



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM
DALI

FARKLI İLAÇ TEDAVİLERİNİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONU VE LİPİT METABOLİZMASINA
ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA KOÇER

KAYSERİ

2007



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA VE KLİNİK BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

FARKLI İLAÇ TEDAVİLERİNİN POLİKİSTİK OVER
SENDROMLU HASTALARDA ENDOTEL
DİSFONKSİYONU VE LİPİT METABOLİZMASINA
ETKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. DERYA KOÇER

Danışman
Prof. Dr. SABAHATTİN MUHTAROĞLU

KAYSERİ
2007

TEŞEKKÜR

Bu araŐtırmanın yapılması ve tezimin hazırlanması sırasında yardımlarını esirgemeyen ve yoğun çalışma dönemlerimde beni anlayıŐla karŐılayan, bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemde hiçbir fedakarlıktan kaçınmayarak kuŐkusuz en büyük emeğe sahip olan canım anneme ve babama, gerektiğinde her türlü yardım ve desteği sağlayan sevgili eŐime ve bana yaŐama sevinci veren biricik oğluma teşekkür ederim.

GöstermiŐ olduğu destek ve yardımlarından dolayı tez danıŐmanım Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroğlu'na ve Prof. Dr. Fahri Bayram'a, tezimin laboratuvar çalışmasında yardımını esirgemeyen Dr. Recep Saraymen'e teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Derya KOÇER

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
KISALTMALAR.....	III
TABLO LİSTESİ	V
ŞEKİL LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Polikistik Over Sendromu.....	3
2.1.1. Polikistik Over Sendromu fizyopatolojisi.....	3
2.1.2. Polikistik Over Sendromundaki hormonal değişiklikler.....	4
2.1.3. Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci	4
2.1.4. Polikistik Over Sendromunun tedavisi.....	5
2.2. Polikistik Over Sendromu ve Endotel Disfonksiyonu	7
2.2.1. Nitrik Oksit	9
2.2.2. Endotelin-1	10
2.3. Polikistik Over Sendromu ve Dislipidemi	13
2.4. Lipoproteinler	14
2.4.1. Small, dense LDL-kolesterol	16
2.4.2. Apolipoproteinler.....	19
2.5. Lipit peroksidasyonu ve Malondialdehit	20
2.6. Paraoksonaz	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Gereç.....	27
3.1.1.Çalışma grubu.....	28
3.2. Yöntem.....	29
3.2.1.Rutin Biyokimya Analizleri	29
3.2.2. Biyokimyasal Analizler.....	30
3.2.2.1. Nitrik Oksit Ölçümü.....	30
3.2.2.2. Endotelin-1 Ölçümü	33
3.2.2.3. Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B Ölçümü.....	36
3.2.2.4. Small, dense LDL-kolesterol Ölçümü.....	38
3.2.2.5. Malondialdehit Ölçümü	39
3.2.2.6. Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü	43
3.2.3. Homeostazis Model Assesment	44
3.2.4. Hormonal Analizler.....	44
3.3. İstatistiksel değerlendirme	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. Klinik Bulgular	46
4.2. Hormonal Analiz Bulguları.....	47
4.3. Biyokimyasal Bulgular	50
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	78
7. KAYNAKLAR	81
8. EKLER.....	93
9. TEZ ONAY SAYFASI.....	101

KISALTMALAR

A	: Androstendion
ADMA	: Asimetrik dimetilarjinin
Apo	: Apolipoprotein
CRP	: C Reaktif Protein
DHEAS	: Dehidroepiandrosteronsülfat
DHT	: Dihidrotestosteron
DM	: Diabetes Mellitus
E₂	: Estradiol
ECE	: Endotelin dönüştürücü enzim
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
ET-1	: Endotelin-1
FSH	: Folikül stimulan hormon
HL	: Hepatik lipaz
HOMA	: Homeostazis Model Assesment
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IDL	: Intermediate dansiteli lipoprotein
iNOS	: İndüklenebilir nitrik oksit sentaz
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LbLDL	: Large buoyant LDL
LCAT	: Lesitin kolesterol açıl transferaz
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Lüteinizan hormon
LPL	: Lipoprotein lipaz
MDA	: Malondialdehit
nNOS	: Nöronal nitrik oksit sentaz
NO	: Nitrik oksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O₂^{·-}	: Süperoksit radikali
PAFAH	: Platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör-1
PKOS	: Polikistik over sendromu
PON	: Paraoksonaz

PPAR	:Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
ROS	: Reaktif oksijen türleri
sdLDL	: Small, dense LDL
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globulin
sT	: Serbest testosteron
ŞM	: Şilomikron
T	: Testosteron
TC	: Total kolesterol
tT	: Total testosteron
TG	: Trigliserit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VLDL	: Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. HPLC Sisteminin Özellikleri ve Çalışma Koşulları	39
Tablo 2. Çalışma Gruplarının Yaş ve Tedavi Öncesi VKI Değerleri.	47
Tablo 3. PKOS ve Kontrol Grubunun Hormonal Bulgularının Karşılaştırılması	47
Tablo 4. Çalışma Gruplarının 0. ve 6. Ay Hormonal Bulgularının Karşılaştırılması	48
Tablo 5. Çalışma Gruplarının 6. Ay Hormon Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması.....	49
Tablo 6. PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması	50
Tablo 7. PKOS ve Kontrol Grubunun Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması	50
Tablo 8. Metformin Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması.....	51
Tablo 9. Metformin Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması	51
Tablo 10. Roziglitazon Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması	52
Tablo 11. Roziglitazon Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması	52
Tablo 12. Finasterid Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması	53
Tablo 13. Finasterid Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 14. Çalışma Gruplarının 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	54
Tablo 15. Çalışma Gruplarının 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması	55
Tablo 16. Çalışma Gruplarının 0. ve 6. Ay HOMA Değerlerinin Karşılaştırılması	58

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Metformin'in kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2. Roziglitazon'un kimyasal yapısı.....	6
Şekil 3. Finasterid'in kimyasal yapısı	7
Şekil 4. Endotelinlerin moleküler yapısı	11
Şekil 5. Vasküler endotelin sistemi	12
Şekil 6. Lipoprotein metabolizması	15
Şekil 7. sdLDL oluşumu	18
Şekil 8. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu	22
Şekil 9. Paraoksonazın yapısı.....	24
Şekil 10. Griess reaksiyonu.....	31
Şekil 11. Nitrat standart grafiği.....	32
Şekil 12. ET-1 standart grafiği.....	34
Şekil 13. Logaritmik ET-1 standart grafiği	35
Şekil 14. Apo A1 standart grafiği	36
Şekil 15. Apo B standart grafiği.....	37
Şekil 16. MDA kontrol kromatogramı	40
Şekil 17. Kontrol grubundaki 16. kişinin MDA kromatogramı	41
Şekil 18. Roziglitazon grubundaki 8. hastanın tedavi öncesi MDA kromatogramı	41
Şekil 19. Roziglitazon grubundaki 8. hastanın tedavi sonrası MDA kromatogramı	42
Şekil 20. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay MDA seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	55
Şekil 21. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay PON1 aktiviteleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması	56
Şekil 22. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay NO seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması	56
Şekil 23. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay ET-1 seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması.....	57
Şekil 24. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay HOMA değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Şekil 25. PON ile sT regresyon eğrisi.....	58
Şekil 26. MDA ile sT regresyon eğrisi.....	59
Şekil 27. ET-1 ile sT regresyon eğrisi.....	59
Şekil 28. sdLDL ile TG regresyon eğrisi	60
Şekil 29. HOMA ile sdLDL regresyon eğrisi	60
Şekil 30. sdLDL oluşum mekanizması	73

**FARKLI İLAÇ TEDAVİLERİNİN, POLİKİSTİK OVER SENDROMLU
HASTALARDA, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE LİPİT
METABOLİZMASINA ETKİSİ**

ÖZET

Amaç: Hiperandrojenemi, hiperinsülinemi ve insülin direncinin görüldüğü polikistik over sendromlu (PKOS) kadınlar, kardiovasküler hastalıklar açısından yüksek risk altındadırlar. Bu çalışmanın amacı, PKOS'lu hastalarda, metformin, roziglitazon ve finasterid tedavilerinin, endotel disfonksiyonu ve lipit seviyeleri gibi kardiovasküler risk faktörleri üzerine etkilerini araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Bu çalışmaya, 45 PKOS'lu ve 17 sağlıklı kadın dahil edildi. Hastalar üç gruba ayrıldı ve 15'er kişiden oluşan hasta gruplarına altı ay süreyle metformin, roziglitazon ve finasterid tedavisi verildi.

Çalışma gruplarından elde edilen serum/plazma örneklerinde, nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1), malondialdehit (MDA), Apo A1, Apo B, HDL-C, LDL-C, total kolesterol (TC), trigliserit (TG), small,dense LDL (sdLDL), large,buoyant LDL (LbLDL) seviyeleri ve paraoksonaz (PON) aktivitesi ölçüldü. İnsülin direnci (HOMA indeksi-Homeostasis Model Assesment) ve serum androjen düzeyleri değerlendirildi.

Bulgular: PKOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre, tedavi öncesi seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), total testosteron (tT), NO, HDL-C seviyeleri ve

PON aktivitesi anlamlı şekilde düşük; serbest testosteron (sT), androstendion (A), dehidroepiandrosteronsulfat (DHEAS), HOMA, MDA, ET-1, TC, TG, LDL-C, sdLDL ve LbLDL seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulundu. Metformin ve roziglitazon tedavilerinden sonra, NO, ApoA1 seviyelerinde ve PON aktivitesinde anlamlı artış; TG, TC, HOMA, MDA, ET-1, LbLDL ve sdLDL seviyelerinde anlamlı azalma görüldü. Finasterid grubunda ise, ApoA1 seviyesi ve PON aktivitesinde anlamlı artış, HOMA, MDA, LbLDL ve sdLDL seviyelerinde ise anlamlı azalma gözlemlendi. Her üç tedavi sonrasında SHBG seviyelerinde artma, sT düzeylerinde azalma gözlenirken, Apo B seviyesindeki değişiklikler azalmalar anlamlı değildi. Tedavi gruplarında HDL-C seviyelerinin yükseldiği ve LDL-C düzeylerinin azaldığı gözlenmekle birlikte, değerler normal referans aralıkları içindeydi.

Sonuç: Metformin, roziglitazon ve finasterid tedavilerinin, PKOS'ta kardiovasküler risk faktörlerinin önlenmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Bilgilerimize göre bu çalışma, tedavi gruplarından finasteridin; endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve sdLDL düzeyleri üzerine etkilerini gösteren ilk araştırmadır.

Anahtar Kelimeler: Finasterid, metformin, polikistik over sendromu, roziglitazon, small dense LDL.

**EFFECTS OF DIFFERENT DRUG THERAPIES ON ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION AND LIPID METABOLISM IN PATIENTS WITH
POLYCYSTIC OVARY SYNDROME**

ABSTRACT

Aim: Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who present with hyperandrogenemia, hyperinsulinemia and insulin resistance appear to be at high risk of cardiovascular disease. The aim of this study was to assess the effects of metformin, rosiglitazone and finasteride on cardiovascular disease risk factors such as endothelial dysfunction and lipid levels in patients with PCOS.

Materials and methods: Fortyfive women with PCOS and 17 healthy women were included this study. Patients were divided into three groups and treated with metformin, rosiglitazone and finasteride for six months.

Nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), malondialdehyde (MDA), Apo A1, Apo B, HDL-C, LDL-C, total cholesterol (TC), trigliseride (TG), small,dense LDL (sdLDL), large buoyant LDL (LbLDL) levels and paraoxonase (PON) activity were measured in serum/plasma obtained from study groups. Insulin resistance (HOMA index- Homeostasis Model Assesment) and serum androgen levels were also evaluated.

Results: Significantly decreased sex hormone binding globulin (SHBG), total testosterone (tT), NO, HDL-C levels and PON activities, but increased free testosterone (sT), androstendion (A), dehydroepiandrosteronsulfate (DHEAS), HOMA, MDA, ET-1, LDL-C, sdLDL and LbLDL values were found in PCOS patients than those of controls. NO, ApoA1 levels and PON activities increased and TG, TC, HOMA, MDA, ET-1, LbLDL and sdLDL levels decreased significantly after metformin and rosiglitazone treatments. In finasteride group, ApoA1 level and PON activity increased and HOMA, MDA, LbLDL and sdLDL levels decreased significantly. After each therapies, SHBG levels were increased, sT levels were decreased; but the changes in Apo B levels were not significant. Increased HDL-C and decreased LDL-C levels were observed in treatment groups, even though the levels were in normal reference range.

Conclusion: It's thought that, metformin, rosiglitazone and finasteride therapies can be used effectively for preventing cardiovascular risk factors in PCOS. According to our knowledge, this study is the first that show finasteride's effects on endothelial dysfunction, oxidative stress and sdLDL levels.

Key words: Finasteride, metformin, polycystic ovary syndrome, rosiglitazone, small dense LDL.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınların % 6-10' unu etkileyen, yaygın, heterojen bir endokrinolojik hastalıktır. Bu sendrom, hiperandrojenizm, infertilite, hirsutizm, kronik anovulasyon ve insülin direnci ile karakterizedir. PKOS'un etyopatogenezinde özellikle üzerinde durulan mekanizma insülin direncidir. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde riskler oluşturan, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve dislipidemi gibi bozukluklara da yol açabilir. Endotel disfonksiyonu ve dislipidemi, kardiovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörleri sayılmaktadır (1).

Nitrik oksit (NO), mikrosirkülasyonun endotelial regülasyonu ile ilişkili, endotel kaynaklı bir vazodilatatördür ve azalmış seviyeleri endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (2). Endotelin-1 (ET-1) ise, insülin direnci ve endotel disfonksiyonu olan hastalarda vaskülopatinin göstergesidir (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, artmış oksidatif stresin de, PKOS'lu kadınlarda kardiovasküler hastalık riskini artırabileceğini göstermiştir (4). Oksidatif stresin, doku hasarına yol açma mekanizmalarından biri de lipit peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonunu yansıtan malondialdehit (MDA), yağ asidi oksidasyonunun derecesiyle iyi korelasyon gösterdiği için, vücutta lipit peroksidasyon düzeyinin tespitine yönelik çalışmalarda en çok tercih edilen parametrelerden biri olmuştur (5).

Paraoksonaz (PON), okside lipoproteinler üzerindeki lipit peroksidleri hidroliz edip, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C)'i oksidatif stresin etkilerinden koruyan ve HDL-C'nin antioksidan özelliklerinden kısmen sorumlu bir enzimdir (6). Antiaterojenik HDL-C'nin bir komponenti olan Apolipoprotein A1 (ApoA1), kardiyoprotektif lipoprotein potansiyelini yansıtırken; LDL-C'nin en önemli komponentlerinden biri olan apolipoprotein B (ApoB) düzeyleri, aterosjenik lipoprotein profili ile güçlü bir korelasyon gösterir (7).

Dislipidemi, PKOS' un en önemli metabolik özelliklerinden biridir. Artmış LDL-C ve trigliserit (TG) ile, azalmış HDL-C seviyeleri PKOS' lu kadınların karakteristik lipit profilidir (8, 9). LDL-C'nin büyüklük ve kompozisyonunda olduğu gibi, dansitesinde de heterojeniteler tanımlanmıştır. LDL-C' nin subfraksiyonlarından biri olan small, dense LDL'nin (sdLDL), aterosjenitesinin fazla olması nedeniyle, kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açtığı ve sdLDL partiküllerinin oluşumunda insülin direnci ve hiperandrojeneminin rol oynadığı gösterilmiştir (10).

Günümüzde, standart bir tedavi şeması olmayan PKOS'ta pek çok ilaç denenmektedir. Oral antidiyabetik ilaçlar olan metformin ve roziglitazon, PKOS'taki birçok bozuklukta olumlu etkilerinden dolayı tercih edilmektedir (11, 12). Antiandrojen bir ilaç olan finasterid ise, özellikle hirsutizmin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Yapılan son literatür taramasına göre, finasteridin PKOS'lu hastalarda, endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve sdLDL düzeyi üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanamamıştır.

Bu çalışmada; insülin direncine etkili olduğu bilinen metformin ve roziglitazon ile, bir antiandrojen olan finasteridin, tek başlarına kullanıldığında, PKOS'lu hastalarda endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve literatürde değerlendirilmediği görülen sdLDL oluşumu üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

İlk kez 1935 yılında Stain ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Üreme çağındaki kadınların en sık karşılaşılan (% 6-10) endokrinolojik hastalıklarındandır. Hirsutizm, oligomenore/amenore, anovulasyon, infertilite, obesite gibi klinik özelliklere; insülin direnci, obesite, lipit anormallikleri, endotel disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik özelliklere ve androjenler, luteinizan hormon (LH), östradiol (E₂) seviyelerinde yükselmeyi ve seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) düzeyinde azalmayı içeren endokrinolojik özelliklere sahiptir (1).

2.1.1. Polikistik Over Sendromu'nun Fiziopatolojisi (1):

PKOS' un fiziopatolojisi çok sayıda klinik, laboratuvar ve deneysel verilere rağmen kapsamlı olarak açıklanamamıştır. PKOS fiziopatolojisinden sorumlu olduğu düşünülen birçok hipotez ortaya konmuştur. Bunların başlıcaları şu şekilde sıralanabilir:

1-İnsülin sekresyonu ve fonksiyon görmesinde bir defekt sonucu gelişen hiperinsülinemi ve insülin direnci,

2-Bir primer nöroendokrin defekt sonucunda; LH salınımının sıklık ve amplitüdünde abartılı sekresyon,

3-Androjen sentezindeki defekt sonucu ovaryan androjen üretiminin artması,

4-Kortizol metabolizmasındaki değişiklikler sonucu, androjen üretiminin artması,

5-Genetik geçiş.

2.1.2. Polikistik Over Sendromu'nda meydana gelen hormonal değişiklikler (1):

- 1- SHBG ile androjenlerin bağlanması azalma ve ilave olarak ovaryan androjen sekresyonunda artışla birlikte serbest testosteron (sT) ve androstendion (A) artışı
- 2- Androjenlerin artışı ile ilişkili olarak SHBG yapımının azalması
- 3- SHBG azalması sonucu, serbest E₂ ve östron artışı (yağ dokusundan androjenlerin periferik dönüşümü)
- 4- Gonadotropin releasing hormonun (GnRH) amplitüd ve sıklığındaki değişikliğe LH' nın sekresyonunda artış şeklindeki cevap
- 5- PKOS' ta folikül stimulan hormon (FSH) seviyesi değişmez. Fakat matür follüküllerin gelişimi için follüküler seçim yoktur.

2.1.3. Polikistik Over Sendromu ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci, dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen, biyolojik cevabın normalin altında olmasıdır. Normalde insülin, karaciğerde glukoz yapımını baskılamakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişini artırmaktadır. İnsülinin etkisine direnç gelişmesi ile karaciğerde glukoz yapımı artmakta, kas ve yağ dokusuna glukoz geçişi azalmaktadır. Kan glukoz dengesini sağlamak için, pankreastan insülin salınımı artmakta ve insülin direncini yenmek için hiperinsülinemi gelişmektedir (14, 15).

İnsülin direnci; stres, siroz, üremi, ketoasidoz, diabetes mellitus (DM), aterosklerotik kalp hastalıkları ve PKOS gibi birçok durumda görülebilir (15). PKOS'un patofizyolojisinde üzerinde en sık durulan mekanizma insülin direncidir. İnsülin direncinin önemi ise; DM, bozuk glukoz toleransı, lipoartrofi gibi yetersiz insülin etkisi sonucu gelişen bozukluklardan ve akantozis nigrikans, hiperandrojenizm gibi aşırı insülin sekresyonu sonucu gelişen durumlardan kaynaklanır (1, 14, 15).

İnsülinin anabolik etkisine direnç gelişmesi sonucunda bazı proteinlerin sentezi inhibe olur. Bunlardan biri SHBG sentezinin karaciğerde inhibisyonudur. Böylece serum serbest androjen konsantrasyonu artar. SHBG konsantrasyonu insülin direnci için iyi bir belirteçdir (16).

İnsülin direncinin gösterilmesi için birçok test geliştirilmiştir. Bunlardan pratikte en sık kullanılanları, açlık insülin düzeyleri, açlık glukoz/ insülin oranı, oral glukoz tolerans testi (OGTT) ve homeostazis model assesment (HOMA)'dır (14).

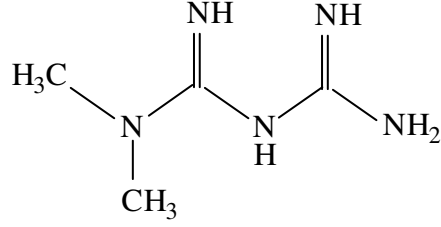
2.1.4. Polikistik Over Sendromu'nun Tedavisi

PKOS'ta tedavinin birkaç amacı vardır: Androjen seviyelerini düşürmek, kardiovasküler riski azaltmak, endometriumu korumak, normal vücut kilosuna erişmek, hirsutizmi tedavi etmek, insülin direnci ve hiperinsülinemisinin sonuçlarını önlemek. PKOS' ta tedavi seçenekleri şu şekilde özetlenebilir (17):

- 1- Antiandrojenler
 - Spiranolakton
 - Ciproteron asetat
 - Flutamid
 - Finasterid
- 2- İnsülin duyarlılaştırıcı ilaçlar
 - Metformin
 - Tiazolidinedionlar
 - D-chiro inositol
- 3- Oral kontraseptifler

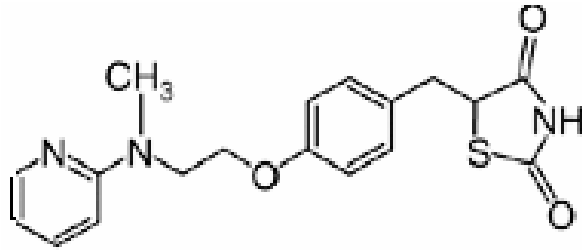
Metformin: Metformin, tip 2 DM tedavisinde kullanılan biguanid grubu bir oral antidiyabetiktir (17) (Şekil 1). İlacın etki mekanizmaları; hepatik glukoz üretiminde azalma ve β hücrelerinin insülin üretimine etki etmeden periferik dokulardaki insülin hassasiyetini artırmak şeklindedir. PKOS'un patogenezinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, insülin direncini tedavi etmek için en sık kullanılan ilaç olmuştur (11, 17). PKOS' lu kadınlarda metformin tedavisinin androjen düzeylerini azaltmada ve SHBG konsantrasyonunu artırmada etkili olduğu gösterilmiştir. Metformin, karaciğerde SHBG sentezini artırır, bunun sonucunda dolaşımdaki sT seviyelerini azaltarak hiperandrojenizm üzerine etki gösterir. Ayrıca sitokrom P-450-C17- α aktivitesinin etkisini kısıtlayarak, adrenal androjen üretimini düzenlediği ve ovaryan androjen üretimini azalttığı gösterilmiştir (18). Uzun dönemde ise; DM insidansında azalma, trigliserit (TG) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL-C)'de azalma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL-C)'de artma, lipoprotein (a) düzeyinde

azalma sağlamıştır (19). En sık görülen yan etkisi, gastrointestinal semptomlar, bulantı ve ishaldir. Laktik asidoz da nadir görülen bir komplikasyondur (17).



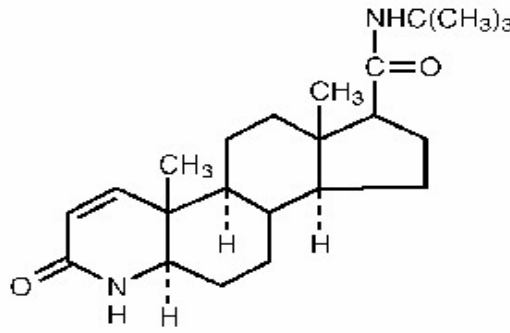
Şekil 1. Metformin'in kimyasal yapısı.

Thiazolidinedionlar: Bu grupta rozigitazon (Şekil 2), troglitazon ve pioglitazon bulunmaktadır. Etkilerini stimüle olan peroksizom proliferatör aktive edici reseptör γ ya (PPAR- γ) bağlanıp glukoz taşıyıcı proteinlerin üretimini uyararak gösterir. Böylece insülin direncini kırarlar. Ovulatuvar disfonksiyon, hirsutizm, hiperandrojenemi ve hiperinsülinemiyi düzeltir. Troglitazonun lipit metabolizması ve fibrinolizis ile ilgili bozuklukları geri döndürdüğü, endotel fonksiyonlarını düzenlediği gösterilmiştir (20). Thiazolidinedionlar, dolaşımdaki serbest yağ asidi ve testosteron (T) seviyelerini azaltarak da, endotel fonksiyonlarını iyileştirirler. Ayrıca, düz kaslarda kalsiyum akışını azaltıp, periferal vazodilatasyona sebep oldukları bildirilmiştir (21).



Şekil 2. Rozigitazon'un kimyasal yapısı.

Finasterid: 5- α -redüktaz' ın spesifik kompetitif bir inhibitörüdür (Şekil 3). 5- α -redüktaz erkeklerin üreme organı dokularında, deri ve karaciğerde yüksek konsantrasyonda bulunan intraselüler bir enzimdir. Finasterid, 5- α -redüktaz'ı bloke ederek testosteronun daha potent olan dihidrotestosteron (DHT)'a dönüşümünü engeller. Benign prostat hiperplazisi, prostat kanseri ve hirsutizm tedavisinde kullanılır. Steroid benzeri yapıda olan finasteridin, diğer hormonların oluşumu ve aktivasyonları üzerine herhangi bir yan etkisi gösterilmemiştir (13). Finasteridin hirsutizmde etkili olduğunu gösteren pek çok çalışma olmasına rağmen, endotel disfonksiyonu ve lipit metabolizmasına etkisini gösteren çalışmalar yeterli değildir.



Şekil 3. Finasterid'in kimyasal yapısı.

2.2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE ENDOTEL DİSFONKSİYONU

PKOS sadece reproduktif endokrinolojik bir hastalık değil, aynı zamanda DM ve koroner arter hastalığı gibi, uzun dönemde riskler oluşturabilecek durumlarla da ilişkili metabolik bir bozukluktur (3). PKOS'ta lipit ve lipoprotein metabolizma değişiklikleri, yüksek C reaktif protein (CRP), homosistein, endotelin-1 (ET-1) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) seviyeleri gibi spesifik kardiovasküler risk faktörleri bildirilmiştir (22). Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), kadınlarda başlıca ölüm nedenlerindedir, özellikle PKOS'lu kadınlarda miyokard infarktüs görülme sıklığı, sağlıklı kadınlardan 7 kat fazladır (23).

Damar endoteli; vasküler tonusun düzenlenmesi, platelet adezyonu, fibrinolizis ve lökosit adherensini içeren pek çok biyolojik fonksiyona sahiptir. Bu fonksiyonlardan herhangi biriyle ilgili bir değişiklik "endotelial disfonksiyon" olarak tanımlanabilir.

Ancak bu terim sıklıkla, damar duvarında nitrik oksit (NO) biyoaktivitesinde azalmaya bağlı endotel bağımlı relaksasyonun bozulmasını ifade eder (24).

Kardiyovasküler lezyonların erken dönem işaretlerinden birisi de endotel disfonksiyonudur (3, 32). PKOS'ta aterosklerozun ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde insülin direnci anahtar rol oynar (3, 20, 22, 23).

İnsülinin fonksiyonlarına yönelik çalışmalar, yıllarca glukoz ve lipit metabolizmasına odaklanmış, ancak son yıllarda vasküler yapı üzerine antiaterojenik etkileri açıklık kazanmaya başlamıştır (24). İnsülin vasküler etkilerini NO aracılığı ile gösterir. İnsülinin akut intravenöz enjeksiyonu, yavaş gelişen hafif bir vazodilatasyona neden olur. Asetilkolin (Ach) gibi endotel bağımlı bir ajanın submaksimal dozda uygulanması, periferel kan akımında dakikalar içinde % 50 oranında artış yaparken; submaksimal dozda insülin infüzyonu, periferel kan akımında saatler sonra gelişen % 100 oranında artışa sebep olur (25). Steinberg ve ark (25)'nın yaptığı bir çalışmada; NO sentaz (NOS) inhibitörü uygulanan hastalarda, NO'ya bağımlı vazodilatasyonun inhibe olduğu ve buna bağılı olarak, insülinin indüklediği artmış periferel kan akımının azaldığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise, NOS inhibitörü verilen ratların kremaster kaslarından izole edilen arteriollerde insülin bağımlı vazodilatasyonun tamamen bozulduğu bildirilmiştir (26).

İnsülin endotel hücrelerinde NO üretimini direkt olarak indüklediğinden, insülin direnci ile karakterize durumlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu görülür (24).

PKOS'un tipik bulgularından biri olan hiperandrojeneminin endotel hasarı gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir. Hirsutik kadınlarda ateroskleroz prevalansı oldukça yüksektir (23, 27). Yapılan bir çalışmada, transeksüellere uzun süreli, yüksek doz androjen uygulanmasının, bozulmuş vasküler reaktivite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (27).

2.2.1. NİTRİK OKSİT

Nitrik oksit, iki atom içeren, dış yörüngesinde bulunan ortaklanmamış elektronu nedeniyle serbest radikal özelliği taşıyan, gaz yapısında reaktif bir maddedir. Lipofilik olduğu için biyolojik membranlardan kolayca geçebilmektedir. Bu özelliği ile parakrin hormon aktivitesine sahiptir (28). NO, NOS olarak adlandırılan enzimlerce, başlıca damar endotel hücrelerinde, L-arjinin'in L-sitrüllin'e oksidasyonu sırasında üretilmektedir. Reaksiyon için NADPH ve moleküler oksijen gerekmektedir. Flavin mononükleotid (FMN), flavin adenin dinükleotid (FAD), hem ve tetrahidrobiopterin (BH₄) ise NOS'ın koenzimleridir (29).

NOS' un üç farklı izoformu tanımlanmıştır (30):

- 1- Nöronal NOS (nNOS ya da Tip I NOS)
- 2- İndüklenebilir NOS (iNOS ya da Tip II NOS)
- 3- Endotelial NOS (eNOS ya da Tip III NOS)

nNOS ve eNOS “yapısal (konstitütif) NOS” (cNOS) olarak da tanımlanır. Bunlar intraselüler kalsiyum / Kalmoduline bağımlı olan NOS izoformlarıdır (30).

nNOS, santral ve periferik sinir sisteminde nöronal transmisyonunda görev alan NO sentezinden sorumludur. iNOS ilk olarak makrofajlarda tanımlanmış, ancak daha sonra pek çok hücre tipinde iNOS ile NO sentezlenebildiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, İL-1, İNF- α gibi immünolojik uyarılara cevap olarak iNOS ekspresyonu ve dolayısıyla NO üretimi artar. eNOS, endotel hücrelerinde yaygın olarak bulunur. eNOS ile NO üretimi, intraselüler kalsiyum (Ca⁺²) seviyeleri tarafından kontrol edilir (29, 31).

NO, pek çok biyolojik etkisini guanilat siklaz / siklik guanozin monofosfat (cGMP) sistemi aracılığı ile gösterir. NO sentezlendikten sonra, hızla difüze olduğu hücrenin sitozolüne girer. Burada guanilat siklazın aktif bölgesinde bulunan hem demirine (Fe⁺²) reversibl olarak bağlanır. Aktiflenen guanilat siklaz ile cGMP'nin hücre içi seviyesi yükselir. cGMP, kinazlar aracılığı ile Ca⁺²'nin hücre dışına çıkmasını ya da hücre içinde depolanmasını uyarıp intraselüler Ca⁺² seviyelerini düşürür (31).

Nitrik oksit'in Biyolojik Etkileri: (31, 32)

İnsan fizyolojisi ve patofizyolojisinde önemli bir yer tutan NO' nun biyolojik etkileri cGMP ile ilişkili olanlar ve olmayanlar şeklinde incelenebilir:

cGMP' ye bağımlı etkileri:

- Vasküler olan ya da olmayan düz kas gevşemesi
- Platelet adezyon ve agregasyonunun inhibisyonu
- Santral ve periferel sinir sisteminde sinyal iletimi
- Nötrofil kemotaksisinin önlenmesi

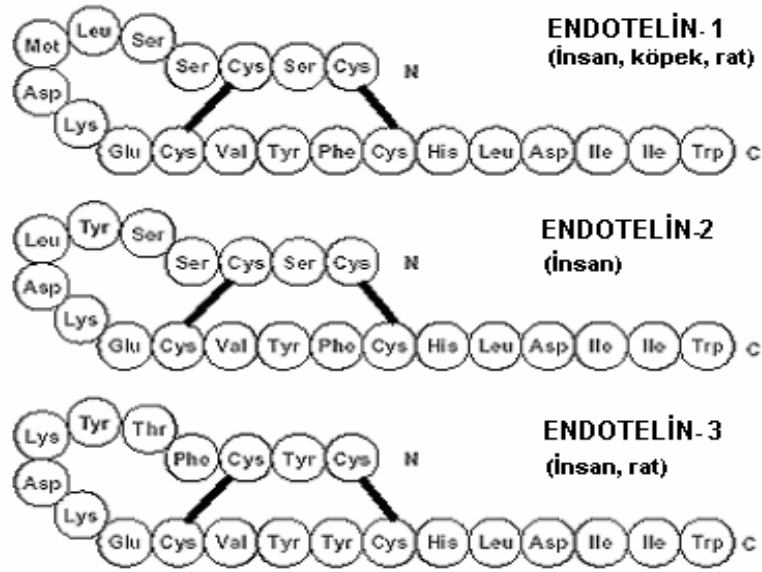
cGMP' den bağımsız etkileri:

- NADH: ubikinon oksidoredüktaz, NADH: süksinat oksidoredüktaz, akonitaz gibi bazı mitokondrial demir-sülfür enzimlerini inhibe ederken, siklooksijenaz gibi enzimlerin hem gruplarına bağlanarak aktive olmalarını sağlar.
- Sitokrom P-450 enzim sistemini inhibe eder.
- Birçok enflamatuar durumda yüksek miktarda üretilen NO, pek çok mikroorganizma ve tümör hücreleri için sitotoksik etkilidir.
- Tümör baskılayıcı gen düzeylerini artırarak apoptoz aracılı hücre ölümüne yol açar.
- Lipit peroksidasyonunu önleyerek, antioksidan özellik gösterir.
- Endotel hücrelerinde gen transkripsiyonunu ve translasyonu düzenler, nöronlarda gen ekspresyonu üzerine kalsiyumun etkisini artırır.
- Ca⁺², a bağımlı potasyum kanallarını aktive eder.

2.2.2. ENDOTELİN-1

Endotelin-1, endotel hücreleri tarafından salınan güçlü bir vazokonstriktör peptiddir. Endotelinler, her biri 21 amino asitten oluşan üç farklı izoformu bulunan (ET-1, ET-2 ve ET-3) bir peptid sınıfıdır (Şekil 4). ET-1, en fazla bulunan ve en önemli izoformdur. ET-1, başlıca vasküler endotelde 212 aminoasitli preproendotelin 1'den sentezlenir. Preproendotelin-1'den furin benzeri enzimler aracılığı ile 38-39 aminoasitli proendotelin-1 (big ET-1) oluşur. Proendotelin-1'in Trp21-Val22 arasından, endotelin dönüştürücü enzim (ECE) etkisi ile proteolitik ayrımı sonucu aktif matür ET-1 peptidi oluşur (33).

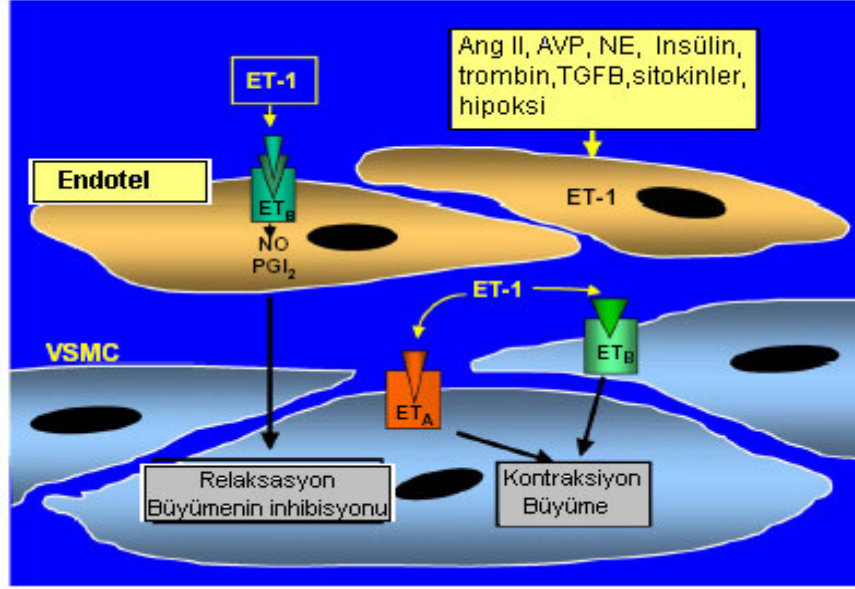
Endotelin dönüştürücü enzim esas olarak, endotel hücrelerinde lokalize metal bağımlı bir endopeptidaz olup dolaşımında bulunmamaktadır. ECE 1 ve ECE 2 olmak üzere iki izoforma sahiptir. ECE 1'in de ECE-1a, ECE-1b, ECE-1c ve ECE-1d olarak sınıflanan 4 izoformu bulunmaktadır. Bu 4 izoform tek bir gende kodlanır ve birbirlerinden farklılıkları N-terminal aminoasitlerinden kaynaklanır. N- terminal aminoasit, ECE 1 izoformlarının hüresel lokalizasyonlarından sorumludur. ECE 1b intraselüler bir enzim iken, diğer izoformlar katalitik bölgeye sahiptir ve hücre dışında lokalizedir. ECE-1b, diğer izoformlarla heterodimer bir yapı oluşturup hücre dışı ECE 1 aktivitesini düzenler (34). ECE 2 düz kas hücrelerinde bulunur. ET reseptörlerine yakın bir bölgede big ET-1'i, ET-1'e dönüştürerek, ET-1'i degradasyondan korur. ECE'ler dışında şimaz ve nötral endopeptidaz gibi, ET sentezinde rol alan enzimler de mevcuttur (33).



Şekil 4. Endotelinlerin moleküler yapısı

Endotelin-1'in ET_A ve ET_B olmak üzere 2 tip reseptörü tanımlanmış olup, bu reseptörler ET' nin vasküler etkilerini düzenlemektedir. Her iki reseptörde vasküler düz kas hücrelerinde lokalizedir. Vazokontrüksiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve hipertrofisini indüklerler. Arterlerdeki başlıca reseptör ET_A reseptörü iken, ET_B reseptörü venlerde ve pulmoner damarlarda arterlerden daha fazla sayıda bulunur. Ancak bu yapılarda da baskın reseptör yine ET_A reseptörüdür (35). ET_B reseptörleri

endotelial hücrelerde de bulunur. Endotel hücrelerinde ET_B reseptörlerinin uyarılması, NO ve prostasiklin üretiminini artırarak vazodilatatör etkilere sebep olur (36) (Şekil 5).



Şekil 5. Vasküler endotelin sistem

Koroner arterlerde az miktarda endotelial vazodilatatör ET_B reseptörü bulunmaktadır (36). Sonuç olarak, koroner damarlarda ET-1 aktivasyonu vazokonstriksiyona sebep olurken, fizyolojik koşullarda diğer vasküler yapılarda vazodilatasyona sebep olabilir (37).

Endotelin-1'in Biyolojik Etkileri (36, 37):

- ET-1 bugüne kadar bulunmuş olan en etkili vazopressör maddedir. Anjiyotensin II' den 10 kat daha güçlüdür.
- Renal kan akımını azaltır.
- Atrial natriüretik peptid (ANP), aldosteron ve NE salınımını artırır.
- Renin salınımını azaltır. İdrar volümü ve natriürezisi azaltır.
- Myokarda pozitif inotrop ve kronotrop etki gösterir.
- Vasküler düz kas hücrelerinde, fibroblast ve glomeruler mezenkimal hücrelerde mitogenezi stimüle eder.
- Fosfolipaz C aracılı protein kinaz C aktivasyonu ile c-fos ve c-myc gibi büyümeyi uyarıcı genlerin transkripsiyonunu artırır.

Endotelin-1 ve Oksidatif Stres:

ET-1'in başta süperoksit ($O_2^{\cdot-}$) olmak üzere, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimini stimüle ederek oksidatif stres gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (38).

$O_2^{\cdot-}$, hücre üzerinde destrüktif etkileri olan bir serbest radikaldir. ET-1'in vazokonstriktör aktivitesinin, $O_2^{\cdot-}$ anyon oluşumuna bağlı olabileceği bildirilmektedir. $O_2^{\cdot-}$ oluşumundan sorumlu olan ET-1 reseptör subtipini belirlemek için pek çok çalışma yapılmıştır. Pulmoner arter düz kas hücre kültüründe yapılan bir çalışmada, $O_2^{\cdot-}$ oluşumunun ET_A reseptör stimülasyonu ile gerçekleştiği bildirilmiştir (38). İnsan umbilikal ven endotel hücreleri ve sempatik nöronlarında yapılan başka bir çalışmada ise, ET_B reseptör stimülasyonunun $O_2^{\cdot-}$ oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir (39). 2002 yılında Loomis ve ark (40), izole rat aortasında ET-1'in $O_2^{\cdot-}$ üretimini uyardığını ve bu etkiyi inhibe edebilmek için her iki reseptöründe inhibe edilmesi gerektiğini bildirmişlerdir. Sonuçta; hem ET_A , hem de ET_B reseptörü bu etkiden sorumlu gibi görünmektedir.

Endotelin-1, NADPH oksidaz aracılığı ile $O_2^{\cdot-}$ oluşumunu uyarır ve böylece oksidatif stresi artırır. ET-1'in indüklediği oksidatif stres, ateroskleroza ve vasküler disfonksiyonun diğer formlarına yol açar. Diğer taraftan ROS, endotel hücre kültüründe ve vasküler düz kas hücrelerinde ET-1 üretimine neden olur. Hidrojen peroksit (H_2O_2) ve $O_2^{\cdot-}$, ET-1 sentezini uyanan başlıca serbest radikallerdir (41).

2.3. POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE DİSLİPİDEMİ

PKOS'un ortaya çıkardığı metabolik bozukluklardan dolayı, kardiovasküler hastalıkların sıklığının arttığı bilinmektedir. Dislipidemi, hipertansiyon ve DM, PKOS'lu kadınlarda oldukça yaygın görülür. Obesite (özellikle santral obesite), kardiovasküler hastalıklarla ilgili uzun dönem risklerin belirlenmesinde anahtar rol oynar (22).

Lipit ve lipoprotein anormallikleri PKOS'un önemli metabolik özelliklerinden biridir. Artmış plazma TG, TC ve LDL-C ile azalmış HDL-C seviyeleri PKOS'lu kadınların karakteristik lipit profilidir. Artmış çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL-C), apolipoprotein B (Apo B) düzeyleri ile azalmış HDL 2 ve Apo A1 düzeyleri PKOS' ta görülen diğer lipoprotein anormallikleridir (8, 9).

PKOS'lu kadınlardaki bozulmuş lipit ve lipoprotein profilinin artmış androjen seviyelerinden çok, vücut yağ dağılımı ve insülin direnci ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (9).

2.4. LİPOPROTEİNLER

Lipitler, plazmada lipoprotein olarak bilinen makromoleküler kompleksler halinde taşınırlar. Lipoproteinler, hidrofobik lipitler (TG'ler ve kolesterol esterleri)'i kapsayan bir çekirdek ile apolipoproteinler ve amfipatik lipitler (kolesterol ve fosfolipit)'den oluşan bir yüzey tabakasından meydana gelen küresel partiküller halindedir. Çekirdekteki lipitler, Van der Waals ve hidrojen bağları ile protein ve fosfolipitlere bağlanır (42).

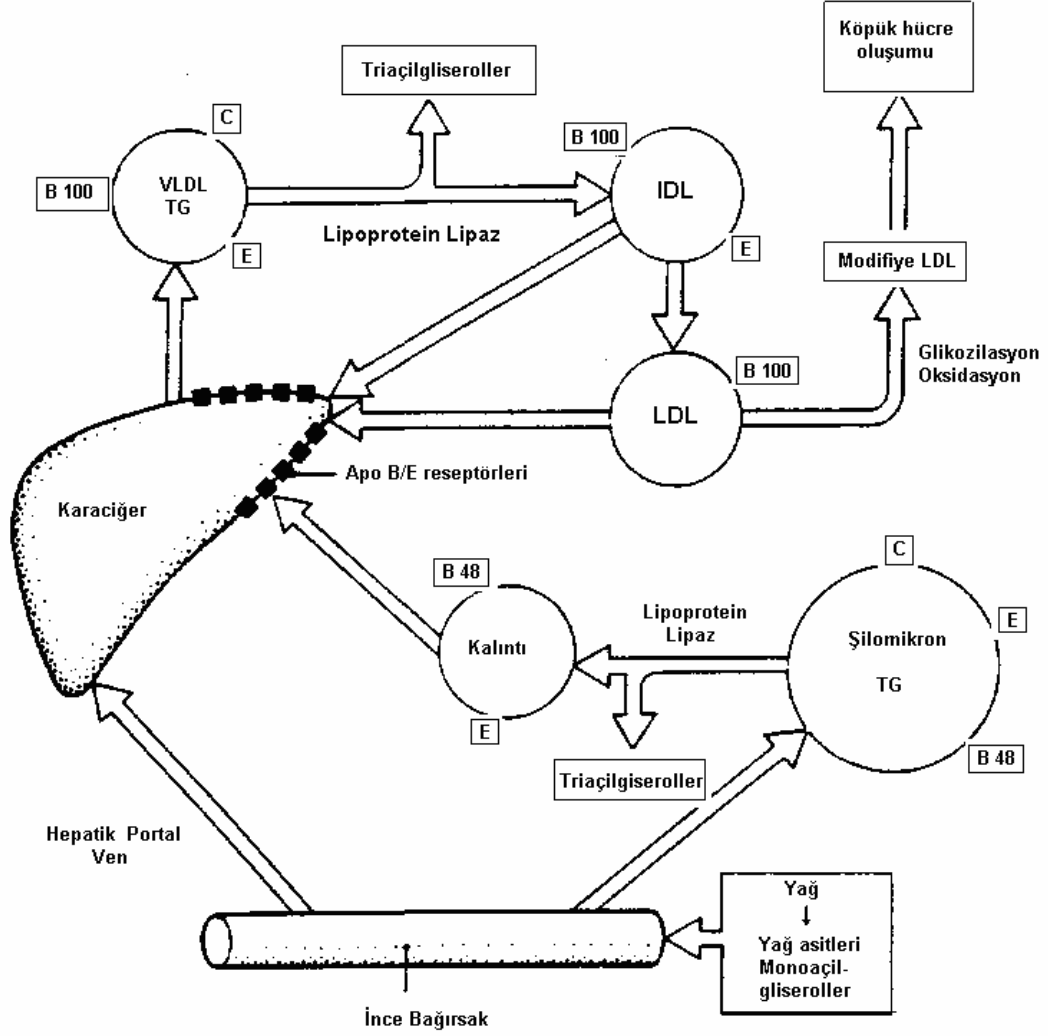
Lipoproteinler dansitelerine göre dört gruba ayrılırlar:

- Şilomikron
- VLDL
- IDL (orta dansiteli lipoprotein)
- LDL
- HDL

Şilomikron ve VLDL, TG'lerin; LDL, kolesterolün; HDL, fosfolipitlerin başlıca taşıma birimleridir (42).

Şilomikronlar bağırsak mukoza hücrelerinde üretilir ve diyetle alınan TG, kolesterol ve kolesterol esterlerini periferik dokulara taşırlar. En büyük boyuta (çapı >1000 Å) ve en az yoğunluğa sahip olan bu lipoprotein grubu, Apo B-48 ile Apo A içerir. Şilomikronların yapısındaki TG'lerin lipoprotein lipaz (LPL) tarafından hidroliz edilmesiyle serbestleşen yağ asitleri, enerji kaynağı olarak okside edilmek üzere dokulara geçerken; şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından plazmadan temizlenir (7) (Şekil 6).

Yapı ve kompozisyon olarak şilomikronlara benzeyen VLDL'nin TG içeriği daha az olup, kolesterol, fosfolipit ve protein içeriği daha fazladır. Karaciğer tarafından sentez edilen VLDL'nin fonksiyonu, endojen TG'leri karaciğerden periferik dokulara taşımaktır. Başlıca ApoB100 içeren VLDL'nin %50'si LDL'ye dönüşürken, kalan %50'si IDL olarak doğrudan karaciğerde temizlenir (7, 42) (Şekil 6).



Şekil 6. Lipoprotein metabolizması

Lipoproteinler içinde en küçük ve en heterojen partikül olan HDL, şilomikron ve VLDL' nin hidrolizi sonucu oluşur. HDL' nin başlıca fonksiyonu, kolesterolün periferik dokulardan karaciğere geri taşınmasıdır. Bu mekanizmaya “tersine (revers) kolesterol transportu” denmektedir (42).

LDL plazmadaki başlıca kolesterol taşıyıcı lipoproteinlerdir. VLDL' nin hidrolizi sonucu oluşan LDL, Apo-B 100 dışında hemen hiç apolipoprotein bulundurmaz.

LDL katabolizması iki yolla gerçekleşir: Reseptör aracılı endositozda LDL partiküllerin ana işlevi periferik dokulara kolesterol taşımaktır. Bu görevi, hem hücre yüzeyine temas ettiklerinde, hücrenin membranları üzerine serbest kolesterol bırakarak, hem de Apo B100'ü tanıyan hücre yüzey membranlarındaki reseptöre bağlanarak yapar. LDL reseptörleri endoplazmik retikulumda sentezlenir ve golgi aygıtı ile salgılanır. Spesifik olmayan yol retikuloendotelyal sistemdeki makrofajlar veya "scavenger" hücrelerinde gerçekleşir. Dolaşımdaki makrofajlar, yüksek düzeyde çöpçü reseptör aktivesine sahiptirler. Bu reseptörler, kimyasal olarak değişikliğe uğramış LDL'nin endositozuna aracılık edebilir (7).

2.4.1. SMALL, DENSE LDL

Düşük dansiteli lipoprotein, dolaşımda kolesterol taşıyan ana lipoproteindir. Ortalama partikül büyüklüğü 250 Å, dansitesi 1.035 g/mL'dir. 1950'lere kadar plazma lipoprotein komplekslerinin homojen yapılar olduğu düşünülüyordu. 1950-1960'larda, ilk defa analitik ultrasantrifügasyon ile, lipoprotein komplekslerinin homojen yapılar olmadığı gösterildi (43). LDL'nin büyüklük ve dansite bakımından farklılıklar gösteren fraksiyonlarının varlığı ise, 1982'de hipertrigliseritemili hastalarda, yüksek rezonanslı gradient jel elektroforezi ile gösterilmiştir (44).

Gradient jel elektroforezi ile, dansitesi 1.019-1.063 g/mL arasında değişen, LDL I, II ve III olarak adlandırılan üç LDL subfraksiyonu tanımlanmıştır (43).

LDL I = 1.019-1.034 g/mL

LDL II = 1.034-1.044 g/mL

LDL III = 1.044-1.063 g/mL [small, dense LDL (sdLDL)]

LDL'nin, sdLDL dışında kalan fraksiyonları "large-buoyant" (LbLDL) olarak ifade edilmektedir (44).

LDL jel elektroforez profiline göre, LDL için patern A ve patern B olarak adlandırılan iki fenotip tanımlanmıştır. Patern A'da büyük LDL partikülleri, patern B'de ise küçük ve yoğun LDL partikülleri hakimdir. Patern B varlığı, plazma TG'sinde artış ve HDL'de düşme ile birlikte ve popülasyonun % 25'inde mevcuttur (43). Patern B prevalansı yetişkin erkeklerde % 30, postmenopozal kadınlarda % 15-25, 20 yaş altı erkeklerde ve kadınlarda % 5-10'dur (45).

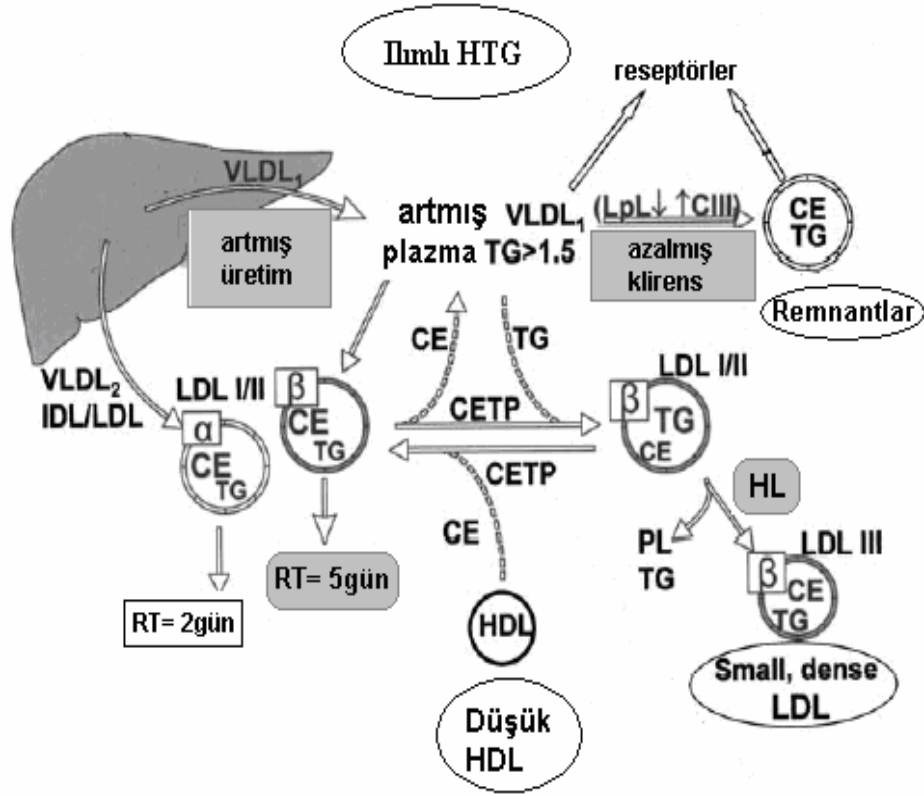
Patern B fenotipine sahip bireylerde koroner kalp hastalığı riskinin arttığı, miyokard infarktüstten ölen hastalarda LDL partiküllerinin anormal ölçülerde küçük olduğu ve sdLDL hakimiyetinin, koroner kalp hastalığı riskinde LDL düzeyinden bağımsız olarak 3- 7 kat artışa yol açtığı bildirilmiştir (44, 45).

LDL büyüklüğü, kardiovasküler sistem hastalıklarının gelişimi ve progresyonu için önemli bir belirteçtir. sdLDL hakimiyeti, NCEP (National Cholesterol Education Program) tarafından acil bir kardiovasküler risk faktörü olarak kabul edilmiştir (10). Aile çalışmaları ile sdLDL hakimiyetinin görüldüğü patern B fenotipinin kalıtsal geçiş gösterdiği bildirilmiştir. Genetik geçiş %35-45 oranında görülür ve çoğunlukla otozomal dominanttır. LDL paterninin belirlenmesinden tek bir gen değil, birçok gen sorumlu tutulmuştur. sdLDL oluşumu, birçok yaygın genetik varyasyon ile ilişkilidir (43).

Small, dense LDL oluşumunu belirleyen bazı faktörler vardır:

- Plazma TG düzeyi
- Kolesterol ester transfer protein (CETP) düzeyi
- Hepatik lipaz aktivitesi

Small, dense LDL oluşumuna neden olan ana faktör plazma TG düzeyinin 120 mg/dL (1,5 mmol/L) 'nin üzerinde olduğu ılımlı hipertrigliseridemidir (43). Plazma TG'sinin yükseldiği durumlarda; ya artmış üretime bağlı olarak ya da defektif klirens sonucu (lipoprotein lipaz aktivitesinde azalma, Apo CIII artışı, TG'den zengin VLDL (VLDL 1) düzeyi artar. VLDL 1 lipolize uğradığında, LDL reseptörlerine daha az bağlanan ve bu nedenle plazma yarı ömrü uzayan (yaklaşık 5 gün) LDL partikülleri oluşur. LDL'nin bu formu CETP aracılığı ile yeniden şekillendirilir. CETP, lipoproteinlerin çekirdeğinde bulunan hidrofobik lipidlerin partiküller arası transportunu sağlar. Bu transportun hızı VLDL 1 varlığı ile kontrol edilir. CETP aracılığı ile, LDL'den alınan kolesterol esterleri VLDL'ye transfer edilirken, VLDL'nin TG'leri de LDL'ye aktarılır. Böylece, TG'den zengin LDL, hepatik lipaz (HL) için iyi bir substrat durumuna gelmiş olur. Hepatik lipaz etkisi ile, çekirdekdeki TG'lerini ve yüzey fosfolipitlerini kaybeden LDL, daha küçük ve yoğun LDL formuna dönüşür (43, 44) (Şekil 7).



Şekil 7. sdLDL oluşumu

Hepatik lipaz aktivitesi ile sdLDL konsantrasyonu doğru orantılıdır. Hepatik lipaz aktivitesi kadınlarda daha düşüktür (östrojen, hepatic lipaz ekspresyonunu azaltır). Bu durum sd LDL oluşumundaki cinsiyet farklılığını açıklayabilir (44).

Small, dense LDL'nin aterojenitesi:

- sdLDL, transendotelial transport ile daha büyük LDL partiküllerine göre, arteriyel doku tarafından daha kolay alınır (10).
- Arteriyel duvar proteoglikanları ile daha kolay ve güçlü bağlanır. Bu özelliği nedeniyle arteriyel duvarın subendotelial yüzeyinde daha uzun süre kalır ve aterojenik değişikliklere yol açma olasılığı artar. Patern B fenotipine sahip bireylerde, LDL partiküllerinin sialik asit içeriğinin düşmüş olduğu ve bu nedenle arteriyel duvara yüksek oranda penetrasyon gösterdiği bildirilmiştir. Sialik asit LDL yüzeyinde bulunduğundan, LDL'nin polianyonik proteoglikanlarla ilişkisinde önemli rol oynar (10, 43, 45).

- sdLDL, daha büyük LDL partiküllerine göre, LDL reseptörlerine daha az bağlanır. Bu durum sdLDL'nin plazma yarı ömrünü uzatır. sdLDL yapısındaki Apo B üzerinde bulunan spesifik bir bölgede meydana gelen yapısal değişikliğin reseptör aracılı katabolizmayı inhibe ettiği, buna karşılık arteriyel duvar proteoglikanları ile bağlanmayı kolaylaştırdığı bildirilmiştir (10, 44).
- sdLDL partikülleri, diğer fraksiyonlara göre, oksidatif strese daha duyarlıdır. Yüzey lipit tabakasının serbest kolesterol içeriğinin düşmesi ve poliansatüre yağ asidi içeriğinin artması, sdLDL'nin oksidatif strese karşı duyarlılığının artmasına neden olur (10).
Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL partikülleri, endotel bağımlı vasküler relaksasyonun güçlü bir inhibitörüdür. Okside LDL partiküllerinin varlığında NO salınımı bozulur. Ayrıca lipit peroksidasyon ürünleri de NO salınımını direkt olarak bloke eder (46).

Birçok fizyolojik ve patolojik durumda sdLDL oluşumu bildirilmiştir. Gebelik, oral kontraseptif kullanımı, yağ içeriği düşük diyetle beslenme, tip 2 DM gibi insülin direncinin görüldüğü durumlar, abdominal obesite, familial kombine hiperlipitemi, hiperbetalipoproteinemi, hipoalfalipoproteinemi, vasküler demans, periferik arter hastalıkları, karotid arter stenozu, preeklampsi ve bazı renal hastalıklarda sdLDL oluşumu gösterilmiştir (10, 43, 44).

2.4.2. APOLİPOPROTEİNLER

Lipoproteinlerin yüzey proteinlerine “apolipoprotein” denir. Apolipoproteinler, lipoproteinlerin yapısal stabilitesini sağlarlar. Apolipoproteinler;

- Kolesterol esterlerinin ve TG'lerin çözünür hale geçmesine yardım ederler.
- Kolesterol esterlerinin ve TG'lerin lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT), LPL, HL gibi enzimlerle reaksiyonlarını düzenlerler.
- Hücre yüzey reseptörlerine bağlanırlar ve lipoprotein partikülünün metabolik yolunu belirlerler (7).

Apolipoprotein A1

Apo-A1, 29 kD ağırlığında bir proteindir. Kromozom 11'in uzun kolunda bulunan bir gen tarafından kodlanır. 243 amino asitten oluşan tek zincir halinde bir polipeptittir. İnsan bağırsak ve karaciğerinde sentezlenir. Şilomikronların ve HDL'nin yapısında bulunur. Dolaşımdaki yarı ömrü 5-6 gündür. İnsan plazmasındaki Apo-A1'in %90'ı HDL üzerindedir (42).

Apo-A1, periferik dokulardan serbest kolesterolün uzaklaştırılmasında rol oynar. HDL'nin yapısal bütünlüğünü koruduğu gibi, hücre tarafından tanınmasını ve HDL reseptörü ile etkileşmesini sağlar. LCAT'ı aktive eder. LCAT, HDL partikülleri üzerinde bulunan serbest kolesterolü esterleştirir (7).

Apolipoprotein B

Apo B, ikinci kromozomun kısa kolunda yer alan ve 43 000 baz çiftinden oluşan bir gen tarafından kodlanır. 4536 amino asitten oluşan bu polipeptit, LDL'yi oluşturan başlıca proteindir ve LDL'nin reseptörüne bağlanmasına aracılık eder (7).

Apo B, kanda B100 ve B48 olarak adlandırılan iki halde bulunur. Karaciğerde üretilen Apo B100, VLDL'nin oluşturulması için gereklidir. Ayrıca, IDL ve LDL'nin başlıca protein içeriğidir. Yapısal rolüne ilaveten ApoB100, LDL reseptörü için bir ligand olarak görev yapar. Apo B48 ise ince barsakta sentezlenir ve şilomikronların yapısal bileşenidir. Her şilomikron bir ApoB48 molekülü içermektedir. ApoB48 yapısal olarak ismini aldığı ApoB100'ün molekül ağırlığının %48'ne eşittir. ApoB100'ün karboksil terminalini içermediği için, ApoB48 LDL reseptörüne bağlanamaz (7).

Apo B100, VLDL ve IDL'nin de yapısında bulunmasına rağmen, bu lipoproteinlerin reseptör aracılığıyla temizlenmesinde önemli bir rol oynamaz. VLDL ve IDL'nin lipit veya apolipoprotein içeriğinin, Apo B100'ün reseptöre bağlanma bölgesinin konformasyonunu maskeleydiği ya da değiştirdiği tahmin edilmektedir. ApoB100, LDL'nin tek protein partikülüdür ve LDL'nin reseptör yoluyla plazmadan temizlenmesinden sorumludur (42).

2.5. LİPİD PEROKSİDASYONU ve MALONDİALDEHİT

Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren ve otokatalitik biçimde yürüyen bir olay olarak tanımlanmaktadır. Membrandaki yağ asitlerinin

doymamış bağları, serbest radikaller ile kolaylıkla reaksiyona girerek peroksidasyon ürünlerini oluşturabilir. Bir hücrede lipit hidroperoksitlerinin birikimi, fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği gibi yüksek miktarda sitotoksik ürünler de oluşturabilir. Plazma lipoproteinleri, özellikle LDL, oksidasyona karşı oldukça duyarlıdır (47).

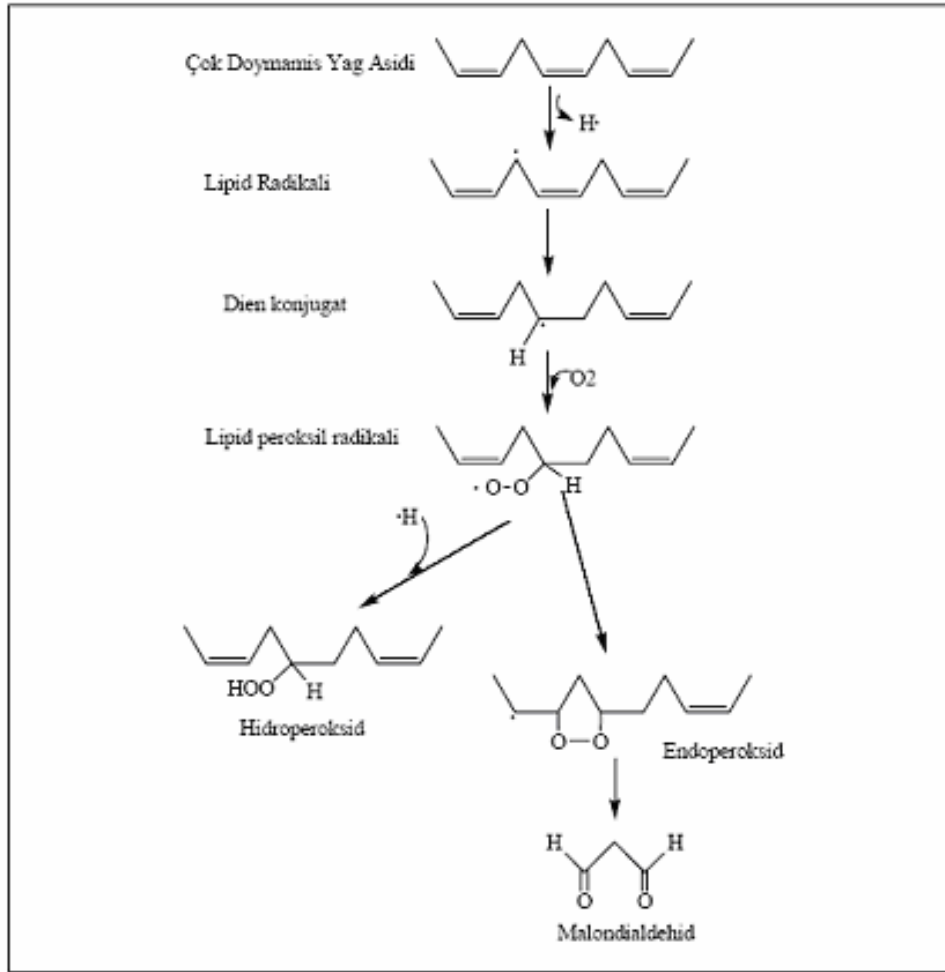
Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallere ve oksijene bağımlı hasarıdır. Lipit peroksidasyon işlemi bir reaksiyonlar zinciri olup, başlama, ilerleme ve sonlanma olarak tanımlanabilecek üç aşamada gerçekleşmektedir.

1-Başlama: Doymamış yağ asitlerinin allil konumundaki hidrojen atomları, bağ disosiasyon enerjileri oldukça düşük olduğundan, serbest radikal hasarına son derece duyarlıdır. Hücrelere zarar verebilen reaktif oksijen türlerinden olan OH⁻ metal katalizörlerinin varlığında lipit peroksidasyonunu başlatabilir. Lipit peroksidasyonu, bir serbest radikalın, doymamış yağ asidinin metilen grubundan (-CH₂-), bir hidrojen atomu koparmasıyla başlamaktadır. Kopartılan hidrojen atomu geride eşleşmemiş elektron taşıyan bir lipit radikali (R[•]) bırakır. Doymamış yağ asitlerinden oluşan karbon merkezli radikaller, bir moleküler düzenlenme ile konjuge dien yapısını oluşturur. Bu konjuge dien, fizyolojik koşullarda oksijen ile birleşmeye eğilimli olduğundan O₂ ile reaksiyona girerek okside olur ve peroksil radikali oluşturur (ROO[•]) (48).

2- İlerleme: Peroksil radikali (ROO[•]), diğer lipit moleküllerinden hidrojen koparırsa kendisi lipit hidroperokside dönüşür. Peroksil radikalleri birbirleriyle birleşebilir ya da proteinlere saldırabilir. Bu radikaller, komşu yağ asit zincirlerinden bir hidrojen atomu çıkarmak suretiyle zincir reaksiyonunun ilerlemesine neden olabilirler (48).

3-Sonlanma: İki lipit peroksil radikali biraraya gelerek zincirleme reaksiyonu sonlandırabilir. Bir lipit peroksil radikali ile bir lipit radikali bir araya gelirse eşleşmemiş elektron kalmayacağından dolayı bu zincirsel reaksiyonlar sonlanmış olur. Bununla birlikte, ilerleme reaksiyonları zincir reaksiyonlarını kıran bir antioksidan tarafından lipit perokside bir hidrojen atomu verilmesi ile de sonlandırılabilir (48).

Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda, tiyobarbiturik asit (TBA) ile ölçülebilen MDA meydana gelir (Şekil 8). Bu yöntem, lipit peroksidasyon seviyelerinin ölçümünde sıklıkla kullanılır. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik kantitatif bir indikatörü değildir ancak, lipit peroksidasyonunun derecesiyle koreledir (49).



Şekil 8. Lipit peroksidasyonunun kimyasal yolu

Lipit radikallerinin hidrofobik yapıda olması nedeniyle reaksiyonların çoğu membrana bağlı moleküllerle meydana gelir. Membran permeabilitesini ve mikrovizkositesini ciddi şekilde etkiler. Peroksidasyonla oluşan MDA, membran komponentlerinin çapraz bağlanma ve polimerizasyonuna neden olur. Bu da deformasyon, iyon transportu, enzim aktivitesi ve hücre yüzey bileşenlerinin agregasyonu gibi membran özelliklerini değiştirir. Diğer taraftan MDA, difüzyon sonucu DNA'nın azot bazıyla reaksiyona girerek mutajenik, genotoksik ve karsinojenik etkilere neden olur (49).

2.6. PARAOKSONAZ

Paraoksonaz (PON), ilk olarak, 1953 yılında Aldridge (50) tarafından p-nitrofenil'in asetat, propiyonat ve bütirat esterlerini hidroliz eden A-Esteraz olarak tanımlanmıştır. Enzim, paraokson, metil paraokson ve klormetil paraokson'a yüksek

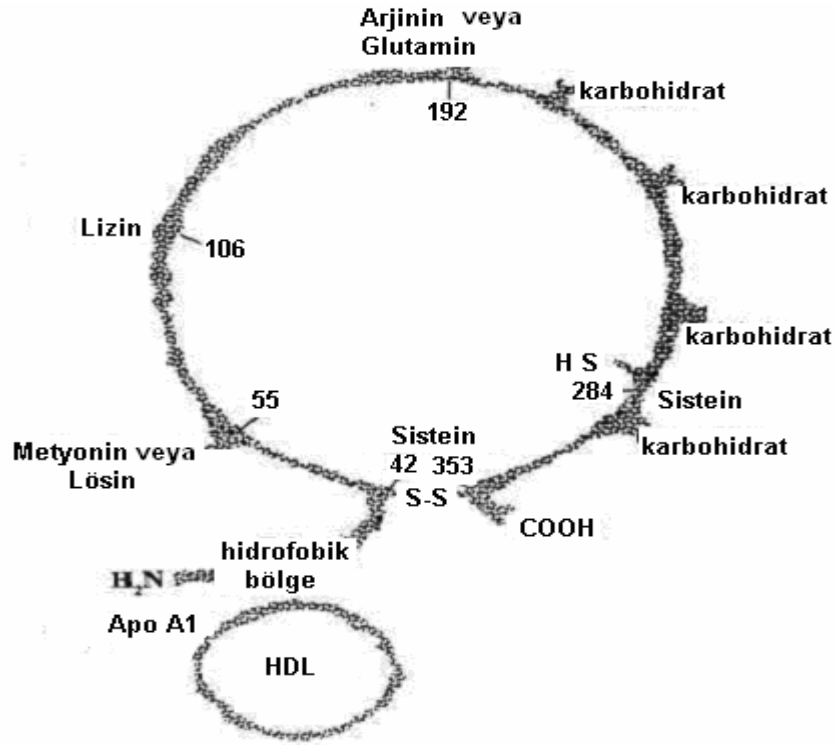
derecede seçicilik gösterdiği için paraoksonaz olarak adlandırılmıştır. Plazmada HDL-C yapısında bulunduğu belirlendikten sonra, PON1'in kardiovasküler sistem ve lipit metabolizmasına etkileri, antiaterojenik ve antioksidan özellikleri üzerine yoğunlaşmıştır (51).

Farelerde 6. kromozom üzerinde, insanlarda ise 7. kromozomun uzun kolunda, q 21-3 ile q 21-1 bölgesinde lokalize oldukları gösterilen üç ayrı PON geni (PON1, PON2, PON3) bulunmaktadır (52). PON1 geni, karaciğer, böbrek, kalp, beyin ve ince bağırsak dokularında bulunmakta ve PON1 proteini plazmada HDL yapısında taşınmaktadır (6). PON2'nin dokular arasındaki dağılımı daha geniştir. PON 3 gen ürününün ise; en çok plazmada, HDL yapısında bulunduğu bildirilmektedir. Dikumarin, PON2'nin bugüne kadar bildirilen tek substratıdır. Oksidatif strese maruz kalındığında, PON1 ve 3'ün inaktivasyona uğradığı, buna karşılık kompensatuar mekanizma olarak makrofajlarda PON2 ekspresyon ve aktivasyonunun arttığı gösterilmiştir (53, 54). PON1 ve PON3 gen ürünü laktonaz olarak tanımlanmıştır. Bunlar, statinler gibi laktonları hızla hidroliz ederler. PON1, hem arilesteraz (E.C. 3.1.1.2), hem de PON (E.C. 3.1.8.1) aktivitesine sahip olması özelliği ile PON3'ten ayrılır (52).

Kimyasal yapısı:

PON1, 43 kDa ağırlığında, 354 amino asitten oluşan, glikoprotein yapısında, kalsiyum bağımlı bir enzimdir. Karaciğerde sentezlenir (53, 54).

PON1'in protein kısmında, 354 amino asit içinde, sadece 3 tane sistein rezidüsü vardır. Bu sistein rezidüleri 42, 284, 353. konumlarda bulunmaktadır (Şekil 9). Uç kısımlarda bulunan sisteinler disülfid bağı oluşturarak, polipeptid zincirinin halka yapısı kazanmasına neden olurlar. 284. konumdaki sistein rezidüsü ise, enzimin aktif bölgesinin bir bileşeni durumundadır. Bu sistein rezidüsü, enzimin hidrolitik aktivitesi ile ilişkili değildir. Aktif merkezin yakınında bulunup, bazı substratların bağlanmasında rol aldığını bildiren çalışmalar mevcuttur (52, 55). Ancak sistein rezidüsü, enzimin peroksidaz aktivitesi için esansiyeldir. PON1'in sisteine bağımlı antioksidan bölge ve kalsiyuma bağımlı organofosfat hidrolizinden sorumlu bölge olmak üzere, iki ayrı aktif merkezinin bulunduğu söylenebilir (52).



Şekil 9. Paraoksonazın yapısı

PON1'in aktivitesi ve stabilitesi için, histidin, triptofan, aspartat/glutamat amino asitlerini bulundurması gerekmektedir. Özellikle aktif bölgede en az bir tane triptofan bulunduğu ve bunun substrata bağlanmada önemli rolünün olduğu bildirilmiştir (55).

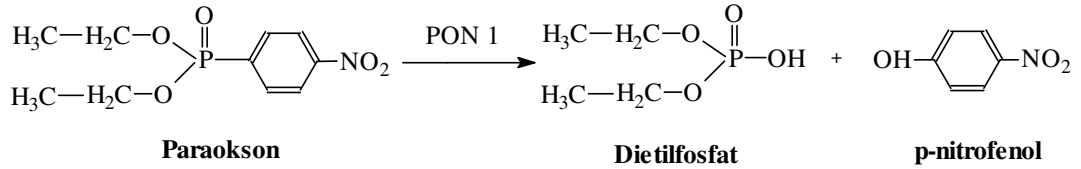
PON1 polimorfizmi:

PON1 in 55. ve 192. konumdaki amino asit rezidülerinin varyasyonu, iki tip genetik polimorfizm oluşmasına yol açar. Pozisyon 55' teki amino asit metyonin (M) veya lösin (L); 192. pozisyondaki amino asit ise glutamin (Q) veya arjinin (R) olabilir (74). 192. pozisyondaki amino asitin cinsine göre, enzimin Q (Tip A) veya R (Tip B) izozimleri oluşmaktadır (56).

PON1 dolaşımında HDL-C'ye bağlı olarak bulunmaktadır. Yapılan sekans analiz çalışmaları, dolaşımında bulunan PON1'in N- terminal hidrofobik sinyal sekansına sahip olduğunu ve PON1 ile HDL'nin birleşmesi için N-terminal hidrofobik sinyal peptidin yapıda gerekli olduğunu göstermiştir (55).

PON1'in endojen serum ve doku substratlarına karşı spesifisitesi iyi belirlenememiştir. Sentetik substratlar PON1 aktivitesini belirlemek için kullanılır. Organofosfat bileşikleri, somon, sarin gibi sinir gazları, aromatik karboksilik asit esterleri, karbamatlar ve laktonlar, PON1' in substratları arasındadır (6).

PON1'in katalizlediği paraoksonaz reaksiyonu aşağıda görüldüğü gibidir:



Açığa çıkan p-nitrofenol konsantrasyonu üzerinden, PON1 aktivitesi tayin edilmektedir (57).

PON1, kalsiyum bağımlı bir esterazdır ve maksimum aktivite gösterebilmesi için kalsiyum gereklidir (58). PON 1' in organofosfat bileşiklerine karşı maksimum aktivite gösterebilmesi için kalsiyum gerekli iken; lipit peroksitlerine karşı aktivite göstermede kalsiyum gerekli değildir (52).

PON1 aktivitesi NaCl varlığında artar. NaCl ile stimülasyon sonrası PON1 aktivitesindeki artış oranı kişiden kişiye değişmektedir. Artış yüzdesi düşük olan kişiler Tip A (Q) iken, yüksek olanlar TipB (R) ya da AB (QR) fenotipine sahiptir (58).

EDTA varlığında PON1 aktivitesi inhibe olmaktadır. Bu yüzden, PON1 aktivitesi heparinli plazma ya da serumda yapılır (57, 58).

PON1'in fonksiyonları:

PON1 ile ilgili çalışmalar yoğun olarak toksikoloji alanında yapılmıştır. Çünkü PON' un en çok bilinen fonksiyonu, insektisid ve sinir gazı olarak kullanılan organofosfatları hidrolize uğratarak zararsız hale getirmesidir (56). Organofosfatlar, psödokolinesteraz ve asetilkolinesteraz gibi, sinapslarda ve nöromuskuler junctionda bulunan diğer serum organik esterazların da substratlarıdır. Ancak bu enzimler, organofosfatlar tarafından irreversibl olarak inhibe edildiklerinden etkili olamazlar. PON1, hidrolitik aktivitesi ile sinir sistemini organofosfatların nörotoksik etkilerinden korur (52). PON1'in R izoenzimi paraoksonu, Q izoenzimi ise diazokson, somon ve sarini daha iyi hidroliz eder (59).

In vivo serum PON1'i HDL-C' ye bağlı olduğu için, başlıca görevi HDL-C' yi oksidatif stresin zararlı etkilerinden korumaktır. Bu nedenle, birçok çalışmada, HDL-C bağımlı PON1'in yalnız LDL-C oksidasyonunu değil, aynı zamanda HDL-C oksidasyonunu da engellediği bildirilmiştir. Bu etki, PON1' in lipoprotein kaynaklı peroksitleri hidroliz edebilme özelliğine bağlıdır. PON1 yalnızca lipoprotein kaynaklı peroksitleri (kolesteril linoleat hidroperoksitleri) hidroliz etmekle kalmaz, bunun yanında H₂O₂ 'i de hidroliz eder. H₂O₂, arteryel duvar hücreleri tarafından aterogenez esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türüdür ve oksidatif stres altında LDL-C oksidasyonuna neden olan daha potent ajanlara dönüşür. HDL-C kaynaklı PON1'in H₂O₂'yi hidroliz etmesi, aterosklerozda rol alan potent oksidanların eliminasyonunda önemlidir. PON1 paraoksonda bulunan O-P ester bağını hidroliz edebilen bir esterazdır. Benzer ester bağı lipoprotein kaynaklı fosfolipit peroksitlerinde de bulunabilir. Okside olmuş lipoproteinlerde benzer bir kimyasal yapı HDL-C bağımlı PON1 için fizyolojik substrat olabilir (6).

HDL-C'nin LDL-C oksidasyonunu önlemesinden sorumlu başlıca yapı PON1'dir. LCAT ve platelet aktive edici faktör asetilhidrolaz (PAF-AH) gibi HDL-C ile ilişkili enzimlerde, HDL-C'nin antoksidan etkisine katkıda bulunurlar (59).

PON1, endotel fonksiyonları üzerine koruyucu etkilere sahiptir. Semptomatik periferel arter hastalığı olan olgularda, düşük PON1 aktivitesinin endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda düşük PON1 aktivitesi, HDL-C'nin LDL-C oksidasyonunu önleme yeteneğini azaltır. Sonuçta yüksek konsantrasyondaki okside LDL-C'ler, NO degradasyonunu artırarak endotel bağımlı relaksasyonun bozulmasına neden olur (60).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma, Biyokimya Anabilim Dalı'nda yapıldı.

(Araştırma Projesi No: TT-05-01, Etik Kurul Onay No: 06.07.2004/244)

3.1.GEREÇ

Biyokimyasal ölçümlerde, analitik saflıkta Merck ve Sigma marka kimyasal maddeler kullanıldı.

Deneyleerde HPLC cihazı (İmmun Diagnostik), nefelometre cihazı (Dade Behring), otoanalizör (Beckman Coulter Synchron LX 20, Konelab 60i), spektrofotometre (Shimadzu UV 1601), derin dondurucu (Sanyo), soğutmalı santrifüj (Sigma 3K 30), hassas terazi (A&D GR-200), etüv (Dedeoğlu), mikro ELISA okuyucusu (Tecan SLT SPECTRA), mikro ELISA yıkayıcısı (Diagnostics Pasteur LP 35), pHmetre (WTW pH 330i), kronometre, otomatik (Socorex, Microlit) ve cam pipetler, cam ve polistren tüpler, mezür, beher ve balon jojeler kullanıldı.

Cam malzemeler, 24 saat boyunca % 20'lik HNO₃ çözeltisinde bekletildi. Üç kez Tip I su ile yıkanarak demineralize edildi.

3.1.1. Çalışma Grubu

Hasta Grubu:

Bu çalışma için Temmuz 2004- Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne hirsutizm sebebiyle başvuran ve hirsutizm sebebi PKOS olan hastalar seçildi. Yaş dağılımı 18-40 yıl arasında değişen ve yeni tanı alan toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Hastaların hepsi çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışma protokolü Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafında onaylandı.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ünitesi Laboratuvarı'nda, menstrüel siklusun foliküler fazında (adetin 3-7. günleri arasında), tiroid stimülan hormon (TSH), kortizol, dehidroepiandrosteronsülfat (DHEAS), FSH, LH, östradiol (E₂), 17 hidroksiprogesteron, progesteron, A, sT ve SHBG düzeyleri ölçüldü. Konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve tiroid hastalığını düşündürecek hastalar çalışmadan dışlandı. Ayrıca tüm hastaların tam kan sayımı ve rutin biyokimya analizleri yapıldı. Endokrinoloji Polikliniği'nde, ilk başvuru esnasında ve 6 aylık tedavi sonrasında, hastaların boyları ve kiloları ölçülerek, kg/m² formülünden vücut kitle indeksleri (VKI) hesaplandı.

Hastalar rastgele seçilerek üç gruba ayrıldı. 1.gruptaki 15 hastaya metformin [Glukofen[®] (Sandoz), 2x850 mg/gün]; 2.gruptaki 15 hastaya finasterid [Proscar[®] (Merck), 5 mg/gün] ve 3.gruptaki 15 hastaya roziglitazon [Avandia[®] (GlaxoSmith Kline), 4 mg/gün] tedavisi verildi.

Hastalar 6 aylık tedavi süresinin sonunda kontrole çağrıldı. Bazal hormonları ve rutin biyokimya analizleri tekrarlandı.

Tedaviye başlanmadan önce ve 6 aylık tedavi süresinin sonunda hastalardan, plazmada ölçümü yapılacak testler için heparinli ve EDTA'lı, serumda ölçümü yapılacak testler için düz kan örnekleri alındı. Elde edilen plazma ve serum örnekleri alikotlar halinde, -80 °C'de çalışma gününe kadar dondurularak saklandı.

Kontrol Grubu :

Rutin biyokimya sonuçları ve bazal hormon düzeyleri normal sınırlar içinde bulunan, sistemik hastalığı olmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, sigara içmeyen 17 sağlıklı kadın, kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı kişilerden bir kez kan alındı.

3.2.YÖNTEM

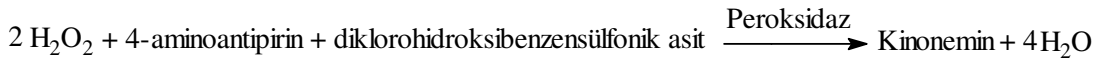
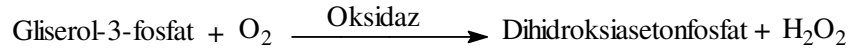
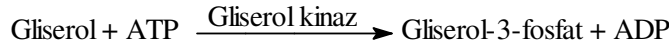
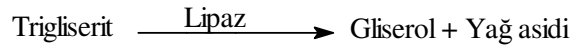
3.2.1.Rutin Biyokimya Analizleri

Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde, aynı gün TG, TC ve HDL-C düzeyleri çalışıldı. Bu analizler, Merkez Biyokimya Laboratuvarı'ndaki, Beckman Coulter Synchron LX 20 ve Konelab 60i marka otoanalizörlerde, uygun ticari kitler kullanılarak yapıldı.

Serum Trigliserit Düzeyleri

Otoanalizörde, lipaz-gliserol kinaz bileşik enzim yöntemi ile ölçüldü.

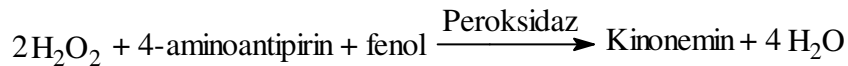
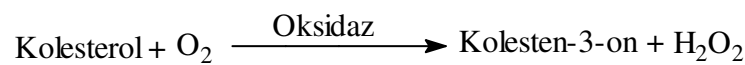
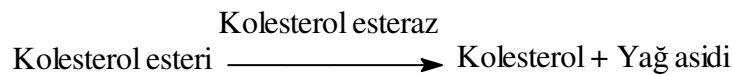
Prensip: TG'lerin lipaz tarafından hidrolizi ile açığa çıkan gliserol, gliserol kinaz tarafından fosforile edilir. Oluşan gliserol-3-fosfat, dihidroksiasetonfosfata oksitlenirken, bu oksidasyon sırasında TG konsantrasyonu ile orantılı olarak oluşan H₂O₂'nin, aminoantipirin varlığında, peroksidaz reaksiyonu ile oluşturduğu renkli kinonemin bileşiklerinin absorbanansı 520 nm' de ölçülür.



Serum Total Kolesterol Düzeyleri

Otoanalizörde, kolesterol esteraz-oksidaz bileşik enzim yöntemi ile ölçüldü.

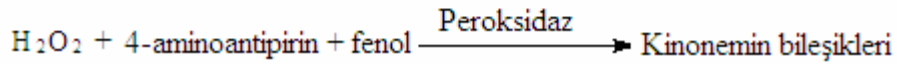
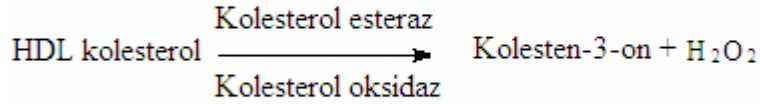
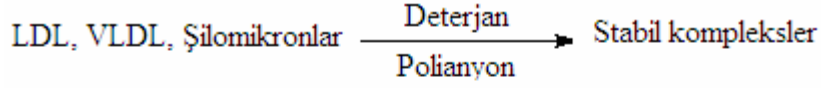
Prensip: Kolesterol esteraz hidrolizi ile oluşan serbest kolesterol, kolesterol oksidaz ile kolesten-3-on'a yükseltgenir. Bu reaksiyon sırasında, kolesterol konsantrasyonu ile orantılı olarak oluşan H₂O₂'nin, aminoantipirin varlığında, peroksidaz reaksiyonu ile oluşturduğu renkli kinonemin bileşiklerinin absorbanansı 520 nm' de ölçülür.



Serum HDL Kolesterol Düzeyleri

Otoanalizörde, homojenöz metot ile ölçüldü.

Prensip: Serum LDL, VLDL ve şilomikron lipoproteinlerinin, total kolesterol ölçüm enzimleri ile reaksiyona girmesini önlemek amacıyla, polianyon/deterjan ile muamele edilen serum örneklerinde, yukarıdaki yöntemle kolesterol tayini yapılır.



Serum LDL kolesterol Düzeyleri

Friedewald formülü kullanılarak hesaplandı (7).

$$\text{LDL -C} = \text{TC} - [\text{HDL-C} + \text{TG}/5]$$

3.2.2. Biyokimyasal Analizler

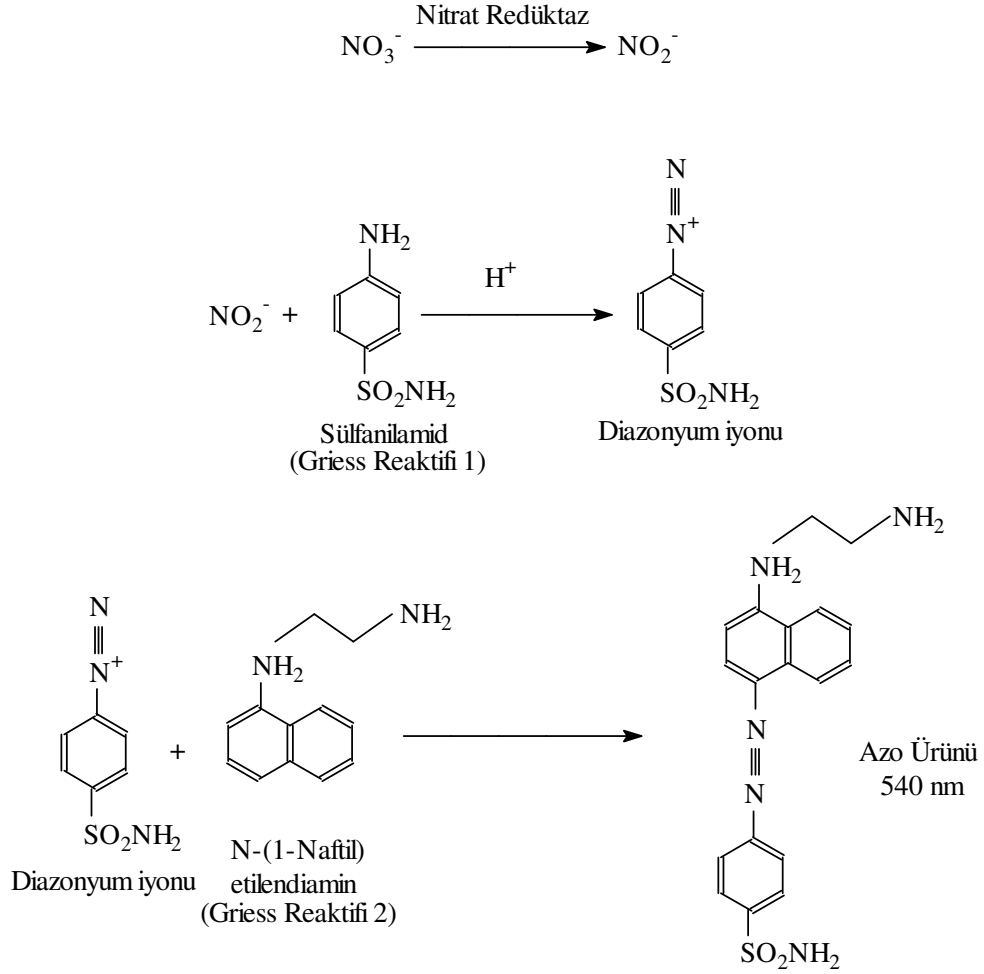
Numuneler çalışma günü çözdürüldü ve partiküllü materyallerin ortamdaki uzaklaştırılması amacıyla, çalışma öncesi santrifüj edildi. Serum örneklerinde NO, PON1, ApoA1 ve B düzeyleri; heparinli plazma örneklerinde MDA düzeyi; EDTA'lı plazma örneklerinde ET-1 düzeyi ve serum örneklerinden hazırlanan süpernatanda ise sdLDL düzeyi ölçüldü.

3.2.2.1. Nitrik Oksit Ölçümü

Nitrik oksit ölçümü, CAYMAN marka (Katalog No.780001) ELISA kiti ile yapıldı.

Prensip: Yarı ömrü çok kısa olan NO saniyeler içinde ortamdaki oksijen ile reaksiyona girerek, nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) iyonlarına dönüşür. NO_2^- iyonlarının % 95'i NO_3^- 'a oksitlenir. NO ölçümü, dayanıklı son ürünler olan NO_2^- ve NO_3^- konsantrasyonlarının iki basamakta ölçülmesi esasına dayanır. İlk basamakta, NADPH ve FAD varlığında, nitrat redüktaz kullanılarak, NO_3^- , NO_2^- 'e dönüştürülür. İkinci basamakta oluşan toplam NO_2^- , Griess reaksiyonu ile ölçülür (61). Griess reaksiyonu, NO_2^- 'in primer bir aromatik amin (sülfanilamid) ile diazotizasyonu ve

N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit ile mor renkli azo bileşikleri oluşturması esasına dayanır. Oluşan rengin absorpsansı, 540 nm’de ölçülür (62) (Şekil 10).



Şekil 10. Griess Reaksiyonu.

Reaktifler:

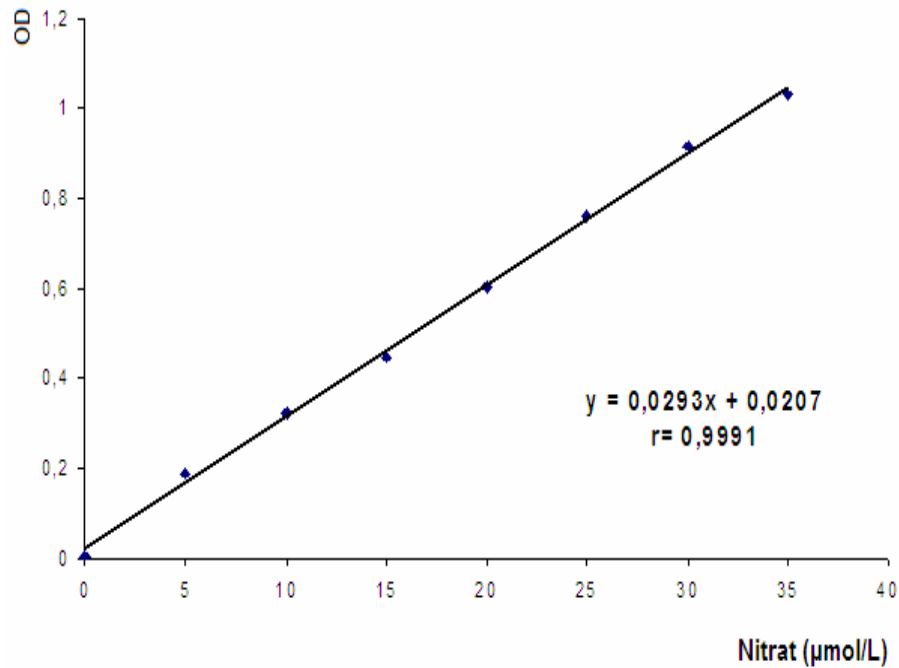
- Çalışma tamponu
- Nitrat Redüktaz: Liyofilize haldeki enzim, çalışma öncesi tampon ile dilüe edilerek hazırlandı.
- Enzim Kofaktörleri: Liyofilize haldeki kofaktörler, çalışma öncesi tampon ile dilüe edilerek hazırlandı.
- Nitrat Standardı: Liyofilize haldeki standart, çalışma tamponu ile uygun oranlarda dilüe edilerek; 0, 5, 10, 15, 20, 25, 30 ve 35 μM konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı.
- Griess 1 Reaktifi: N-(1-naftil) etilendiamin hidroklorit
- Griess 2 Reaktifi: Sülfanilamid

Çalışma:

Serum örneklerine, çalışma öncesi, Syrifil™-MF marka (25mm, 0,22µm) filtrelerle ultrafiltrasyon işlemi uygulandı.

	Kör	Numune/Standart
Çalışma tamponu	200 µL	-
Numune	-	80 µL
Enzim kofaktörü	-	10 µL
Nitrat Redüktaz	-	10 µL
Oda sıcaklığında 3 saat inkübasyona bırakıldı.		
Griess Reaktifi 1	-	50 µL
Griess Reaktifi 2	-	50 µL
Renk oluşumu için oda sıcaklığında 10 dakika bekletilen, numune ve standartların absorbansı, 540 nm’de köre karşı okundu.		

Standart Grafiği:



Şekil 11. Nitrat standart grafiği.

Hesaplama :

Nitrat standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu, bilgisayarda hesaplandı (Şekil 11).

Nitrik oksit seviyeleri, µmol/L olarak verildi.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama değer (µmol/L)	CV (%)
NO	10	14,52 ± 0,78	5,3

3.2.2.2. Endotelin-1 Ölçümü

Endotelin-1, BACHEM marka (Katalog No.S-1156) ELISA kiti ile ölçüldü.

Prensip: Metodun prensibi, eşzamanlı olmayan, kompetitif immünokimyasal ölçüm esasına dayanır. Plate kuyucuklarına konulan antikor üzerine, önce işaretli antijen (numune), daha sonra işaretli antijen ardışık olarak eklenir. İşaretli ve işaretli antijen, antikorun bağlanma bölgesi için yarışır. İnkübasyon sonrası reaksiyon ortamına eklenen enzim, antikor-işaretli antijen kompleksine bağlanır. Enzim substratının da ilavesiyle oluşan rengin şiddeti 450 nm'de okunur. Renk şiddeti, işaretli antijen konsantrasyonu ile ters orantılıdır.

Reaktifler:

- Peptid Antibody: Liyofilize antikor, çalışma tamponu ile çözülerek hazırlandı.
- ET-1 Standardı: Liyofilize standart, standart seyreltici ile çözülerek, konsantrasyonu 1000 ng/mL olan stok standart hazırlandı.
- Biotinylated Peptide: Liyofilize halde bulunan işaretli antijen, çalışma tamponu ile çözülerek hazırlandı.
- Standart Seyreltici
- Streptavidin-Horseradish Peroxidase (SA-HRP)
- Substrat Solusyonu: TMB (3,3',5,5'-Tetrametil Benzidin Dihidroklorid) ve H₂O₂ içerir.
- 2N HCL

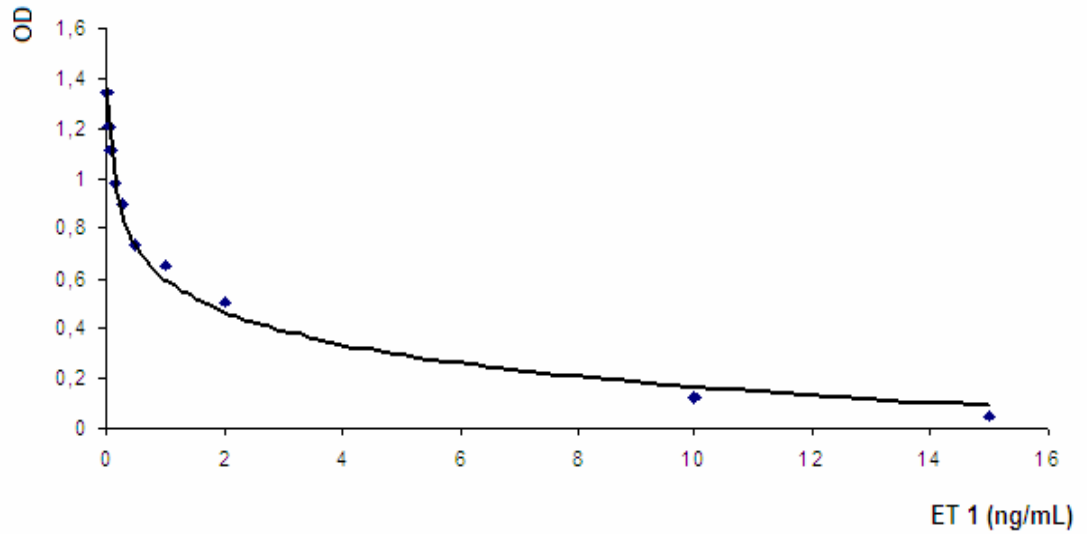
- **Çalışma:**

	Kör	Numune
Numune	-	50 µL
Primer antibody	-	25 µL
Biotinylated peptide	-	25 µL
Oda sıcaklığında bir gece inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her bir kuyucuk 300 µL çalışma tamponu ile, 5 kere yıkandı.		
Sterptavidin-HRP	-	100 µL
Oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası, her bir kuyucuk 300 µL çalışma tamponu ile, 5 kere yıkandı.		
TMB solusyonu	100 µL	100 µL
Oda sıcaklığında 60 dakika inkübe edildi.		
2N HCl solusyonu	100 µL	100 µL

Absorbanslar, 450 nm'de, 20 dakika içinde okundu.

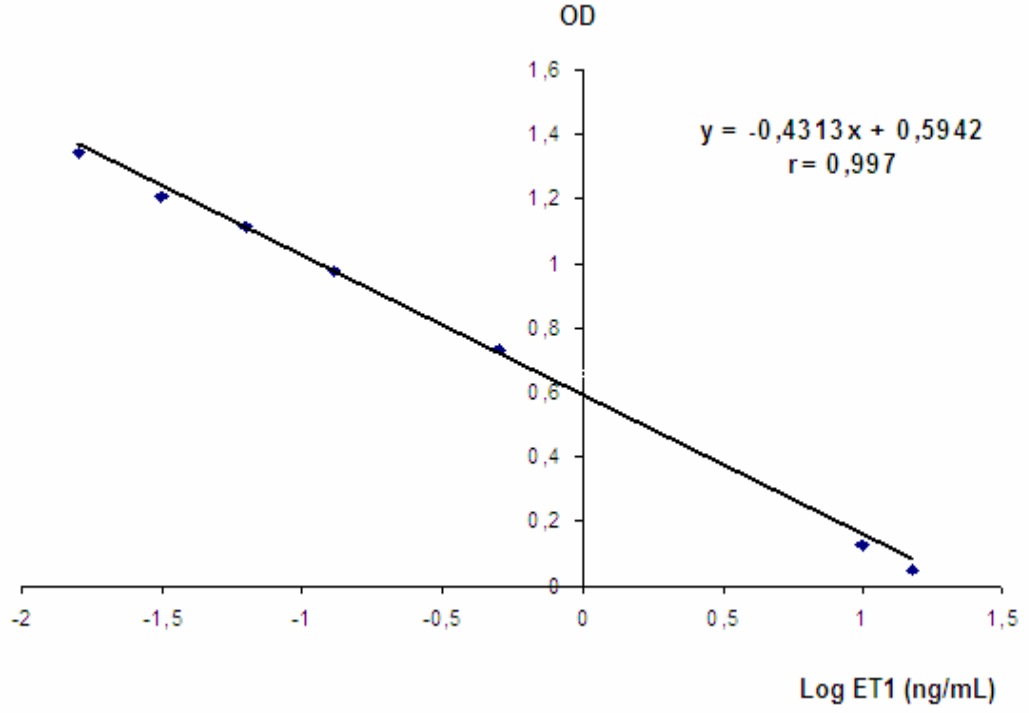
Standart Grafiği:

1000 ng/mL konsantrasyonundaki stok ET-1 çözeltisi, standart seyreltici ile uygun oranlarda dilüe edilerek, 0; 0,016; 0,031; 0,063; 0,13; 0,25; 0,5; 1; 2; 10; 15 ng/mL konsantrasyonlarında standart seri hazırlandı. Standartlar numune gibi çalışıldı.



Şekil 12. ET-1 standart grafiği

Standart konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri kullanılarak, ET-1 standart grafiği çizildi, hiperbolik bir eğri elde edildi (Şekil 12). ET-1 konsantrasyonlarının logaritmik değerleri kullanılarak, grafik doğrusal hale getirildi (Şekil 13).



Şekil 13. Logaritmik ET-1 standart grafiği

Hesaplama: ET-1 standart grafiği yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu, bilgisayarda hesaplandı.

ET-1 seviyeleri, ng/mL olarak verildi.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama değer (ng/mL)	CV (%)
ET-1	10	0.17 ± 0,0097	5,7

3.2.2.3. Apolipoprotein A1 ve Apolipoprotein B Ölçümü

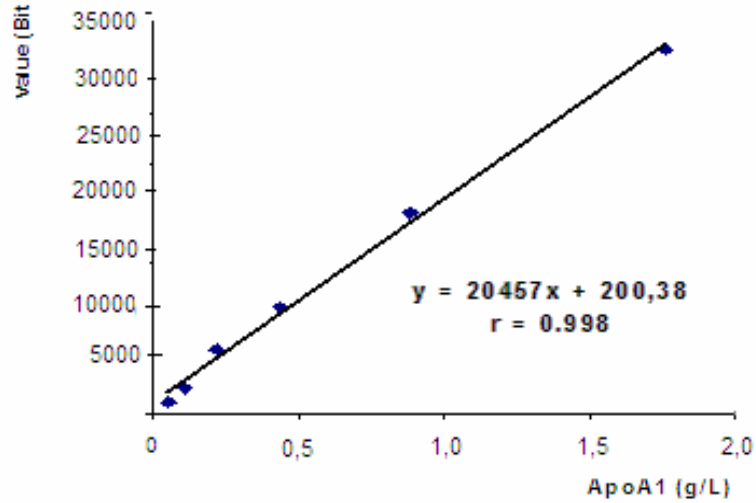
Apo A1 ve Apo B ölçümü, DADE BEHRING marka kit ile nefelometre cihazında yapıldı.

Prensip: Örnekte bulunan Apo A1 ve Apo B'nin, spesifik antikorlarla immün kompleksler oluşturması esasına dayanır. Bu kompleksler örnekten geçirilen bir ışık demetinin dağıtılmasına yol açar. Dağıtılan ışığın şiddeti, örnekteki Apo A1 ve Apo B konsantrasyonu ile orantılıdır.

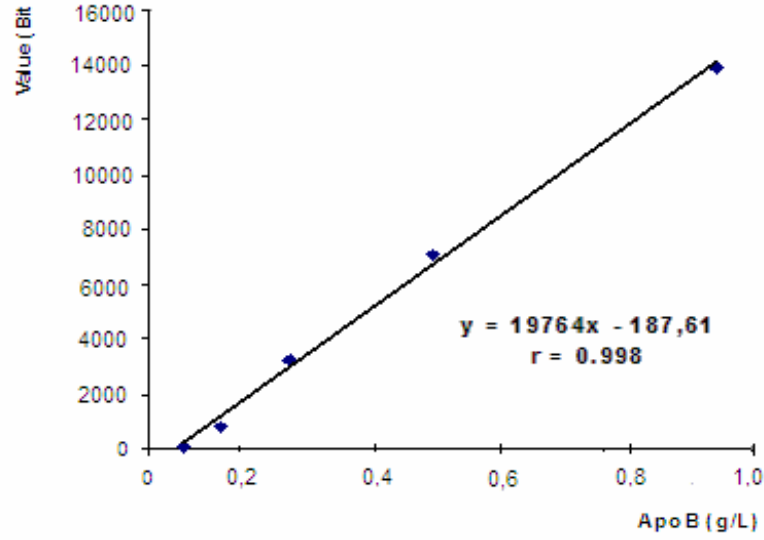
Reaktifler:

- Apo A1'e karşı antiserum (insan)
- Apo B'ye karşı antiserum (insan)
- Apolipoprotein standart serum (insan)
- Apolipoprotein kontrol serumu

Standart Grafiği:



Şekil 14. Apo A1 standart grafiği



Şekil 15. Apo B standart grafiği

Apo A1 için 1,39-1,89 g/L arasında ölçülmesi gereken kontrol değeri 1,54 g/L olarak; Apo B için 0,77-1,05 g/L arasında ölçülmesi gereken kontrol değeri 0,92 g/L olarak okundu.

Hesaplama:

Apo A1 ve Apo B standart grafikleri yardımıyla, numunelerin vermiş olduğu absorbansların konsantrasyonu hesaplandı (Şekil 14, 15).

Apo A1 ve Apo B seviyeleri, g/L olarak verildi.

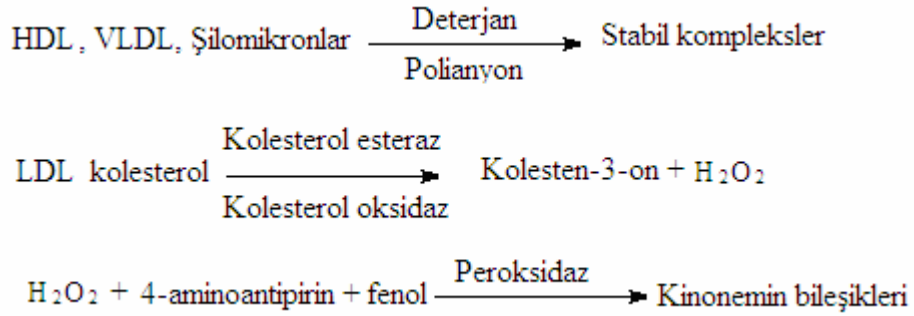
CV Değeri:

		Ölçüm sayısı	Ortalama değer (g/L)	CV (%)
Apo A1	İntra-Assay CV	10	1.45	5.7
	İnter-Assay CV	20	1.58	2.2
Apo B	İntra-Assay CV	10	1.08	2.4
	İnter-Assay CV	20	1.04	1.9

3.2.2.4. Small, dense LDL-Kolesterol Ölçümü

Small, dense LDL, Hirano ve ark (63) tarafından geliştirilen metoda göre süpernatandan elde edilmesini takiben, otoanalizörde, BECKMAN COULTER marka LDL-C ölçüm kiti kullanılarak tayin edildi.

Prensip: Dansitesi <1.044 g/mL olan lipoproteinlerin [VLDL, IDL, large-buoyant LDL(LbLDL)] heparin-MgCl₂ kombinasyonu kullanılarak çöktürülmesinden sonra, HDL ve sdLDL içeren süpernatanda, aşağıda reaksiyon denklemi verilen homojenöz yöntem ile otoanalizörde, direkt LDL-kolesterol ölçülmesi esasına dayanır.



Reaktifler:

- 150 U/mL Heparin-sodyum tuzu.
- 90 mmol/L MgCl₂
- LDL-C ölçüm kiti

Çalışma: Heparin-MgCl₂ kombinasyonu, eşit miktarda serum ile karıştırıldı ve karışım 37⁰C’de, 10 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonrası buz banyosunda 15 dakika bekletilen numuneler, 4⁰C’de, 1500 rpm’de, 15 dakika santrifüj edildi. Elde edilen süpernatanda, direkt homojenöz metot ile LDL-C ölçümü yapıldı.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama değer (mg/dL)	CV (%)
sdLDL	10	17.4 ± 0.96	5.5

Large, buoyant LDL Hesaplama: LbLDL= Total LDL – sdLDL

% sdLDL Hesaplama: % sdLDL = (sdLDL / Total LDL) x 100

3.2.2.5. Malondialdehit Ölçümü

Malondialdehit ölçümü, IMMUNDIAGNOSTIK marka kit (Katalog No: KC 1900) ile HPLC cihazında yapıldı.

Prensip: MDA'nın derivatizasyon reaktifi ile fluoresans veren ürünlere dönüşmesini takiben, reaksiyon solusyonu eklenerek ortamın pH'sı optimum değerlere getirilir. MDA'nın oluşturduğu fluoresans, izokratik HPLC sisteminde, spektrofotometrik detektörle 553 nm (emisyon) ve 515 nm (eksitasyon)'de ölçülür.

Reaktifler:

- Mobil faz
- Kalibratör: Liyofilize kalibratör, çalışma öncesi Tip I su ile çözülerek hazırlandı.
- Derivatizasyon solusyonu
- Reaksiyon solusyonu
- Kontrol: Liyofilize kontrol, çalışma öncesi Tip I su ile çözülerek hazırlandı.

Tablo 1. HPLC Sisteminin Özellikleri ve Çalışma Koşulları

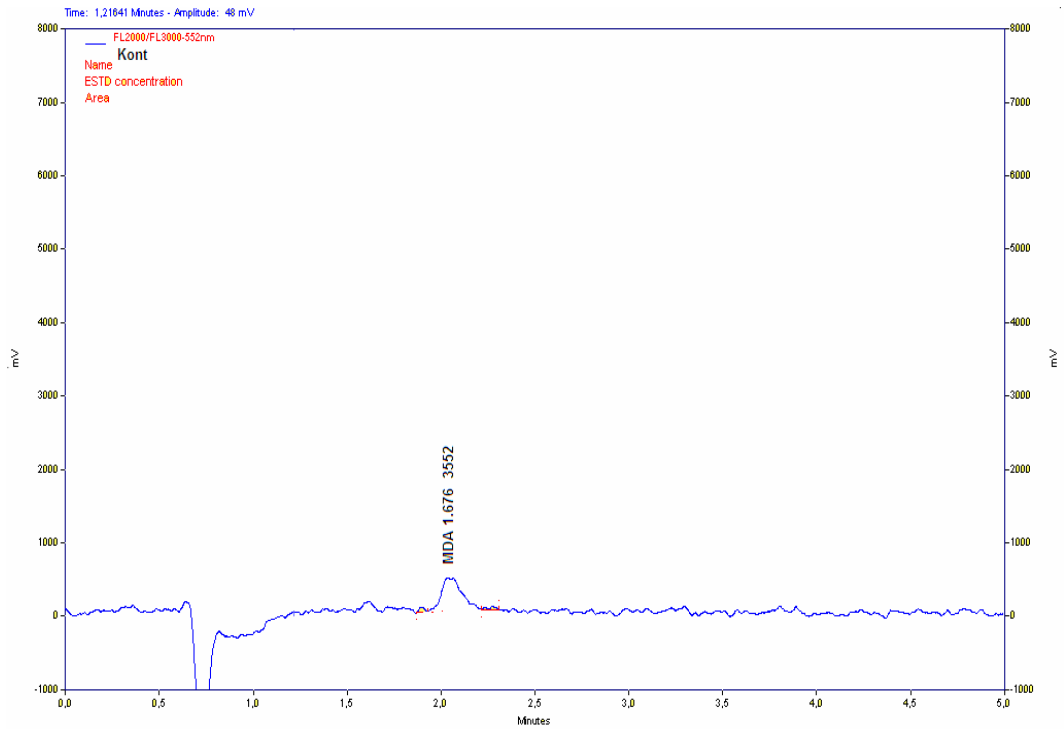
Pompa	Thermo Trace P 1000
Enjeksiyon sistemi	Thermo Trace İnjektor
Analitik Kolon	Phenomenex LiCrospher, 4 µm, 125x4 mm
Fluoresans detektör	Thermo Trace FL 3000
Akış hızı	1- 1,5 mL/dk
Örnek hacmi	20 µl
Uygulama süresi	4 dk
Dalga boyu	Emisyon / Eksitasyon: 553 / 515 nm
Sensitivite	0.15 µmol/L

Çalışma:

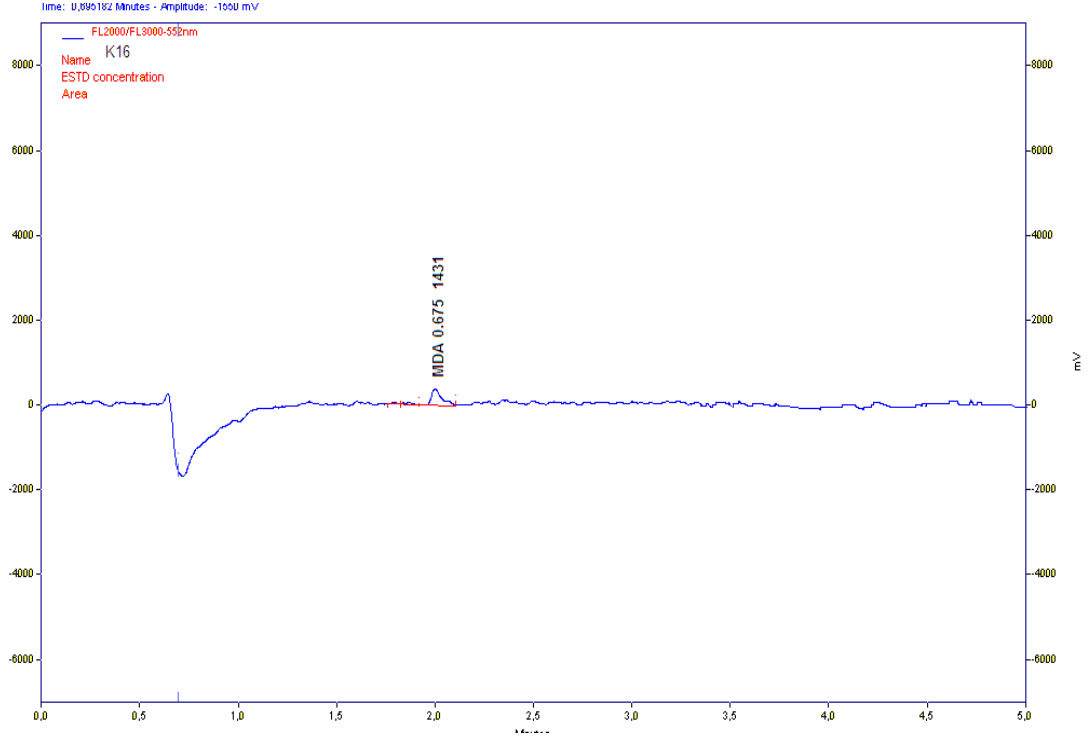
	Kör	Numune
Tip I su	20 µl	-
Plazma	-	20 µl
Derivatizasyon sol.	1 mL	1 mL
Tüpler 15 sn vortekslendikten sonra, 95 ⁰ C’de 60 dk inkübe edildi.		
Soğutulan tüpler 10000 rpm’de, 5 dk santrifüj edildi.		
Süpernatant	500 µl	500 µl
Reaksiyon solusyonu	500 µl	500 µl
Tüpler vorteksle iyice karıştırıldı.		
Kör ve numune tüplerindeki karışımlardan 20 µl alınarak, HPLC sistemine enjekte edildi.		

Kalibratör ve kontroller de numune gibi çalışıldı.

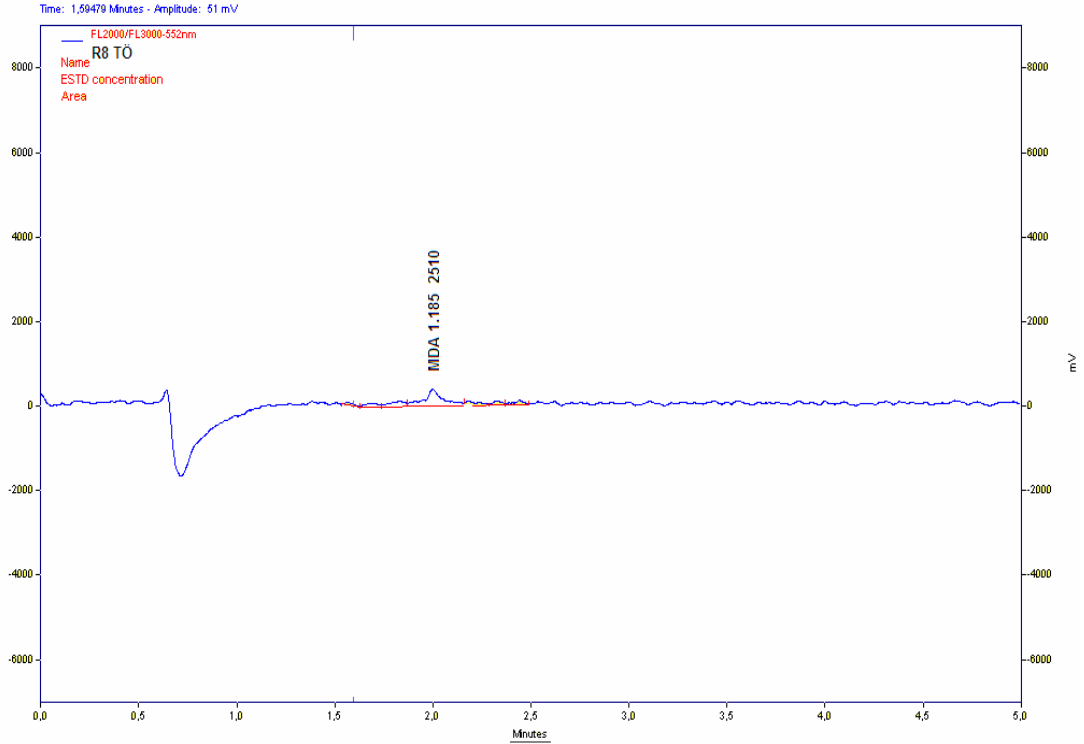
1.97±0.41 µmol/L okunması gereken kontrol değeri, 1.676 µmol/L olarak okundu.



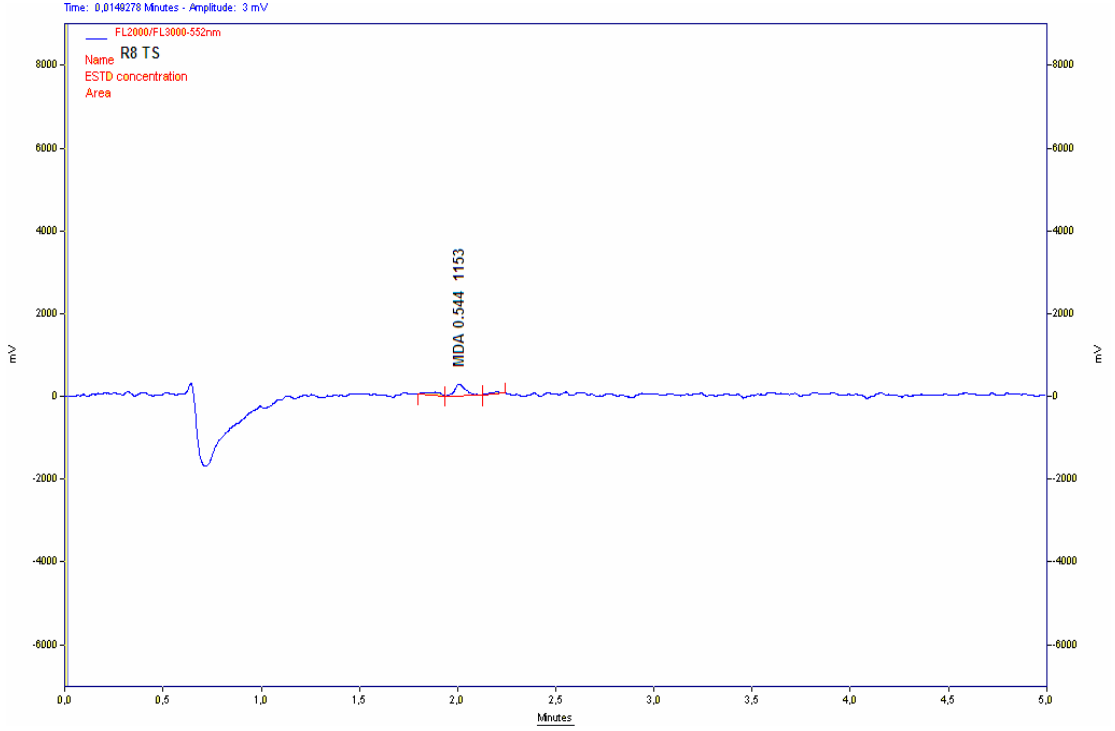
Şekil 16. MDA kontrol kromatogramı



Şekil 17. Kontrol grubundaki 16. kişinin MDA kromatogramı.



Şekil 18. Roziglitazon grubundaki 8. hastanın tedavi öncesi MDA kromatogramı.



Şekil 19. Roziglitazon grubundaki 8. hastanın tedavisi sonrası MDA kromatogramı.

Hesaplama :

$$\text{MDA konsantrasyonu (}\mu\text{mol/L)} = \frac{\text{Numune pik yüksekliği} \times \text{Kalibratör konsantrasyonu}}{\text{Kalibratör pik yüksekliği}}$$

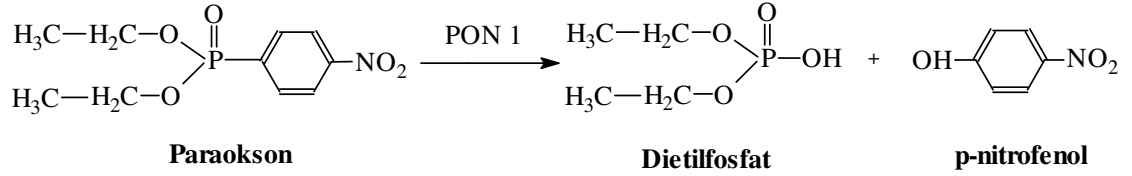
CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama değer ($\mu\text{mol/L}$)	CV (%)
İntra-Assay CV	12	0.48	6.1
		2.06	4.8
İnter-Assay CV	12	0.46	6.9
		2.13	5.7

3.2.2.6. Paraoksonaz Aktivitesi Ölçümü

PON aktivitesi ölçümü, Eckerson ve ark (58)'nın metodu kullanılarak yapıldı.

Prensip: Paraoksonun, PON tarafından hidrolizi ile açığa çıkan sarı renkli p-nitrofenol'ün neden olduğu absorbans artışının, 412 nm'de izlenmesi esasına dayanır (58).



Reaktifler:

- 0.5 M Paraokson (metanolde hazırlandı.)
- 0.1 M Tris-HCl tampon, pH 8.0
- 1.0 mM CaCl₂ (50 mM Tris-HCl tamponunda hazırlandı.)

Çalışma:

Deney ortamında 50 mM Tris-HCl tamponu, 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson olacak şekilde reaksiyon karışımı hazırlandı.

	Numune	Blank
Reaksiyon karışımı	1 ml	1 ml
Serum	10 µl	-
Tip I su	-	10 µl

Pipetleme işleminin ardından, 25°C' de ve 412 nm dalga boyunda, Tip I su körüne karşı, örneklerdeki optik dansite (OD) artışı, 3 dakika süreyle izlendi.

Hesaplama :

Örnekler için, ΔOD/dk değerleri hesaplandı.

1 ünite PON, standart deney şartlarında, dakikada 1 mikromol p-nitrofenol oluşumunu katalizleyen enzim aktivitesi (Ü/L: mikromol p-nitrofenol /dk/L) olarak tanımlandı (58).

p-nitrofenol'ün ekstinksiyon katsayısı ($\epsilon=16.7 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) kullanılarak PON aktivitesi aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Ü/L} = \frac{\text{net } \Delta\text{OD}/\text{dk}}{\epsilon} \times \frac{10^6 \text{ } \mu\text{mol}}{\text{mol}} \times \frac{\text{total hacim (ml)}}{\text{serum hacmi (ml)}}$$

$$\text{Ü/L} = \frac{\text{net } \Delta\text{OD}/\text{dk}}{16.7 \times 10^3} \times 10^6 \times \frac{1.010}{0.010}$$

$$\text{Ü/L} = \text{net } \Delta\text{OD}/\text{dk} \times 6048$$

Serum bazal PON aktivitesi, Ü/L olarak verildi.

CV Değeri:

	Ölçüm sayısı	Ortalama değer (mg/dL)	CV (%)
PON	10	101,8 ± 5.13	5,04

3.2.3. Homeostasis Model Assesment (HOMA)

HOMA, beta hücre fonksiyonu ve insülin direnci hakkında bilgi veren, basit ve yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Karbohidrat metabolizmasını değerlendirmek üzere yapılan OGTT esnasında ölçülen bazal insülin ve glukoz değerleri esas alınarak hesaplanır (14).

$$\text{HOMA} = \frac{\text{Açlık plazma glukozu (mmol/L)} \times \text{Açlık plazma insülini } (\mu\text{IU/mL})}{22,5}$$

3.2.4. Hormonal Analizler

Hasta ve kontrol grubunun serum örneklerinde, menstrüel siklusun foliküler fazında (adetin 3-7. günleri arasında), TSH, kortizol, DHEAS, FSH, LH, E₂, progesteron, A, sT ve SHBG düzeyleri, Nükleer Tıp Ünitesi Laboratuvarı'nda ölçüldü.

FSH, LH, E₂, progesteron düzeyleri, Advia Centaur marka otoanalizörde, kemilüminesan yöntemi ile; sT, tT, SHBG, DHEAS ve A düzeyleri de radioimmünoassay (RIA) yöntemi ile uygun ticari kitler kullanılarak yapıldı.

3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Verilerin gösterimi, aritmetik ortalama \pm standart sapma ($X \pm SD$) olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygun olmayan sdLDL, E₂, SHBG, sT değişkenleri, logaritmaları alınarak normal dağılım varsayımını yerine getirdiler.

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen biyolojik materyalde çalışılan değişkenlerin karşılaştırılmasında Bağımsız iki örnek *t* testi yapıldı. Bağımlı iki örnek karşılaştırmalarında; normal dağılıma uygunluk gösterenlerde bağımlı örnek *t* testi (paired samples *t* test), normal dağılıma uygunluk göstermeyenlerde Wilcoxon testi yapıldı. Tek yönlü varyans analizi çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey testi, Kruskal-Wallis analizi çoklu karşılaştırma testi olarak Dunnet testi kullanıldı.

Tüm istatistiki karşılaştırmalar, SPSS for Windows 13.0 paket bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Temmuz 2004- Ekim 2006 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Endokrinoloji Polikliniği'ne hirsutizm sebebiyle başvuran ve hirsutizm sebebi PKOS olan 45 kişi hasta grubu olarak çalışmaya alındı. Hastalar rastgele seçilerek üç farklı ilaç tedavisi başlandı. 1.gruptaki 15 hastaya metformin (Glukofen, 2x850 mg/gün); 2.gruptaki 15 hastaya finasterid (Proscar, 5 mg/gün) ve 3.gruptaki 15 hastaya roziglitazon (Avandia, 4 mg/gün) tedavisi verildi. Sağlıklı ve gönüllü 17 kişi de kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Çalışma gruplarına ait bütün veriler, Ek Tablo 1-7'de gösterildi. Bu veriler kullanılarak, hesaplanan her bir grubun ortalama değerleri (aritmetik ortalama ve standart sapma; $X \pm SD$) ve yapılan istatistiki karşılaştırmalar tablolarda (Tablo 2-16) gösterildi. Çalışma gruplarını oluşturan katılımcı sayıları, tablolarda 'n' olarak verildi. İstatistiki karşılaştırmalarda, anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4.1. KLİNİK BULGULAR

Metformin grubunu oluşturan 15 hastanın yaş ortalaması 22.73 ± 5.93 , roziglitazon grubunu oluşturan 15 hastanın yaş ortalaması 24.06 ± 5.99 ve finasterid grubunu oluşturan 15 hastanın yaş ortalaması 25.33 ± 6.27 yıl olarak bulundu.

VKI değerleri ise, metformin grubunda 23.76 ± 4.44 , roziglitazon grubunda 23.75 ± 3.88 ve finasterid grubunda 24.10 ± 4.54 olarak belirlendi.

Kontrol grubunu oluşturan 17 sağlıklı gönüllünün yaş ortalaması 25.70 ± 5.14 yıl, VKI değeri ise 21.44 ± 1.28 olarak bulundu.

Çalışma gruplarının yaş ve VKI değerleri ile ilgili ortalama değerler Tablo 2’de gösterildi.

Tablo 2. Çalışma Gruplarının Yaş ve Tedavi Öncesi VKI Değerleri

Parametreler		Çalışma Grupları				p
		Metformin (n:15)	Roziglitazon (n:15)	Finasterid (n:15)	Kontrol (n:17)	
Yaş (X±SD)		22.73 ± 5.93	24.06 ± 5.99	25.33 ± 6.27	25.70 ± 5.14	0.307
VKI (X±SD)	0. Ay	23.76 ± 4.44	23.75 ± 3.88	24.10 ± 4.54	21.44 ± 1.28	0.147
	6. Ay	23.35 ± 4.43	22.96 ± 3.58	23.76 ± 4.28	21.44 ± 1.28	0.153

Kontrol ve hasta grupları arasında, yaş ortalamaları ve tedavi öncesi VKI değerleri bakımından istatistiki anlamda fark olmadığı görüldü ($p>0.05$). İlaç gruplarının tedavi öncesi ve sonrası VKI değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 2).

4.2. HORMONAL ANALİZ BULGULARI

Çalışma gruplarında ölçülen hormon seviyeleri için, istatistiki karşılaştırma yapıldığında; PKOS grubunun tedavi öncesi LH, sT, DHEAS ve A seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek; buna karşılık SHBG ve tT seviyeleri anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0.05$) (Tablo 3).

Tablo 3. PKOS ve Kontrol Grubunun Hormonal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	PKOS (n:45) (X±SD)	Kontrol (n:17) (X±SD)	p
LH (mU/mL)	6.86 ± 3.15	5.00 ± 1.33	0.002
FSH (mU/mL)	5.79 ± 1.46	5.73 ± 1.06	0.876
E ₂ (pg/mL)	54.52 ± 29.10	43.96 ± 18.89	0.101
SHBG (nmol/L)	38.42 ± 15.06	65.70 ± 14.39	<0.001
sT (pg/mL)	2.81 ± 1.08	1.38 ± 0.31	<0.001
tT (pg/mL)	51.35 ± 27.25	76.70 ± 11.68	<0.001
DHEAS (ng/mL)	2884.24 ± 1649.74	1853.00 ± 438.87	0.03
A (ng/mL)	4.00 ± 1.43	2.48 ± 0.71	0.003

Tablo 4. Çalışma Gruplarının 0. ve 6. Ay Hormonal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grupları					
	Metformin (X±SD)		Rozigitazon (X±SD)		Finasterid (X±SD)	
	0.Ay	6.Ay	0.Ay	6.Ay	0.Ay	6.Ay
LH (mU/mL)	7.19 ± 4.19	6.33 ± 3.80	7.24 ± 2.29	5.82 ± 2.33 [♦]	6.16 ± 2.77	5.16 ± 1.93
FSH (mU/mL)	6.47 ± 1.80	6.56 ± 2.04	5.35 ± 1.28	5.58 ± 3.16	5.54 ± 1.03	5.23 ± 1.23
E ₂ (pg/mL)	50.20 ± 23.79	54.48 ± 29.93	43.19 ± 29.84	41.09 ± 29.47	70.16 ± 28.01	64.35 ± 24.57
SHBG (nmol/L)	35.13 ± 12.04	45.53 ± 19.26 [●]	42.00 ± 13.72	52.73 ± 19.96 [♦]	38.13 ± 18.82	43.06 ± 18.85
sT (pg/mL)	2.81 ± 0.99	2.02 ± 0.50 [♦]	2.90 ± 1.04	1.89 ± 0.56 [♦]	2.72 ± 1.25	2.10 ± 0.91 [●]
tT (pg/mL)	50.33 ± 20.94	39.93 ± 23.55	52.00 ± 31.55	60.93 ± 31.64	51.73 ± 29.97	62.73 ± 26.79
DHEAS (ng/mL)	2841.8±1045.04	2125.80 ± 881.90 [♣]	3226.66 ±2312.09	2897.40±1163.00	2559.26±1330.89	2163.40±929.53
A (ng/mL)	3.55 ± 0.82	3.16 ± 1.57	4.09 ± 1.52	3.67 ± 1.26	4.37 ± 1.72	3.31 ± 1.26

Her bir grubun 0. ve 6. ay değerleri birbiriyle karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bulgular: p<0.05 için (●), p<0.01 için (♦), p<0.001 için (♣) üst simgeleri ile ifade edilmiştir.

Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay hormon değerlerine bakıldığında; metformin tedavisinden sonra SHBG seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği, sT ve DHEAS seviyelerinin düştüğü ($p<0.05$); roziglitazon tedavisinden sonra SHBG seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği, sT seviyelerinin düştüğü ($p<0.05$); finasterid tedavisinden sonra ise, sT seviyelerinin anlamlı şekilde düştüğü ($p<0.05$), SHBG seviyelerinin yükseldiği ($p>0.05$) gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 5. Çalışma Gruplarının 6. Ay Hormon Düzeylerinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grupları			
	Metformin (n:15) (X±SD)	Roziglitazon (n:15) (X±SD)	Finasterid (n:15) (X±SD)	Kontrol (n:17) (X±SD)
LH (mU/mL)	6.33 ± 3.80	5.82 ± 2.33	5.16 ± 1.93	5.00 ± 1.33
FSH (mU/mL)	6.56 ± 2.04	5.58 ± 3.16	5.23 ± 1.23	5.73 ± 1.06
E ₂ (pg/mL)	54.48 ± 29.93	41.09 ± 29.47	64.35 ± 24.57	43.96 ± 18.89
SHBG (nmol/L)	45.53 ± 19.26 [•]	52.73 ± 19.96	43.06 ± 18.85 [♦]	65.70 ± 14.39
sT (pg/mL)	2.02 ± 0.50 [•]	1.89 ± 0.56	2.10 ± 0.91 [•]	1.38 ± 0.31
tT (pg/mL)	39.93 ± 23.55 [♣]	60.93 ± 31.64	62.73 ± 26.79	76.70 ± 11.68
DHEAS (ng/mL)	2125.80±881.90	2897.40±1163.00 [♦]	2163.40±929.53	1853.00 ± 438.87
A (ng/mL)	3.16 ± 1.57	3.67 ± 1.26 [•]	3.31 ± 1.26	2.48 ± 0.71

Çoklu karşılaştırma testlerinden Dunnet metoduna göre, her bir grubun 6. ay değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bulgular: $p<0.05$ için (•), $p<0.01$ için (♦), $p<0.001$ için (♣) üst simgeleri ile ifade edilmiştir.

Çalışma gruplarının 6. ay hormon düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; metformin grubunda SHBG ve tT'in anlamlı şekilde düşük, sT seviyelerinin ise yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$). Roziglitazon grubunda DHEAS ve A seviyelerinin, kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu; sT'nin azalarak ve SHBG'nin ise artarak kontrol grubuna yaklaştığı gözlemlendi ($p>0.05$). Finasterid grubunda ise, SHBG seviyelerinin anlamlı şekilde düşük, sT seviyelerinin yüksek olduğu bulundu ($p<0.05$) (Tablo 5).

4.3. BİYOKİMYASAL BULGULAR

PKOS ve kontrol grubunun biyokimyasal bulguları Tablo 6’da gösterildi.

Tablo 6. PKOS ve Kontrol Grubunun Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	PKOS (n:45) (X±SD)	Kontrol (n:17) (X±SD)	<i>p</i>
MDA (µmol/L)	0.92 ± 0.17	0.66 ± 0.08	<0.001
PON1 (U/L)	61.82 ± 16.95	100.08 ± 18.01	<0.001
NO (µmol/L)	13.57 ± 1.84	18.98 ± 2.96	<0.001
ET-1 (ng/mL)	0.22 ± 0.05	0.15 ± 0.03	<0.001

Tablo 6’da görüldüğü gibi hasta grubunun tedavi öncesi MDA ve ET-1 seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek; PON 1 aktivitesi ile NO seviyelerinin ise daha düşük olduğu belirlendi (p<0.05).

Tablo 7. PKOS ve Kontrol Grubunun Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması

Parametreler	PKOS (n:45) (X±SD)	Kontrol (n:17) (X±SD)	<i>p</i>
TC (mg/dL)	152.82 ± 23.80	134.41 ± 10.21	<0.001
LDL-C (mg/dL)	91.22 ± 23.49	72.03 ± 10.90	<0.001
HDL-C (mg/dL)	45.17 ± 7.32	50.00 ± 5.95	0.018
TG (mg/dL)	82.08 ± 16.93	61.88 ± 9.79	<0.001
Apo A1 (g/L)	1.37 ± 0.27	1.53 ± 0.27	0.359
Apo B (g/L)	0.84 ± 0.23	0.81 ± 0.12	0.646
sd LDL (mg/dL)	25.08 ± 7.02	16.94 ± 3.63	<0.001
Lb LDL (mg/dL)	66.13 ± 22.48	55.09 ± 11.82	0.015
% sd LDL	28.80 ± 9.68	24.12 ± 6.43	0.087

Tümü normal referans aralıkları içinde olan lipit ve lipoprotein parametreleri karşılaştırıldığında; kontrole göre PKOS hastalarında, TC, LDL-C, TG, sdLDL ve LbLDL seviyelerinin önemli ölçüde yüksek, HDL-C seviyelerinin ise düşük olduğu görüldü (p<0.05). PKOS ve kontrol grubunun Apo A1, Apo B ve % sdLDL değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p>0.05) (Tablo 7).

Tablo 8. Metformin Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
MDA (µmol/L)	0.99 ± 0.16	0.77 ± 0.12	<0.001
PON1 (U/L)	53.77 ± 13.26	91.12 ± 19.32	<0.001
NO (µmol/L)	13.43 ± 1.33	16.43 ± 1.37	<0.001
ET-1 (ng/mL)	0.21 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.010

Tablo 8’de görüldüğü gibi; metformin tedavisinden sonra, PON 1 aktivitesi ile NO seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği; MDA ve ET-1 seviyelerinin ise anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 9. Metformin Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
TC (mg/dL)	151.40 ± 20.86	141.00 ± 19.63	<0.001
LDL-C (mg/dL)	91.01 ± 21.42	79.24 ± 19.62	<0.001
HDL-C (mg/dL)	44.13 ± 5.23	47.60 ± 5.65	0.001
TG (mg/dL)	81.26 ± 19.06	70.80 ± 14.99	0.005
Apo A1 (g/L)	1.36 ± 0.17	1.54 ± 0.31	0.009
Apo B (g/L)	0.84 ± 0.29	0.76 ± 0.20	0.349
sd LDL (mg/dL)	24.60 ± 5.83	19.06 ± 5.83	<0.001
Lb LDL (mg/dL)	66.41 ± 22.07	60.17 ± 17.21	0.018
% sd LDL	28.56 ± 12.15	24.65 ± 6.64	0.049

Metformin grubunun 0. ve 6. ay lipit ve lipoprotein değerleri karşılaştırıldığında; TC, LDL-C, TG, sdLDL, LbLDL ve % sdLDL değerleri seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı; Apo A1 ve HDL-C seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği gözlemlendi. Tedaviden önce ve sonra, lipit ve lipoprotein parametreleri normal sınırları içindeydi. Metformin tedavisinin Apo B seviyelerini azalttığı, ancak bu etkinin anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 9).

Roziglitazon grubunun 0. ve 6. ay biyokimyasal bulguları Tablo 10’da gösterildi

Tablo 10. Roziglitazon Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
MDA (µmol/L)	0.98 ± 0.15	0.65 ± 0.10	<0.001
PON1 (U/L)	70.85 ± 19.69	107.55 ± 23.39	<0.001
NO (µmol/L)	13.40 ± 1.96	17.53 ± 2.59	<0.001
ET-1 (ng/mL)	0.23 ± 0.05	0.20 ± 0.04	0.003

Tablo 10’da görüldüğü gibi, roziglitazon tedavisinden sonra, PON 1 aktivitesi ile NO seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği; MDA ve ET-1 seviyelerinin ise anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ($p<0.05$).

Tablo 11. Roziglitazon Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
TC (mg/dL)	160.20 ± 23.43	151.26 ± 24.17	<0.001
LDL-C (mg/dL)	98.93 ± 26.27	88.02 ± 26.70	<0.001
HDL-C (mg/dL)	45.00 ± 7.70	48.46 ± 7.70	0.027
TG (mg/dL)	81.33 ± 17.62	73.86 ± 20.47	0.034
Apo A1 (g/L)	1.36 ± 0.21	1.51 ± 0.25	0.001
Apo B (g/L)	0.84 ± 0.18	0.80 ± 0.17	0.158
sd LDL (mg/dL)	26.00 ± 6.92	20.53 ± 8.13	0.001
Lb LDL (mg/dL)	72.93 ± 22.44	68.42 ± 26.03	0.039
% sd LDL	26.88 ± 6.19	23.80 ± 9.02	0.007

Roziglitazon grubunun 0. ve 6. ay lipit ve lipoprotein değerleri karşılaştırıldığında; TC, LDL-C, TG, sdLDL, LbLDL ve % sdLDL değerleri seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı; Apo A1 ve HDL-C seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği gözlemlendi. Tedaviden önce ve sonra, lipit ve lipoprotein parametreleri normal referans aralıkları içindeydi. Roziglitazon tedavisinin Apo B seviyelerinde anlamlı olmayan bir azalma meydana getirdiği belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 11).

Tablo 12. Finasterid Grubunun 0. ve 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
MDA (µmol/L)	0.78 ± 0.12	0.66 ± 0.12	<0.001
PON1 (U/L)	60.84 ± 13.46	71.92 ± 17.34	0.003
NO (µmol/L)	13.89 ± 2.22	14.42 ± 1.91	0.268
ET-1 (ng/mL)	0.23 ± 0.04	0.22 ± 0.03	0.286

Finasterid grubunun 0. ve 6. ay biyokimyasal bulguları karşılaştırıldığında; tedavi sonrasında PON aktivitesinin anlamlı şekilde yükseldiği, MDA seviyelerinin ise anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi. 0. ve 6. ay NO ve ET-1 seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 12).

Finasterid grubunun 0. ve 6. ay lipit ve lipoprotein değerleri Tablo 13’de gösterildi.

Tablo 13. Finasterid Grubunun 0. ve 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Karşılaştırılması

Parametreler	0. Ay (X±SD)	6. Ay (X±SD)	<i>p</i>
TC (mg/dL)	146.86 ± 26.43	140.06 ± 24.89	<0.001
LDL-C (mg/dL)	83.73 ± 21.48	75.10 ± 21.23	<0.001
HDL-C (mg/dL)	46.40 ± 8.87	49.93 ± 8.56	0.002
TG (mg/dL)	83.66 ± 14.95	75.13 ± 9.42	0.001
Apo A1 (g/L)	1.39 ± 0.28	1.72 ± 0.29	0.001
Apo B (g/L)	0.83 ± 0.24	0.78 ± 0.13	0.501
sd LDL (mg/dL)	24.66 ± 6.84	20.53 ± 5.65	<0.001
Lb LDL (mg/dL)	59.06 ± 22.24	54.57 ± 20.90	0.012
% sd LDL	30.96 ± 9.99	28.95 ± 9.60	0.025

Tablo 13’de görüldüğü gibi, finasterid tedavisinde sonra; TC, LDL-C, TG, sdLDL, LbLDL ve % sdLDL değerleri seviyelerinin anlamlı şekilde azaldığı; Apo A1 ve HDL-C seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği gözlemlendi. Finasterid tedavisinin, Apo B seviyelerini azalttığı, ancak bu etkinin anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$).

Tablo 14. Çalışma Gruplarının 6. Ay Biyokimyasal Bulgularının Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grupları			
	Metformin (n:15)	Roziglitazon (n:15)	Finasterid (n:15)	Kontrol (n:17)
MDA(μ mol/L)	0.77 \pm 0.12 [●]	0.65 \pm 0.10	0.66 \pm 0.12	0.66 \pm 0.08
PON1 (U/L)	91.12 \pm 19.32	107.55 \pm 23.39	71.92 \pm 17.34 [♣]	100.08 \pm 18.01
NO (μ mol/L)	16.43 \pm 1.37 [◆]	17.53 \pm 2.59	14.42 \pm 1.91 [♣]	18.98 \pm 2.96
ET-1 (ng/mL)	0.18 \pm 0.05	0.20 \pm 0.04 [◆]	0.22 \pm 0.03 [♣]	0.15 \pm 0.03

Her bir grubun 6. ay değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bulgular: p<0.05 için (●), p<0.01 için (◆), p<0.001 için (♣) üst simgeleri ile ifade edilmiştir.

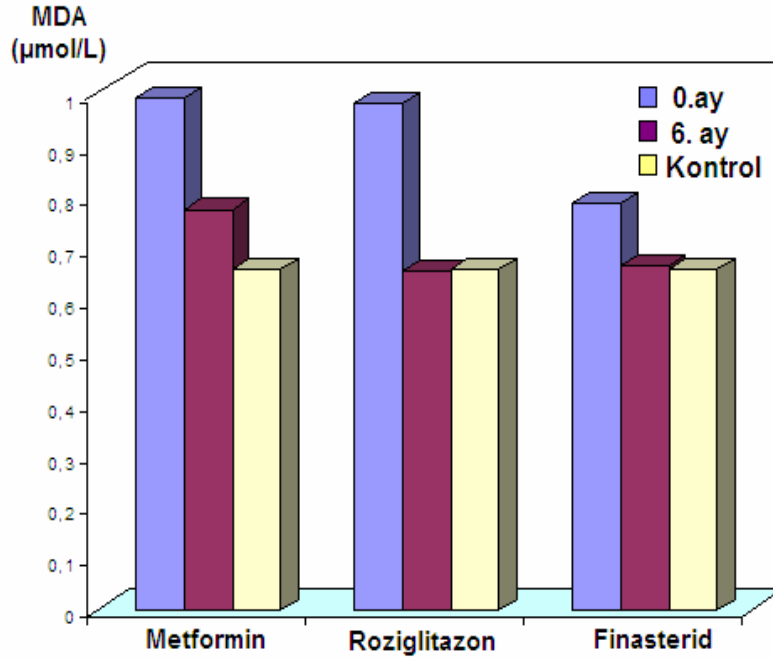
Çalışma gruplarının 6. Ay biyokimyasal bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MDA seviyelerinin, roziglitazon ve finasterid grubunda azalarak kontrol grubuna yaklaştığı (p>0.05); metformin grubunda ise kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu (p<0.05) (Tablo 14) (Şekil 20). Tedavi sonrası PON aktiviteleri bakımından, metformin ve roziglitazon grubu ile kontrol arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığı (p>0.05); buna karşılık finasterid grubunun PON aktivitesinin kontrolden anlamlı şekilde düşük olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Şekil 21). Metformin ve finasterid grubunun 6. ay NO seviyelerinin kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu; roziglitazon grubunun 6. ay NO seviyeleri ile kontrol arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığı (p>0.05) bulundu (Tablo 14) (Şekil 22). ET-1 seviyelerine bakıldığında, sadece metformin grubunun 6. ay ET-1 seviyelerinin azalarak kontrol grubuna yaklaştığı (p>0.05); buna karşılık roziglitazon ve finasterid grubunun ET-1 seviyelerinin kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.05) (Şekil 23) (Tablo 14).

Çalışma gruplarının 6. Ay lipit ve lipoprotein bulguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; finasterid grubunun 6. ay TG seviyelerinin kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu; bunun dışında her üç ilacın da 6. ay lipit ve lipoprotein parametreleri ile kontrol grubu arasında istatistiki anlamda bir fark olmadığı bulundu (p>0.05) (Tablo 15).

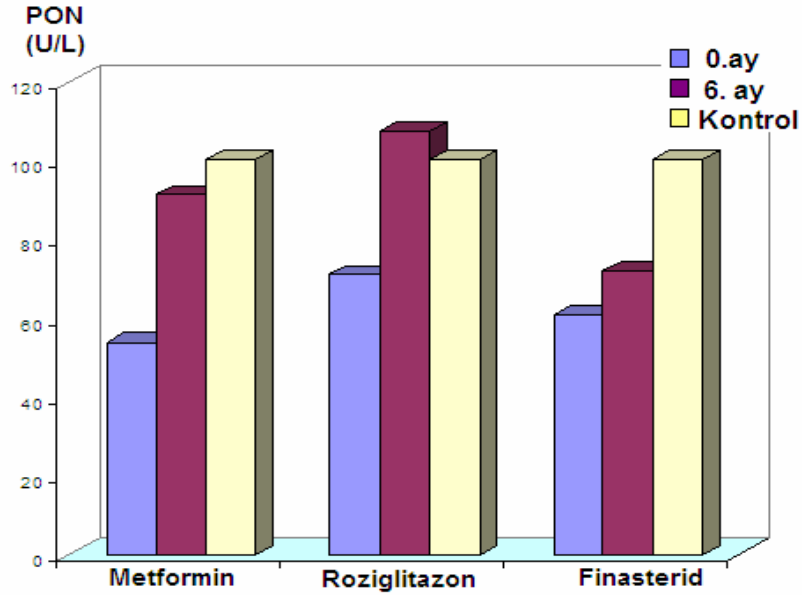
Tablo 15. Çalışma Gruplarının 6. Ay Lipit ve Lipoprotein Profilinin Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Parametreler	Çalışma Grupları			
	Metformin (n:15)	Rozigitazon (n:15)	Finasterid (n:15)	Kontrol (n:17)
TC (mg/dL)	141.00 ± 19.63	151.26 ± 24.17	140.06 ± 24.89	134.41 ± 10.21
LDL-C(mg/dL)	79.24 ± 19.62	88.02 ± 26.70	75.10 ± 21.23	72.03 ± 10.90
HDL-C(mg/dL)	47.60 ± 5.65	48.46 ± 7.70	49.93 ± 8.56	50.00 ± 5.95
TG (mg/dL)	70.80 ± 14.99	73.86 ± 20.47	75.13 ± 9.42 [•]	61.88 ± 9.79
Apo A1 (g/L)	1.54 ± 0.31	1.51 ± 0.25	1.72 ± 0.29	1.53 ± 0.27
Apo B (g/L)	0.76 ± 0.20	0.80 ± 0.17	0.78 ± 0.13	0.81 ± 0.12
sdLDL(mg/dL)	19.06 ± 5.83	20.53 ± 8.13	20.53 ± 5.65	16.94 ± 3.63
LbLDL(mg/dL)	60.17 ± 17.21	68.42 ± 26.03	54.57 ± 20.90	55.09 ± 11.82
% sd LDL	24.65 ± 6.64	23.80 ± 9.02	28.95 ± 9.60	24.12 ± 6.43

Her bir grubun 6. ay değeri, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; istatistiksel olarak anlamlı bulgular: p<0.05 için (•), p<0.01 için (♦), p<0.001 için (♣) üst simgeleri ile ifade edilmiştir.

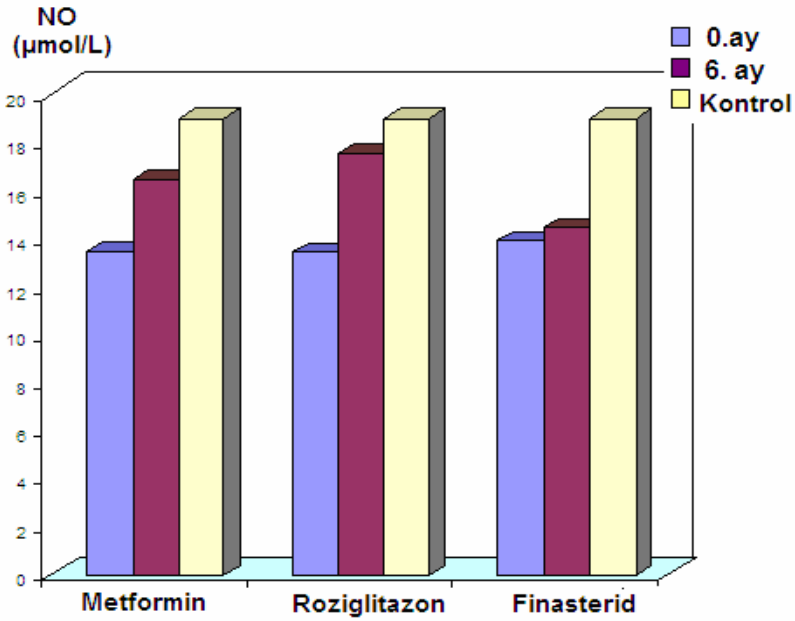


Şekil 20. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay MDA seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

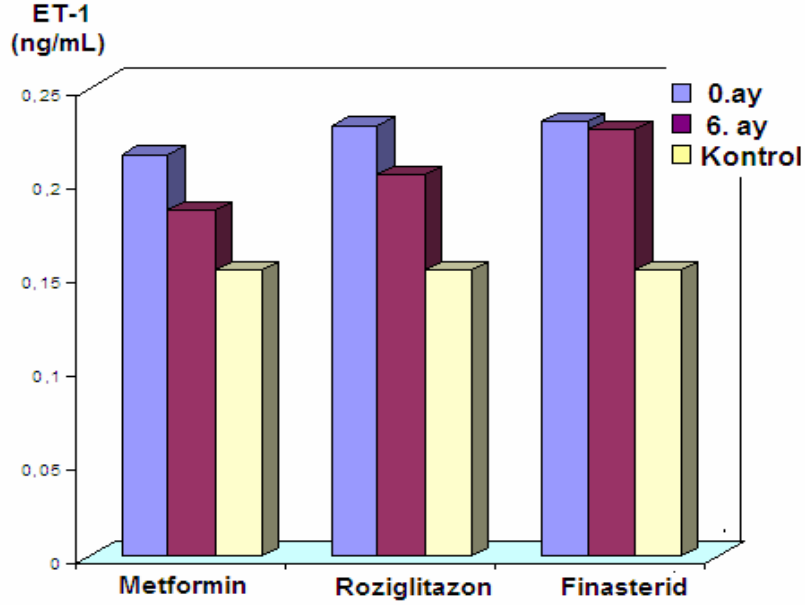


Şekil 21. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay PON aktiviteleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışma gruplarının, 0. ve 6. ay MDA düzeyleri ile PON aktiviteleri değerlendirildiğinde, MDA düzeylerinde sırasıyla %21,54, %31,99 ve %15,59 oranında azalma meydana gelirken, PON1 aktivitesinde sırasıyla %74,03, %58,55 ve %19,23 oranında artış olduğu görüldü (Şekil 20 ve 21).

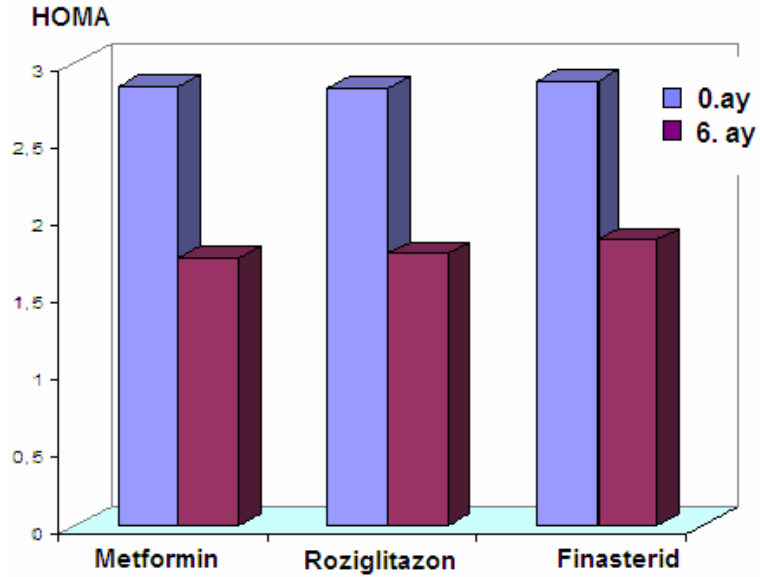


Şekil 22. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay NO seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması



Şekil 23. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay ET-1 seviyeleri ile kontrol grubunun karşılaştırılması

Çalışma gruplarının, 0. ve 6. ay HOMA değerleri karşılaştırıldığında, tedaviden sonra her üç grubun HOMA değerlerinde de anlamlı azalma olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 16) (Şekil 24).



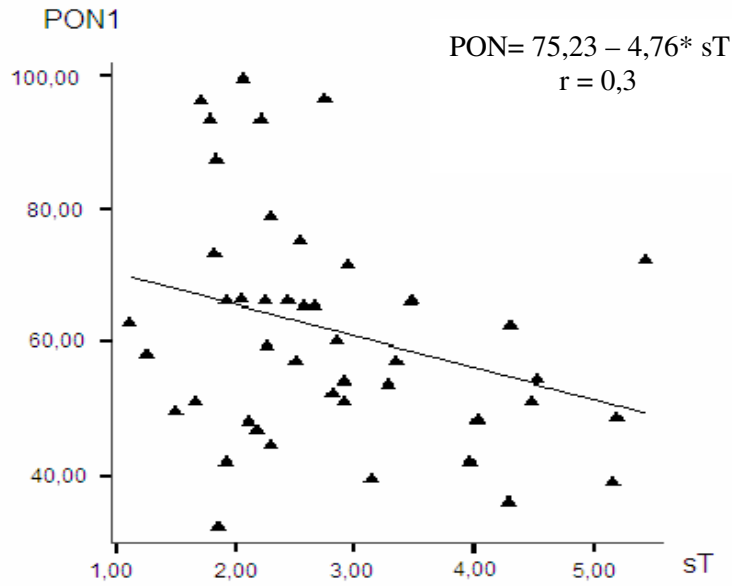
Şekil 24. Çalışma gruplarının 0. ve 6. ay HOMA değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 16. Çalışma Gruplarının 0. ve 6. Ay HOMA Değerlerinin Karşılaştırılması

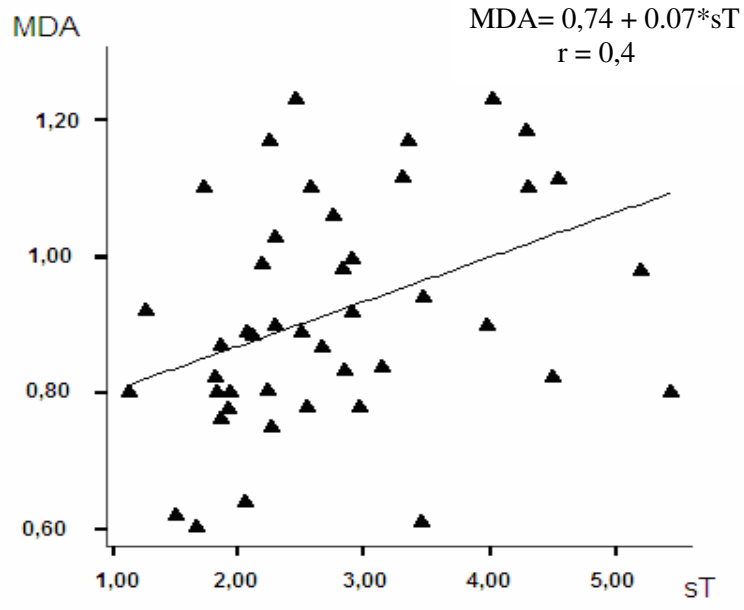
Gruplar	HOMA		p
	0. ay	6.ay	
Metformin	2.85 ± 0.60	1.74 ± 0.88	<0.001
Roziglitazon	2.84 ± 0.70	1.77 ± 0.80	0.003
Finasterid	2.89 ± 0.58	1.86 ± 0.69	<0.001

Çalışma gruplarının 0. ay bulguları

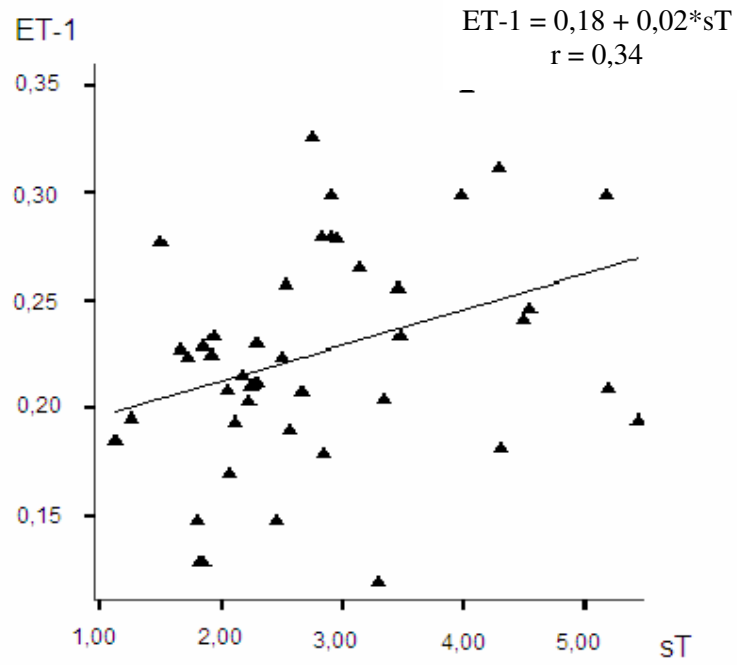
birlikte değerlendirildiğinde, aşağıdaki parametreler arasında anlamlı korelasyonlar tespit edildi. PON1 ile sT arasındaki negatif korelasyon Şekil 25’de, MDA ile sT arasındaki pozitif korelasyon Şekil 26’da, ET-1 ile sT arasındaki pozitif korelasyon Şekil 27’de, TG ile sdLDL arasındaki pozitif korelasyon Şekil 28’de ve HOMA ile sdLDL arasındaki pozitif korelasyon Şekil 29’da tanımlayıcılık katsayılarıyla birlikte (R^2) gösterilmiştir.



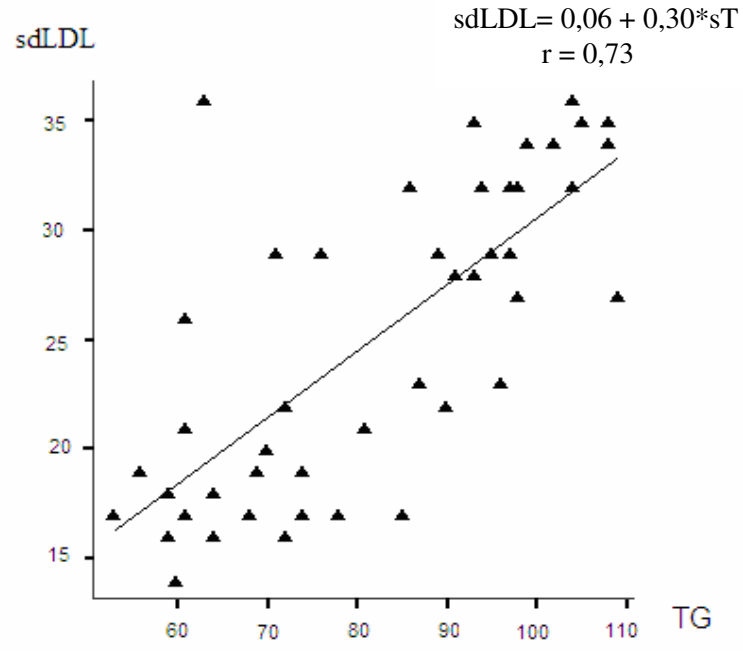
Şekil 25. PON1 ile sT regresyon eğrisi



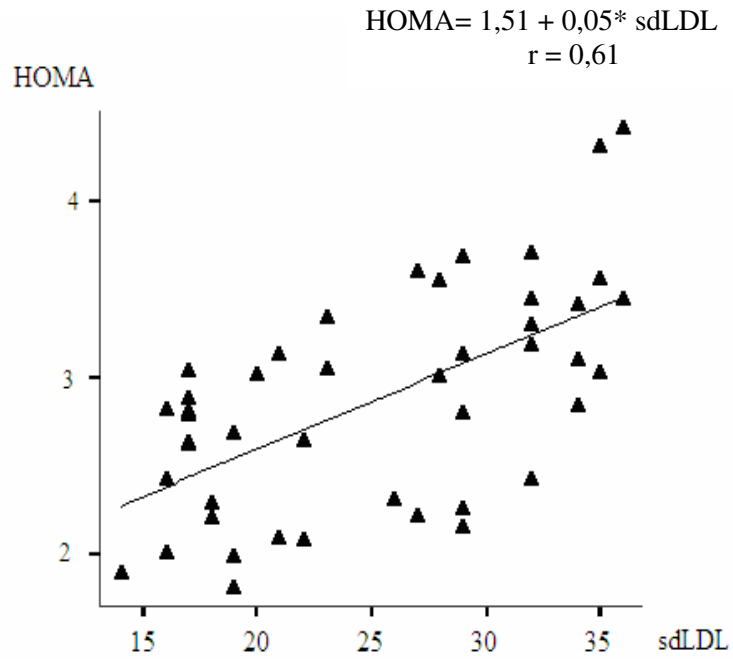
Şekil 26. MDA ile sT regresyon eğrisi



Şekil 27. ET-1 ile sT regresyon eğrisi



Şekil 28. sdLDL ile TG regresyon eğrisi



Şekil 29. sdLDL ile HOMA regresyon eğrisi

Her üç ilaç grubunda, tedavi sonrası analiz edilen parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı.

5. TARTIŞMA

PKOS, üreme çağındaki kadınların en sık karşılaşılan (% 6-10) endokrinolojik hastalıklarındandır. Amenore, hirsutizm, anovulasyon, infertilite gibi klinik özelliklere; insülin direnci, obesite, lipit anormallikleri, endotel disfonksiyonu, bozulmuş glukoz toleransı gibi metabolik özelliklere ve androjenler, LH ve E₂ seviyelerinde yükselmeyi, SHBG düzeyinde azalmayı içeren endokrinolojik özelliklere sahiptir (1).

Bu çalışmada, kontrol grubuna göre, PKOS'lu hastalarda LH, sT, DHEAS ve A seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek; buna karşılık SHBG seviyeleri ise anlamlı şekilde düşük bulundu. PKOS grubunda E₂ seviyelerinin, kontrole göre yüksek olmasına rağmen, bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Çalışmanın bulguları literatür ile uyumlu idi (3, 64).

PKOS sadece reproduktif endokrinolojik bir hastalık değil, aynı zamanda DM, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi, uzun dönemde riskler oluşturabilecek durumlarla da ilişkili, metabolik bir bozukluktur (3).

PKOS'un patofizyolojisinde birçok mekanizma üzerinde durulmaktadır. Ancak son yıllarda en çok üzerinde durulan mekanizma, hiperinsülinemi ve insülin direncidir. Bu sebeple

PKOS'lu kadınlarda, pek çok klinik ve metabolik bozuklukların iyileştirilmesinde insülin duyarlılığını artırıcı ilaçlar kullanılması ile insülin direncinin azaldığı bildirilmiştir (1).

Hiperinsülinizm, hiperandrojenizm, endotel disfonksiyonu ve lipit profili üzerine olumlu etkileri bilinen metformin ve roziglitazon, PKOS'un patogeneğinde insülin direncinin rolü belirlendikten sonra, tedavide en sık kullanılan ilaçlar olmuştur (65, 66). Bunlarla birlikte, finasteridin hirsutizmde etkili olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen (13, 67), endotel disfonksiyonu ve lipit metabolizmasına etkisini gösteren çalışmalar yeterli değildir.

Dolaşımda yeterli konsantrasyonda insülin olmasına rağmen, biyolojik cevabın normalin altında olması şeklinde tanımlanan insülin direnci, PKOS'taki birçok klinik ve metabolik bozuklukla ilişkilendirilmiştir (68). Literatürde insülin direncini yansıtan HOMA değerleri, PKOS'lu hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (4, 69, 70).

Metforminin, pankreasın β hücrelerinin insülin üretimine etki etmeden, periferik dokulardaki insülin hassasiyetini artırdığı (11, 17); roziglitazonun ise, PPAR- γ 'ya bağlanıp, glukoz taşıyıcı proteinlerin üretimini uyararak insülin direncini kırdığı bilinmektedir (66, 70). Çalışmamızda, her iki grupta da, tedavi sonrası HOMA değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi. Bulgularımız literatür bulguları ile uyumlu idi (70). Benzer şekilde, çalışmamızda, finasterid grubunun tedavi sonrası HOMA değerlerinde de anlamlı azalma tespit edildi. Ancak, yaptığımız son literatür taramasına göre, finasterid tedavisinin insülin direnci üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanamadı.

Kardiyovasküler lezyonların erken dönem işaretlerinden birisi olan endotel disfonksiyonu, PKOS'un en önemli komponentlerindedir (3, 23). PKOS'lu kadınlarda, arteriyel yapılarda anatomik ve fonksiyonel değişiklikler mevcuttur (3, 68, 72). PKOS'ta, aterosklerozisin ilk bulgularından olan endotel hasarının gelişiminde, insülin direncinin anahtar rol oynadığı bildirilmiştir (20, 22, 68). İnsülin, endotel hücrelerinde NO üretimini direkt olarak indüklediğinden, insülin direnci ile karakterize durumlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu görülebilir (24). Bunun yanı sıra, insülin direnci ve/veya hiperandrojenizm ile giden bazı durumlarda, artan ET-1 düzeyinin, endotel fonksiyonlarını bozarak aterosklerotik sürecin gelişimine katkıda bulunabileceği bildirilmiştir (3, 23).

PKOS'ta, insülin direncinin neden olduğu hipergliseminin monositleri aktiflediği ve monositler tarafından aşırı miktarda üretilen ROS'un, doku hasarına yol açtığı bilinmektedir (73). Orio ve ark. (74) ise, insülinin arteriyel duvara direkt etki ederek ve $O_2^{\cdot-}$ oluşumunu artırarak endotel fonksiyonlarını bozabileceğini ve aterosklerotik süreci başlatabileceğini öne

sürmüşlerdir. H_2O_2 ve $O_2^{\cdot -}$ 'in, ET-1 sentezini uyaran başlıca serbest radikaller olduğu bildirilmektedir (75, 76). Buna göre, PKOS'ta artmış ROS üretiminin, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde ET-1 üretimine neden olduğu düşünülebilir.

PKOS'un tipik bulgularından biri olan hiperandrojeneminin de, endotel hasarının gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir (23, 27).

Paradisi ve ark. (72)'nin çalışmasında, PKOS'lu kadınlarda endotel bağımlı vazodilatasyonun % 50 oranında azaldığı ve PKOS'ta insülinin vazodilatatör aktivitesinin belirgin bir şekilde bozulduğu bildirilmiştir. Ayrıca, endotel fonksiyonları ile sT seviyeleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Benzer şekilde, Kravariti ve ark. (77), PKOS'lu kadınlarda endotel fonksiyonlarının belirgin olarak bozulduğunu göstermişler ve bu durumdan insülin direnci ile hiperandrojeneminin sorumlu olabileceğini savunmuşlardır.

Nacul ve ark. (78), PKOS'ta görülen endotel disfonksiyonunun, insülin direnci ile ilişkisini gösterdikleri çalışmalarında; PKOS'lu hastalarda NO düzeylerinin kontrole göre daha düşük olduğunu ve NO seviyelerinin, hem açlık insülin değerleri, hem de insülin direnci belirteci olan HOMA değerleri ile negatif yönde korelasyon gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu çalışmada, NO ile HOMA değerleri arasında korelasyon bulunamadı. Bu bulgunun literatürden farklı olması, çalışma grubumuzu oluşturan hastaların yeni tanı almış olmasına bağlanabilir.

Başka bir çalışmada ise, bizim bulgularımız ile uyumlu olarak, PKOS'lu kadınlarda plazma ET-1 seviyeleri daha yüksek bulunmuş ve bu durumdan insülin direnci sorumlu tutulmuştur (3).

Bu çalışmada, endotel fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla, plazma NO ve ET-1 seviyeleri ölçüldü. PKOS'lu kadınlarda, literatürle uyumlu olarak, kontrol grubuna göre, NO seviyesi düşük, ET-1 seviyesi yüksek bulundu. Ayrıca, istatistiksel değerlendirme sonucunda, hasta grubunda, ET-1 ile sT arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. ET-1 ile sT arasında saptanan korelasyon, Diamanti-Kandarakis ve ark (23)'nin çalışması ile paralellik göstermektedir.

Diamanti-Kandarakis ve ark (79)'nin bu konuda yaptıkları başka bir çalışmada; 6 aylık metformin tedavisinden sonra, plazma ET-1 düzeyinde anlamlı azalma, endotelial NO sentezini ve salınımını yansıtan 'akım aracılı' vazodilatasyonda ise anlamlı artış görülmüştür. Aynı çalışmada, bu çalışma ile uyumlu olarak, testosteron seviyelerinin ET-1 ile pozitif yönde korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Metformin tedavisinden sonra, AUCglu (area under

the curve during OGTT for glucose), AUCins (area under the curve during OGTT for insulin) ve QUICKI (quantitative insulin sensitivity check index) gibi insülin direnci belirteçlerinde anlamlı değişiklik olmadığına dikkat çeken yazarlar, endotel disfonksiyondaki düzelmeyi, tedaviden sonra androjen seviyelerinin azalmasına bağlamışlardır. Ayrıca, androjenlerin endotel fonksiyonları üzerine insülin direnci, inflamatuvar sitokinler veya vazokonstriktör peptidler ile sinerjistik etki gösterdiklerini belirtmişlerdir (79). Diğer bir çalışmada da, hiperandrojeneminin vasküler reaktiviteyi etkileme mekanizmasının henüz netlik kazanmadığı, ancak damar duvarında reseptörleri bulunan androjenlerin vasküler yapılara etkisinin göz ardı edilemeyeceği bildirilmiştir (80).

Diğer taraftan literatürde, metforminin PKOS'lu hastalarda hem insülin direncini, hem de hiperandrojenemi düzelterek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (23, 74).

Bu çalışmada, metformin grubunda tedavi sonrası, NO seviyesinin anlamlı şekilde arttığı, ancak kontrol değerlerine ulaşamadığı görülürken; ET-1 seviyesinin ise anlamlı şekilde azaldığı bulundu. Bununla birlikte, metformin grubunun hem HOMA değerlerinde, hem de sT ve DHEAS düzeylerinde anlamlı azalma ve SHBG düzeylerinde anlamlı artış gözlemlendi. Bu çalışmanın bulguları ve literatür bilgisi birlikte değerlendirildiğinde; metforminin, insülin direncini kırarak ve androjen düzeylerini azaltarak, endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği söylenebilir.

Tiazolidinedionlar grubunda yer alan roziglitazonun, endotel fonksiyonu üzerine etkileri değerlendirildiğinde, farklı mekanizmalar göze çarpmaktadır. Literatürde roziglitazonun SHBG seviyesini artırdığı, androjen ve CRP seviyelerini azalttığı ve bu şekilde endotel disfonksiyonunu düzelttiği bildirilmektedir (15). Son yıllarda yapılan bir çalışmada, PKOS'un proinflamatuvar mediatörlerle ilişkili olduğu öne sürülmektedir (81). CRP gibi inflamatuvar mediatörler; solubl adezyon moleküllerinin sentezini artırarak ve makrofajların LDL alımını kolaylaştırarak, endotel disfonksiyonuna sebep olduğu bildirilmektedir (12).

Wang ve ark (82), PKOS'lu hastalarda, 8 haftalık roziglitazon tedavisinden sonra, endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme tespit etmişlerdir. Roziglitazonun; ET-1, endojen NOS inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) ve CRP seviyelerini azaltarak, endotel fonksiyonlarını düzelttiğini bildirmişlerdir. ADMA seviyesinin azalması ile, NO sentezinde artma meydana geleceği öne sürülmüştür. Nitekim aynı çalışmada, roziglitazon tedavisinden sonra, NO sentezini ve salınımını yansıtan 'akım aracılı' vazodilatasyonda da anlamlı artış

görülmüştür. Aynı şekilde, başka bir çalışmada, yüksek plazma ADMA düzeylerinin, insülin direnci bulunan hastalarda endotel disfonksiyonu gelişimine katkıda bulunabileceği ve roziglitazonun, insülin sensitivitesini artırıp ve ADMA seviyelerini düşürerek endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği bildirilmiştir (83).

Tiazolidinedionların, endotel hücrelerindeki PPAR- γ reseptörlerine direkt etki ederek, vasküler NO aktivitesini artırdıkları (84), ET-1'in mRNA ekspresyonunu ve sekresyonunu inhibe ettikleri (85) öne sürülmüştür.

Vinik ve ark (21) Tip 2 DM'li hastalarda yaptıkları bir çalışmada, roziglitazon tedavisinden sonra, hastaların periferik cilt dokularında NO üretiminin ve cilt perfüzyonunun belirgin olarak arttığını belirtmişlerdir.

Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak, roziglitazon grubunda, tedavi sonrası NO seviyelerinin arttığı, ET-1 seviyelerinin ise azaldığı bulundu. Ancak, tedavi sonrası ET-1 seviyesinin, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlemlendi. Bununla beraber, tedavi sonrasında, hem HOMA değerlerinde, hem de androjen düzeylerinde anlamlı azalma ve SHBG düzeylerinde anlamlı artış görüldü. Bu bulgulara göre, roziglitazonun insülin direncini kırarak NO ve ET-1 düzeylerini etkilediği ve bu şekilde endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği söylenebilir. Çalışma grubumuzun ET-1 ile sT seviyeleri arasındaki pozitif korelasyon dikkate alınır, roziglitazonun serum androjen düzeylerini azaltıcı etkisinin, endotel fonksiyonlarının düzelmesine katkıda bulunan diğer bir mekanizma olabileceği düşünülebilir.

Yapılan literatür araştırmasında, finasterid tedavisinin, PKOS'lu hastalarda NO ve ET-1 gibi endotel fonksiyon belirteçlerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanamadı. Bu nedenle, finasteridin endotel fonksiyonlarını düzeltici etkisi, diğer iki ilacın etki mekanizmaları dikkate alınarak açıklanmaya çalışıldı.

Finasterid, 5- α -redüktaz' ı kompetitif olarak inhibe ederek, testosteronun daha potent bir androjen olan DHT'a dönüşümünü engelleyen bir antiandrojendir (13, 67). Çalışmamızda, finasterid tedavisiyle, NO seviyesinde artma, ET-1 seviyesinde azalma görülse de, bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi. Finasteridin, 6 aylık tedavi sonrası sT düzeyini ve HOMA değerlerini azaltmasına rağmen, endotel fonksiyonlarında belirgin düzelme sağlayamadığı gözlemlendi. Ancak, tedavi dozunun artırılması ve/veya tedavi süresinin uzatılması ile, endotel fonksiyonlarının da belirgin şekilde düzelebileceği düşünüldü.

PKOS'ta, kardiovasküler sistem bozukluklarının sık görüldüğü bildirilmekle beraber, buna yol açan mekanizmalar netlik kazanmamıştır (64).

PKOS'ta yapımı artan ROS'un doku hasarına neden olduğu bilinmektedir. ROS artışı, dolaşımdaki monositlerden tümör nekrozis faktör salınımına neden olarak, inflamasyon gelişiminde rol oynamaktadır. Membrana bağlı NADPH oksidaz aktivitesi ile oluşan O_2^- radikalinin, PKOS'ta oluşan başlıca ROS olduğu düşünülmektedir. PKOS'lu hastalarda görülen, sitozolik p47^{phox} protein ekspresyonundaki artışın, NADPH oksidaz aktivitesini artırdığı ve bu şekilde O_2^- radikalinin oluşumundan sorumlu olduğu savunulmaktadır (73).

İnsülin rezistansının görüldüğü birçok durumda, endotel hücrelerinden ET-1 salınımının attığı gösterilmiştir (86, 87). ET-1'in ise, NADPH oksidaz aracılığı ile başta O_2^- olmak üzere, ROS üretimini uyararak oksidatif stres gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (41).

Oksidatif stresin, doku hasarına yol açma mekanizmalarından biri de lipit peroksidasyonudur (88).

Bu çalışmada, lipit peroksidasyonunu değerlendirebilmek için MDA seviyeleri ölçülmüştür. Lipit peroksidasyonunu yansıtan MDA ölçümleri sıklıkla, MDA'nın tiyobarbitürik asit (TBA) ile oluşturduğu renkli kompleksin spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanmaktadır (89). Ancak, plazmada bulunan glukoz, bilirubin, üre, ürik asit, kreatinin, hemoglobin gibi maddeler, interferansa neden olmakta ve yöntemin duyarlılığını azaltmaktadır (90). Bu çalışmada, daha spesifik/sensitif bir yöntem olan HPLC yöntemi ile MDA ölçümü yapılmıştır.

Sabuncu ve ark (64)'nın çalışmasında, kontrol grubuna göre, PKOS'lu kadınlarda MDA seviyesinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, PKOS'lu hastalarda kardiovasküler komplikasyonların gelişmesinden önce, oksidatif stresin arttığı şeklinde yorumlanabilir.

Literatürde PKOS'lu hastalarda lipit peroksidasyonun arttığını gösteren çalışmaların yanında (64, 70), anlamlı artış olmadığını savunan çalışmalara da rastlanmıştır (71). Bu çalışmada, literatürle uyumlu olarak (64, 70), PKOS'lu hastalarda, sağlıklı kontrole göre MDA seviyeleri yüksek bulundu.

PKOS'ta görülen hiperandrojeneminin, oksidan-antioksidan sistemler üzerine etkileri netlik kazanmamıştır (64, 70). Literatürde, MDA konsantrasyonunun, erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu bildirilmektedir (91, 92). Bununla birlikte PKOS hastalarında, lipit peroksidasyonunun serum androjen seviyeleri ile ilişkisini değerlendiren çalışmalar, birbiriyle

uyumlu olmayan, sonuçlar vermektedir (64, 70). Bu çalışmada, MDA ve sT seviyeleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi. MDA ve sT arasında saptanmış olduğumuz korelasyon, Yılmaz ve ark'nın çalışması ile paralellik göstermektedir (70).

Trigliserit, LDL-C düzeylerinde artma ve HDL-C'de azalma ile karakterize olan dislipidemi, PKOS'ta yaygın olarak görülen metabolik bir durumdur (19). Plazma HDL-C seviyeleri ile KVH insidansı arasındaki ilişki yıllardır bilinmektedir. Ters kolesterol transportunda rol oynayarak ve LDL'nin oksidasyonunu önleyerek antiaterojenik etki gösterdiği düşünülen HDL'nin bu fonksiyonu, son yıllarda, sahip olduğu PON aktivitesi ile açıklanmaktadır (6, 52).

Oksidatif stresin arttığı aterosklerotik hastalarda, PON aktivitesinin düşük olduğu bildirilmektedir; dolayısıyla PON aktivitesinin aterosklerotik olaylarla yakından ilişkili olabileceği söylenebilir (6). Bu görüşü destekler şekilde, ateroskleroz ve KVH riskinin yüksek olduğu PKOS hastalarında da PON aktivitesi düşük bulunmuştur (71).

Bu çalışmada da, literatürle uyumlu olarak (71), PKOS'lu hastalarda PON aktivitesi düşük bulundu.

Karaciğerin PON mRNA ekspresyonunun, bazı genetik ve çevresel faktörlerden etkilendiği bildirilmiştir. Özellikle androjenler ve proinflamatuvar mediatörler, karaciğerin PON mRNA ekspresyonunu azaltırlar. Bin Ali ve ark (93)'nin çalışmasında, erkek farelerde PON aktivitesi düşük bulunmuş, kastrasyon sonrası hepatik PON mRNA ekspresyonunda %170 oranında artma gözlenmiştir. Bu görüşü destekler biçimde Dursun ve ark (71), PKOS'lu kadınlarda PON aktivitesi ile tT arasında negatif korelasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ise, PON aktivitesi ile sT arasında negatif korelasyon bulundu. Hiperandrojenizm ve proinflamatuvar mediatörlerle ilişkili olduğu bilinen PKOS'ta PON aktivitesinin düşüklüğü bu mekanizma ile açıklanabilir. Azalmış PON aktivitesi sonucu artan oksidatif stres insülin direncinin oluşumuna katkıda bulunabilir.

Diğer taraftan, PON gen polimorfizminin değerlendirildiği bir çalışmada, PKOS'lu hastaların, PON -108T varyantı açısından yüksek oranda homozigot oldukları bildirilmiştir. -108T homozigotluğu olan bireylerde, PON ekspresyonunun düşük olduğu gösterilmiştir. Dolayısıyla, -108T homozigotluğu, PKOS'ta düşük PON ekspresyonuna neden olan bir diğer faktör olabilir (94). İleriki çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda PON aktivitesi ile PON gen polimorfizminin birlikte değerlendirilmesi yararlı olabilir.

Antioksidan özelliğe sahip olan PON'un HDL-C yapısında yer aldığı dikkate alındığında, PKOS hastalarında gözlenen düşük PON aktiviteleri, kontrol grubuna göre düşük olan HDL-C düzeylerinin bir yansıması olarak değerlendirilebilir.

PKOS'ta oksidatif stresi değerlendiren çalışmalara bakıldığında, literatürde, metformin, roziglitazon ve finasteridin oksidatif stres üzerine etkilerini birlikte değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Metforminin oksidatif stres üzerine etkilerini araştıran çalışmalardan farklı sonuçlar elde edilmektedir. Bonnefont ve ark (95), metforminin oksidatif stresi azalttığını bildirirken, Pavloviç ve ark. (96) oksidatif stresi artırdığını göstermiştir. Yılmaz ve ark. (70) ise metformin tedavisi ile PKOS'lu hastaların MDA düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Metformin, ROS oluşumunu direkt olarak inhibe edebileceği gibi, intraselüler NADPH oksidaz aktivitesini düzenleyerek, indirekt yoldan da O₂· radikalinin oluşumunu azaltabilir (95). ROS oluşumunun önlenmesi ile, ateroskleroza neden olan lipit oksidasyonunun ve dolayısıyla MDA düzeylerinin azaldığı düşünülebilir.

Metformin ve roziglitazon , pitüiter gonadotropin sekresyonunu ve ovaryan androjen üretimini azaltarak, SHBG düzeylerini artırarak dolaşımdaki androjen düzeylerini düşürebilirler (97). Roziglitazon ayrıca, adrenal kortekse direkt inhibitör etki ile adrenal androjen düzeylerini de azaltabilir (98). Diğer taraftan, roziglitazonun androjen sentezindeki iki anahtar enzim olan P450c17 ve 3β-OH-streoid dehidrogenaz üzerine inhibitör etkilerinin olduğu, bu etkilerinin insülin sensitivitesini artırıcı etkilerinden bağımsız gerçekleştiği bildirilmektedir. Metforminin ise bu iki enzim üzerine etkisinin olmadığı, insülin seviyelerini düşürerek hiperandrojenemiye düzelttiği savunulmaktadır (99). Başka bir görüşe göre; metformin tekal hücreler üzerine direkt etki ederek androjen üretimini inhibe eder (18). Buna göre, metformin ve roziglitazonun oksidatif stresi azaltıcı etki mekanizmalarından biri de, serum androjen düzeylerini azaltmaları şeklinde açıklanabilir.

Bu görüşü destekler şekilde Yılmaz ve ark (70), roziglitazonun sT düzeyini düşürerek oksidatif stresi azalttığını belirtmişlerdir.

Roziglitazonun kimyasal yapısındaki fenil ve piridin halkalarının hidroksilasyonu, hidroksil (OH) radikallerinin temizlenmesini kolaylaştırabilir (70). Roziglitazonun oksidatif stresi azaltıcı etkisi deneysel bir çalışmayla da gösterilmiştir (100).

Coll ve ark (101), HIV ile enfekte hastalarda roziglitazon ve metforminin PON aktivitesine etkisini araştırmışlar ve etki mekanizmalarının farklı olmasına rağmen, her iki grupta da tedavi sonrası PON aktivitesinin arttığını gözlemişlerdir. Her iki ilacın ortak etkisi olan insülin direncindeki düşüşün, PON aktivitesindeki artışı kısmen açıklayabileceği bildirilmektedir (102).

Roziglitazonun ters kolesterol transportunu stimüle ederek, HDL-C seviyelerini artırdığı ve bu artışın PON aktivitesine yansıdığı öne sürülmektedir (103).

Shim ve ark'nın (104), hiperkolesterolemik hastalarda lipit peroksidasyonu ve antioksidan durumu araştırdıkları çalışmalarında, roziglitazonun glisemik kontrolü sağlayarak ve insülin direncini düzelterek oksidatif stresi azalttığı bildirilmiştir.

Paraoksonaz, HDL yapısında yer aldığından, her üç tedavi grubunda da görülen PON aktivitesindeki artışın, tedavi sonrasında yükselen HDL-C düzeylerinin bir yansıması olabileceği söylenebilir. Başka bir deyişle, HDL-C düzeylerinin yükseltilmesi ile PKOS hastalarında gözlenen KVH riski azaltılabilir.

Bu çalışmada, metformin, roziglitazon ve finasterid tedavileri ile MDA düzeylerinde sırasıyla % 21,54, % 31,99 ve % 15,59 oranında azalma meydana gelirken, PON aktivitesinde sırasıyla % 74,03, % 58,55 ve % 19,23 oranında artma görülmüştür. Buna göre, metformin ve roziglitazonun oksidatif stresi azaltmada finasteridten daha etkili olduğu söylenebilir.

Ayrıca bulgularımız, metforminin PON aktivitesini artırmada, roziglitazonun ise lipit peroksidasyonunu azaltmada daha etkili olduğu şekilde yorumlanabilir.

Yapılan son literatür araştırmasına göre, finasterid tedavisinin oksidatif stres üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanamadı. Finasteridin oksidatif stresi azaltıcı etkisi; HDL-C seviyesini artırması, serum sT düzeyini azaltması ve insülin direncini düzeltmesi ile ilişkili olabilir.

Lipit ve lipoprotein anormallikleri PKOS'un önemli metabolik özelliklerinden biridir. Artmış plazma TG, TC ve LDL-C ile azalmış HDL-C seviyeleri PKOS' lu kadınların karakteristik lipit profilidir (9, 10, 24). Artmış VLDL-C, Apo B düzeyleri ile azalmış HDL 2 ve Apo A1 düzeyleri PKOS' ta görülen diğer lipoprotein anormallikleridir (105).

PKOS'lu kadınlardaki bozulmuş lipit ve lipoprotein profili, artmış androjen seviyelerinden çok, vücut yağ dağılımı ve insülin direnci ile ilişkilidir (9).

Bu çalışmada, PKOS hastalarında HDL-C değerinin düşük, TC, TG ve LDL-C değerlerinin yüksek olduğunun belirlenmesi literatürle uyum içindedir.

Metformin ve roziglitazonun lipit profili üzerine etkilerini araştıran çalışmalara bakıldığında, farklı sonuçlar elde edildiği görülmektedir. PKOS hastalarında, metformin tedavisinden sonra, TG, TC ve LDL-C değerlerinin azaldığı (19) ya da değişmediği (70, 106, 107); HDL-C değerlerinin ise değişmediği (19, 70, 106, 107) bulunmuştur. Çalışmamızda, PKOS'lu hastalarda metformin tedavisinden sonra, HDL-C anlamlı olarak artmış, TC, TG ve LDL-C değerleri ise anlamlı olarak azalmıştır.

Banaszewska ve ark (19)'nın, PKOS'lu kadınlarda 6 aylık metformin tedavisinden sonra, TC, LDL-C ve TG düzeylerinde tespit ettikleri azalma çalışmamız ile uyumludur. Yazarlar, metforminin lipit profili üzerine oldukça değişik etkiler gösterdiğini belirtmişler, bu farklılığın nedenini, populasyon karakterlerinin değişkenliğine bağlamışlardır.

Dislipidemi tablosunu düzeltme mekanizması henüz netlik kazanmayan metforminin, insülin düzeylerini düşürdüğü ve VKI'ni azalttığı bilinmektedir (19). Metforminin lipit profilini düzeltmede, insülin direncini kırarak etkili olabileceği söylenebilir.

Roziglitazon tedavisinden sonra, TG, TC, LDL-C ve HDL-C değerlerinin azaldığı (106, 108) ya da değişmediği (70, 107, 109) bulunmuştur. Çalışmamızda, PKOS'lu hastalarda, roziglitazon tedavisinden sonra, HDL-C'nin anlamlı olarak arttığı, TC, TG ve LDL-C değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.

Tiazolidinedionların etkilerine yönelik yapılan çalışmalarda, bu ilaç grubunun lipit profiline etkilerinin spesifik olduğu, özellikle HDL-C seviyelerini artırıp, TG seviyelerini düşürerek, dislipidemi tablosunu düzelttiklerini bildirilmiştir. Bu etkinin, PPAR- γ ve PPAR- α reseptör kombinasyonu aracılığı ile gerçekleştiği belirtilmektedir (107).

Etki mekanizması metformine benzeyen roziglitazonun lipit profilini düzeltici etkisi; hedef dokularda insülin duyarlılığını artırıp insülin direncini düzeltmesiyle de ilişkili olabilir.

Metformin grubunda olduğu gibi roziglitazon grubunda da, lipit değerleri üzerine farklı çalışmalarda görülen değişik etkiler, populasyonun özellikleri, denek sayısı, tedavi süresi ve uygulanan tedavi dozundaki farklılıklara bağlanabilir.

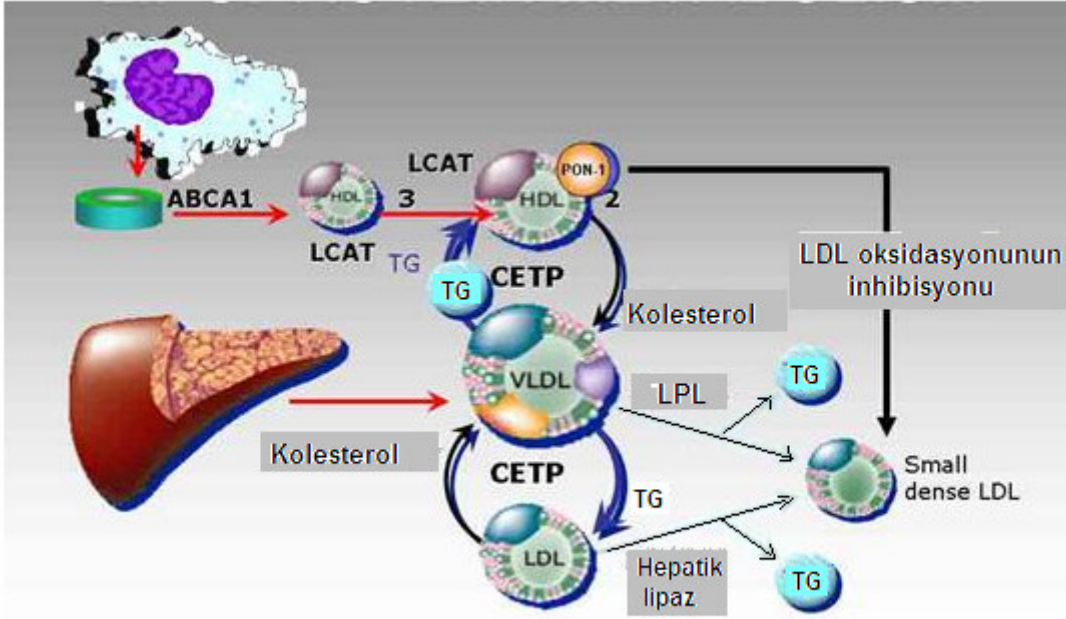
Literatürde, finasterid tedavisinin, PKOS'lu hastalarda lipit profili üzerine etkisini değerlendiren başka bir çalışmaya rastlanamadı. Bu çalışmada, PKOS'lu hastalarda, finasterid tedavisinden sonra, HDL-C anlamlı şekilde artmış, TC, TG ve LDL-C değerleri anlamlı

şekilde azalmıştır. Ancak, tedavi sonrası TG değerlerinin kontrole göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir.

Lipoprotein partiküllerinin önemli komponentlerinden olan apolipoproteinler, KVH riskini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. LDL-C, IDL-C ve VLDL-C partiküllerinin her biri birer molekül Apo B taşıdığından serum total Apo B değerleri, aterojenik lipoprotein profili ile güçlü bir korelasyon gösterir. Başlıca HDL-C yapısında bulunan Apo A1 ise kardiyoprotektif lipoprotein potansiyelini yansıtır (7). Bu çalışmada, Apo A1 ve Apo B değerleri bakımından PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Çalışmanın bulguları literatür bulguları ile uyumlu idi (71). Ayrıca her üç ilaç grubunda da, tedaviden sonra Apo A1 değerlerinde anlamlı artış gözlenirken, Apo B değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.

Yılmaz ve ark (70), PKOS'lu hastalarda, metformin ve roziglitazonun lipoprotein düzeylerine etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, her iki grupta da tedavi sonrası Apo A1 ve ApoB düzeylerinde anlamlı değişiklik olmadığını bildirmişlerdir. Kılıçdağ ve ark (106), PKOS'lu hastalarda, metformin tedavisinden sonra ApoA düzeyinde anlamlı artış, ApoB düzeyinde ise anlamlı olmayan azalma saptamışlardır. Aynı çalışmada, roziglitazon tedavisi ile ApoA ve ApoB düzeylerinde değişiklik olmadığı da bildirilmiştir.

Dolaşımda kolesterol taşıyan ana lipoprotein olan LDL-C, büyüklük ve dansite bakımından farklılıklar gösteren fraksiyonlara sahiptir. LDL büyüklüğü, kardiovasküler sistem hastalıklarının gelişimi ve progresyonu için önemli bir belirteçdir. sdLDL, LDL subfraksiyonları içinde en aterojenik olanıdır ve dolaşımdaki fazlalığı, KVH riskini artırır. Plazma TG konsantrasyonu ve hepatik lipaz aktivitesi, sdLDL konsantrasyonunun major belirleyicileridir. Dolaşımda TG konsantrasyonu arttıkça TG'den zengin hale gelen LDL-C, hepatik lipaz için oldukça iyi bir substrattır (9) (Şekil 30).



Şekil 30. sdLDL oluşum mekanizması

PKOS'un en önemli metabolik özelliklerinden olan insülin direnci ve hiperandrojenizm, LDL-C partikül büyüklüğünü etkileyen faktörlerdendir. İnsülin direncinin lipit profilinde meydana getirdiği değişikliklere sekonder olarak, LDL-C partikül büyüklüğünün azalması, sdLDL oluşumunun arttığı bildirilmiştir (110). Diğer taraftan, insülinin hepatositlerden hepatik lipaz salınımı üzerine uyarıcı etkisinin olduğu ve böylece sdLDL oluşumunu artırdığı görüşü de savunulmaktadır (111).

Ekzojen androjenlerin hepatik lipaz aktivitesini artırıcı etkileri bilinmektedir (112). E₂'nin ise hepatik lipaz sentezini azalttığı, sdLDL yüksekliğinin erkeklerde daha fazla görülmesinin bu şekilde açıklanabileceği bildirilmektedir (44). Bu çalışmada, PKOS'lu kadınların sT düzeylerinin kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu gözlenirken; E₂ düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark olmadığı görüldü. Bu çalışmanın bulguları, literatür bulguları ile uyumlu idi (3, 9, 71, 72). Hasta ve kontrol grubumuz arasında E₂ düzeyleri açısından fark yokken, testosteron düzeylerinin farklı olması, PKOS'lu kadınlarda seviyesi yükselen androjenlerin hepatik lipaz aktivitesini artırdığı şeklinde yorumlanabilir.

Pirwany ve ark (9), PKOS'lu kadınlarda sdLDL konsantrasyonunu ve hepatik lipaz aktivitesini değerlendirdikleri çalışmalarında, kontrole göre anlamlı olarak yüksek buldukları

sdLDL değerlerini, hepatik lipaz aktivitesindeki artıştan çok, vücut yağ dağılımına ve insülin direncine bağlamışlardır.

Benzer şekilde, Dejager ve ark (110) da PKOS'lu kadınlarda LDL-C partikül büyüklüğünün arttığını göstermişler ve bu sonucu hiperandrojenizm ile insülin direncine bağlamışlardır. Ayrıca, hiperandrojenizm ve insülin direncini birlikte yansıtan SHBG düzeyleri ile LDL-C partikül büyüklüğü arasındaki güçlü ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Çalışmamızda, SHBG ile sdLDL düzeyleri arasında bir korelasyon bulunamazken, sdLDL ve HOMA değerleri arasında, anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Bu durum, sdLDL konsantrasyonundaki artışın, serum androjen düzeylerinden çok, insülin direnci ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmada, sdLDL konsantrasyonu değerlendirilmiştir. Literatüre bakıldığında, pek çok çalışmada sdLDL konsantrasyonundan çok, LDL-C partikül büyüklüğünün ölçüldüğü göze çarpmaktadır (104, 110, 113, 114). Ancak, Hirano ve ark (115)'nin çalışmasında; LDL-C düzeylerinin LDL-C büyüklüğü ile değil, sdLDL seviyeleri ile pozitif yönde korelasyon göstermesi, konsantrasyon ölçümünün, aterojenik potansiyeli yansıtmada daha değerli olduğu şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızda, sdLDL konsantrasyonu, literatürle uyumlu olarak PKOS grubunda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ve yine literatürü destekler biçimde, sdLDL ile TG konsantrasyonları arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bu bulgumuz, plazma TG düzeylerinin sdLDL oluşumunda önemli bir belirleyici olduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmamızda, sdLDL ve HOMA değerleri arasında da, anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmesi, sdLDL oluşumunda insülin direncinin önemini ve buna bağlı olarak, HOMA değerlerinin yararlı bilgiler sunabileceğini göstermektedir. Buna göre, bu hastalarda insüline duyarlılığının artırılmasıyla, ileri dönemde gelişebilecek kardiovasküler problemler önlenebilir.

Bütün bu bulgulara dayanarak, PKOS'lu hastalarda normal referans aralıkları içinde bulunabilen LDL-C düzeylerinin, aterojenik riski yansıtmada yanıltıcı olabileceği, LDL-C ile birlikte sdLDL düzeylerinin de belirlenmesinin bu açıdan yararlı olabileceği söylenebilir (10).

Metforminin, LDL-C partikül büyüklüğüne etkisini araştıran bir çalışmada, bu ilacın, dislipidemi tablosunu düzeltmenin yanı sıra, LDL-C partikül büyüklüğünü de etkileyerek antiaterojenik etki gösterdiği savunulmaktadır. Ohira ve ark (113), metforminin adipositler ve/veya kas hücrelerine direkt etki ederek, lipoprotein lipaz üretimini uyurabileceğini ve artan

lipoprotein lipazın, TG'den zengin lipoproteinlerin katabolizmalarını artırarak LDL-C partikül büyüklüğünü normal sınırlara getirebileceğini savunmuşlardır.

Roziglitazon ile ilgili çalışmalarda, bu ilacın yalnızca lipit konsantrasyonunu etkilemediğini, ayrıca lipit profili kalitesini de değiştirdiğini bildirilmektedir. Roziglitazon tedavisinden sonra, LDL-C partikül büyüklüğünün arttığı ve bu etkinin bazal plazma aterojenik indeksi yüksek olan hastalarda daha belirgin olduğu belirtilmektedir (104).

Ovalle ve ark (114), roziglitazonun etkilerini araştırdıkları çalışmalarında, LDL-C partikül büyüklüğünü artırdığını ve kardiyoprotektif HDL-2 düzeyini yükselttiğini gözlemişler; sonuçta, roziglitazonun belirgin antiaterojenik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Benzer şekilde, Yu ve ark. (116), tip 2 diyabetli hastalarda, statin ve roziglitazon kombine tedavisinin, LDL-C partikül büyüklüğünü artırmada tek başına statin tedavisine göre daha etkili olduğunu gözlemişler ve bu durumu roziglitazonun insülin direncini azaltıcı etkisine bağlamışlardır.

İnsüline dirençli hamsterlarda yapılan *in vitro* bir çalışmada, insülinin hepatik lipaz sekresyonunu stimüle ederek, LDL-C partiküllerinin, daha aterojenik olan sdLDL partiküllerine dönüşümünü sağladığı; roziglitazonun ise, hepatik lipaz mRNA'sını, kütlesini ve plazma hepatik lipaz aktivitesini normalleştirerek, sdLDL oluşumunu anlamlı olarak azalttığı bildirilmiştir (111).

Bu çalışmada, metformin ve roziglitazonun, sdLDL konsantrasyonundaki artışın önemli bir belirteci olan TG seviyelerini ve insülin direncini yansıtan HOMA değerlerini anlamlı olarak azalttığı tespit edildi. Buna göre metformin ve roziglitazon, her iki mekanizmayla da sdLDL konsantrasyonunu azalttığı düşünülebilir. Ayrıca tedavilerden sonra azalan androjen düzeylerinin de bu sonuca katkıda bulunduğu düşünülebilir. Benzer etkileri gözlenen finasteridin, tedavi sonrası TG, sT ve HOMA değerlerinde anlamlı olarak azalmaya yol açtığı dikkate alınırsa, bu ilacın da aynı mekanizmalarla sdLDL konsantrasyonunu azalttığı söylenebilir.

Çalışmamızda, her üç ilaç grubunun tedavi sonrası sdLDL konsantrasyonlarında anlamlı azalma tespit edildi. Metformin ve roziglitazon grubunun bulguları literatürle uyumlu iken; yapılan son literatür taramasına göre, finasteridin sdLDL konsantrasyonuna etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanamadı.

Bu çalışmada, tahmini LbLDL düzeyleri, PKOS'lu kadınlarda kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulundu. Her üç ilaç grubunda da, tedaviden sonra LbLDL düzeylerinde anlamlı

şekilde azalma görüldü. Ancak, bu azalma sdLDL'de olduğu kadar belirgin değildi. Bu durum, ateroskleroz riskinin belirlenmesinde sdLDL'nin, LbLDL'den daha yararlı bilgiler sunabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Bu çalışmanın bulguları birlikte değerlendirildiğinde, PKOS'lu hastaların, insülin direnci, dislipidemi, endotel disfonksiyonu ve oksidatif stres gibi faktörler nedeniyle, artmış KVH riskine sahip oldukları söylenebilir. PKOS tedavisinde yaygın olarak kullanılan metformin ve roziglitazonun, insülin direncini kırarak ve sT düzeylerini azaltarak endotel fonksiyonlarını iyileştirdiği, ancak değerlerin kontrol düzeylerine erişemediği görülürken; finasterid tedavisinin endotel fonksiyonları üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Bu üç ilacın etkileri birlikte değerlendirildiğinde, metformin ve roziglitazonun, endotel fonksiyonlarını iyileştirmede finasteridden daha etkili oldukları söylenebilir. Ancak, tedavi süresinin uzatılması ile daha belirgin etkilerin gözlenebileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada her üç ilacın da, PON aktivitesini artırıp MDA düzeylerini düşürerek, KVH gelişimine neden olan oksidatif stresi azalttığı; metformin ve roziglitazonun ise, oksidatif stresi azaltmada finasteridden daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak literatürde, finasteridin oksidatif stres ve endotel fonksiyonları üzerine etkisini araştıran bir çalışmaya rastlanmadığından, bu konunun netlik kazanması için, ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın en önemli bulgularından biri de, her üç ilacın dolaşımdaki TG ve androjen seviyelerini azaltarak, aterojenik riski yansıtmada LDL-C'den daha değerli olabileceğini düşündüğümüz sdLDL düzeylerini azaltmış olmasıdır. Oksidasyona duyarlı olan sdLDL konsantrasyonunun azalması ile lipit peroksidasyonu ve sonuçta aterojenik değişikliklerin önleneceği söylenebilir. Ayrıca PKOS'lu hastalarda, metformin, roziglitazon ve finasterid tedavilerine eklenecek antioksidan bir terapinin sdLDL oksidasyonunu önlemede faydalı olacağı düşünülebilir.

Sonuç olarak bu çalışma ile PKOS'lu kadınlarda uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesinde, metformin, roziglitazon ve finasteridin etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir. En önemlisi de, son literatür araştırmasına göre, PKOS'ta özellikle hirsutizmi düzeltici etkisi nedeniyle kullanılan finasteridin; endotel disfonksiyonu, oksidatif stres belirteçleri ve sdLDL düzeyleri üzerine etkilerinin değerlendirilmemiş olması, bu çalışmanın güncelliğini ve literatüre katkısını artırmaktadır.

İleriki çalışmalarda, PKOS'lu hastalarda CRP, ADMA ve homosistein düzeylerinin analiz edilmesi, özellikle metformin ve roziglitazonun endotel fonksiyonlarını düzeltme

mekanizmasına açıklık getirmesi bakımından yararlı olabilir. Ayrıca, bu hastalarda PON gen polimorfizmi çalışılarak, PKOS'ta görülen düşük PON aktivitesinin nedenine açıklık getirilebilir.

6. SONUÇLAR

PKOS- Kontrol Grubu

- 1) Kontrol grubuna göre, PKOS grubunun tedavi öncesi LH, sT, DHEAS ve A seviyeleri anlamlı şekilde daha yüksek; buna karşılık SHBG ve tT seviyeleri anlamlı şekilde daha düşük bulundu ($p<0.05$).
- 2) PKOS'lu kadınlarda, kontrol grubuna göre, NO seviyesi düşük, ET-1 seviyesi yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 3) İstatistiksel değerlendirme sonucunda, ET-1 ile sT arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($p<0.05$).
- 4) PKOS'lu hastalarda, kontrole göre MDA seviyeleri yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 5) MDA ve sT seviyeleri arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.
- 6) PKOS'lu hastalarda, kontrole göre PON1 aktivitesi düşük bulundu ($p<0.05$).
- 7) PON1 aktivitesi ile sT arasında anlamlı negatif korelasyon bulundu.
- 8) PKOS hastalarında kontrole göre, HDL-C değerinin düşük, TC, TG ve LDL-C değerlerinin yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$).

- 9) Apo A1 ve Apo B değerleri bakımından, PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.
- 10) PKOS grubunun sdLDL ve LbLDL konsantrasyonu kontrole göre anlamlı şekilde yüksek bulundu.
- 11) sdLDL ile TG konsantrasyonları arasında, anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi.

Metformin Grubu

- 1) Metformin tedavisinden sonra SHBG seviyelerinin anlamlı şekilde yükseldiği, sT ve DHEAS seviyelerinin düştüğü görüldü. Ancak, SHBG seviyesi kontrolden anlamlı şekilde düşük, sT seviyesi ise kontrolden anlamlı şekilde yüksekti.
- 2) Tedavi sonrası, NO seviyesinin anlamlı şekilde arttığı, ET-1 seviyesinin ise anlamlı şekilde azaldığı bulundu. Ancak, 6. ay NO seviyelerinin, kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi.
- 3) Tedavi sonrası MDA düzeylerinde %21,54 oranında azalma, PON1 aktivitesinde % 74,03 artma görüldü ($p<0.05$). Ancak, MDA seviyesinin, kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu.
- 4) Tedaviden sonra, HDL-C'ün anlamlı olarak arttığı, TC, TG ve LDL-C değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı görüldü.
- 5) Tedaviden sonra Apo A1 değerlerinde anlamlı artış gözlenirken, Apo B değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.
- 6) Tedavi sonrası sdLDL ve LbLDL konsantrasyonlarında anlamlı azalma tespit edildi.
- 7) Tedavi sonrası HOMA değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

Roziqlitazon Grubu

- 1) Roziqlitazon tedavisinden sonra SHBG seviyelerinin önemli ölçüde yükseldiği, sT seviyelerinin ise düştüğü görüldü.
- 2) Tedavi sonrası NO seviyelerinin arttığı, ET-1 seviyelerinin ise azaldığı bulundu ($p<0.05$). Ancak, ET-1 seviyesinin, kontrolden anlamlı şekilde yüksek olduğu bulundu.
- 3) Tedaviden sonra MDA düzeylerinde %31,99 oranında azalma, PON1 aktivitesinde %58,55 oranında artma görüldü ($p<0.05$).

- 4) Tedaviden sonra, HDL-C'nin anlamlı olarak arttığı, TC, TG ve LDL-C değerlerinin ise anlamlı olarak azaldığı gözlemlendi.
- 5) Tedaviden sonra Apo A1 değerlerinde anlamlı artış gözlenirken, Apo B değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.
- 6) Tedavi sonrası sdLDL ve LbLDL konsantrasyonlarında anlamlı azalma tespit edildi.
- 7) Tedavi sonrası HOMA değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

Finasterid Grubu

- 1) Finasterid tedavisinden sonra ise, sT seviyelerinin anlamlı şekilde düştüğü, SHBG seviyelerinin yükseldiği gözlemlendi. Ancak, SHBG seviyesi kontrolden anlamlı şekilde düşük, sT seviyesi ise kontrolden anlamlı şekilde yüksekti.
- 2) Finasterid tedavisiyle, NO seviyesinde artma, ET-1 seviyesinde azalma görülsede, bulguların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$).
- 3) Tedavi sonrası MDA düzeylerinde %15.59 oranında azalma, PON1 aktivitesinde %19.23 oranında artma tespit edildi ($p<0.05$). Ancak, 6. ay PON1 aktivitesinin kontrol grubundan önemli ölçüde düşük olduğu gözlemlendi.
- 4) Tedaviden sonra, HDL-C'ün anlamlı şekilde arttığı, TC, TG ve LDL-C değerlerinin anlamlı şekilde azaldığı görüldü. Ancak, 6. ay TG seviyesinin kontrol grubundan önemli ölçüde yüksek olduğu gözlemlendi.
- 5) Tedaviden sonra Apo A1 değerlerinde anlamlı artış gözlenirken, Apo B değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi.
- 6) Tedavi sonrası sdLDL ve LbLDL konsantrasyonlarında anlamlı azalma tespit edildi ($p<0.05$).
- 7) Tedavi sonrası HOMA değerlerinde, tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlemlendi.

7. KAYNAKLAR

1. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 1-17.
2. Pleiner J, Mittermayer F, Langenberger H. Impaired vascular nitric oxide bioactivity in women with previous gestational diabetes. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 483-9.
3. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-93.
4. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80: 123-7.
5. Yilmaz S, Bahcecioglu HI. Lipid peroxidation, antioxidant enzymes and pyruvate kinase activity in rats with carbon tetrachloride-induced cirrhosis. *Turk J Vet Anim Sci* 2000; 24: 25-8.
6. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS, Primo-Parmo SL, La Du BN. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
7. Rifai N, Warnicke GR, Dominiczak MH. *Handbook of lipoprotein testing* (1st ed). AACCC Pres. Washington 1997.
8. Sam S, Legro RS, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Dyslipidemia and metabolic syndrome in the sisters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4797-802.
9. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 447-53.

10. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular prevention. *Eur J Int Med* 2006; 17: 77-80.
11. Unluhizarci K, Kelestimur F, Bayram F, Sahin Y, Tutus A. The effects of metformin on insulin resistance and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 231-6.
12. Tarkun I, Cetinarslan B, Turemen E, Sahin T, Canturk Z, Komsuoglu B. Effect of rosiglitazone on insulin resistance, C-reactive protein and endothelial function in non-obese young women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 115-21.
13. Bayram F, Muderris II, Sahin Y, Kelestimur F. Finasteride treatment for one year in 35 hirsute patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107: 195-7.
14. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-9.
15. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin dependent diabetes mellitus. Prospective studies of PIMA indians. *N Engl J Med* 1993; 329: 1988-92.
16. Nestler JE. Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 273-4.
17. Wei AY, Pritts EA. Therapy for polycystic ovarian syndrome. *Curr Opin Pharmacol* 2003; 3: 678-82.
18. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517-24.
19. Banaszewska B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Lipids in polycystic ovary syndrome: role of hyperinsulinemia and effects of metformin. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1266-72.
20. Paradisi G, Steinberg HO, Shepard MK, Hook G, Baron AD. Troglitazone therapy improves endothelial function to near normal levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 576-80.
21. Vinik AI, Stansberry KB, Barlow PM. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin: a controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diab Comp* 2003; 17: 279-85.

22. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356.e1-6.
23. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4666-73.
24. Järvinen HY. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Pract Res Clin End&Met* 2003; 17: 411-30.
25. Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest* 1994; 94: 1172-9.
26. Chen YL, Messina EJ. Dilation of isolated skeletal muscle arterioles by insulin is endothelium dependent and nitric oxide mediated. *Am J Physiol* 1996; 270: 2120-4.
27. McCredie R, McCrohon J, Turner L, Griffiths K, Handelsman D, Celermajer D. Vascular reactivity is impaired in genetic females taking high-dose androgens. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1331-5.
28. Murphy MP, Packer MA, Scarlett JL, Martin SW. Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 179-86.
29. Li H, Forstermann U. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease. *J Pathol* 2000; 190: 244-54.
30. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 193-201
31. Cuzzocrea S, Riley DP, Caputi AP, Salvemini D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 135-59.
32. Moro MA, Russel RJ, Celtek S, et al. cGMP mediates the vascular and platelet actions of nitric oxide: confirmation using an inhibitor of the soluble guanylyl cyclase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1480-5.
33. Valdenaire O, Lepailleur-Enouf D, Egidy G, et al. A fourth isoform of endothelin-converting enzyme (ECE-1) is generated from an additional promoter molecular cloning and characterization. *Eur J Biochem* 1999; 264: 341-9.
34. Muller L, Barret A, Etienne E, et al. Heterodimerization of endothelin-converting enzyme-1 isoforms regulates the subcellular distribution of this metalloprotease. *J Biol Chem* 2003; 278: 545-55.

35. Davie N, Haleen SJ, Upton PD, et al. ET(A) and ET(B) receptors modulate the proliferation of human pulmonary artery smooth muscle cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 398-405.
36. Bacon C.R, Davenport A.P. Endothelin receptors in human coronary artery and aorta. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 986-2.
37. Goddard J, Johnston NR, Hand MF, et al. Endothelin-A receptor antagonism reduces blood pressure and increases renal blood flow in hypertensive patients with chronic renal failure: a comparison of selective and combined endothelin receptor blockade. *Circulation* 2004; 109: 1186-93.
38. Wedgwood S, Dettman RW, Black SM. ET-1 stimulates pulmonary arterial smooth muscle cell proliferation via induction of reactive oxygen species. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: 1058-67.
39. Dai X, Galligan JJ, Watts SW, Fink GD, Kreulen DL. Increased $O_2^{\cdot -}$ production and upregulation of ETB receptors by sympathetic neurons in DOCA-salt hypertensive rats. *Hypertension* 2004; 43: 1048-54.
40. Loomis ED, Sullivan JC, Osmond DA, Pollock DM, Pollock JS. Endothelin mediates superoxide production and vasoconstriction through activation of NADPH oxidase and uncoupled nitric-oxide synthase in the rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315: 1058-64.
41. Dong F, Zhang X, Wold LE, et al. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ET_B receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. *Br J Pharmacol* 2005; 145: 323-33.
42. Nelson D.L, Cox M.M. *Lehninger Principles of Biochemistry* (3th ed) Worth Publishers. New York, 2000.
43. Packard C, Caslake M, Shepherd J. The role of small, dense low density lipoprotein (LDL): a new look. *Int J Cardiol* 2000; 74: 17-22.
44. Packard C.J. Triacylglycerol-rich lipoproteins and the generation of small, dense low-density lipoprotein. *Biochem Soc Trans* 2003; 31: 1066-9.
45. Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 144: 1026-35.
46. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Small low-density lipoprotein particles and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2004; 177: 329-36.

47. Sevanian A, Ursini F. Lipid peroxidation in membranes and low-density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radic Biol Med* 2000; 29: 306-11.
48. Girotti AW. Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems. *J Lipid Res* 1998; 39: 1529-42.
49. Rumley AG, Paterson JR. Analytical aspects of antioxidants and free radical activity in clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 181-200.
50. Aldridge WN. Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B) hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination. *Biochem J* 1953; 53: 110-7.
51. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum "A"-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985; 82: 675-7.
52. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 473-80.
53. Draganov DI, Teiber JF, Speelman A, Osawa Y, Sunahara R, La Du BN. Human paraoxonases (PON1, PON2, and PON3) are lactonases with overlapping and distinct substrate specificities. *J Lipid Res* 2005; 46: 1239-47.
54. Karabina SA, Lehner AN, Frank E, Parthasarathy S, Santanam N. Oxidative inactivation of paraoxonase--implications in diabetes mellitus and atherosclerosis. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1725: 213-21.
55. Sorenson RC, Primo-Parmo SL, Kuo CL, Adkins S, Lockridge O, La Du BN. Reconsideration of the catalytic center and mechanism of mammalian paraoxonase/arylesterase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 7187-91.
56. Mackness B, Mackness MI, Arrol S, Turkie W, Durrington PN. Effect of the molecular polymorphisms of human paraoxonase (PON1) on the rate of hydrolysis of paraoxon. *Br J Pharmacol* 1997; 122: 265-8.
57. Gan KN, Smolen A, Eckerson HW, La Du BN. Purification of human serum paraoxonase/arylesterase. Evidence for one esterase catalyzing both activities. *Drug Metab Dispos* 1991; 19: 100-6.
58. Eckerson HW, Romson J, WYTE C, La Du BN. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to salts. *Am J Hum Genet* 1983; 35: 214-27.

59. Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1451-7.
60. Pasqualini L, Cortese C, Marchesi S et al. Paraoxonase-1 activity modulates endothelial function in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 2005; 183: 349-54.
61. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995; 41: 892-6.
62. Green LC, Wagner DA, Glogowski J, Skipper PL, Wishnok JS, Tannenbaum SR. Analysis of nitrate, nitrite, and [¹⁵N]nitrate in biological fluids. *Anal Biochem* 1982; 126: 131-8
63. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 2003; 44: 2193–201.
64. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34: 407-13.
65. Derek A, Haas MD, Bruce R, et al. Effects of metformin on BMI, menstrual cyclicality and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 469-81.
66. Ghazeeri G, Kutteh WH, Bryer-Ash M, Haas D, Ke RW. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79:562-6.
67. Muderris II, Bayram F, Guven M. A prospective, randomized trial comparing flutamide (250 mg/d) and finasteride (5 mg/d) in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 73: 984-7.
68. Kelly JCG, Speirs A, Gould GW. Altered vascular function in young women in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:742-6.
69. Poretsky L, Piper B. Insulin resistance, hypertension of LH and dual-effect hypothesis for the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 613-21.
70. Yilmaz M, Bukan N, Ayvaz G. The effects of rosiglitazone and metformin on oxidative stress and homocysteine levels in lean patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3333-40.

71. Dursun P, Demirtas E, Bayrak A, Yarali H. Decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity: an additional risk factor for atherosclerotic heart disease in patients with PCOS? *Hum Reprod* 2006;21:104-8.
72. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103: 1410-5.
73. Gonzalez F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive Oxygen Species-Induced Oxidative Stres in the Development of Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 336–340.
74. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6072-6.
75. Yura T, Fukunaga M, Khan R, Nassar GN, Badr KF, Montero A. Free- radical-generated F2-isoprostane stimulates cell proliferation and endothelin-1 expression on endothelial cells. *Kidney Int* 1999;56:471-8.
76. Kaehler J, Sill B, Koester R, et al. Endothelin-1 mRNA and protein in vascular wall cells is increased by reactive oxygen species. *Clinical Science* 2002; 103:176–8.
77. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5088-95.
78. Naćul AP, Andrade CD, Schwarz P, Homem de Bittencourt Jr PI, Spritzer PM. Nitric oxide and fibrinogen in polycystic ovary syndrome: Associations with insulin resistance and obesity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 133: 191-6.
79. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 749-56.
80. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertansion with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Int Med* 1991; 229: 181-7.
81. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, et al. Endothelial dysfunction in young women with PCOS: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5592-6.
82. Wang TD, Chen WJ, Cheng WC, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Relation of improvement in endothelium-dependent flow-mediated vasodilation after

- rosiglitazone to changes in asymmetric dimethylarginine, endothelin-1, and C-reactive protein in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1057-62.
83. Stuhlinger MC, Abbasi F, Chu JW, et al. Relationship between insulin resistance and an endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 335-6.
 84. Wakino S, Law RE, Hsueh WA. Vascular protective effects by activation of nuclear receptor PPARgamma. *J Diab Comp* 2002; 16: 46-9.
 85. Satoh H, Tsukamoto K, Hashimoto Y, et al. Thiazolidinediones suppress endothelin-1 secretion from bovine vascular endothelial cells: a new possible role of pparγ on vascular endothelial function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 254, 757–63.
 86. Ferri C, Bellini C, Desideri G, et al. Plasma endothelin I levels in obese hypertensive and normotensive men. *Diabetes* 1995; 44: 431-6.
 87. Porta M, Selva M.L, Molinatti M, Molinatti G.M. Endothelial cell function in diabetic microangiopathy. *Diabetologia* 1987; 30: 601-9.
 88. Marnett LJ. Oxy radicals, lipid peroxidation and DNA damage. *Toxicology* 2002; 181-182: 219-22.
 89. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1978; 95: 351-358.
 90. Wong SHY, Knight JA, Hopfer SM. Lipopeoxides in plasma as measured by liquid-chromatographic separation malondialdehyde-thiobarbituric acid adduct. *Clin Chem* 1987;33:214-20.
 91. Nielsen F, Mikkelsen BB, Nielsen JB, Andersen HR, Grandjean P. Plasma malondialdehyde as biomarker for oxidative stress: reference interval and effects of life-style factors. *Clin Chem* 1997; 43: 1209–14.
 92. Knight JA, Smith SE, Kinder VE, Anstall HB. Reference intervals for plasma lipoperoxides: age-, sex-, and specimen-related variations. *Clin Chem* 1987; 33: 2289-91.
 93. Bin Ali A, Zhang Q, Lim YK, Fang D, Retnam L, Lim SK. Expression of major HDL-associated antioxidant PON-1 is gender dependent and regulated during inflammation. *Free Radic Biol Med* 2003; 34, 824–9.
 94. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to

- insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 2640–6.
95. Bonnefont-Rousselot D., Raji B., Walrand S., et al. An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of metformin towards oxidative stress. *Metabolism* 2003; 52: 586-9.
 96. Pavlovic D, Kocic R, Kocic G, et al. Effect of four-week metformin treatment on plasma and erythrocyte antioxidative defense enzymes in newly diagnosed obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2000; 2: 251-6.
 97. De Leo V, La Marca A. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr rev* 2003; 24: 633-67.
 98. Aziz R, Ehrman D, Legro R.S, et al. Rosiglitazone decreases adrenal androgen levels in woman with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 932-7.
 99. La Marca A, Egbe TO, Morgante G, et al. Metformin treatment reduces ovarian sit-P450 c17-alpha response to human chorionic gonadotropin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15: 21-3.
 100. Sivarajah A, Chatterjee PK, Patel NSA, et al. Agonists of Peroxisome-Proliferator Activated Receptor-Gamma Reduce Renal Ischemia/Reperfusion Injury. *Am J Nephrol* 2003; 23: 267–276.
 101. Coll B, van Wijk JP, Parra S, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on postprandial paraoxonase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Eur J Pharmacol* 2006;21;544:104-10.
 102. Yamada A, Shoji T, Tahara H, Emoto M, Nishizawa Y. Effect of insulin resistance on serum paraoxonase activity in a nondiabetic population. *Metabolism* 2001; 50: 805-11.
 103. Van Wijk J, Coll B, Cabezas MC, et al. Rosiglitazone modulates fasting and post-prandial paraoxonase 1 activity in type 2 diabetic patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33: 1134-7.
 104. Shim WS, Do MY, Kim SK, et al. The long-term effects of rosiglitazone on serum lipid concentrations and body weight. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 453-9.
 105. Wild RA. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 186: 35-43.

106. Kilicdag EB, Bagis T, Zeyneloglu HB, et al. Homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome treated with metformin versus rosiglitazone: a randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:894-9.
107. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Metformin versus rosiglitazone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 93-8.
108. Boyle PJ, King AB, Olansky L. Effects of pioglitazone and rosiglitazone on blood lipid levels and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a retrospective review of randomly selected medical records. *Clin Ther* 2002; 24: 378-96.
109. Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al. Rosiglitazone Study 108 investigators. Effects of rosiglitazone alone and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002;90:947-52.
110. Dejager S, Pichard C, Giral P, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 455-62.
111. Lewis GF, Murdoch S, Uffelman K, et al. Hepatic lipase mRNA, protein, and plasma enzyme activity is increased in the insulin-resistant, fructose-fed Syrian golden hamster and is partially normalized by the insulin sensitizer rosiglitazone. *Diabetes* 2004; 53: 2893-900.
112. Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. *Intern Med* 1992; 151: 1925-33.
113. Ohira M, Miyashita Y, Ebisuno M. Effect of metformin on serum lipoprotein lipase mass levels and LDL particle size in type 2 diabetes mellitus patients. *Diab Res and Clin Pract* 2007; 78: 34-41.
114. Ovalle F, Bell DS. Lipoprotein effects of different thiazolidinediones in clinical practice. *Endocr Pract* 2002; 8: 406-10.
115. Hirano T, Ito Y, Koba S, et al. Clinical significance of small dense low-density lipoprotein cholesterol levels determined by the simple precipitation method. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 558-63.
116. Yu D, Murdoch SJ, Parikh SJ. Rosiglitazone increases LDL particle size and buoyancy and decreases C-reactive protein in patients with type 2 diabetes on statin therapy. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 189-96.

8. EKLER

Ek Tablo 1. PKOS grubunun 0. ve 6. Ay hormonal bulguları

Hasta No	LH (mU/mL)		FSH (mU/mL)		E ₂ (pg/mL)		SHBG(nmol/L)		sT (pg/mL)	
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay
M1	8,91	7,88	7,23	5,87	58,85	137,13	3,12	1,79	4,55	2,50
M2	4,61	3,22	7,66	7,52	75,69	48,79	3,35	3,21	2,25	2,03
M3	7,78	6,59	7,78	6,41	12,42	14,87	3,08	2,14	2,92	2,23
M4	5,18	6,86	5,11	5,95	60,94	56,92	2,66	4,91	2,30	1,58
M5	14,46	16,61	7,78	5,73	80,84	75,98	2,87	7,75	3,36	2,42
M6	2,54	2,09	3,93	2,92	37,21	35,14	2,58	2,83	2,83	2,58
M7	10,76	8,34	5,12	4,81	93,69	78,61	4,11	3,08	1,94	1,47
M8	2,38	3,39	6,21	6,14	19,46	41,97	3,09	1,4	2,30	1,86
M9	2,47	5,92	5,47	6,52	63,41	68,46	4,87	3,49	3,15	2,35
M10	11,94	6,80	10,05	10,94	49,19	34,98	2,89	2,51	1,84	1,83
M11	5,90	2,83	3,73	4,67	21,68	23,38	4,73	3,35	5,20	1,94
M12	9,56	7,18	8,67	7,12	45,87	37,22	5,13	4,09	2,46	1,68
M13	13,95	10,86	7,65	6,91	36,67	34,99	4,09	3,13	1,93	1,83
M14	4,05	3,78	5,58	10,59	64,74	56,87	3,48	2,08	3,30	3,04
M15	3,45	2,68	5,21	6,35	32,46	71,89	3,28	1,78	1,87	1,01
R1	5,80	5,13	5,19	9,29	34,81	41,02	3,1	1,85	2,58	1,10
R2	3,93	3,07	5,91	3,20	66,49	134,95	3,3	2,17	1,27	2,02
R3	6,81	2,37	4,41	3,66	9,22	5,69	3,47	2,47	2,55	3,01
R4	8,97	7,34	2,92	4,98	19,74	58,79	4,86	4,52	5,18	1,78
R5	4,47	3,50	5,48	13,33	41,08	12,71	2,14	3,88	2,68	1,71
R6	5,99	4,96	5,47	4,41	64,75	20,17	2,27	3,25	1,86	1,63
R7	9,66	8,26	5,48	3,09	41,58	35,56	6,42	5,62	2,76	2,76
R8	6,17	1,90	6,47	9,97	22,22	35,09	3,51	2,37	4,30	1,24
R9	10,20	8,59	3,39	4,02	116,42	50,53	4,22	3,65	2,85	2,38
R10	5,15	6,29	7,90	8,66	20,83	25,93	5,16	5,45	2,92	2,34
R11	5,27	4,91	4,05	2,35	86,67	49,47	6,15	5,48	4,31	1,81
R12	10,46	8,57	5,03	4,38	45,70	36,82	2,95	3,42	2,08	1,76
R13	10,90	8,76	6,44	4,31	12,72	38,69	2,41	2,97	1,81	1,06
R14	6,88	6,79	6,35	4,11	45,87	35,22	6,78	3,06	3,49	2,09
R15	7,98	6,86	5,87	3,98	19,76	35,76	4,71	4,91	2,96	1,68
F1	11,64	7,74	4,63	4,02	55,90	95,88	5,41	3,11	2,51	3,30
F2	4,03	3,51	4,89	3,78	66,25	54,28	3,63	2,24	3,98	2,55
F3	3,09	4,78	6,15	6,18	86,10	41,93	6,73	3,83	4,04	3,22
F4	5,30	4,27	4,39	4,08	105,35	86,45	3,01	2,21	1,73	1,98
F5	8,38	7,85	4,90	5,44	55,09	84,78	5,42	3,16	3,47	4,00
F6	2,41	2,55	4,38	6,27	21,37	14,14	5,76	3,05	2,13	1,82
F7	9,88	2,61	5,94	7,49	37,30	18,13	3,87	2,93	2,23	1,04
F8	5,84	3,21	6,70	5,68	95,10	67,09	5,86	3,44	4,50	2,65
F9	5,87	4,93	6,92	4,96	105,06	78,67	2,37	3,16	1,67	1,73
F10	4,74	5,55	6,44	5,57	54,71	82,58	2,23	2,7	1,51	0,90
F11	3,59	3,71	4,21	3,94	87,27	65,02	1,9	1,88	1,13	1,24
F12	8,65	7,24	4,31	3,38	117,85	76,24	4,81	6,03	2,27	1,71
F13	7,86	7,04	6,33	5,71	44,48	47,67	4,81	3,56	2,06	2,22
F14	8,01	7,90	6,92	7,07	66,92	71,42	7,33	5,06	5,45	2,22
F15	3,11	4,62	6,12	4,91	53,67	81,03	2,5	3,4	2,19	1,02

Ek Tablo 2. PKOS grubunun 0. ve 6. Ay hormonal bulguları, HOMA ve yaş değerleri

Hasta No	tT (pg/mL)		DHEAS(ng/mL)		A (ng/mL)		HOMA		Yaş (yıl)
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	
M1	54	49	2021	1794	3,12	1,79	3,09	2,94	38
M2	87	104	3651	2728	3,35	3,21	1,80	0,83	20
M3	31	29	2834	2079	3,08	2,14	1,97	1,04	27
M4	80	56	2139	1906	2,66	4,91	2,80	0,83	33
M5	33	77	1763	1201	2,87	7,75	3,17	3,55	19
M6	39	28	4043	2566	2,58	2,83	4,30	1,52	17
M7	34	22	4218	3376	4,11	3,08	2,62	1,86	23
M8	34	29	3812	2315	3,09	1,40	3,12	1,85	18
M9	39	31	4280	4256	4,87	3,49	2,81	1,45	21
M10	35	19	3227	1347	2,89	2,51	2,62	1,28	20
M11	85	41	3110	2548	4,73	3,35	2,19	1,58	19
M12	41	32	1295	1098	5,13	4,09	3,44	3,46	23
M13	36	25	1320	1072	4,09	3,13	3,00	1,07	25
M14	77	38	3062	1891	3,48	2,08	3,01	1,13	20
M15	50	19	1852	1710	3,28	1,78	2,78	1,72	18
R1	22	30	1586	983	3,10	1,85	1,88	2,23	24
R2	19	26	1297	1863	3,30	2,17	2,99	0,55	34
R3	85	99	4011	3387	3,47	2,47	2,83	1,66	23
R4	28	32	1822	2443	4,86	4,52	3,70	0,42	37
R5	57	81	2820	3463	2,14	3,88	3,40	1,90	23
R6	33	110	4174	3945	2,27	3,25	3,54	3,13	19
R7	45	39	2256	3127	6,42	5,62	2,25	1,41	33
R8	64	91	6476	4242	3,51	2,37	4,40	2,25	24
R9	82	105	9741	5055	4,22	3,65	2,08	2,60	22
R10	67	66	1053	2559	5,16	5,45	2,42	1,38	24
R11	36	64	3001	2172	6,15	5,48	3,04	2,25	24
R12	136	81	3154	2778	2,95	3,42	2,63	2,16	18
R13	19	23	806	1342	2,41	2,97	2,28	1,22	19
R14	48	29	3389	4213	6,78	3,06	3,03	0,78	19
R15	39	38	2814	1889	4,71	4,91	2,08	2,66	18
F1	50	98	1082	2220	5,41	3,11	2,77	3,13	18
F2	105	82	729	2621	3,63	2,24	1,99	2,10	30
F3	67	110	3361	3533	6,73	3,83	3,12	1,95	19
F4	36	52	731	1093	3,01	2,21	2,67	2,17	38
F5	32	53	2174	2510	5,42	3,16	2,20	1,70	18
F6	19	25	3351	1523	5,76	3,05	2,14	1,41	20
F7	18	27	1632	946	3,87	2,93	3,59	2,58	27
F8	30	79	3760	2816	5,86	3,44	3,32	1,77	20
F9	105	78	1973	981	2,37	3,16	3,44	0,82	26
F10	65	42	1465	1087	2,23	2,70	3,55	2,14	23
F11	23	31	3715	2381	1,90	1,88	2,88	1,18	36
F12	87	63	3052	2703	4,81	6,03	2,30	1,40	29
F13	37	61	4904	3817	4,81	3,56	3,68	1,19	28
F14	30	45	4389	2738	7,33	5,06	3,29	3,11	27
F15	72	95	2071	1482	2,50	3,40	2,41	1,23	21

Ek Tablo 3. PKOS grubunun 0. ve 6. Ay VKI değerleri ve biyokimyasal bulguları

Hasta No	VKI		MDA ($\mu\text{mol/L}$)		PON1 (U/L)		NO ⁻ ($\mu\text{mol/L}$)		ET-1 (ng/mL)	
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay
M1	35,02	35,02	1,11	0,91	54,70	96,38	11,20	15,64	0,24	0,20
M2	19,11	19,11	0,77	0,52	66,52	120,90	14,31	15,60	0,22	0,13
M3	23,73	22,54	0,99	0,77	54,43	63,50	12,80	16,76	0,28	0,29
M4	24,02	23,66	1,03	0,97	79,06	114,91	13,18	17,14	0,23	0,22
M5	23,51	24,97	1,17	0,67	57,45	81,64	16,63	19,36	0,20	0,20
M6	22,03	21,30	0,98	0,72	52,59	84,67	12,12	13,86	0,28	0,23
M7	23,23	22,83	0,80	0,65	42,33	102,76	13,28	15,64	0,23	0,14
M8	24,21	23,04	0,90	0,60	44,88	95,56	12,74	15,81	0,21	0,14
M9	19,19	18,81	0,84	0,79	39,88	51,40	14,03	16,29	0,26	0,18
M10	18,28	19,05	0,98	0,81	48,77	99,79	12,50	17,86	0,13	0,13
M11	30,75	30,33	0,80	0,78	73,65	110,67	13,93	15,88	0,21	0,19
M12	25,31	24,12	1,23	0,82	66,52	92,82	14,68	16,80	0,14	0,13
M13	20,20	19,46	1,28	0,95	39,31	87,69	14,27	18,09	0,12	0,12
M14	26,03	25,23	1,11	0,90	53,90	97,57	13,90	14,78	0,12	0,11
M15	21,79	20,80	0,87	0,74	32,56	66,52	11,95	17,00	0,29	0,30
R1	25,23	24,03	1,10	0,85	65,73	89,36	12,67	14,24	0,19	0,18
R2	29,75	26,98	0,92	0,81	58,56	98,94	13,15	17,58	0,19	0,11
R3	23,43	23,43	1,23	0,60	48,75	78,45	15,09	18,03	0,22	0,21
R4	31,63	31,21	1,17	0,79	66,52	172,36	11,92	15,36	0,21	0,19
R5	19,37	18,68	0,86	0,65	65,78	103,64	10,59	17,34	0,20	0,18
R6	22,89	21,64	0,76	0,65	87,69	114,82	11,34	14,54	0,29	0,21
R7	24,52	23,73	1,06	0,77	96,76	107,94	13,49	15,98	0,32	0,28
R8	22,54	21,75	1,18	0,54	36,28	82,91	16,05	20,07	0,31	0,25
R9	23,66	22,94	0,83	0,59	60,48	94,32	11,47	19,05	0,28	0,25
R10	22,95	22,58	1,10	0,68	62,87	96,76	15,98	20,59	0,18	0,20
R11	24,77	23,49	0,91	0,65	51,40	88,37	11,37	16,05	0,29	0,27
R12	19,60	19,26	0,89	0,54	99,79	129,67	13,45	16,90	0,17	0,16
R13	19,48	19,13	0,82	0,60	93,74	122,47	15,53	18,81	0,14	0,13
R14	28,25	27,40	0,78	0,54	71,87	115,48	12,43	14,82	0,18	0,17
R15	18,14	18,14	1,10	0,58	96,55	117,68	16,42	23,62	0,22	0,20
F1	21,52	20,57	0,89	0,81	57,45	48,38	17,17	14,54	0,22	0,19
F2	24,43	23,23	0,90	0,76	42,33	51,40	11,30	14,72	0,34	0,32
F3	20,50	20,50	0,78	0,66	75,60	92,70	15,16	16,76	0,25	0,25
F4	31,58	26,44	0,82	0,68	51,40	48,38	14,17	12,87	0,24	0,22
F5	22,83	23,63	0,61	0,53	66,34	81,64	10,04	10,55	0,25	0,25
F6	23,87	23,87	0,88	0,72	48,28	62,77	13,90	15,40	0,19	0,20
F7	19,22	20,83	0,80	0,61	93,74	96,11	11,88	12,19	0,20	0,19
F8	20,28	19,87	0,60	0,59	51,40	57,45	14,85	16,05	0,22	0,23
F9	24,69	23,91	0,94	0,70	66,52	63,50	12,87	14,68	0,23	0,22
F10	23,53	23,93	0,62	0,49	49,99	81,64	13,25	15,64	0,27	0,24
F11	28,88	29,33	0,80	0,70	63,22	87,69	15,53	15,43	0,18	0,20
F12	21,30	20,56	0,75	0,60	59,73	72,57	11,06	11,95	0,21	0,21
F13	22,95	22,58	0,64	0,49	66,80	98,78	13,42	14,54	0,20	0,22
F14	35,43	36,19	0,80	0,67	72,63	75,25	16,69	13,45	0,19	0,20
F15	20,54	20,95	0,99	0,96	47,13	60,48	17,10	17,58	0,21	0,21

Ek Tablo 4. PKOS grubunun 0. ve 6. Ay lipit ve lipoprotein değerleri

Hasta No	TC (mg/dL)		LDLC (mg/dL)		HDLC (mg/dL)		TG (mg/dL)		ApoA (g/L)	
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay
M1	187	166	129	108	38	39	102	95	1,51	1,68
M2	143	127	87	67	45	49	56	55	1,17	1,46
M3	120	118	58	57	48	50	69	56	1,17	1,09
M4	140	132	79	69	49	51	61	59	1,65	1,81
M5	147	139	82	74	45	47	98	92	1,33	1,38
M6	123	112	55	50	46	49	108	64	1,11	1,12
M7	148	132	95	76	37	42	78	71	1,31	2,03
M8	155	156	98	91	38	47	97	90	1,24	1,31
M9	148	133	91	75	45	47	59	57	1,57	1,60
M10	153	145	104	90	35	41	68	71	1,23	1,40
M11	189	176	125	108	52	57	59	57	1,49	1,68
M12	165	159	97	96	49	48	94	77	1,57	2,27
M13	123	112	63	45	46	55	70	58	1,39	1,37
M14	164	156	103	99	40	38	105	93	1,23	1,44
M15	166	152	98	85	49	54	95	67	1,50	1,60
R1	122	118	55	52	55	54	60	62	1,10	1,34
R2	191	182	139	124	34	43	91	75	1,45	1,73
R3	176	164	110	90	44	56	108	88	1,96	2,06
R4	181	170	116	95	44	49	104	132	1,40	1,38
R5	172	166	114	114	38	34	99	92	1,32	1,49
R6	137	120	67	48	51	55	93	85	1,20	1,44
R7	191	189	140	140	33	36	89	64	1,25	1,14
R8	177	166	115	101	49	54	63	57	1,42	1,90
R9	163	161	91	84	54	62	90	74	1,48	1,47
R10	148	133	99	73	32	46	86	68	1,45	1,72
R11	182	171	120	111	45	44	87	81	1,24	1,40
R12	159	151	95	86	50	52	72	63	1,36	1,54
R13	142	131	78	71	51	48	64	61	1,35	1,51
R14	134	126	80	75	43	42	53	47	1,03	1,10
R15	128	121	64	57	52	52	61	59	1,45	1,56
F1	117	109	59	50	41	44	85	74	1,43	1,77
F2	114	109	70	67	31	30	64	61	1,09	1,88
F3	140	138	87	82	37	41	81	74	1,58	1,64
F4	119	108	57	42	47	52	74	68	1,19	1,45
F5	143	142	84	83	39	44	98	74	1,30	1,31
F6	120	115	68	60	37	41	76	72	1,18	1,43
F7	187	175	116	107	49	51	109	87	1,10	1,67
F8	158	153	84	79	55	59	96	76	1,43	2,13
F9	194	182	110	106	63	58	104	89	1,94	1,88
F10	152	151	88	78	45	56	93	87	1,82	2,34
F11	162	160	106	96	41	49	74	73	1,19	2,09
F12	128	121	64	52	52	57	61	58	1,67	1,68
F13	140	136	67	60	59	62	71	69	1,68	1,69
F14	142	131	72	60	51	53	97	88	1,15	1,39
F15	187	171	124	104	49	52	72	77	1,16	1,54

Ek Tablo 5. PKOS grubunun 0. ve 6. Ay lipit ve lipoprotein değerleri

Hasta No	ApoB (g/L)		sdLDL (mg/dL)		LbLDL (mg/dL)		% sdLDL	
	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay	0.ay	6.ay
M1	1,26	1,20	34	27	95	81	26	25
M2	0,72	0,65	19	15	68	52	22	22
M3	0,74	0,60	19	14	39	43	33	25
M4	0,79	0,41	17	13	62	56	22	19
M5	0,87	0,82	32	27	50	47	39	37
M6	0,74	0,72	35	18	20	32	63	36
M7	0,83	0,94	17	16	78	60	18	21
M8	0,81	0,94	29	23	69	68	30	25
M9	1,70	0,68	16	13	75	62	18	17
M10	0,68	0,77	17	15	87	75	16	17
M11	0,91	1,02	18	15	107	93	14	14
M12	0,71	0,63	32	26	65	70	33	27
M13	0,55	0,53	20	14	43	31	32	31
M14	0,53	0,82	35	29	68	70	34	29
M15	0,80	0,78	29	21	69	64	30	25
R1	0,66	0,59	14	13	41	39	25	25
R2	0,93	0,97	28	14	111	110	20	11
R3	0,74	0,70	34	23	76	67	31	25
R4	1,14	1,18	32	40	84	69	28	27
R5	0,81	0,91	34	28	80	86	30	25
R6	0,93	0,67	28	21	39	27	42	44
R7	1,15	1,02	29	19	111	121	21	14
R8	0,76	0,68	36	34	79	67	31	34
R9	0,72	0,63	22	16	69	68	24	19
R10	0,72	0,73	32	24	67	49	32	33
R11	0,98	0,95	23	17	97	94	19	15
R12	0,75	0,76	22	13	73	73	23	15
R13	0,59	0,65	18	12	60	59	23	17
R14	1,08	0,99	17	16	63	59	21	21
R15	0,68	0,69	21	18	43	39	33	31
F1	0,70	0,58	17	14	42	36	29	28
F2	0,85	0,79	16	13	54	54	23	19
F3	0,68	0,7	21	18	66	64	24	22
F4	0,90	0,76	19	14	38	28	33	33
F5	0,96	0,71	27	24	57	59	32	29
F6	0,92	0,83	29	25	39	35	43	42
F7	0,95	0,79	27	20	89	87	23	19
F8	0,87	0,96	23	21	61	58	27	27
F9	0,73	0,77	36	28	74	78	33	26
F10	0,65	1,03	35	31	53	47	40	40
F11	0,98	0,62	17	15	89	81	16	16
F12	1,36	0,67	26	19	38	33	41	36
F13	0,98	1,04	29	21	38	39	43	35
F14	0,21	0,70	32	28	40	32	45	46
F15	0,85	0,89	16	17	108	87	13	16

Ek Tablo 6. Kontrol grubunun hormonal ve biyokimyasal bulguları

Kontrol No	LH (mU/mL)	FSH (mU/mL)	E₂ (pg/mL)	SHBG (nmol/L)	sT (pg/mL)	tT (pg/mL)	DHEAS (ng/mL)	A (ng/mL)	MDA (µmol/L)	PON1 (U/L)	NO (µmol/L)	ET-1 (ng/mL)
1	3,28	6,85	22,87	98	1,34	57	1601	3,83	0,64	123,98	16,49	0,15
2	3,28	5,38	29,93	89	2,45	72	2088	2,96	0,52	87,69	15,53	0,10
3	4,91	4,67	89,16	69	1,44	73	1850	3,17	0,63	117,93	24,17	0,18
4	7,36	5,94	73,06	54	1,21	82	1542	3,09	0,75	114,91	18,95	0,16
5	5,33	5,69	24,18	46	1,32	91	1415	1,94	0,64	98,26	20,59	0,16
6	3,79	3,61	10,66	69	1,11	89	2105	2,07	0,54	69,55	17,51	0,11
7	4,01	4,75	38,72	59	1,27	90	1527	1,45	0,68	96,76	23,28	0,17
8	4,35	6,23	41,22	58	1,04	76	3304	1,48	0,52	78,62	15,70	0,17
9	6,42	5,67	55,14	76	1,65	58	1602	1,81	0,57	74,55	17,51	0,10
10	4,06	5,37	42,56	55	1,43	76	1509	2,55	0,77	111,88	18,20	0,16
11	6,73	4,98	50,29	61	1,33	88	1709	3,29	0,69	105,84	15,09	0,16
12	7,34	5,22	56,36	79	1,35	84	1567	3,21	0,81	130,03	22,53	0,17
13	4,87	8,46	33,16	64	1,28	62	2012	2,13	0,61	102,81	14,95	0,11
14	5,09	5,90	39,73	61	1,55	59	2134	1,86	0,69	73,98	21,06	0,10
15	4,49	6,93	38,20	77	1,35	77	1870	2,44	0,71	105,92	18,78	0,20
16	3,78	5,78	45,91	57	1,29	84	1762	1,96	0,67	108,86	20,41	0,18
17	6,05	6,04	56,29	45	1,09	86	1904	3,05	0,77	99,792	21,95	0,15

Ek Tablo 7. Kontrol grubunun yaş, VKI değerleri ile lipit ve lipoprotein bulguları

Kontrol No	Yaş (yıl)	VKI	TC (mg/dL)	LDLC (mg/dL)	HDLC (mg/dL)	TG (mg/dL)	ApoA (g/L)	ApoB (g/L)	sdLDL (mg/dL)	LbLDL (mg/dL)	% sdLDL
1	27	21,04	124	52	59	65	1,60	0,65	15	37	29
2	29	23,66	138	82	46	51	1,37	0,65	12	70	15
3	30	22,03	152	91	51	49	1,92	0,88	18	73	20
4	30	23,72	144	79	49	78	1,29	0,85	21	58	26
5	26	20,86	142	81	47	71	1,34	0,80	12	69	15
6	25	19,71	119	53	52	69	1,32	0,69	17	36	32
7	31	22,37	127	69	46	61	1,46	0,78	15	54	22
8	30	21,96	121	67	43	56	1,66	0,90	15	52	22
9	32	21,50	136	72	54	50	1,48	0,83	16	56	22
10	24	21,19	131	71	50	48	1,26	0,84	14	57	20
11	28	21,56	130	78	42	52	1,55	1,11	24	54	31
12	19	21,15	118	59	46	63	1,80	0,76	20	39	34
13	31	22,03	146	89	44	66	1,64	0,94	14	75	16
14	19	22,67	145	71	61	66	1,31	0,74	15	56	21
15	19	19,72	133	73	45	77	1,21	0,64	22	51	30
16	21	19,84	142	72	58	58	2,22	0,95	16	56	22
17	16	19,48	137	66	57	72	1,74	0,82	22	44	34

13.TEZ ONAY SAYFASI

Dr. Derya KOÇER'in "FARKLI İLAÇ TEDAVİLERİNİN, POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA, ENDOTEL DİSFONKSİYONU VE LİPİD METABOLİZMASINA ETKİSİ" konulu tezi 27.11.2007 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. K.Muzaffer ÜSTDAL (Jüri Başkanı).....

Prof. Dr. Kader KÖSE.....

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU (Danışman).....

Doç. Dr. Figen NARİN.....

Doç. Dr. Mustafa KULA.....