA'da artış olmadığını, kadınlarda ise yaşla artışın daha çok menopoz döneminde olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada, genel populasyonda serum TSA düzeylerinin sağlıklı kadın ve erkeklerde VKİ, sistolik ve diyastolik basınç ile korele olarak arttığını, VKİ ve yaşa göre düzeltilmesi sonrası kan basıncı ile bu korelasyonun devam ettiğini

göstermişlerdir (120). Crook ve ark. daha küçük sağlıklı toplulukta kadın ve erkek popülasyonda, kan basıncı ile serum TSA arasındaki korelasyonu sadece kadınlarda bildirmişlerdir (121). Diabetik kadın ve erkeklerde ortalama kan basıncı ile serum TSA arasında bağımsız bir korelasyon yoktur (122). Kan basıncı önemli bir KVH risk faktörüdür. Kan basıncı ile serum TSA arasındaki korelasyon bulunduğundan sonra neden TSA'nın kardiyovasküler mortaliteyi öngermesini açıklayabilmektedir (118, 123). Sialik asit içeren akut faz reaktanı fibrinojen gibi serum TSA düzeyi, diğer kardiyovasküler risk faktörlerini yansıtır (124). Aterosklerozdaki pek çok akut faz reaktanlarını içeren kronik inflamasyon mevcuttur (125). Buna bağlı olarak menopozda serum TSA ve koroner arter hastalığı riski artar (126).

Bickerton ve ark., PKOS'da yaş ve ağırlıkla eşleştirilmiş PKOS ve kontrol grubu arasında kardiyovasküler riski açısından venöz pletismografide reaktif hiperemi incelemesi ile bazı vasküler inflamasyonu gösteren biyokimyasal belirteçleri (TSA, C-reaktif protein, fibrinojen ve homosistein) karşılaştırmışlar. Gruplar arasında yaş, VKİ, BKO ve lipid profili açısından farklılık bulunamamıştır. TSA düzeyleri her iki grup arasında farklılık saptanmazken, kilo eşleşmesi sonucu durum değişmemiştir (127). TSA ile parametreler arasında korelasyona bakılmamıştır. Çalışmada insülin direncinin direkt ölçülmemesi ve gruplar arası farklılık olmamasının olasılıkla insülin direncinin aynı olması ile çalışma kendini eleştirmektedir. Bizim çalışmadaki gruplar arası serum TSA'da farklılık olmaması bu çalışma ile benzerdir ve desteklemektedir. Ancak çalışmamızda PKOS grubunda insülin direnci (HOMA-IR) ile TSA arasında korelasyon izlenmesiyle bu çalışmadan farklıdır. Bu farkın VKİ eşleşmesi sonrası kaybolduğunu göz önüne alırsak bu çalışmayı desteklemektedir.

Tip I ile Tip II DM ve komplikasyonları olan hastalarda serum TSA düzeyinin arttığı daha önceki çalışmalarla gösterilmiştir (128). Aynı zamanda mikro ve makroalbuminemi olan Tip I DM hastalarındaki serum TSA düzeyi albuminemi olmayan Tip I DM hastalarından daha yüksek olduğu gösterilmiştir (129). Tip II DM hastalarında serum TSA düzeyi ile koroner arter hastalığı arasında direkt bir orantı olduğu da bir çok çalışmada gösterilmiştir (130). Buna karşın TSA'nın neden bir KVH risk faktörü olduğu net değildir. Fakat Tip II DM ve KVH'nın artışı ile birlikte görülmesi olasılıkla bir insülin direnci yada hiperinsülinemi ilişkisini ortaya

koymaktadır. Flynn ve ark. insülin direncinin serum TSA düzeyini arttırdığını bildirmişlerdir (131). Bizim çalışmamızda insülin direncini gösteren HOMA-IR ile TSA arasında korelasyon bu görüşü desteklemektedir. Aynı zamanda TSA'nın aterosklerozda belirteci olduğu da söylenmektedir ve aterosklerozdaki vasküler inflamasyonda serum TSA düzeyi yüksek bulunmuştur (118). Fakat artmış TSA düzeyi ile açlık insülin, açlık kan şekeri ve insülin direnci gibi diğer KVH risk faktörleri arasındaki ilişki net değildir.

Crook ve ark. (121) genç sağlıklı bireylerde yaptığı çalışmada, özellikle kadınlarda serum TSA ile açlık plazma insülin ve glukozu arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir. Açlık plazma insülin ve glukozu, insülin direnci ile ilişkili olabilir (14) ve bu durumda zaten hiperlipidemi olduğundan serum TSA'nın KVH için risk faktörü olduğunu daha da desteklemektedir.

Lipide bağlı sialik asidin birçok kanser türünde serumda artmış konsantrasyonlarda bulunduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında meme, akciğer, karaciğer, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem, lenfoma, tiroid ve serebral maligniteler yer almaktadır (132-136).

Bazı araştırmalarda da serum LBSA konsantrasyonunun çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarda da arttığı ve bu artışın akut faz reaktanları ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (116, 137-139). Bu nedenle malignitelerde LBSA konsantrasyonundaki yükselmenin, neoplastik süreçten çok maligniteye eşlik eden inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (137, 138, 140, 141).

Birçok farklı hastalıkta sialik asit düzeyinin yükselmesini açıklayan bir mekanizma halen çok net değildir. Bu karşın akut faz protein artışı bunu açıklar gibi gözükse de, kardiyovasküler hastalık vb. gibi birçok durumda saptanan sialik asit düzeyinin yüksekliği net açıklanamamıştır. Glikoproteinlerin ve glikolipidlerin sializasyon ve desializasyonunu etkileyen birçok faktör, sialik asidin serum, idrar veya diğer vücut sıvılarındaki düzeylerinde artma veya azalmaya yol açabilir (13).

Çalışmamızda PKOS grubunda serum LBSA düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Bu anlamlı yükseklik % 88 gibi yüksek bir güç oranı ile bulundu. Yapılan çalışmalarda PKOS hastalarında bazı akut faz reaktanlarının arttığı bildirilmiştir (142-144). PKOS'da serum LBSA değerlerinin yüksek olması, net olmamakla birlikte bu artışa korele olabileceğini

düşündürmektedir. Ancak korelasyonun nedeni açıklayabilmek için daha ayrıntılı çalışmalara gereksinim vardır. Buna karşın bu sonuç, serum LBSA düzeylerinin PKOS'ta uzun dönem KVH ve Tip II DM hastalıkları açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini akla getirmektedir.

PKOS grubunda serum LBSA ile DHEAS arasında korelasyon VKİ'ne göre düzeltme sonrası görülmemiş, FSH ile LBSA arasında korelasyon ortaya çıkmıştır. Yapılan literatür taramasında konuyla ilgili bir çalışma olmaması, bulgularımızı karşılaştırma olanağını ortadan kaldırmıştır. PKOS grubundaki bu korelasyonun rastlantısal bir nedene bağlı olabileceği ve olgu sayısı ve gücü daha yüksek çalışmalarla açıklanabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda; PKOS grubu ile kontrol grubunda TSA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel fark bulunamadı. PKOS grubunda insülin direnci göstergesi HOMA-IR ile TSA'nın korelasyonu izlendi. LBSA düzeyleri karşılaştırıldığında ise PKOS grubunda anlamlı yüksek bulundu.

SONUÇ

Toplumdaki reproduktif dönemdeki kadınlarında oldukça sık rastlanan endokrin bir sendrom olan Polikistik Over Sendromunun etyolojisi, metabolik etkileri ve uzun dönem risklerine yönelik çalışmalar halen devam etmektedir. Bu bağlamda; çalışmamızda PKOS'ta serum TSA ve LBSA düzeylerini ve uzun dönem KVH ile Tip II DM açısından ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda PKOS grubunda kontrol grubuna göre:

- VKİ, BKO, LH, östradiol, LH/FSH oranı, serbest testosteron, insülin, HOMA-IR, trigliserit, LDL ve FGS yüksek,
- SHBG, DHEAS, GİO ve HDL düşük bulundu.
- FSH, androstenedion, total testosteron, 17 OH Progesteron ve kolesterol düzeylerinde fark saptanmadı.

Serum TSA düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,052$). Serum TSA için yapılan güç analizinin %53 ile beklenenin altında olması, olgu sayısı ve gücü daha yüksek çalışmalarla bu ilişkinin anlamlı olarak ortaya konabileceğini düşündürmüştür.

Serum LBSA düzeyleri açısından ise %88 güç oranı ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Serum LBSA düzeylerinin anlamlı güç oranı ile PKOS hastalarında yüksek saptanması, bu parametrenin PKOS'ta uzun dönem KVH ve Tip II DM hastalıkları açısından önemli bir biyokimyasal belirteç olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, serum TSA ve LBSA düzeylerinin PKOS'lu hastalarda, Tip II DM ve KVH gibi uzun dönem riskleri açısından tüm hormonal ve biyokimyasal parametreler arasındaki ilişkinin neden ve sonuçlarını gösterilebilmesi için daha geniş kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Carmina E, Lobo RA. Do hyperandrogenic women with normal menses have polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril.* 1999; 71(2): 319-22.
- 2- Wild RA, Painter PC, Coulsion PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin End Met.* 1985; 61(5): 946-51.
- 3- Hopkinson EC, Satar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovary syndrome: the metabolic syndrome comes to gynecology. *BMJ.* 1998 1; 317(7154): 329-32.
- 4- Cook GM. Techniques for the analysis of membrane carbohydrates. In: Maddy AH, editor. *Biochemical Analysis of Membranes.* 1st ed. London, Wiley & Sons, 1976: 287-92.
- 5- Moss DW. Post-translationally modified forms of enzymes of diagnostic importance. In: Werner M, Goldberg DM, editors. *Selected Topics in Clinical Enzymology.* 1st ed. Berlin, De Gruyter, 1984: 515-33.
- 6- Schauer R. Chemistry, metabolism and biological function of sialic acids. *Adv Carbohydr Chem Biochem.* 1982; 40: 131-234.
- 7- Schauer R. Sialic acids and their role as a biological masks. *Trends Biochem Sci.* 1985; 10: 357-60.
- 8- Succari M, Foglietti MJ, Percheron F. Perchlorosoluble glycoproteins and myocardial infarct: modifications of the carbohydrate moiety. *Pathol Biol. (Paris)* 1982; 30(3): 151-4.

- 9- Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Geslin P, Tadei A. Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med.* 1996 27; 25(3): 96-8.
- 10- Shvarts LS, Paukman LI. Diabetic angiopathies and mucopolysaccharide metabolism. *Probl Endokrinol.* 1971 ; 17(1): 37-41.
- 11- Tomino Y, Inoue W, Yagame M, Nomoto Y, Sakai H, Ito K, Nagaoka K, Ikeda N. Measurement of sialic acid and acute phase reactant proteins in sera of patients with diabetic nephropathy. *J Diabet Complications.* 1988; 2(4): 175-8.
- 12- Powrie JK, Watts GF, Crook MA, Ingham JN, Taub NA, Shaw KM. Serum sialic acid and the long-term complications of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1996; 13(3): 238-42.
- 13- Taniuchi K, Chifu K, Hayashi N, Nakamachi Y, Yamaguchi N, Miyamoto Y, Doi K, Baba S, Uchida Y, Tsukada Y, Sugimori T. A new enzymatic method for the determination of sialic acid in serum and its application for a marker of acute phase reactants. *Kobe J Med Sci.* 1981; 27(3): 91-102.
- 14- Stryer L. *Biochemistry.* 3rd ed. W. H. Freeman and Co., New York, 1988; 331-348, 547-574.
- 15- Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935; 29: 181-91.
- 16- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004; 19(1): 41-7.
- 17- Berek Jonathan S, Hershlag A, Peterson CM. *Endocrine Disorders Novak Gynecology* 13th Edition. USA, Lippincott Williams And Wilkins, 2002: 871-930.

- 18- Adams J, Polson DW, Frank S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ*. 1986 9; 293(6543): 355-9.
- 19- Yaralı H, Demirtaş E. Polikistik Over Sendromu. Günalp S, Tuncer S (Ed). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi*. 1. baskı. Ankara Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti. 2004: 539-58.
- 20- Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, Hall JE. Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(7): 2343-48.
- 21- Çiçek N. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı. Güneş Kitabevi, Ankara, 2006.
- 22- Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol. (Oxf)*. 1989; 31(1): 87-120.
- 23- Goldzieher JW. Polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1981; 35(4): 371-94.
- 24- Dahlgreen E. 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(8): 599-604.
- 25- Balen AH. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod*. 1995; 10(8): 2107-111.
- 26- Goldzieher JW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril*. 1963; 14: 631-53.
- 27- Wild RA. Obesity, lipids, cardiovascular risk, and androgen excess. *Am J Med*. 1995 16; 98(1A): 27-32.

- 28- Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999; 22(1): 141-6.
- 29- 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(1): 165-9.
- 30- Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990; 53(5): 785-91.
- 31- Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1983; 39(5): 674-8.
- 32- Chang RJ. Steroid secretion in polycystic ovarian disease after ovarian suppression by a long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist. *J Clin Endocrinol Metab*. 198; 56(5): 897-903.
- 33- Biffignandi P, Massucchetti C, Molinetti GM. Female hirsutism: pathophysiological considerations and therapeutic options. *Endocr Rev*. 1984; 5(4): 498-513. Review.
- 34- Rittmaster RS. Differential suppression of testosterone and estradiol in hirsute women with the superactive gonadotropin-releasing hormone agonist leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 67(4): 651-5.
- 35- Hoffman DI, Klove K, Lobo RA. The prevalence and significance of elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels in anovulatory women. *Fertil Steril*. 1984; 42(1): 76-81.

- 36- 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(6): 1807-12.
- 37- Edman CD, Aiman EJ, Porter JC, MacDonald PC. Identification of the estrogen product of extraglandular aromatization of plasma androstenedione. *Am J Obstet Gynecol.* 1978 15; 130(4): 439-47.
- 38- Serafini P, Ablan F, Lobo RA. 5 alpha-reductase activity in the genital skin of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 60(2): 349-55.
- 39- Deslypere JP, Verdonck L, Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of steroid metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61(3): 564-70.
- 40- Judd HL. Endocrinology of polycystic ovarian disease. *Clin Obstet Gynecol.* 1978; 21(1): 99-114.
- 41- Hall JE, Whitcomb RW, Rivier JE, Vale WW, Crowley WF Jr. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(2): 328-35.
- 42- Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996; 66(6): 942-47.
- 43- Legro RS. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 2128-33.

- 44- Franks S, McCarthy M. Genetics of ovarian disorders: Polycystic ovary syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2004; 5(1): 69-76.
- 45- Kirschner MA, Samojik E, Drejda M, Szmal E, Schneider G, Ertel N. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(2): 473-9.
- 46- Ostlund RE Jr, Staten M, Kuhrt W, Schultz J, Malley M. The ratio of waist-to-hip circumference, plasma insulin level, and glucose intolerance as independent predictors for the HDL2 cholesterol level in older adults. *New Engl J Med.* 1990 25; 322(4); 229-34.
- 47- 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(6): 1807-12.
- 48- Seibel M. Toward understanding the pathophysiology and treatment of polycystic ovary syndrome. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 1984; 2: 297-301.
- 49- O'Meara NM, Blackman JD, Ebrmann DA, Barnes RB, Jaspán JB, Rosenfeld RL, Polonsky KS. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76(5): 1241-7.
- 50- Nagamani M, Van Dinh T, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 154(2): 384-9.
- 51- Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 65(3): 499-507.

- 52- Grasinger CC, Wild RA, Parker IJ. Vulvar acanthosis nigricans: a marker for insulin resistance in hirsute women. *Fertil Steril*. 1993; 59(3): 583-6.
- 53- Barbieri RL, Ryan KJ. Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. *Am J Obstet Gynecol*. 1983 1; 147(1): 90-101.
- 54- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary, 2005: 465-491.
- 55- American Diabetic Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance: November 5-6, 1997. *Diabetes Care*. 1998; 21: 310-4.
- 56- Speroff L, Glass RH, Kase NG. Anovulation and polycystic ovary. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 6th Edition. USA, Lippincott Williams and Wilkins, 1999: 487-522.
- 57- Altuntaş Y. İnsülin direnci ve ölçüm yöntemleri. Yenigün M, Altuntaş Y (eds), *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2001: 839-52.
- 58- Kışnişçi H. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 2. Baskı. Güneş Yayınları, Ankara, 1996.
- 59- Lynn LA, Burton ES. Cardiovascular consequences of polycytic ovary syndrome. *End and Met Clin of North America*. 1999; 28(2): 439-45.
- 60- Evelyn OT, Jeanne VZ. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obst and Gyne Clin of North America*. 2001; 28(1): 111-8.

- 61- Slowinka-Srzednicka J, Zgliczyynski S. The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in non-obese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J End Inves.* 1991; 14(7): 569-75.
- 62- Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174(4): 1224-9; discussion 1229-1232.
- 63- Gosttschalk A. Glycoproteins. Their composition, structure and function revised and expanded. Second Edition. Part A. Elsevier publishing company. Amsterdam-London, New York, 1972: 403-448.
- 64- Schauer R, Kamerling JP. Chemistry and Biochemistry of Sialic Acids. In: Montreuil J, Vliegthart JFG, Schacter H, Editors. *Glikoproteins II.* Amsterdam: Elsevier, 1997: 243-402.
- 65- Ravindranaths MH, Paulson JC, Irie FR. Human melanoma antigen o-acetylated ganglioside GD₃ is recognized by cancer antennarius lectin. *J Biol Chem.* 1988 5; 263(4): 2079-86.
- 66- Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. *Clin Biochem.* 1993; 26(1): 31-8.
- 67- Lakshman MR, Rao MN, Marmillot P. Alcohol and molecular regulation of protein glycosylation and function. *Alcohol.* 1999; 19(3): 239-47.
- 68- Ghosh P, Hale EA, Mayur K, Seddon J, Lakshman MR. Effects of chronic alcohol treatment on the synthesis, sialylation, and disposition of nascent apolipoprotein E by peritoneal. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1): 190-8.

- 69- Stefenelli N, Klotz H, Engel A, Bauer P. Serum sialic acid in malignant tumours, bacterial infections and chronic liver diseases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1985; 109(1): 55-9.
- 70- Hadengue AL, Del-Pino M, Simon A, Levenson J. Erythrocyte disaggregation shear stress, sialic acid and cell aging in humans. *Hypertension.* 1998 32(2); 324-30.
- 71- Hogan-Ryan A, Fennely JJ, Jones M, Cantwell B, Duffy MJ. Serum sialic acid and CEA concentrations in human breast cancer. *Br J Cancer.* 1980; 41(4): 587-92.
- 72- Mabry EW, Carubelli R. Sialic acid in human cancer. *Experientia.* 1972 15; 28(2): 182-3.
- 73- Kökoğlu E, Sönmez H, Uslu E, Hatemi H. Erythrocyte and plasma sialic acid alterations in diabetes mellitus. *Med Bull İstanbul,* 1987 21:77-80.
- 74- Ozben T. Elevated serum and urine sialic acid in renal disease. *Ann Clin Biochem.* 1991; 28(1): 44-8.
- 75- Gahl WA, Renland M, Thaene JG. Lysosomal Storage Disease. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Eds. *Metabolic Basis of Inherited Disease.* Chap.108. New York, McGraw-Hill, 1989: 2619-48.
- 76- Orekhov AN, Tertov VV, Mukhin DN. Desialylated low density lipoprotein-naturally occurring modified lipoprotein with atherogenic potency. *Atherosclerosis* 1991; 86(2-3): 153-61.
- 77- Orekhov AN, Tertov VV, Mukhin DN, Mikhailenko IA. Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 14; 162(1): 206-11.

- 78- Tertov VV, Sobenin IA, Orekhov AN. Characterization of desialylated low-density lipoproteins which cause intracellular lipid accumulation. *Int J Tissue React.* 1992; 14(4): 155-62.
- 79- Watts GF, Crook MA, Haq S, Mandalia S. Serum sialic acid as an indicator of change in coronary artery disease. *Metabolism.* 1995; 44(2): 147-8.
- 80- Ruelland A, Gallou G, Legras B, Paillard F, Cloarec L. LDL sialic acid content in patients with coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 1993 30; 221(1-2): 127-33.
- 81- Anber V, Millar JS, McConnell M, Shepherd J, Packard CJ. Interaction of very-low-density, intermediate-density and low-density lipoproteins with human arterial wall proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997; 17(11):2507-14.
- 82- Millar JS, Anber V, Shepherd J, Packard CJ. Sialic acid-containing components of lipoproteins influence lipoprotein-proteoglycan interactions. *Atherosclerosis.* 1999; 145(2): 253-60.
- 83- Lindbohm N, Gylling H, Miettinen TE, Miettinen TA. Sialic acid content of LDL and lipoprotein metabolism in combined hyperlipidemia and primary moderate hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta.* 1999; 285(1-2): 69-84.
- 84- Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Comparison of diabetes diagnostic categories in the U.S. population according to the 1997 American Diabetes Association and 1980-1985 World Health Organization diagnostic criteria. *Diabetes Care.* 1997; 20(12): 1859-162.
- 85- Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA. Homeostasis model assesment: Insulin resistance and β cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia.* 1985; 28(7): 418-419.

- 86- Gokcel A, Baltali M, Tarim E, Bagis T, Gumurdulu Y, Karakose H, Yalçin F, Akbaba M, Guvener N. Detection of insülin resistance in Turkish adults: a hospital – based study. *Diabetes Obes Metab.* 2003; 5(2): 126-30.
- 87- Hatun Ş. Çocukluk çağında obezite ve insülin rezistansı. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2003; 7(2): 23-6.
- 88- Katopodis N, Hirshaut Y, Geller NL, Stock CC. Lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer Res.* 1982; 42(12): 5270-5.
- 89- Plucinsky MC, Riley WM, Prorok JJ, Alhadeff JA. Total and lipid-associated serum sialic acid levels in cancer patients with different primary sites and differing degrees of metastatic involvement. *Cancer.* 1986 15; 58(12): 2680-5.
- 90- Legro R. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: A premature association? *Endocrine Reviews.* 2003; 24(3): 302-12.
- 91- Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online.* 2004; 8(6): 649-56.
- 92- Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(5): 1362-9.
- 93- Gennarelli G, Holte J, Berglund L, Berne J, Massobrio M, Litthel H. Prediction models for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15(10): 2098-102.
- 94- Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insülin by diazoxide reduced serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68(6): 1027-32.

- 95- Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(3): 460-4.
- 96- Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocystein in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol.* 2004; 60(5): 560-7.
- 97- Shoham Z, Jacobs HS, Insler V. Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effects when hypersecreted during the follicular phase. *Fertil Steril.* 1993; 59(6): 1153-61.
- 98- Goldzieher JW, Young RL. Selected aspects of polycystic ovarian disease. *Endocrinol and Metabol Clin North America.* 1992; 21(1): 141-71.
- 99- Wills D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cell of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(1): 302-9.
- 100- McKenna TJ. Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. *N Eng J Med.* 1988 3; 318(9): 558-62.
- 101- Norman RJ, Masters SC, Hague W, Beng C, Pannall P, Wang JX. Metabolic approaches to the subclassification of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1995; 63(2): 329-35.
- 102- Meirow D, Yossepowitch D, Rosler A, Brzezinski A, Schenker JG, Laufer N, Raz I. Insulin resistant and non-resistant polycystic ovary syndrome represent two clinical and endocrinological subgroups. *Hum Reprod.* 1995; 10(8): 1951-6.

- 103- Penttila TA, Anttila L, Tarma A, Koskinen P, Erkkola R, Irjola K. Serum free testosterone in polycystic ovary syndrome measured with a new reference method. *Fertil Steril*. 1996; 65(1): 55-60.
- 104- Barbieri, RL, Smith S, Ryan KJ. The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarioan hyperandrogenism. *Fertil Steril*. 1988; 50(2): 197-212.
- 105- Hampl R, Starka L. Sex hormone-binding globulin in endocrine regulation. *Endocrine Regulations*. 1996; 30(2): 57-66.
- 106- Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garoscio-Cholet M, Lejeune H, Dechaud H, Tourniaire J. Pathophysiology of sex hormonebinding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1991; 40(4-6): 841-9.
- 107- Sindeika G, Skrha J, Cibula D, Pranzny M. Effect of insülin in polycystic ovary syndrome. *Cas Lek Cesk*. 2002 6; 141(24): 769-72.
- 108- Cresswell J, Fraser R, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insülin resistance. *Acta Obstet Scand*. 2003; 82(1): 61-4.
- 109- Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insülin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989; 38(9): 1165-74.
- 110- Dunaif A, Mandeli J, Fluhr H, Dobrjansky A. The impact of obesity and hyperinsülinemia on gonadotropin release and gonadal steroid secretion in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988; 66(1): 131-9.
- 111- Falsetti L, Eleftheriou G. Hyperinsülinemia in the polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrine and echographic study in 240 patients. *Gynecol Endocrinol*. 1996; 10(5): 319-26.

- 112- Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalance and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med.* 2001 1; 111(8): 607-13.
- 113- McCully KS. Homocysteine theory of arteriosclerosis: development and current status. In Gotto AM Jr, Paoletti R, eds. *Atherosclerosis Rev.* New York, Raven Pres, 1983; 11: 157-246.
- 114- Falsetti L, Gambera A, Andrico S, sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16(4): 275-84.
- 115- Arthur LS, Selvakumar R, Seshadri MS, Seshadri L. Hyperinsulinemia in Polycystic Ovary Disease. *J Reprod Med.* 1999; 44(9): 783-7.
- 116- Hag M, Hag S, Tutt P, Crook M. Serum total sialic acid and lipid-associated sialic acid in normal individuals and patients with myocardial infarction and their relationship to acute phase proteins. *Ann Clin Biochem.* 1993; 30(4): 383-6.
- 117- Hangloo VK, Kaul I, Zargar HU. Serum sialic acid levels in healthy individuals. *J Postgrad Med.* 1990; 36(3): 140-2.
- 118- Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B, Rastam L. Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ.* 1991 19; 302(6769): 143-6.
- 119- Crook MA, Treloar A, Haq M, Tutt P. Serum sialic acid and acute phase proteins in elderly subjects. *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* 1994; 32(10): 745-7.
- 120- Pönniö M, Alho H, Nikkari S T, Olsson U, Rydeberg U, Sillanaukee P. Serum sialic acid in a random sample of the general population. *Clinical Chemistry.* 1999; 45(10): 1842-9.

- 121- Crook M, Lumb P, Andrews V, Swaminathan R. Serum total sialic acid, a reputed cardiovascular risk factor, and its relationship to lipids, plasma fasting insulin, blood pressure and body mass index in normal individuals. *Clinical Science*. 1998; 95(1): 53-7.
- 122- Chen J, Gall M, Yokoyama H, Jensen J, Deckert M, Parving HH. Raised serum sialic acid concentration in NIDDM patients with and without diabetic nephropathy. *Diabetes Care*. 1996; 19(2): 130-4.
- 123- Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Eklund GA. Serum sialic acid concentration predicts both coronary heart disease and stroke mortality: multivariate analysis including 54 385 men and women during 20.5 years follow-up. *Int J Epidemiol*. 1992; 21(2): 253-7.
- 124- Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozovic M. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet*. 1980 17; 1(8177): 1050-4.
- 125- Stuart J, George AJ, Davies AJ, Aukland A, Hurlow RA. Haematological stress syndrome in atherosclerosis. *J Clin Pathol*. 1981; 34(5): 464-7.
- 126- Witteman J, Grobbee D, Kok F, Valkenburg H. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ*. 1989 11; 298(6674): 642-4.
- 127- Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, Turner C, Cummings MH. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol*. 2005; 58(2): 151-4.
- 128- Crook MA, Tutt P, Simpson H, Pickup JC. Serum sialic acid and acute phase proteins in type I and type II diabetes mellitus. *Clin Chim Acta*. 1993 15; 219(1-2): 131-8.

129- Crook MA, Earle K, Morocutti A, Yip J, Viberti G, Pickup JC. Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease, is increased in IDDM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diabetes Care*. 1994; 17(4): 305-10.

130- Pickup JC, Mattock MB, Crook MA, Chusney GD, Burt D, Fitzgerald AP. Serum sialic acid concentration and coronary heart disease in NIDDM. *Diabetes Care*. 1995; 18(8): 1100-3.

131- Flynn MD, Corrall RJ, Waters PJ, Pennock CA. Sialic acid and cardiovascular mortality. *BMJ*. 1991 2; 302(6775): 533-4.

132- Patel PS, Raval GN, Rawal RR, Patel GH, Balar DB, Shah PM, Patel DD. Assessing benefits of combining biochemical and immunological markers in patients with lung carcinoma. *Cancer Letters*. 1994 29; 82(2): 129-33.

133- Patel PS, Baxi BR, Balar DB. Significance of serum sialoglycoproteins in patients with lung cancer. *Neoplasma*. 1989; 36(1): 53-9.

134- Kakari S, Stringou E, Toumbis M, Ferderigos AS, Poulaki E, Chondros K, Dema A, Kotsovoulou V, Pavlidis N. Five tumor markers in lung cancer: significance of total and lipid-bound sialic acid. *Anticancer Res*. 1991; 11(6): 2107-10.

135- Kakari S, Avgoustatos G, Ferderigos AS, Poulaki E, Sakka P, Karamplianis A, Konstadinidis E, Constantopoulos G. Total and lipid-bound sialic acid in the cerebrospinal fluid of patients with brain tumors. *Anticancer Res*. 1984; 3(4): 313-6.

136- Erbil KM, Sen SE, Zincke H, Jones JD. Significance of serum protein and lipid-bound sialic acid as a marker for genitourinary malignancies. *Cancer*. 1986 1; 57(7): 1389-94.

- 137- Silver HK, Karim KA, Archibald EL, Salinas FA. Serum sialic acid and sialyltransferase as monitors of tumor burden in malignant melanoma patients. *Cancer Res.* 1979; 39(12): 5036-42.
- 138- Voigtmann R, Pokorny J, Meinshausen A. Evaluation and limitations of the lipid-associated sialic acid test for the detection of human cancer. *Cancer.* 1989 1; 64(11): 2279-83.
- 139- Schutter E, Visser JJ, Kamp GJ, Mensdorff PS, Van Dijk W, Hilgers J, Kenemans P. The utility of lipid-associated sialic acid (LASA or LSA) as a serum marker for malignancy. A review of the literature. *Tumour Biol.* 1992; 13(3): 121-32.
- 140- Dreyfuss AI, Clark JR, Andersen JW. Lipid-associated sialic acid, squamous cell carcinoma antigen, carcinoembryonic antigen and lactic dehydrogenase levels as tumor markers in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 1992 15; 70(10): 2499-503.
- 141- Waters PJ, Lewry E, Pennock CA. Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations. *Ann Clin Biochem.* 1992; 29(6): 625-37.
- 142- Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(6): 2453-6.
- 143- Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1998; 69(2): 236-41.
- 144- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1994; 61(3): 455-60.