

T.C.

FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNUN UZUN DÖNEM
KARDİYOVASKULER KOMPLİKASYONLARINDA
PENTRAKSİN 3 BELİRTEÇ OLABİLİR Mİ?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Umut SARI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hasan KAFALI

Ankara-2009

TEŐEKKÖR

Asistanlık eğitimim süresince varlığıma gerek bilimsel, gerek sosyal değer katan, icra etmeye çalıőtıđım mesleğin ve hayatın kolay olmadığını, birlikte yaŐanmıŐ çokça ter dökölmüŐ vakalarda saniyelerin ne kadar uzun, saatlerin ne kadar kısa olduğunu gösteren değerli tez hocam Doç. Dr. Hasan KAFALI'ya, eğitimime büyük katkı sağlayan ve bir kadın hastalıkları doğum uzmanı olarak yetiŐmemde emeği olan hocam Prof. Dr. Nilgün TURHAN'a, eğitim sürecimin farklı aŐamalarında desteklerini esirgemeyen değerli uzmanlarımıza, tezimde yardımlarını esirgemeyen Yard.Doç.Dr. Yüksel Onaran ve çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hekim olma hayalleri ve arzusu benden çok öte olan, bu uğurda hayatlarını adayan Annem, Babam ve kardeŐlerime, teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, Polikistik over sendromu (PKOS) ile inflamatuvar durumlarda arttığı bilinen pentraksin 3 (PTX3) molekülü ile obezite, insülin direnci ve C-Reaktif Protein (CRP) arasındaki ilişkiye bakıldı. PTX3 inflamatuvar bir belirteç olarak, PKOS'lu olgularda kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişme riskini öngörmedeki rolü araştırıldı.

Gereç ve Yöntem: Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı konulan 40 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 40 sağlıklı ve düzenli adet gören kadın çalışmaya alındı. Çalışma prospektif olarak planlandı. Sistemik hastalığı olanlar hipertansiyon, diyabet, enfeksiyonu ve anemisi olanlar, sigara kullananlar ve geçmiş 6 ay içinde ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler, antihipertansifler ve antianemikler gibi ilaçları kullanan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan tüm kadınlar vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde 4 alt gruba ayrıldı. Bütün olgulardan kan alınarak tam kan sayımı, açlık kan şekeri, CRP, açlık insülini, hormon profili ve PTX3 plazma düzeylerinin ölçümleri yapıldı. Açlık glukoz/Açlık insülin (AG/AI) oranlarına bakıldı. Olguların HOMA-IR indeksleri hesaplandı. Tüm olgulara 75 gramlık oral glukoz tolerans testi (OGTT) uygulandı.

Bulgular: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ) ve WHR bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. (P>0,05). PKOS'lu hastaların Ferriman Gallaway (FG) skoru, sağ over hacmi ve sol over hacmi kontrol grubu

hastalarına göre daha fazladır. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında östrojen (E2), tiroid stimulan hormon (TSH), prolaktin (PRL), dihidroksiepiandrostenon sülfat (DHEA-S) ve 17-OH progesteron seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PKOS'lu hastaların lüteinizan hormon (LH), LH/FSH (folikül stimulan hormon) ve total testosteron seviyesi kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek, FSH seviyesi ise kontrol grubu hastalarına göre daha düşüktür. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında açlık insülin, AG/AI, HOMA-IR ve oral glukoz testi (OGTT) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli protein (LDL) ve trigliserid (TG) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında CRP ve PTX3 bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yok iken alt gruplara ayrıldığında, VKİ \geq 25 olan PKOS'lu hastaların CRP VKİ $<$ 25 olan PKOS'lu hastalara göre daha fazladır. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında PTX3 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Sonuç: Obezite, PKOS'lu olgularda kronik inflamasyon ve insülin direncinin temel mekanizmasıdır. PKOS'lu olguların uzun dönem sistemik hastalık, KVH gelişme riskini öngörmede ve takiplerinde CRP daha önceki yapılan çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda belirleyici inflamatuvar belirteç bulunmuş ancak bu familyanın prognostik bir üyesi olan PTX3'de anlamlı fark saptanmamıştır. Kronik ve sistemik hastalıklarda, prognostik faktör olarak kullanılan PTX3, bizim hasta gruplarımızda henüz komplikasyonlar başlamadığından anlamlı tespit edilememiş olabilir. Hasta yaş grupları, yaşam kaliteleri göz

önüne alınarak yapılacak çalışmalarda daha farklı sonuçlar alınabileceğini ve gelecekte PTX3'ün PKOS'lu olguların komplikasyon gelişim takibinde kullanılabileceğine inanıyoruz. Bu hastalara, yaşam kalitelerinin artırılması ve morbitidelerinin azaltılması için diyet ve egzersiz gibi gerekli önerilerde bulunulmalıdır.

Anahtar kelimeler: PKOS, Obezite, KVH, İnflamasyon, İnsülin Direnci, PTX3

ABSTRACT

Aim: We investigated the relation between polycystic ovarian syndrome (PCOS) and the pentraxin 3 (PTX3) molecule known to increase in inflammatory processes and obesity, insulin resistance, C-Reactive Protein (CRP), in this study. As an inflammatory marker, the role of PTX3 in predicting cardiovascular disease (CVD) development in PCOS cases.

Material and methods: 40 patients who had taken PCOS diagnosis at Gynecology and Obstetrics Clinic of Medicine Faculty of Fatih University and 40 healthy and with regular menstruation women as control group were included in the study. The study was planned as a prospective one. Women that have systemic diseases, hypertension, diabetes, infection or anemia, smokers and had a history of ovulation induction agents, glucocorticoid, antiandrogens, antihypertensive and antianemic drug usage were excluded from the study. All the women included in the study were divided into 4 groups according to their Body-Mass Index (BMI) as to be lower or higher than 25 kg/m². Blood samples were taken from every case and complete blood cell count, fasting blood glucose, CRP, fasting insulin, hormone profile, and plasma PTX3 levels were measured. Fasting Glucose/Fasting Insulin (FG/FI) ratios and HOMA-IR indexes were calculated. Oral glucose tolerance test with 75 g glucose was applied to all patients.

Results: No significant differences were found between PCOS and control group in terms of age, height, weight, BMI, waist/hip ratio, estradiol, thyroid stimulating hormone, prolactin, dihydroxyepiandrosterone sulfate and 17-OH progesterone ($p > 0,05$). The Ferriman Gallaway (FG) Score,

the volume of right and left ovary calculated more in PCOS patients than controls. PCOS patients Lutein hormone (LH) and total testosterone (TT) and LH/FSH (Follicle-stimulating hormone) ratio are higher than controls. Fasting insulin levels, FG/FI ratio, HOMA-IR index, CRP and PTX3 levels did not significantly different between two groups ($p>0,05$). The CRP levels were higher in the PCOS group with BMI greater than 25 kg/m² ($p<0,05$) but there was no difference on PTX3 levels in subgroups. There was no significant between control and PCOS group on high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL) and triglycerid (TG).

Conclusion: Obesity is the principle mechanism of chronic inflammation and insulin resistance of PCOS cases. Inflammatory markers such as CRP should be used in predicting and following future complications like CVD development risk in PCOS cases but as a prognostic marker and a member of CRP family PTX3 seems not predictable in our study. This conclusion may related with the age and life conditions of the patients. In the future, in older ages of PCOS, PTX3 may be used as an additional marker in follow-ups of PCOS patients and CVD development. Necessary suggestions such as diet and exercise should be made in order to decrease morbidity and increase life qualities of these patients.

Key words: PCOS, PTX, Obesity, Inflammation, Insulin resistance, CVD

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	1
ÖZET	2
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER	7
KISALTMALAR.....	9
TABLolar DİZİNİ	12
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	14
1. GİRİŞ VE AMAÇ	17
2. GENEL BİLGİLER.....	20
2.1.PKOS'un Tanım ve Tarihçe	20
2.2.Tanı Kriterleri	21
2.3.PKOS'un Klinik Değerlendirilmesi.....	24
2.4.PKOS'un Fizyopatolojik Değerlendirilmesi.....	28
2.5.İnsülin Direncini Belirlemede Kullanılan Testler.....	32

2.6.Uzun Dönem Sağlık Riskleri	35
2.7.PKOS, İnflamasyon ve CRP.....	37
2.8.Pentraksin 3	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	41
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	68
6. KAYNAKLAR	77

KISALTMALAR

ACTH	Adrenokortikotropik hormon
ADA	Amerikan Diabet Cemiyeti
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AG/AI	Açlık Glukoz/Açlık İnsülin
CRH	Kortikotropin Salgılatıcı Hormon
CRP	C-Reaktif Protein
DHT	Dihidrotestosteron
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DHEAS	Dehidroepiandrosteronsülfat
DM	Diabetes Mellitus
E2	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
FG	Ferrimann-Gallwey
FSH	Folikül Uyarıcı Hormon

GH	Büyüme Hormonu
GnRH	Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HOMA-IR	Homeostaz Modeli Değerlendirme İnsülin Direnci İndeksi
hCG	İnsan Koryonik Gonadotropini
İD	İnsülin Direnci
IGF	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGFBP	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayıcı Protein
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	Koroner Arter Hastalığı
LH	Luteinize Edici Hormon
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
NIH	Uluslararası Sağlık Örgütü
NIDDM	İnsülin Bağımlı Olmayan Diabetes Mellitus
NKAH	Klasik Olmayan Adrenal Hiperplazi
OGTT	Oral Glukoz Tolerans Testi

PKOS	Polikistik Over Sendromu
PKO	Polikistik Over
PRL	Prolaktin
PTX 3	Pentaksin 3
SHBG	Seks Hormon Bağlayıcı Globulin
TSH	Tiroid Uyarıcı Hormon
TT	Total Testosteron
TG	Trigliserit
TVUSG	Transvaginal Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHR	Bel-kalça Oranı
17-OHP	17 hidroksiprogesteron
11-BHSD	11-Beta hidroksidehidrogenaz

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	PKOS Tanı Kriterleri.....	24
Tablo 2.	Ferriman Gallaway Skorlama Sistemi	26
Tablo 3.	ADA- DM Tanı Kriterleri.....	44
Tablo 4.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri Karşılaştırılması	47
Tablo 5.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri'nin VKİ' ne Göre Karşılaştırılması.....	50
Tablo 6.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Hormon Profil Parametrelerin Karşılaştırılması.....	53
Tablo 7.	PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun Hormon Profil Parametrelerin VKİ'ne göre Karşılaştırılması	56
Tablo 8.	PKOS'lu Hasta ve Kontrol Grubunun İnsülin Direncini Gösteren Parametreler.....	59
Tablo 9.	PKOS'lu Hasta ve Kontrol Grubunun İnsülin Direncini Gösteren Parametrelerin VKİ'ne göre Karşılaştırılması	61

Tablo 10. PKOS'lu Hasta ve Kontrol Grubunun Lipit Değişken Parametreleri.....	63
Tablo 11. PKOS'lu Hasta ve Kontrol Grubunun Lipit Değişkenlerinin VKİ'ne göre Karşılaştırılması	64
Tablo 12. PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun İnflamatuvar Belirteçlerinin Karşılaştırılması.....	65
Tablo 13. PKOS'lu Hastalar ve Kontrol Grubunun İnflamatuvar Belirteçlerinin VKİ'ne göre Karşılaştırılması	66
Tablo 14. Pearson Koreleasyon Testi Sonuç Tablosu	67

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Yaş, Kilo ve VKİ Ortalamaları.....	48
Şekil 2.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Boy ve Bel/Kalça Oranı Ortalamaları.....	48
Şekil 3.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının FG Skoru ve Sağ-Sol Over Hacim Ortalamaları	49
Şekil 4.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Alt Gruplarının Yaş,Kilo, Boy Ortalamaları.....	51
Şekil 5.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Alt Gruplarının Boy ve Bel/Kalça Oranı Ortalamaları	51
Şekil 6.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Alt Gruplarının FG Skoru, Sağ-Sol Over Hacim Ortalamaları	52
Şekil 7.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının PRL ve DHEA-S Ortalamaları.....	54
Şekil 8.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının TSH ve 17-OHP Ortalamaları.....	53

Şekil 9.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının FSH, LH, LH/FSH Ortalamaları	55
Şekil 10.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının E2 ve TT Ortalamaları	55
Şekil 11.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının FSH, LH, LH/FSH Ortalamaları	57
Şekil 12.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının E2 ve TT Ortalamaları	57
Şekil 13.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının PRL ve DHEA-S Ortalamaları	58
Şekil 14.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının TSH ve 17-OHP Ortalamaları.....	58
Şekil 15.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastalarının Açlık İnsulin, AG/AI, HOMA-IR Ortalamaları	59
Şekil 16.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların OGTT 120.dk Ortalamaları	60
Şekil 17.	PKOS'lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının Açlık İnsulin, AG/AI, HOMA-IR Ortalamaları	61

Şekil 18.	PKOS’lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının OGTT 120.dk Ortalamaları.....	62
Şekil 19.	PKOS’lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların HDL, LDL ve TG Ortalamaları.....	63
Şekil 20.	PKOS’lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının HDL, LDL ve TG Ortalamaları.....	64
Şekil 21.	PKOS’lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların CRP ve PTX3 Ortalamaları.....	65
Şekil 22.	PKOS’lu Hastalarla Kontrol Grubu Hastaların Alt Gruplarının CRP ve PTX3 Ortalamaları.....	66

GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların %4-12'sinde görülen anovulasyon, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir hastalıktır (1,2). Kronik anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebi olmasının yanısıra, hastaları uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, endometriyum ve meme kanseri gibi risklerin beklediği bilinmektedir (3).

KVH gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık, HT, sigara, DM, hareketsizlik, obezite, dislipidemi gibi nedenler sayılabilir. PKOS'lu hastalarda da KVH riskinin yükseldiği, sağlıklı kadınlara göre kalp krizi geçirme riskinin 4-7 kat daha fazla olduğu, risk model analizi kullanarak yapılan bir çalışmada yayınlanmış (4) bu hastalarda KVH gelişiminde temel risk faktörünün, bozulmuş lipid profili ve artmış androjen seviyesi olduğu belirtilmiştir (5). Öte yandan bir grup PKOS'lu hastada karşımıza çıkan artmış insülin direnci (ID) Tip II DM ve KVH risk artışında temel faktör olduğu savunulmuştur (6). Son zamanlarda birçok hastalığın patogenezinde olduğu gibi PKOS' lu hastalarda da artmış kronik inflamatuvar sürecin ve oksidatif stresin KVH gelişiminde ana rol oynadıkları gösterilmiştir (7). Puder ve ark. (8), PKOS'lu kadınlarda kronik inflamasyon belirteçlerinin yüksek olduğunu gösterip,

bu gruptaki kadınların KVH gelişimi açısından risk altında bulunduğunu ifade etmişlerdir.

KVH riskinin önceden belirlenmesinin uzun vadede gelişecek komplikasyonları önlemedeki önemi tartışılmaz bir gerçektir. Bu anlamda birçok biyokimyasal belirteç araştırılmakta ve birçoğu da klinik olarak kullanılmaktadır. Bu belirteçler arasında C-Reaktif Protein (CRP), fibrinojen, homosisteinin ve demir sayılabilir; CRP hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırlamaktadır (9). Fibrinojen ve homosisteinin endotel hasarı yaptığı, kan viskozitesini, trombüs oluşumunu ve trombosit agregasyonunu arttırarak KVH riskini arttırdığı gösterilmiştir (10). Demir molekülünün lipid peroksidasyonu ve ateroskleroza zemin hazırlayarak KVH gelişim riskini arttırdığı, ferritin düzeyi yüksek olanların, düşük olanlara göre daha fazla kalp krizi riskine sahip oldukları belirtilmiştir (9).

Son zamanlarda CRP molekülü ile aynı aileden olan ve vasküler inflamasyon belirteci olarak kullanılan “uzun pentraksinler” veya “pentraksin 3” (PTX3) olarak adlandırılan akut faz proteinleri tanımlanmıştır. PTX3, vasküler inflamasyon belirteci olarak KVH gelişiminde araştırılmış (12), aterosklerotik plak oluşumunda arttığı (13), diyaliz hastalarında gelişebilecek vasküler inflamasyon belirteci olarak prognostik değere sahip

olduğu, SLE gibi immun hastalıklarda ve bazı organ yaralanmalarında hastalığın ağırlıyla korele olarak kanda arttığı gösterilmiştir (11- 13).

Biz de alışmamızda, PKOS ile inflamatuvar durumlarda arttığı bilinen PTX3 ile obezite, ID ve CRP arasındaki ilişkiyi inceledik. PTX3'n inflamatuvar bir belirteç olarak, PKOS'lu olguların KVH gelişimini öngörmedeki rolünü araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım ve Tarihçe

Polikistik over sendromu üreme çağındaki kadınların %4-12 sinde görülen, etyolojisi ve mekanizması hala tam anlaşılammış heterojen bir endokrin disfonksiyondur (1, 2).

Başlıca klinik belirtileri düzensiz menstrüasyon, hiperandrojenizm ve infertilite olan PKOS, günümüzde multisistem bir hastalık olarak tanımlanmakta ve ileride daha farklı tanımlara açıktır (1) .

Hipotalomo-hipofizer-overyal ve adrenal aksı ilgilendiren bu hastalık reproduktif yaşamın herhangi bir diliminde ortaya çıkabilmektedir. İlk olarak 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından amenoresi, obezitesi, hirsutizmi ve polikistik overleri olan 7 kadında tanımlanmıştır (14). Araştırmacılar bu hastalara overyan wedge rezeksiyon yapmışlar ve menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise, over korteks kapsülünün kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. Bu sonuçlara dayanarak hastalığın sebebinin kalınlaşmış kapsül ve bu kapsülün; gelişmekte olan over foliküllerinin yüzeye ulaşmasını engellediğini iddia etmişlerdir. 1945’de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve tamamının obez olduğunu belirtmiştir. 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PKOS’lu kadınlarda idrar LH (Lütenizan Hormon) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır (15). 1976

yılında Kahn ve ark. (16), 1980 yılında Burghen ve ark. (17), ID'ni göstermiş, 1981 yılında Swanson ve ark. (18) tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adams ve ark. (19) ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmıştır.

2.2. TANI KRİTERLERİ

PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamış, tanıda standartizasyonun sağlanması amacı ile 1990 National Institute of Health, 2003 Rotterdam ve 2006 AES tanılama konsensusları bildirilmiştir.

1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans'ında konsensus sağlanan tanı kriterleri (20):

1) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi;

2) Oligo-anovulasyon;

3)İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir.

Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS'nun en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Yine bu tanım çerçevesinde bazı PKOS'lu olgularda hiperandrojenemi (kanda artmış androjen seviyeleri) varken hiperandrojenizm (örneğin hirsutizm) olmayabilir (asya ırkından PKOS'lu vakalar)

veya hiperandrojenizm varken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir. Bir diğerk önemli nokta, bu konferansta oligo-ovulasyon, hiperandrojenizm ve hiperandrojenemi için hangi metodların kullanılacağı tanımlanmamıştır. Bununla birlikte günümüzde oligo-ovulasyon için kabul edilen kriter yılda altı veya daha az sayıda adet görmektir.

2003 yılında Rotterdam'da, PKOS yeniden tanımlanmış ve polikistik over morfolojisi tanıya ilave edilmiştir. Bu toplantıda PKOS, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi veya androjen salgılayan tümör gibi durumların dışlanması koşulu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden en az ikisini içeren bir hastalık tablosu olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler; oligoovulasyon ve/veya anovulasyon, hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal işaretleri ve ultrasonografide en azından bir overde polikistik over görünümü olması olarak belirtilmiştir (21).

PKOS ve polikistik over farklı kavramlardır. Polikistik over (PKO), morfolojik bir tanım olup, ultrasonografik olarak iki parametreyi kapsar:

1) Over korteksinde inci kolyesi gibi dizili, 2-8 mm çaplı 10-15 'in üzerinde folikül varlığı

2) Artmış stroma

PKOS ise yukarıda bahsedilen tanı kriterlerini kapsayan heterojen bir sendromdur.

PKOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayabileceği gibi, her polikistik

overli olgu PKOS olmayabilir. NIH/NICHHD kriterine göre PKOS tanısı alan olguların yaklaşık %70 'inde morfolojik olarak polikistik overler izlenir. Normal menstrüel siklus öyküsü olan olguların ise %20-30'unda polikistik over görünümü olabilir. LH seviyesi genelde zayıf PKOS'lu olgularda yükselirken; kan LH yüksekliği, LH/FSH (Folikul stimüle edici hormon) oranının 2'nin üzerinde olması mutlak tanı kriteri değildir. Kan FSH seviyesi düşük veya normaldir. Olguların yaklaşık yarısında kan dehidroepiandesteron sülfat (DHEAS) seviyesi yüksektir. Kan prolaktin (PRL) seviyesi %20-30 olguda yüksektir. Bu yükseklikten hiperöstrojenizm sorumludur.

PKOS tanısındaki karışıklığı gidermek amacı ile 2006 yılında AES kriterleri yayınlanmıştır. Literatür derlemesi olan bu çalışmanın sonucunda PKOS'un birincil olarak androjen fazlalığı nedeniyle meydana geldiği kararına varılmış, bu kriterlere yeni bir fenotip olan ovulatuvar disfonksiyon olmaksızın, polikistik overler ile birlikte hiperandrojenizm eklenmiş ve buna hafif PKOS adı verilmiştir (22).

Tablo-1. PKOS tanı kriterleri

<p>1990 Yılı Birleşmiş Milletler NIH Tanı Kriterleri (20).</p> <p>Aşağıdaki kriterlerden hepsini içerir</p> <ul style="list-style-type: none">•Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri•Kronik anovulasyon•Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması <p>2003 ASRM/ESHRE Tanı Kriterleri (21) .</p> <p>Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması ile birlikte aşağıdaki 3 kriterden en az 2'sinin olması</p> <ul style="list-style-type: none">•Oligo-anovulasyon•Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri•Polikistik overler <p>2006 AES Tanı Kriterleri (22).</p> <ul style="list-style-type: none">•Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)•Over disfonksiyonu (oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler)•Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması
--

2.3. PKOS'UN KLİNİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS, kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmle seyreden, polikistik over görünümün kimi vakalarda eşlik ettiği bir hastalıktır. Buna göre tanı kriterlerini üç başlık altında inceleyebiliriz.

2.3.1. Polikistik Overlerin Ultrasonografik Tanı Kriterleri

PKOS'un ultrason bulguları incelendiğinde, kapsülünün kalın, kapsül altına dizilmiş atretik foliküllerin olduğunu, over hacminin ve yüzeyinin arttığını, stromada artış olduğu görülebilir (23).

Bu bahsedilen ultrasonografik görünümler esas alınarak, PKO tanısı için objektif tanı kriterleri getirilmiştir. Bu kriterler;

- a) Her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 8 mm boyutlarında 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya
- b) Artmış over volümü ($>10 \text{ cm}^3$) olarak tanımlanmıştır.

Overlerden birinin bu kriterleri sağlaması PKO demek için yeterli görülüş (29,30) ve eğer ultrasonografik inceleme sırasında dominant follikül ($>10 \text{ mm}$) veya korpus luteum saptanırsa incelemenin bir sonraki adet dönemine bırakılması gerektiği belirtilmiştir (24). İncelemenin siklusun 3-5.günleri arası, vaginal yol ile deneyimli kişilerce yapılması da Rotterdam çalışma grubu tarafından önerilmiştir.

Bu overlerin sitolojisine bakıldığında granüloza hücrelerinin aktivitesinin azaldığı ve teka hücresinin aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.

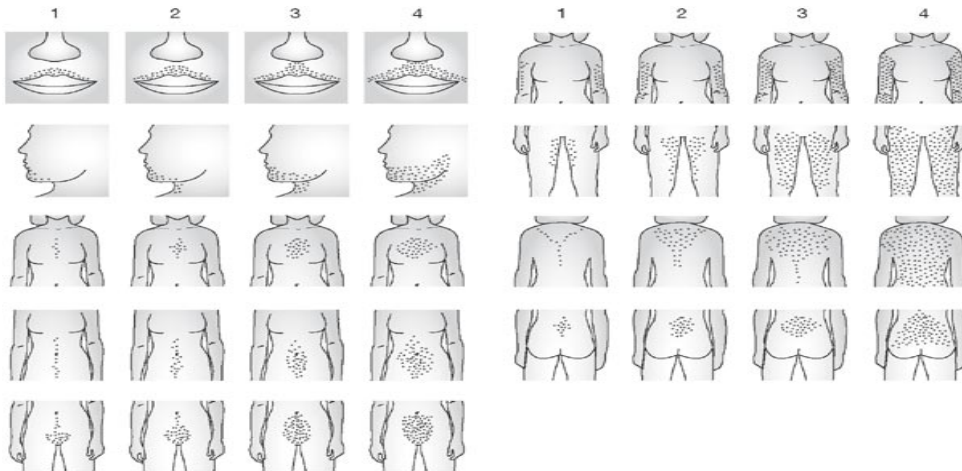
Polikistik over görünümü, PKOS hastalarının %75 inde gözlenir. Normal popülasyonda ve doğum kontrol hapı kullanan kadınlarda da %8-25 arasında gözlenebilir (25).

2.3.2. Klinik Hiperandrojenizm

Hirsutizm, kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artma olarak tanımlanır ve hiperandrojenizmin en önemli klinik bulgusudur ve Ferriman-Gallaway (FG) skora sistemi ile değerlendirilir (Tablo 2). Buna göre vücut eskiden 11 alana ayrılırken günümüzde modifiye skora sistemi olarak 9 bölgeye ayrılmakta ve kıl yoğunluğuna göre 0-4 arası puan verilmektedir.

Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesi zorunludur (24, 26).

Tablo-2: Ferriman Gallaway Skora Sistemi



2.3.3. Biyokimyasal Hiperandrojenizm

PKOS'lu her olguda biyokimyasal olarak hiperandrojenizmin gösterilmesi her zaman mümkün olamamaktadır. Androjen ölçümleri arasındaki farklılık ve toplum norm değerlerinin olmaması sebebiyle bilgi eksikliği mevcuttur. Klasik olarak, klinik tablo temelinde PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron (TT), dihidroksiepiandresteron sülfat (DHEAS) ve 17alfa-hidroksiprogesterondan (17-OHP) ibaret olan bir minimum endokrin değerlendirme tavsiye edilir. TT ve DHEAS ölçümlerinin asıl nedeni sırasıyla over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektir. TT için 200 ng/dL ve DHEAS için 700 ng/dL'den yüksek değerler tümörü düşündürür. Bu ayrımları göz önünde bulundurarak serbest testosteron ve serbest testosteron indeksi ölçümlerinin en duyarlı yöntemler olduğu kanıtlanmıştır (27, 28).

2.3.4. Adet Düzensizliği

PKOS'lu olguların reproduktif yaşamda en sık semptomları adet düzensizliğidir. Bu olgularda menarş yaşı gecikmemekle birlikte, ilk adetler genellikle düzensizdir. Normal siklusta hormonların dalgalanma göstermesine rağmen, dirençli anovulasyon durumunda gonadotropinler ve seks steroidlerinin düzeyleri sabit seyretmektedir. Dirençli anovulasyonlu kadınlarda ortalama günlük östrojen ve androjen üretimi artmış ve LH stimülasyonuna bağlıdır. Bu kadınlarda LH seviyeleri hipofizin serbestleştirici

hormon stimulasyonuna olan duyarlılığının artması ve gonadotropin relaesing hormon (GNRH) pulsatil salınımının sıklığının artmasına bağlı olarak artmıştır (28).

2.4. PKOS'UN FİZYOPATOLOJİK DEĞERLENDİRİLMESİ

PKOS; intrauterin hayatta bařladıđı dūřınūlen ve fetusların bu dōnemde fazla miktarda androjenizme maruz kaldıkları yōnūnde gōrūřler bulunan, ancak perimenarřial dōnemde semptom veren bir hastalıktır (29,30). Hastalıđın klinik bulgularını anlayabilmek iēin hipotalamopituiteroveryal (HPO) aks ve fizyolojisine bakmak gerekir.

Hipotalamustan salınan GNRH hipofizi uyarır. Hipofizden salınan FSH ve LH ise siklusun uygun dōnemlerine gōre FSH overlerde folikūler fazı, LH ise lūteal fazı uyarır. HPO aksının gōrevi ovulasyon, menstruasyon ve fertilitedir. Bu aks gōrevini yerine getiremez ise, anovulasyon, mensturel bozukluk ve infertilite olur.

Buna gōre PKOS endokrin disfonksiyona bağlı olarak kronik anovulasyon ve hiperandrojenizmle seyreden hastalık olarak tanımlanabilir. Klinik belirtiler de tanımında yer alan bulgulara gōre sınıflandırılabilir. Birinci grup belirtiler HPO aks disfonksiyonuna bağlı olup kronik anovulasyon, menstruel dūzensizlik ve infertiliteyi iēerirken, ikinci grup hiperandrojenizmin yansıması olan alopesi, akne, yağlı cilt, hirsutismus, virilizasyon, maskūlinasyon ve androjenik obesitedir.

PKOS kliniğinde en sık görülen bulgu infertilite olup bunu hirsutismus takip eder. Hirsutismusun ise en sık sebebi PKOS'tur (31).

PKOS'ta sorunun nereden kaynaklandığı bilinmemektedir. Sorunun, hipotalamus, hipofiz, overde olabileceği (32) gibi adipoz doku, adrenaller, pankreas gibi organlardan (33) kaynaklandığını öne süren çalışmalar vardır. Sorunun nerden kaynakladığı bilinmese de, çok faktörlü olduğu aşikârdır. Dolayısıyla PKOS ekartasyona dayanan, kliniği ve etyolojisi heterojen bir endokrin disfonksiyondur (34,35).

HPO aksından kaynaklandığını iddia eden yazarlar (32) , PKOS hastalarında progesteron üretiminin azaldığını, progesterondaki yetersizliğin GnRH'yı baskılayan opiat azlığına sebep olduğunu ve bu hastalarda GnRH frekansında artış görüldüğünü belirtmişlerdir. GnRH pulsatilite frekasının artması FSH salgılanmasını azaltıcı yönde etki eder ancak LH salınımı artar. LH artışı teka hücrelerinden androjen üretimini artırır, bu androjenler periferde öströjene çevrilir, öströjenlerin LH üzerine pozitif feedback etkisi LH'yı artırırken, FSH'ı baskılar.

Birtakım çalışmalarda ise olayın HPO aksından kaynaklanmadığını, 3-Beta Hidroksidehidrojeniz (3-BHSD) eksikliği, androjenlerden östrojen çevriminde rol alan hız kısıtlayıcı P450- Aromataz enzim eksikliği gibi enzim defektlerine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ancak bu teoriler günümüzde temel olarak kabul edilebilirliği yüksek teoriler değildir (33,35).

Yine PKOS'lu hastalarda artmış adrenal androjen üretimi de bulunabilir. Bu teoriye göre artmış 5 α -redüktaz aktivitesi, artmış kortizol inaktivasyonu veya bozulmuş 11 β -Hidroksidehidrogenaz (11 β -HSD) aktivitesi ve böylece bozulmuş kortizol rejenerasyonu sonucunda periferik kortizol metabolizması artmaktadır. Bu da kompensatuvar olarak adrenokortikotropik hormon (ACTH) sekresyonunu artırmaktadır. Bunu destekleyen bulgu ise PKOS hastalarında kortizol idrar metabolitlerinin artmasıdır (35).

PKOS'ta genetik yatkınlık ileri sürülmüşse de bu konu hala tartışmalıdır (34-36).

Günümüzde PKOS ile ilgili en çok kabul edilen teori insulin direnç (İD) teorisidir. İD dolaşımında yeterli konsantrasyonda insulin bulunmasına rağmen, yeterli biyolojik cevabın oluşmaması şeklinde tanımlanır. Üç tipi mevcuttur (36-38).

- i) Tip A (Kahn Sendromu) insulin reseptörü sayısında azlık ve defekt ile seyrederek.
- ii) Tip B insulin reseptöründe defekt yoktur. İnsulin reseptörlerine karşı otoantikor vardır.
- iii) Tip C ise en sık görülen ve tirozin fosforilasyonunda bozuklukla seyreden tirozin kinaz defektidir. Tirozin fosforilasyonu bozulmuş, serin ve treonin fosforilasyonu artmıştır. Serin fosforilasyonu hem overde hem de adrenalde sitokrom P450c17 α aktivitesini arttırarak androjen sentezini uyarır.

İD teorisinde öne sürülen mekanizmalar şu şekilde sınıflanabilir.

- 1) İnsulin direkt olarak, overlerdeki insulin reseptörleri aracılığıyla teka hücrelerini uyarır ve daha fazla androjen üretimine neden olur (39).
- 2) İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF) aracılığıyla, teka hücrelerinden daha fazla androjen üretimini sağlar (40).
- 3) IGF bağlayıcı protein (IGFBP-1) leri azaltarak IGF reseptörlerini çoğaltır (40).
- 4) Seks hormon bağlayıcı globin (SHBG) azaltarak, ortamdaki serbest androjen miktarını yükseltir (41).
- 5) Adrenal ve ovaryan 17 α -hidroksilaz ve 17-20 liyaz aktivitesini artırır (33).

İD ve hiperinsülinizm tanı aracı olarak kullanılmaz ancak sendromun fizyopatolojisinde major rol oynar (42).

PKOS'luların %50-70'i obezdir ve bu obezite tipik olarak bel kalça oranının (WHR) arttığı android obezitedir (43). Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İD hem obez hem zayıf PKOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. Ayrıca, obez PKOS'lularda insülin duyarlılığında bozukluk daha belirgin olup, normal kilolu veya zayıf PKOS'lularda hipotalamo-hipofizer-adrenal aksa bağlı değişiklikler ön plandadır.

2.5. İNSÜLİN DİRENCİNİ BELİRLEMEDE KULLANILAN TESTLER

Hiperinsulinemik-öglisemik klemp tekniği, insulin duyarlılığını değerlendirmek için en güvenilir yöntem olarak kabul edilmektedir (44). Kullanılan diğer testlerin sensitivitesini ve spesifitesini belirtmek için, yapılan çalışmalarda bazal yöntem olarak da kullanılan bu yöntem; zor uygulanması, invazif olması, tecrübe ve zaman gerektirmesi nedeniyle pratikte uygulanabilir olmayıp, tercih edilmemektedir. Bu negatif yönlere çare bulmak amacıyla alternatif testlere ihtiyaç duyulmuştur, bunlar:

Sık damara girmeyi gerektiren ve dolayısıyla pratik olmayan testler:

1. Sık örneklenen IV glukoz tolerans testi
2. İnsulin tolerans testi: ITT
3. İnsulin sensitivitesi testi: IST
4. Sürekli glukoz infuzyonuyla model değerlendirme: CIGMA.

Sık damara girmeyi gerektirmeyen, kullanışlı testler:

1. Oral glukoz tolerans testi: OGTT
2. Açlık insulin düzeyi
3. Homeostatik model değerlendirme: HOMA

4. Açlık glukoz / Açlık insulin oranı

5. Kantitatif insulin sensitivite indeksi: QUICKI

Çalışmamızda kullanılan testler aşağıdaki şekilde yapılmıştır.

Oral glukoz tolerans testi:

75 gr glukoz oral yoldan verildikten sonra 2–4 saat içinde değişik aralıklarda glukoz veya glukozla beraber insulin değeri bakılır. Bu testte; 0, 30, 60 ve 90'nci dakikadaki glukoz değerleri kriter olarak alınabildiği gibi, glukoz/insulin bakılabilir veya belli bir denkleme dayanarak 0 ve 120'inci dakikadaki insulin ve glukoz değerleri kullanarak insulin sensitivite indeksi çıkartılabilir (41,42).

Açlıkta uygulanan testler:

Açlık insulin:

Etnik gruplara göre değişiklik göstermekle birlikte, açlık insulin değeri 24 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'nin üzerinde olan olgular, insuline dirençli olarak kabul edilir (42). Bunun yanı sıra 13 $\mu\text{U}/\text{mL}$ 'nin üzerindeki değerler İD açısından uyarıcı kabul edilebilir. Bazı araştırmacılarayı zamanlarda 3 kez ölçülen açlık insulin değeri ortalamasının daha değerli olduğu yönünde görüş bildirmektedirler (43, 44).

Açlık glukoz / Açlık insulin oranı:

1998'den beri, PKOS olan hastalarda İD teşhisinde kullanılan, sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olduğu bilinen AG (mg/dl) / AI (μ U/mL) oranı, gittikçe popularitesi artan basit bir testtir. İnsulin direnciyle bu değer ters orantılıdır, değer düştükçe insulin direncinin derecesi artar. Pek çok çalışmada 4,5'un altındaki değerlerin PKOS'lu hastalarda insulin direncinin tanısını koymak açısından %95 sensitivite ve %84 spesifite gösterdiği bildirilmiştir (45). Glukoz mmol/L olarak alındığında 0,33'un altındaki değerler insulin direncini göstermektedir. Hiperglisemik hastalarda sensitivitesi düşer.

Homeostatic Model Assesment:

HOMA indeksi = (açlık insulin * açlık glukoz) / sabit sayısı olarak hesaplanır. Glukoz mg/dl olarak alınmışsa sabit sayısı 450 olarak alınmalı, glukoz mmol/l olarak alınmışsa konstant 22.5 olarak alınmalıdır. HOMA indeksinin değeri insulin direnciyle doğru orantılı olup, indeks değeri ne kadar fazla ise İD de o kadar fazladır. HOMA indeksinin hiperglisemik hastalarda da anlamlı ve doğru sonuç vermesi, AG/Aİ değerine göre önemli bir üstünlüktür. 3.8'in üzerindeki değerlerin insulin direncini gösterdiği bildirilmiştir (40,43).

2.6 UZUN DÖNEM SAĞLIK RİSKLERİ

PKOS'da reproduktif dönemde görülen endokrin ve metabolik değişimler uzun dönemde bir takım sağlık sorunlarına da yol açmaktadır.

- a) Kanser : Progesteron ile karşılanmamış östrojen etkisine bağlı olarak endometrial hiperplazi ve adenokarsinoma neden olabilir. Ancak direkt ilişki için deliller yetersizdir (46).
- b) Diabetes Mellitus : İD PKOS hastalarında temel rol oynamaktadır ve bu olgular bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabet riski artmıştır. PKOS hastalarında bozulmuş glukoz tolerans prevalansı %31-35, tip 2 diabet prevalansı ise %7-10 arasında bulunmuştur (47).
- c) Dislipidemi : Bu hastalarda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliseridler artmıştır (48).
- d) Hipertansiyon : Obezitenin hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu iyi bilinmektedir (49).
- e) Kardiyovasküler Hastalık : Bozulmuş glukoz toleransı, obezite, hiperandrojenizm, dislipidemi ve HT KVH için artmış risk faktörleridir. PKOS'un bu risk faktörlerinden bağımsız tek başına bir risk faktörü olup olmadığı açık değildir. İD tip 2 DM patogenezinde önemli rol oynadığı gibi, hiperglisemiden, kan basıncı ve hiperkolesterolemi gibi klasik kardiyovasküler

risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler mortalite riskini de iki-üç kat artırır (50,51). İD, obeziteden bağımsız olarak gelişebilir, ancak genel olarak obez bireylerde İD daha belirgindir (52). Özellikle santral obezitenin uzun dönemde tip 2 DM, HT ve KVH gelişimiyle ilgili olduğu iyi bilinmektedir. PKOS'lulardaki santral obezite artmış WHR ile birlikte. Visseral dokularda yağ birikimi kliniğe WHR'nin artması (>0.85) şeklinde yansır ve zayıf PKOS'luların da yaklaşık %70'i android yağ birikim dağılımına sahiptir (52,53). Obezitenin PKOS'lu hastalarda özellikle yaş ilerledikçe, uzun dönemde HT, hiperinsülinemi ve dislipidemi gelişiminde anahtar rolü vardır (54). Buna karşılık visseral yağ depolanması olan zayıf PKOS'luların uzun dönemde obez PKOS'lular gibi KVH riski taşıyıp taşımadıklarının henüz yeterince açık olmadığını öne süren çalışmalar da vardır. PKOS da KVH riskini klinik olarak gösterebilmek için PKOS'lu hastalar ve onların benzer kontrollerinde, karotid ultrasonografinin karşılaştırması yapılmıştır (55,56). Kardiyovasküler hastalık ile doğrudan ilişkili intima media kalınlığı PKOS'da kontrollere göre önemli derecede artmış (55), aterosklerotik plak formasyonu PKOS grubunda iki kat daha fazla olarak bulunmuştur (56). Kardiyak kateterizasyon geçiren premenopozal ve postmenopozal kadınlarda koroner arter hastalıklı kadınların, hirsutizm, DM ve hipertansiyona sahip olma durumu, daha önce koroner arter hastalığı olanlar arasında daha fazla bulunmuş (57), 768 PKOS hastasını

inceleyen bir başka çalışmada ise koroner kalp hastalığı için artmış risk bulunmuş ancak mortalite ve morbitide açısından kontrollere göre anlamlı fark tespit edilmemiştir (58).

2.7. PKOS, İNFLAMASYON VE C- REAKTİF PROTEİN

Pentaksin ailesinin üyesi olan CRP, 118.000 dalton molekül ağırlığında, inflamasyon belirteci bir proteindir. Akut faz proteinlerinin prototipini oluşturur. Pnömonok C polisakkaridi ile çökelti reaksiyonu verdiği için bu ismi almıştır. Monosit, makrofaj ve yağ dokusunda da bulunur. Oksidatif stres ve infeksiyöz ajanlarla damar duvarında inflamatuvar yanıt oluşur. Bu yanıt sonucunda makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salgılır. Bu sitokinlerden olan IL-6, karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak CRP sentezini uyarır. Plazma yarı ömrü kısa (yaklaşık olarak 19 saat) olmakla birlikte tüm koşullarda aynıdır ve bu nedenle CRP'nin plazma yoğunluğunu belirleyen tek şey onun sentez hızıdır. Yakın zamanda CRP'nin vasküler hücrelerdeki rolüyle ilgili yapılan çalışmalarda, CRP'nin damar duvarındaki düz kas hücrelerinde de üretilebileceğine dair kanıtlar bulunmuştur (59,60). Sitokinlerin aksine uzun bir yarılanma ömrü olup, gece gündüz değişikliğinin izlenmediği kararlı serum seviyeleri sergiler. Ayrıca ölçümü kolaydır. CRP insanlarda, iltihap ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızlı

yükselen major bir akut faz reaktandır. Kardiyovasküler riski belirlemede ek bir yöntem olarak kullanılmasına başlanmıştır. CRP, kalp hastalığı ve akut koroner sendromu bulunan hastalarda inflamasyonun duyarlı bir göstergesi olarak kullanılmaktadır (61). CRP nonspesifik bir laboratuvar bulgusudur. Enfeksiyon, doku zedelenmesi ve inflamasyonun çeşitli şekillerinde hepatik yapımı tetiklenmektedir. Normal kişilerin çoğunda CRP düzeyi 2 mg/L veya altındadır. Standart yöntemlerle 3-8 mg/L düzeyleri tespit edilebilmektedir. Normal değerler bireyler arasında da farklılık gösterir. Bir risk göstergesi olarak endotel hücreleri, vasküler düz kaslarda ve makrofajlarda aterojenik rolüyle de ilgili birçok kanıt vardır. CRP düzeyleri yüksek olan hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite de yüksek olduğu bildirilmiştir (62,63). İnflamatuvar yanıt pek çok enfeksiyon ve farklı doku hasarı durumlarında ortaya çıkar ve vücudun önemli savunma mekanizmalarından biridir. Kronik inflamasyon aynı zamanda aterosklerozun da temelinde yatan mekanizmadır ve HT ile hiperlipidemi gibi önemli bir risk faktörü olabilir (61). Son zamanlarda Tip 2 DM ve PKOS gibi İD ile birlikte görülen hastalıklarda normal aralıkta olmakla birlikte hafif artmış CRP düzeyleri görüldüğü ve bunun da kardiyovasküler risk artışı gösterebileceği düşünülmektedir (64-66).

2.8. PENTRAKSİN 3

PTX3 patojen direncinde rol alan, inflamatuvar reaksiyonları regüle eden, apoptotik hücreleri temizleyen, klasik kısa pentraksinler (CRP gibi) ile aynı C-terminal pentraksin ucunu paylaşan ancak N-Terminal ucu farklı olan bir belirteçdir (67).

PTX3 değerleri normalde plazmada oldukça düşük değerlerdedir. Ancak inflamatuvar hastalık, degeneratif hastalıklar ve otoimmün hastalıklarda çok hızlı yükselir (68,69). Bu yükselme hastalığın ağırlığıyla doğru orantılıdır. Klinik kanıtlar yükselmiş PTX3 değerlerinin prognozu kötü olma ihtimali olan hastalarda erken ve duyarlı bir belirteç olabileceğini belirtmekle birlikte bu konuda daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

Pek çok inflamasyon mediatörü ateroskleroz, plak biçimlenme ve rüptürüyle yakın ilişkili saptanmıştır (70,71). Bu mediatörlerden en çok bilineni CRP dir. CRP klasik kısa pentraksin olarak bilinir ve karaciğerden inflamasyona yanıt olarak üretilen akut faz proteindir (72).

PTX3 yeni tanımlanan, pentraksin ailesinden olan ancak içeriği bakımıyla özgün ve CRP gibi akut faz proteinlerine benzemeyen bir üyedir. CRP ile karşılaştırıldığında, PTX3 tüm vücut hücre tiplerinde ancak daha çok; vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, makrofajlar, nötrofillerde üretilir. CRP karaciğerde üretilir ve yerel inflamasyona sistemik cevapta sorumludur, PTX3 ise hızlıca hasarlaşmış dokudan salınır ve vaskularizasyonun inflamatuvar durumunu yansıtır (73,74).

PTX3 düzeylerinin akut myokard enfarktüsünde anlamlı derece yükseldiği gösterilmiştir. PTX3'ün vasküler inflamasyonda önemli bir belirteç olması, akut kardiyovasküler hastalıkta CRPden daha iyi bir belirteç olabileceği ve kardiyovasküler sonuçları tahmin edeceği düşünülmektedir. (75,76)

PTX3 değerlerinin kronik kalp yetmezliğinde klinik önemini anlamak için yapılan 37 hastalık bir çalışmada, plazma pentraksin değerlerinin kronik kalp yetmezlikli hastalarda inflamatuvar süreci belirtecek prognostik belirteç olduğu belirtilmiştir (77).

Yine 196 kardiyak yetmezlikli bir hasta çalışmasında PTX3 düzeylerinin önemli prognostik faktör olduğu belirtilmiştir (78). Karşılaştırmalı bir çalışmada ise ST yükselmesi olan myokard infarktüsü hastalarında CRP ve klasik kısa pentraksinlere göre PTX3 değerlerinin kardiyak mortaliteyi belirlemede daha iyi bir belirteç olduğu belirtilmiştir (79).

PTX3 ile yapılan pek çok çalışmada, PTX3 ün, diyaliz hastaları, akciğer hastalıkları, degeneratif hastalıklar, kronik hastalıkların ağırlaşması seyirlerinde prognostik olabileceği düşünülmüştür (80-83).

PKOS ile uzun dönemli KVH riskini belirlemede, PTX3 ile yapılmış çalışma literatürde bulunmamaktadır. Oysa daha önceki bölümlerde de anlatıldığı gibi PKOS gerek inflamatuvar süreci, gerek ise endotel hasarı oluşturduğundan dolayı KVH ile ilişkilidir.

Yine PTX3 ile aynı aileye mensup olan CRP'nin hem KVH hem de PKOS'ta arttığı gösterilmiştir..

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2008–2009 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Jinekoloji polikliniğine başvuran ve PKOS tanısı alan 45 hasta ile herhangi bir sağlık problemi olmayan 47 hasta dahil edildi. Kontrol grubu hastaları, genel sağlık kontrolü polikliniğine gelen ve herhangi bir sağlık problemi olmayan bireylerden oluşturuldu. Çalışma prospektif olarak planlandı. Çalışmaya katılan tüm hastalara, çalışma hakkında ayrıntılı açıklama yapılarak, onamları alındı. Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onam alındı (Mart 2009) .

PKOS tanısı Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterlerine göre oligo-anovulasyon (adet döngü uzunluğu >35 gün veya yılda 6 adet döngüsünden az), klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve TVUSG'de polikistik over görüntüsü (stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 10'un üzerinde follikül görünümü veya en az bir over volümünün > 10 cm³ olması) kriterlerinden en az ikisinin varlığı ile konuldu. Tüm hasta ve kontrol grubundaki bireylerin tiroid fonksiyonları, PRL, DHEA-S, 17 OHP, TT düzeylerine bakılarak tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi tanısı alan hastalar ile HT, DM, enfeksiyonu ve anemisi olanlar,

sigara kullananlar, geçmiş 6 ay içinde ovulasyon indüksiyon ajanları, glukokortikoidler, antiandrojenler, antihipertansifler ve antianemikler gibi ilaçları kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Ayrıntılı anamnezleri takiben kilo ve boyları ölçülerek vücut ağırlığı/boy uzunluğu² (kg/m²) formülüne göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Fazla kiloluluk sınırı 25 kg/ m² ve üzeri olarak kabul edildi. Çalışmaya alınan PKOS'lu ve normal hastalar VKİ 25 kg/ m²'nin altında ve üstünde olacak şekilde gruplara ayrıldı. VKİ 25 kg/ m²'nin altında olan PKOS ve kontrol grubu hastaları normal kilolu, üstünde olanlar ise fazla kilolu kabul edildi. Bel ve kalça çevresi ölçüldü ve WHR 0.85'ten daha fazla olanlar android obez olarak kabul edildi. Bel ölçüsü olarak göğüs kafesi ile krista iliakalar arasındaki en küçük çevre ölçülürken, kalça ölçüsü olarak bel ve uyluklar arasındaki en geniş çevre ölçüldü. Hirsutizm skoru 'Modifiye Ferriman-Gallaway' sistemine göre hesaplandı. Bu sisteme göre 9 anatomik bölge değerlendirildi; her bölge için 0 (terminal kıl gelişimi yok) ile 4 (maksimum kıl gelişimi) arasında puan verildi. 12'nin altındaki skor normal kabul edilirken, 12-36 arasındaki skor patolojik olarak değerlendirilerek hirsutizm derecesiyle doğru orantılı kabul edildi (Tablo-2)

Fizik muayeneyi takiben olgulara pelvik ultrasonografi yapıldı. Virgin olgular haricindeki tüm hastalarda transvaginal ultrasonografi tercih edildi. Over hacmi

hesaplanırken en, boy ve derinlik ölçümü yapıldı $0.523 \times \text{en} \times \text{boy} \times \text{derinlik}$ formülü kullanılarak hacim hesaplandı.

Laboratuvar Testleri

Tüm hastaların venöz kan örnekleri; spontan veya gestagenle indüklenmiş adetlerinin 3. veya 5. günleri arası olan erken folliküler fazda, ön koldan sabah saat 08⁰⁰ ile 10⁰⁰ arasında, 8 saatlik açlığı takiben alındı. Venöz kanlarda tam kan sayımı, açlık kan şekeri, açlık insülin, estradiol (E2), FSH, LH, TT, DHEAS, 17- OHP, PRL CRP ve PTX3 plazma düzeyleri çalışıldı. Tüm olgulara 75 gramlık OGTT uygulandı.

Oral Glukoz Tolerans Testi: Üç günlük normal diyet ve olağan günlük aktivite sonrası 10-12 saat gecelik açlığı takiben bazal kan, 75 gr glukoz yaklaşık 250-300 ml su ile içirildikten sonraki 120. dakikada kan şekeri ölçümü için venöz kan alındı. Test süresince hasta ve kontrol grubundakilerin aktif hareket etmeleri engellendi. Hastalara DM, bozuk glukoz toleransı ve bozulmuş açlık glukozu tanısı ADA kriterlerine (42) göre konuldu (Tablo 3).

Tablo-3. ADA - DM Kriterleri (42)

	AKŞ (mg/dl)	OGTT 2.saat (mg/dl)
Bozulmuş açlık glukozu	110 -126	
Bozulmuş glukoz toleransı	< 110	140-200
Diabetes Mellitus	> 126	> 200

Tüm olguların AG (mmol/L)/AI oranlarına bakıldı. HOMA-IR indeksi açlık insülin X açlık glukoz (mmol/L)/22,5 formülü kullanılarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grubundaki veriler bilgisayar tabanlı oluşturulan SPSS 16 programına kaydedildi.

Analizler

Glukoz ölçümleri serumda kantitatif olarak ROCHE-COBAS INTEGRA 800 cihazında enzimatik olarak HEKZOKİNAZ yöntemiyle gerçekleştirildi. İnsülin, LH, FSH, DHEAS, prolaktin, TT ölçümleri serumda kantitatif olarak BIO DPC- IMMULITE cihazında CMIA yöntemiyle gerçekleştirildi. 17-OH Progesteron ölçümleri serumda kantitatif olarak LC MS/MS yöntemiyle gerçekleştirildi. CRP ölçümleri serumda kantitatif olarak BECKMANN-COULTER IMAGE cihazında nefelometrik yöntemle gerçekleştirildi. PTX3 düzeyi ölçümü için alınan örnekler; serumları ayrılarak -20 derecede saklandı. PTX3 ölçümü için tüm serumlar aynı anda 'MİKROPLATE

ENZYME IMMÜNOASSAY' yöntemi ile (HUMAN PENTRAXIN ELISA KİT ®, R&D Systems Europe Ltd, ABINGDON UNITED KINGDOM) çalışıldı.

İstatistiksel Analiz

Tüm çalışmada elde edilen verilerin normal dağılım ve homojen varyans varsayımına uygunluğu ; “Kolmogorov Smirnov Normallik Testi” ve “Levene Test İstatistiği” ile kontrol edildi. PKOS’lu hastalarla kontrol grubu hastalarının yaş, kilo, FG skoru, sağ ve sol over hacmi, TT ve PTX3 bakımından kıyaslanmasında *Mann-Whitney U Testi*, FSH,LH, FSH/LH,17-OHP,DHEA-S,PRL,CRP,AG/AI,HOMA-IR, OGTT açlık insulin, LDL, HDL, TG ile VKİ, boy ve WHR kıyaslamasında ise *Student t Testi* kullanıldı. Daha sonra PKOS’lu hastalarla kontrol grubu hastaları VKİ<25 ve VKİ≥25 olmak üzere ikişer gruba ayrıldı. Elde edilen dört alt grubun analizi için, varsayımların sağlandığı durumlarda *Tek Yönlü Varyans Analizi (Annova)* kullanıldı ve anlamlı değerler çıkması halinde ikili karşılaştırmalar için *Tukey Testi*’ne başvuruldu. Varsayımların sağlanmadığı hallerde ise *Kruskal-Wallis H Testi* kullanıldı ve daha sonra ikili karşılaştırmalara gidildi. Son olarak inflamatuvar belirteçler CRP ve PTX3 ile kilo, VKİ, açlık insülin, AG/AI ve HOMA-IR değerlerinin ilişkisinin araştırılmasında *Pearson Korelasyon Testi*’nden yararlanıldı.

Bu çalışmada istatistiksel analizler SPSS 16.0 istatistiksel paket programı kullanılarak yapıldı. Test sonuçlarında elde edilen P değerleri, $\alpha=0.05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın yaşları 14-40 arasında değişirken yaş ortalaması 25.30 ± 5.40 olarak bulundu. 45 PKOS tanısı alan hastadan 3 kişi takiplere gelmedi, 2 kişinin kanı hemolizliydi. Kontrol grubundaki 47 hastadan ise 5 kişi takiplere gelmedi, 1 kişinin kanı hemolizli, 1 kişinin ise anemisi mevcuttu. Sonuç olarak çalışmaya alınan 40 PKOS 'lu ve 40 kontrol grubu hastanın verileri çalışıldı.

PKOS'lu hastalar ile kontrol grubunun demografik karakterleri ve karakteristik özellikleri Tablo-4 ve Şekil 1,2 ve 3 te karşılaştırıldı. PKOS'lu hastalarda yaş ortalaması 24.72 ± 6.18 iken kontrol grubunda yaş ortalaması 25.88 ± 4.51 idi. PKOS ve kontrol grubu hastalarının boyları ortalaması sırası ile $1.63 \pm 0.61m$ ve $1.62 \pm 1.54m$ olarak ölçüldü. PKOS hasta grubunda ortalama kilo 72.20 ± 17.43 kg, kontrol grubunda ortalama kilo 67.08 ± 13.57 kg olarak bulundu. VKİ, PKOS hasta grubunda 28.71 ± 7.28 kg/m², kontrol grubunda ise 27.55 ± 7.06 kg/m² olarak bulundu. PKOS'lu hastalarda WHR, 0.76 ± 0.10 , kontrol grubunda 0.74 ± 0.11 olarak tespit edildi. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarla kontrol grubu arasında yaş, (P=0.290), boy (p=0.669), kilo (P=0.283), VKİ (P=0.470) ve WHR (P=0.396) ortalamaları bakımından

istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu FG skoru ile sağ ve sol over hacmi açısından karşılaştırıldığında, PKOS'lu hasta grubunda FG skoru 9.72 ± 3.70 iken kontrol grubunda 6.68 ± 1.90 olarak bulundu. PKOS'lu hastalarda, sağ ve sol over over hacmi sırasıyla $13.92 \pm 7.41 \text{ cm}^3$, $12.09 \pm 6.96 \text{ cm}^3$ iken kontrol grubunda ise bu değerler sırasıyla $8.20 \pm 3.32 \text{ cm}^3$, $7.32 \pm 3.40 \text{ cm}^3$ olarak bulundu. Bu iki grubun FG skoru ($P \leq 0.001$), sağ over hacmi ($P \leq 0.001$) ve sol over hacmi ($P \leq 0.001$) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi.

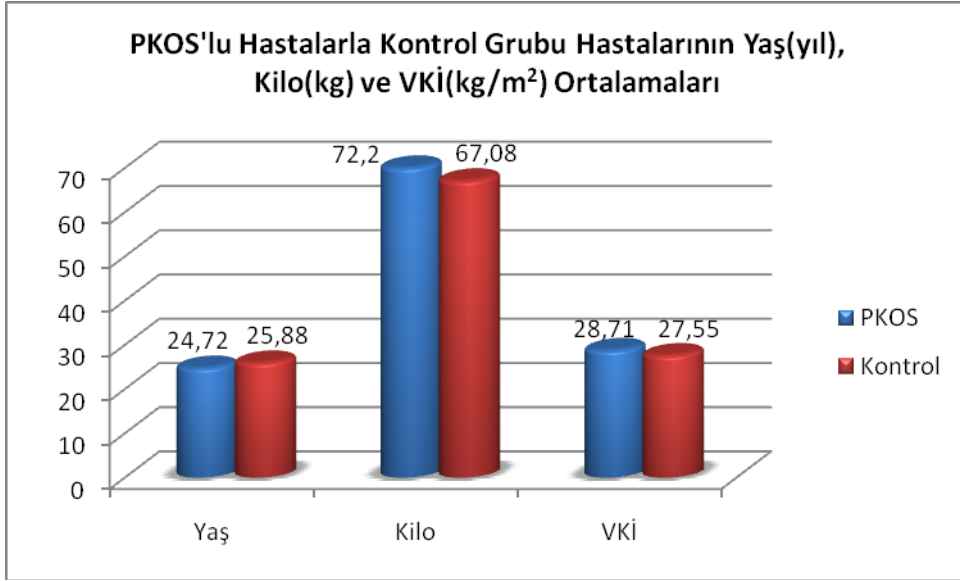
Tablo-4. PKOS ve Kontrol Grubunun Karakteristik Özellikleri Tanımlayıcı İstatistikleri.

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Yaş(Yıl)	24.72 ± 6.18	25.88 ± 4.51	0.290*
Boy (m)	1.63 ± 0.61	1.62 ± 1.54	0.669**
Kilo (kg)	72.20 ± 17.43	67.08 ± 13.57	0.283*
VKİ (kg/m²)	28.71 ± 7.28	27.55 ± 7.06	0.470**
WHR	0.76 ± 0.10	0.74 ± 0.11	0.396**
FG Skoru	9.72 ± 3.70	6.68 ± 1.90	≤ 0.001 *
Sağ Over Hacmi (cm³)	13.92 ± 7.41	8.20 ± 3.32	≤ 0.001 *
Sol Over Hacmi (cm³)	12.09 ± 6.96	7.32 ± 3.40	≤ 0.001 *

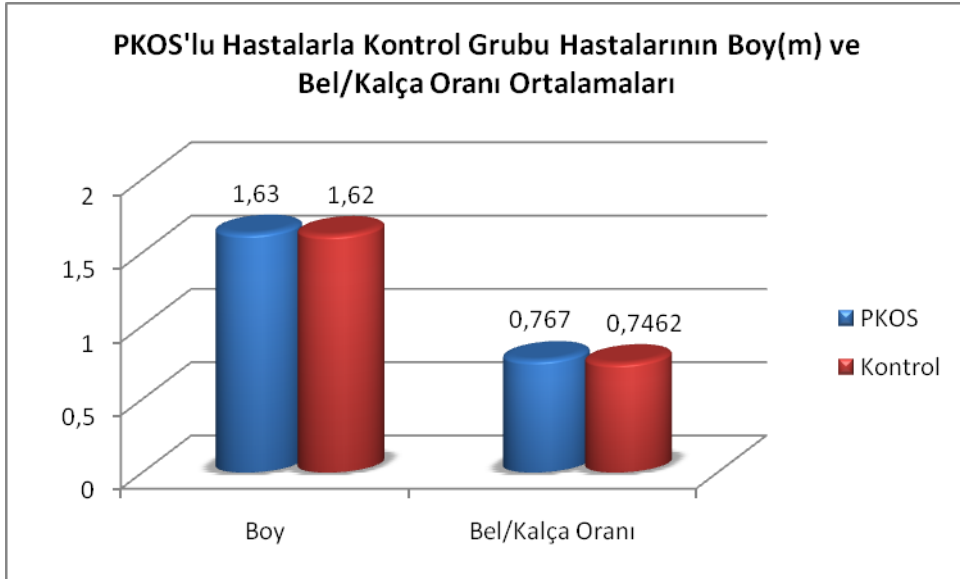
Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: Mann- Whitney U ** Student t test kullanılmıştır.

Şekil 1

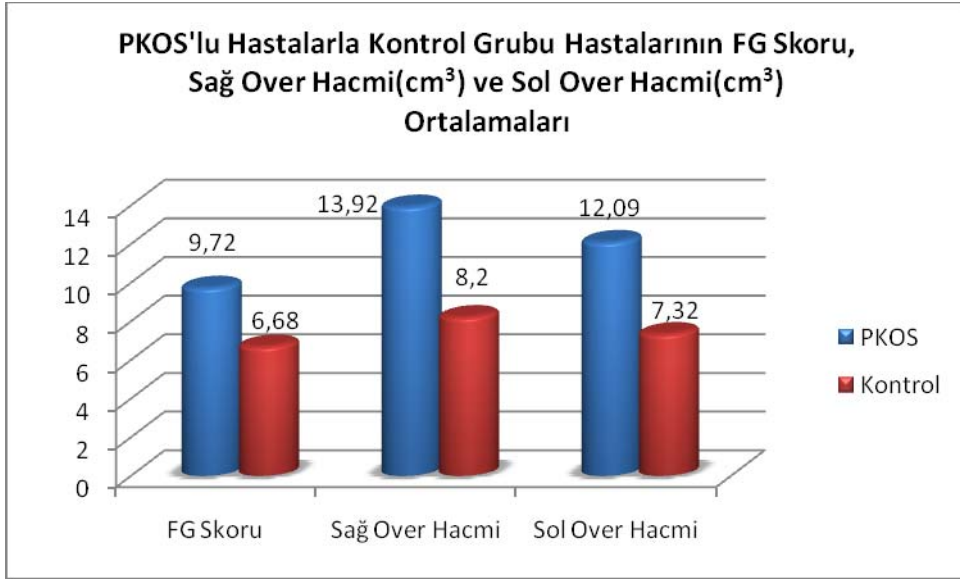


Şekil 2



Şekil 1-2 : PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında yaş, boy, kilo, VKİ ve WHR bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Şekil 3



Şekil 3 :PKOS'lu hastaların FG skoru, sağ over hacmi ve sol over hacmi kontrol grubu hastalarına göre daha yüksektir.

PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu hastaları; $VKİ < 25$ ve $VKİ \geq 25$ olmak üzere ikiye alt gruba ayrılarak demografik karakterleri ve karakteristik özellikleri açısından tekrar değerlendirildi (Tablo-5, Şekil-4.5.6). PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında yaş ($P=0.475$) ve boy ($P=0.246$) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Alt gruplar arasında WHR ($P \leq 0.001$), FG skoru ($P \leq 0.001$), sağ over hacmi ($P \leq 0.001$) ve sol over hacmi ($P \leq 0.001$) bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Normal kilolu PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların, WHR ($P \leq 0.001$) ortalamaları fazla kilolu PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha düşük bulundu. Kilolu PKOS

hasta grubu ile kilolu kontrol grubu arasında fark yok iken, kilolu PKOS'lu hastaların WHR ortalamaları, normal kilolu PKOS hastaların WHR ortalamasından farklı ve yüksek bulundu. VKİ<25 ve VKİ≥25 olan PKOS'lu hastaların FG skoru (P=0.011), sağ over hacmi (P=0.005) ve sol over hacmi (P=0.020) ortalamaları VKİ<25 ve VKİ≥25 olan kontrol grubu hastalarına göre daha fazla bulundu. Alt gruplar kendi aralarında değerlendirildiğinde normal kilolu PKOS hasta grubu ile kilolu PKOS hasta grubunda FG skoru, sağ ve sol over hacimleri açısından fark bulunmadı.

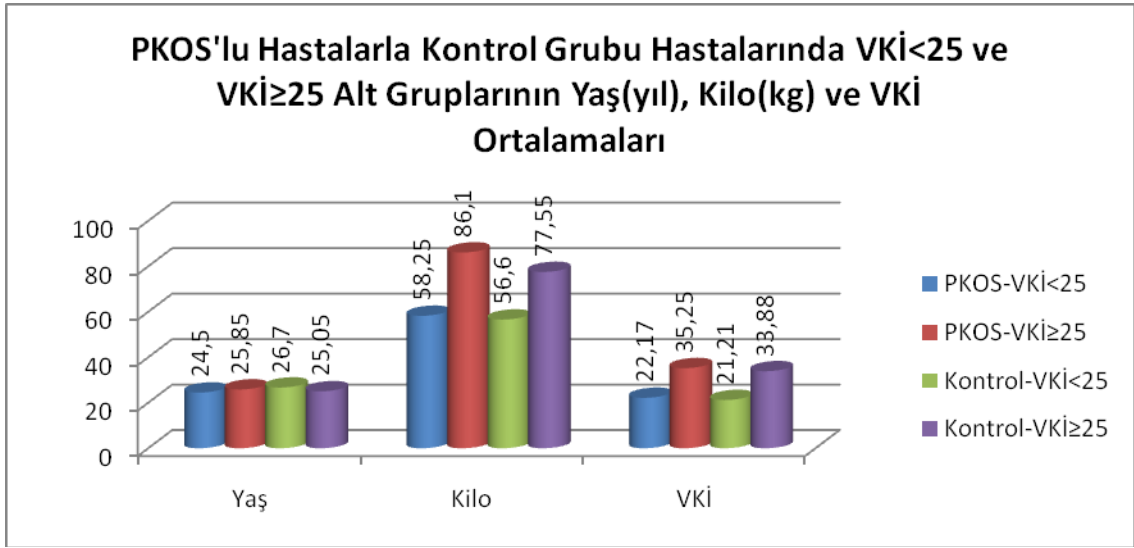
Tablo-5:PKOS ve Kontrol Grubu VKİ'ne Göre Karakteristik Özellikler Tanımlayıcı İstatistikleri

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Yaş(yıl)	24.50 ± 3.44	26.70 ± 4.24	25.85 ± 5.94	25.05 ± 4.72	0.475*
Boy (m)	1.64 ± 0.59	1.63 ± 0.51	1.61 ± 0.58	1.61 ± 0.56	0.246*
Kilo (kg)	58.25 ± 5.01	56.60 ± 5.20	86.15 ± 13.76	77.55 ± 10.95	≤0.001**
WHR	0.73± 0.10	0.70± 0.10	0.80 ± 0.09	0.79 ± 0.10	≤0.001*
FG Skoru	9.40 ± 3.91	6.95 ± 1.73	10.05 ± 3.56	6.40 ± 2.06	≤0.001**
Sağ Over Hacmi (cm³)	13.82 ± 9.06	8.88 ± 3.88	14.02 ± 5.52	7.52 ± 2.56	≤0.001**
Sol Over Hacmi (cm³)	12.92 ± 7.22	7.74 ± 4.15	11.26 ± 6.78	6.91 ± 2.46	≤0.001**

Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

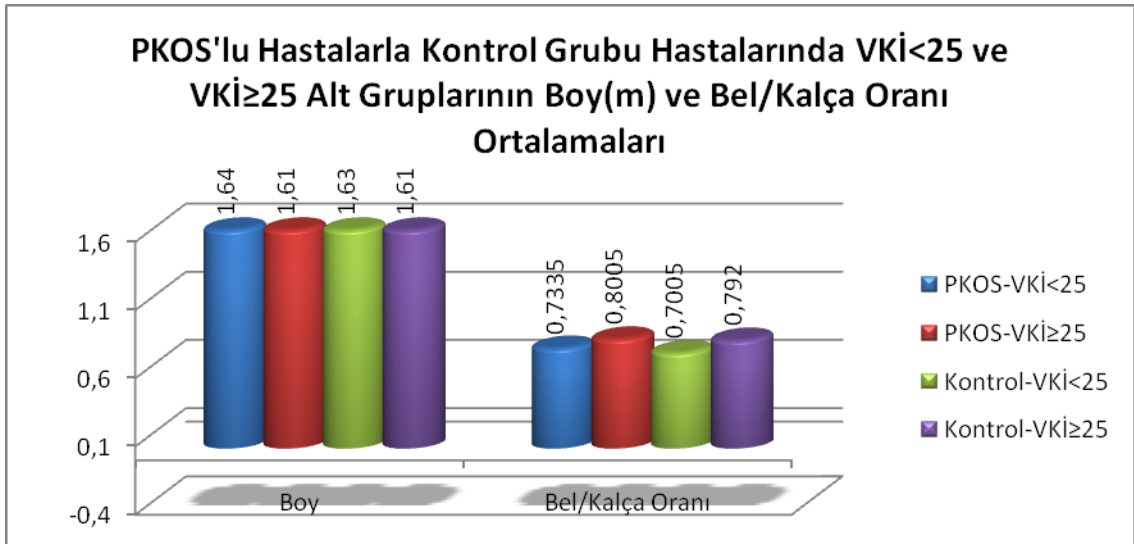
Verilerin değerlendirilmesinde *: ANNOVA **: Kruskal Wallis H test kullanılmıştır.

Şekil 4



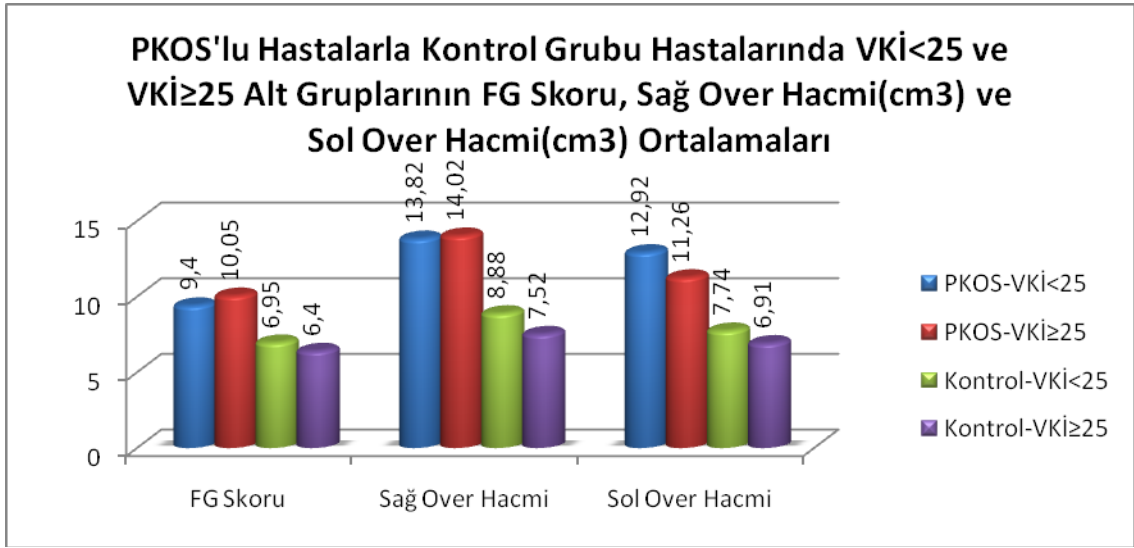
Şekil 4: PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında yaş ve boy bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Şekil 5



Şekil 5 : VKİ<25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların kilo, VKİ ve WHR oranı VKİ≥25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarına göre daha düşüktür

Şekil 6



Şekil 6: VKİ<25 ve VKİ≥25 olan PKOS'lu hastaların FG skoru, sağ over hacmi ve sol over hacmi VKİ<25 ve VKİ≥25 olan kontrol grubu hastalarına göre daha fazladır.

PKOS ve kontrol grubunun hormon profili tanımlayıcı istatistikleri Tablo 6 ve Şekil, 7.8.9 ve 10 da gösterildi. PKOS'lu hastalarda, E2, TSH, PRL, DHEA-S ve 17-OH progesteron seviyesi sırası ile 65.46 ± 51.50 pg/ ml, 2.82 ± 1.38 mIU/ ml, 341.30 ± 139.08 mIU/ ml, 230.18 ± 118.56 mg/dl, 0.5292 ± 0.4718 ng/ ml iken kontrol grubunda bu değerler 50.71 ± 31.59 pg/ ml, 2.37 ± 1.23 mIU/ ml, 316.52 ± 98.27 mIU/ ml, 218.72 ± 84.50 mg/dl, 0.5292 ± 0.4718 ng/ ml olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grubu arasında E2 (P=0.127), TSH (P=0.131), PRL (P=0.360), DHEA-S (P=0.620) ve 17-OH progesteron seviyesi (P=0.836) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak iki grubun FSH (P=0.047), LH (P=0.025), LH/FSH (P=0.012) ve TT seviyesi (P≤0.001) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

PKOS'lu hastaların LH, LH/FSH ve total testosteron seviyesi kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek, FSH seviyesi ise kontrol grubu hastalarına göre daha düşük bulundu. PKOS hastalarında kan FSH seviyesi 5.68 ± 1.88 mIU/ml iken kontrol grubunda kan FSH seviyesi 6.52 ± 1.89 mIU/ml, PKOS hastalarında LH kan seviyesi 1.46 ± 1.16 mIU/ml ve kontrol grubunda LH kan seviyesi 5.56 ± 2.84 mIU/ml olarak tespit edildi. PKOS hastalarında kan TT seviyesi 56.19 ± 26.17 ng/dl olarak tespit edilirken kontrol grubunda bu değer 31.81 ± 16.75 ng/dl olarak bulundu. LH/FSH oranı PKOS hasta grubunda 1.46 ± 1.16 , kontrol hasta grubunda ise 0.93 ± 0.58 olarak ölçüldü.

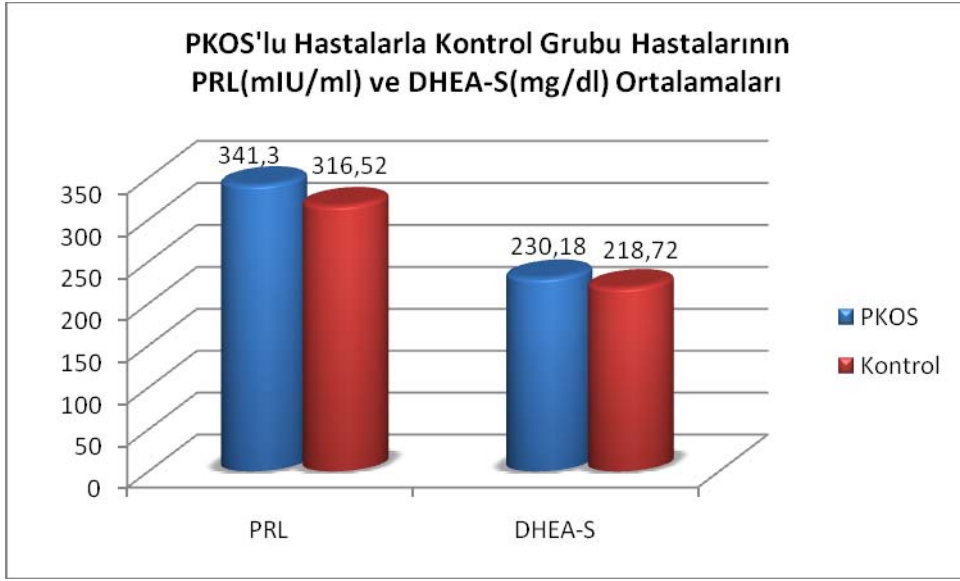
Tablo-6. PKOS ve Kontrol Grubunun Hormon Profili Tanımlayıcı İstatistikleri

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
FSH (mIU/ml)	5.68 ± 1.88	6.52 ± 1.89	<i>0.047*</i>
LH (mIU/ml)	8.39 ± 7.29	5.56 ± 2.84	<i>0.025*</i>
E2 (pg/ml)	65.46 ± 51.50	50.71 ± 31.59	<i>0.127*</i>
LH/FSH (mIU/ml)	1.46 ± 1.16	0.93 ± 0.58	<i>0.012*</i>
TSH (mIU/ml)	2.82 ± 1.38	2.37 ± 1.23	<i>0.131*</i>
PRL (mIU/ml)	341.30 ± 139.08	316.52 ± 98.27	<i>0.360*</i>
DHEA-S (mg/dl)	230.18 ± 118.56	218.72 ± 84.50	<i>0.620*</i>
Total Testosteron (ng/dl)	56.19 ± 26.17	31.81 ± 16.75	$\leq 0.001^{**}$
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.5292 ± 0.4718	0.5503 ± 0.4352	<i>0.836*</i>

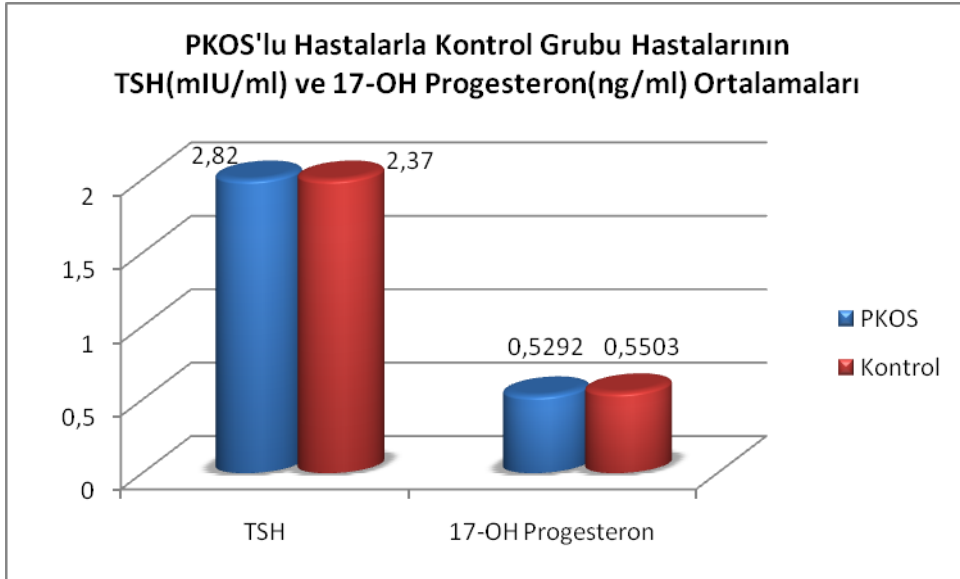
Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: Mann-Whitney U ** Student t test kullanılmıştır.

Şekil 7

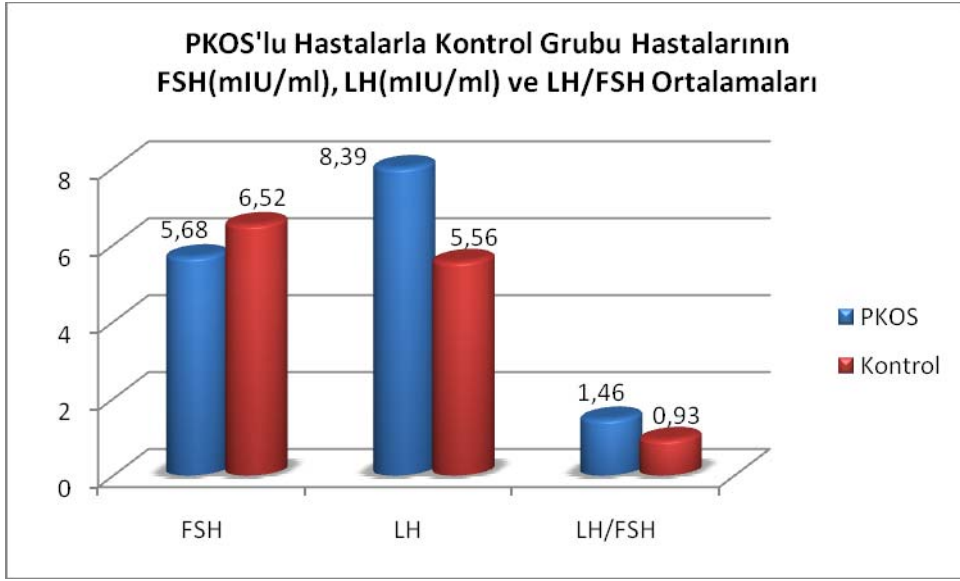


Şekil 8

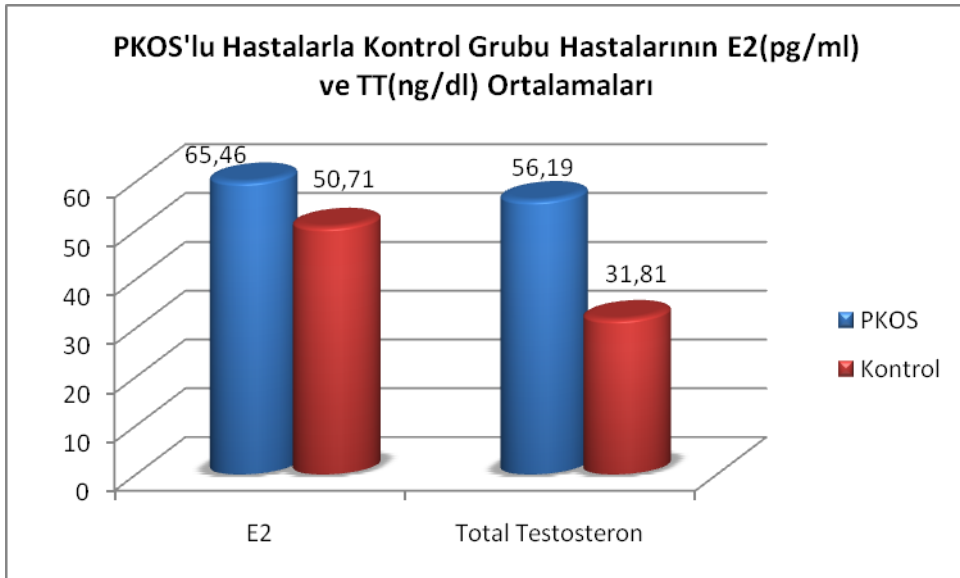


Şekil 7-8: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında E2, TSH, PRL, DHEA- ve 17-OH progesteron seviyesi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Şekil 9



Şekil 10



Şekil 9-10: PKOS'lu hastaların LH, LH/FSH ve TT seviyesi kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek, FSH seviyesi ise kontrol grubu hastalarına göre daha düşüktür

Çalışma ve kontrol grubu yine VKİ'ne göre alt gruplara ayrılıp değerlendirildiğinde PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında FSH (P=0.105), LH (p=0.145), PRL (p=0.057), 17-OH progesteron (P=0.127), E2 (P=0.381), TSH (P=0.250) ve DHEA-S değeri (P=0.240) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken, LH/FSH (P=0.027) ve TT değeri (P≤0.001) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu.

VKİ<25 ve VKİ≥25 olan PKOS'lu hastaların LH/FSH (P=0.018) ve TT değerleri (P=0.002) , VKİ<25 ve VKİ≥25 olan kontrol grubu hastalarına göre daha fazla iken normal kilolu PKOS hasta grubu ile kilolu PKOS hasta grubu arasında fark yoktu (Tablo 7, Şekil 11-14).

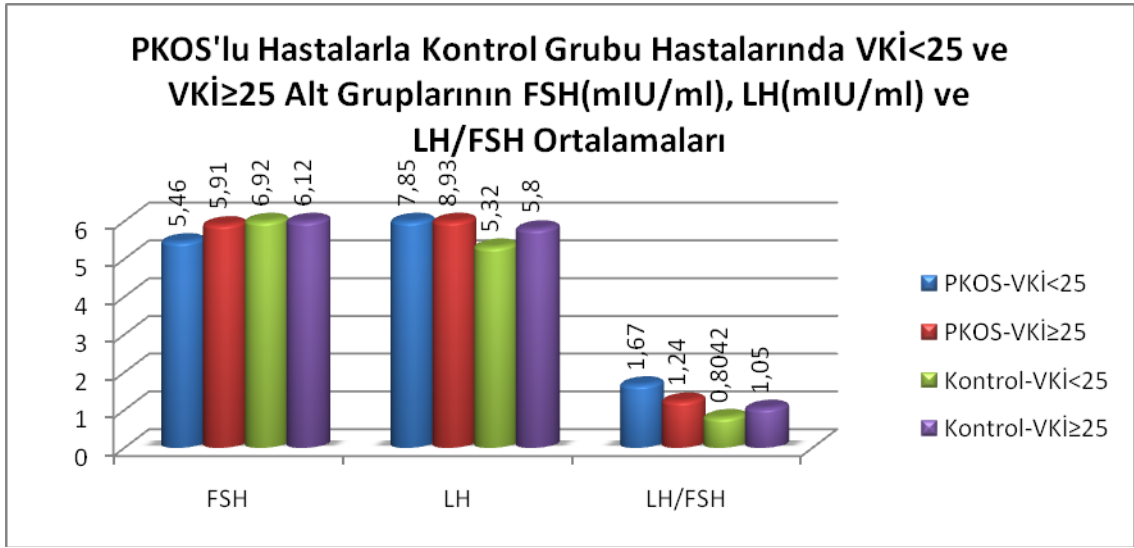
Tablo-7 : PKOS ve Kontrol Grubu VKİ'ne Göre Hormon Profili Tanımlayıcı İstatistikleri

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
FSH (mIU/ml)	5.46 ± 2.14	6.92 ± 1.70	5.91 ± 1.60	6.12 ± 2.02	0.105*
LH (mIU/ml)	7.85 ± 7.01	5.32 ± 3.27	8.93 ± 7.70	5.80 ± 2.40	0.145*
E2 (pg/ml)	73.11 ± 69.30	49.40 ± 31.94	57.80 ± 22.77	52.02 ± 32.01	0.381**
LH/FSH (mIU/ml)	1.67 ± 1.44	0.8042 ± 0.51	1.24 ± 0.7787	1.05 ± 0.62	0.027*
TSH (mIU/ml)	2.62 ± 0.92	2.64 ± 1.47	3.02 ± 1.73	2.10 ± 0.90	0.250**
PRL (mIU/ml)	380.35 ± 157.28	345.70 ± 94.00	302.25 ± 108.43	287.35 ± 95.88	0.057*
DHEA-S (mg/dl)	273.15 ± 132.38	213.92 ± 87.75	187.20 ± 86.27	223.54 ± 83.12	0.240**
Total Testosteron (ng/dl)	62.46 ± 26.76	36.72 ± 16.91	49.93 ± 24.64	26.90 ± 15.47	<0.001*
17-OH Progesteron (ng/ml)	0.6715 ± 0.58	0.4585 ± 0.30	0.3870 ± 0.27	0.6420 ± 0.52	0.127*

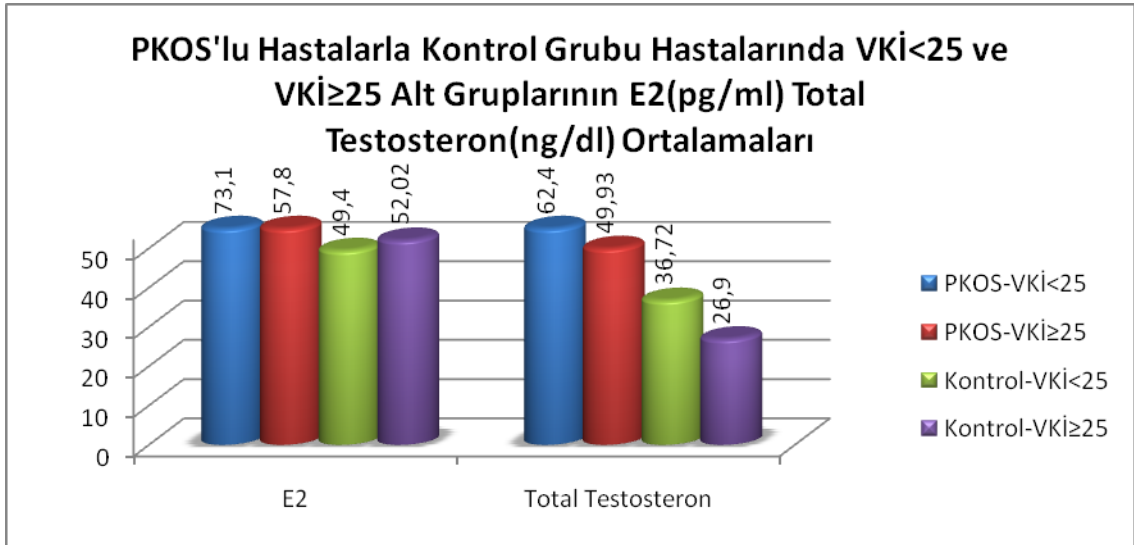
Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: ANNOVA ** Kruskal Wallis H test kullanılmıştır.

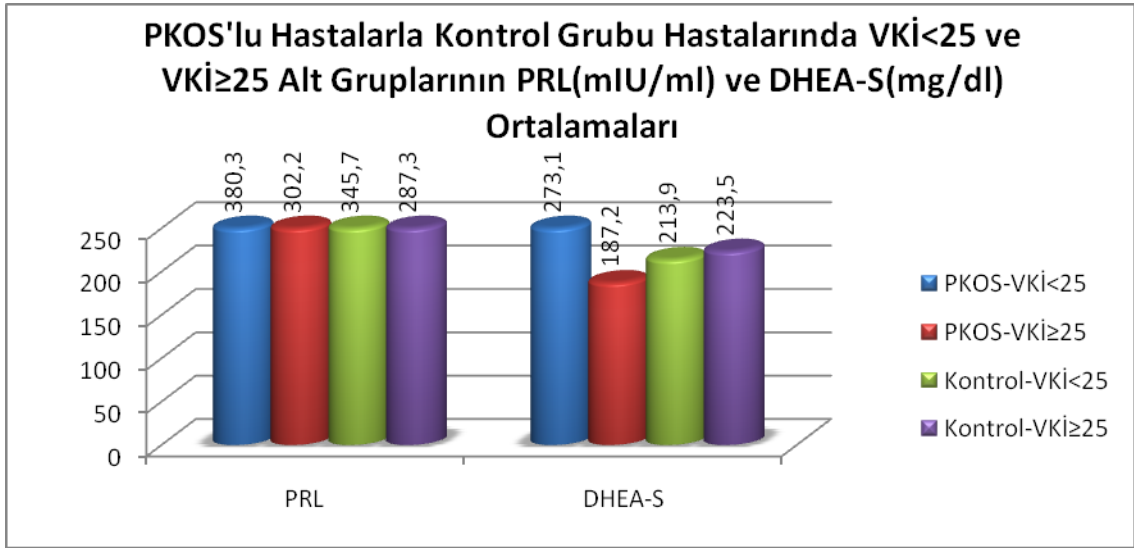
Şekil 11



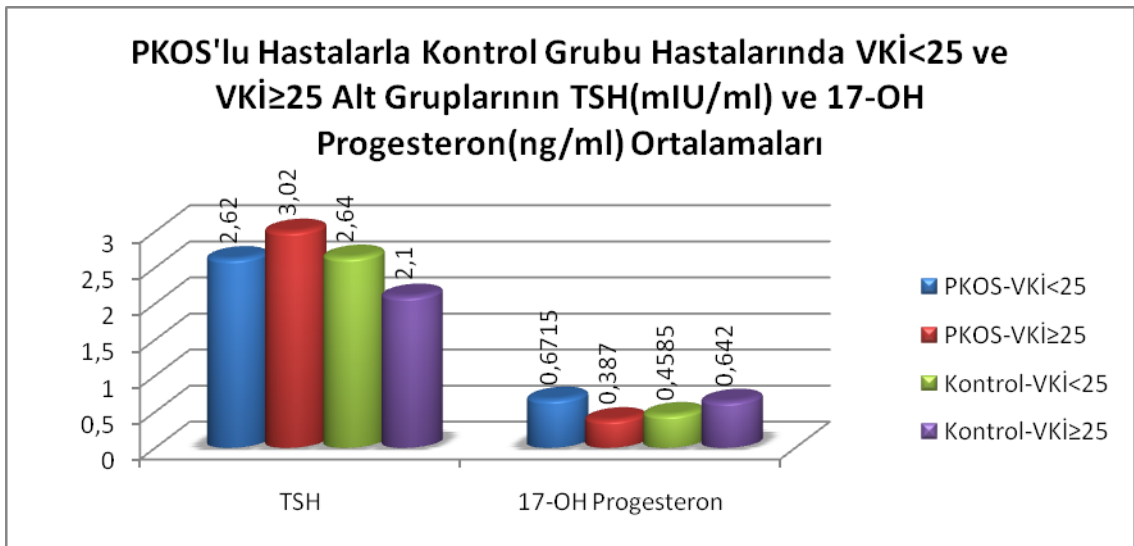
Şekil 12



Şekil 13



Şekil 14



Şekil 11-14: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında FSH, LH, PRL, 17-OH progesteron, E2, TSH ve DHEA-S değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. VKİ<25 ve VKİ≥25 olan PKOS'lu hastaların LH/FSH ve total testosteron değeri VKİ<25 ve VKİ≥25 olan kontrol grubu hastalarına göre daha fazladır.

Çalışma ve kontrol grubu, açlık insülin, AG/AI oranı, HOMA-IR indeksi ve OGTT parametreleri açısından Tablo 9, Şekil 15,16'da karşılaştırıldı. PKOS'lu hasta grubunda açlık

insülin seviyesi, 11.66 ± 6.48 mIU/ml, AG/AI oranı 10.93 ± 6.92 , HOMA-IR indeksi 2.50 ± 1.61 ve OGTT 2. saat glukoz ortalama değeri 99.55 ± 30.39 mg/dl bulunurken aynı değerler kontrol grubunda sırası ile 10.21 ± 6.35 , 11.96 ± 6.17 , 2.35 ± 1.52 ve 100.22 ± 33.51 idi. PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında açlık insülin ($P=0.316$), AG/AI ($P=0.483$)oranı, HOMA-IR indeksi ($P=0.675$) ve OGTT 2. saat değerleri ($P=0.925$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

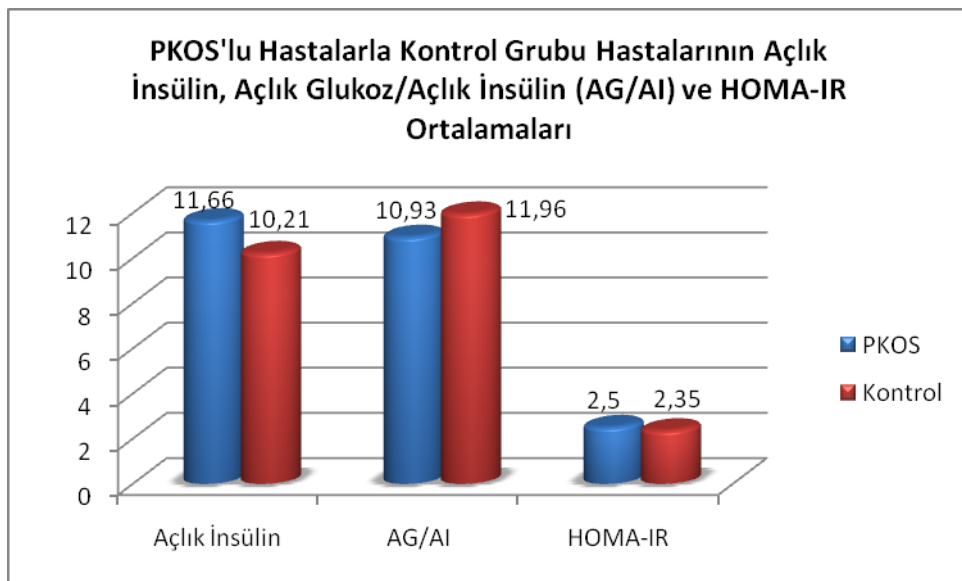
Tablo-8: PKOS ve Kontrol Grubunda İnsülin Direncini Gösteren Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
Açlık İnsülin (mIU/ml)	11.66 ± 6.48	10.21 ± 6.35	0.316
AG/AI	10.93 ± 6.92	11.96 ± 6.17	0.483
HOMA-IR	2.50 ± 1.61	2.35 ± 1.52	0.675
OGTT 120.dakika (mg/dl)	99.55 ± 30.39	100.22 ± 33.51	0.925

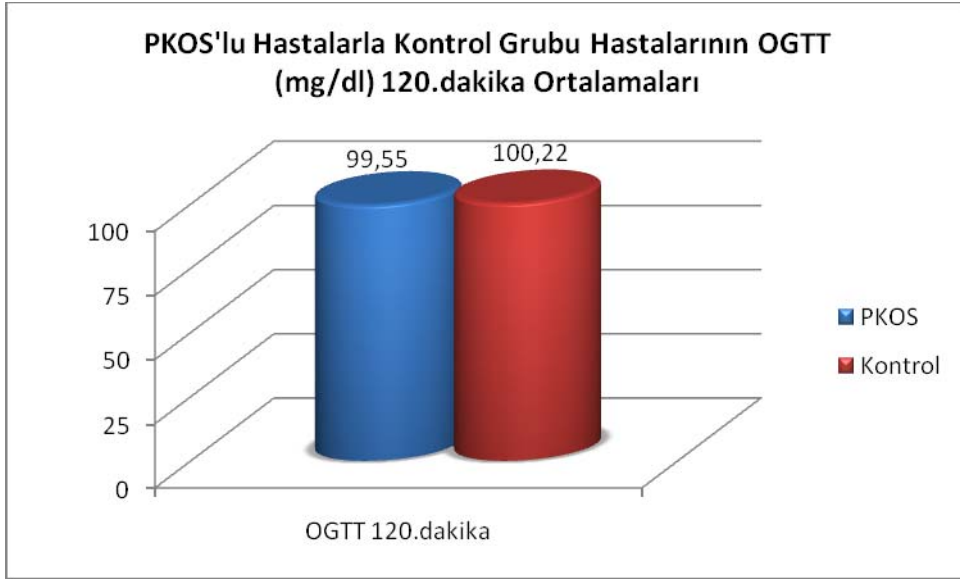
Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde Student t test kullanılmıştır.

Şekil 15



Şekil 16



Şekil 15-16: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında açlık insülin, AG/AI, HOMA-IR ve OGTT bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur

PKOS'lu hasta ve kontrol grubu VKİ'ne göre değerlendiriliğinde PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında OGTT 120.dakika değeri ($P=0.187$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu dört alt grup arasında açlık insülin ($P=0.001$), AG/AI ($p=0.013$) ve HOMA-IR indeksi ($P\leq 0.001$) ortalamaları bakımından ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Kilolu PKOS'lu ve kilolu kontrol grubu hastaların açlık insülin ($P=0.037$) ve HOMA-IR indeksi ($P=0.047$) ortalamaları normal kilolu PKOS'lu ve normal kilolu kontrol grubu hastalarından daha yüksek, AG/AI oranı ($P=0.028$) ise daha düşük bulundu. Yine alt gruplar kendi içlerinde karşılaştırıldığında kilolu PKOS' lu hastalar ile kilolu kontrol grubu hastaların açlık insülin ve HOMA-IR indeksi, normal kilolu PKOS ve normal kilolu hasta gruplarına göre yüksek, AG/AI oranları daha düşük tespit edildi (Tablo 10, Şekil 17,18).

Tablo-9 : PKOS ve Kontrol Grubunda VKİ'ne Göre İnsülin Direncini Gösteren Değişkenlerin

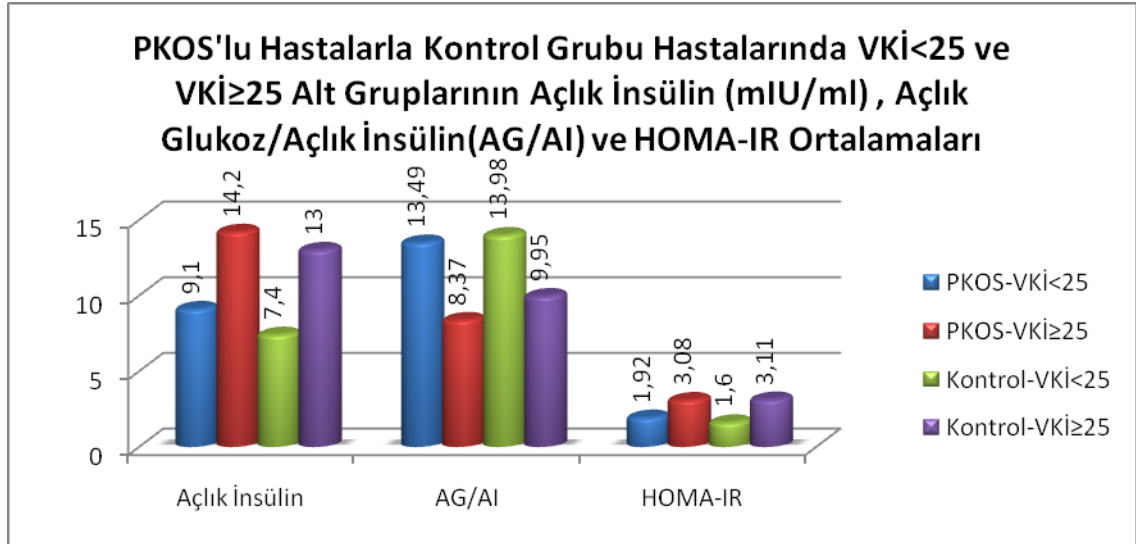
Tanımlayıcı İstatistikleri

	VKİ <25 kg/m2		VKİ ≥25 kg/m2		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
Açlık İnsülin (mIU/ml)	9.10 ± 6.14	7.42 ± 3.68	14.21 ± 5.89	13.00 ± 7.27	≤0.001*
AG/AI	13.49 ± 7.76	13.98 ± 5.65	8.37 ± 4.94	9.95 ± 6.13	0.013*
HOMA-IR	1.92 ± 1.43	1.60 ± 0.76	3.08 ± 1.59	3.11 ± 1.72	≤0.001*
OGTT 120.dakika (mg/dl)	95.00 ± 19.17	90.20 ± 19.57	104.10 ± 38.53	110.25 ± 41.35	0.187*

Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: ANNOVA istatistik analiz kullanılmıştır.

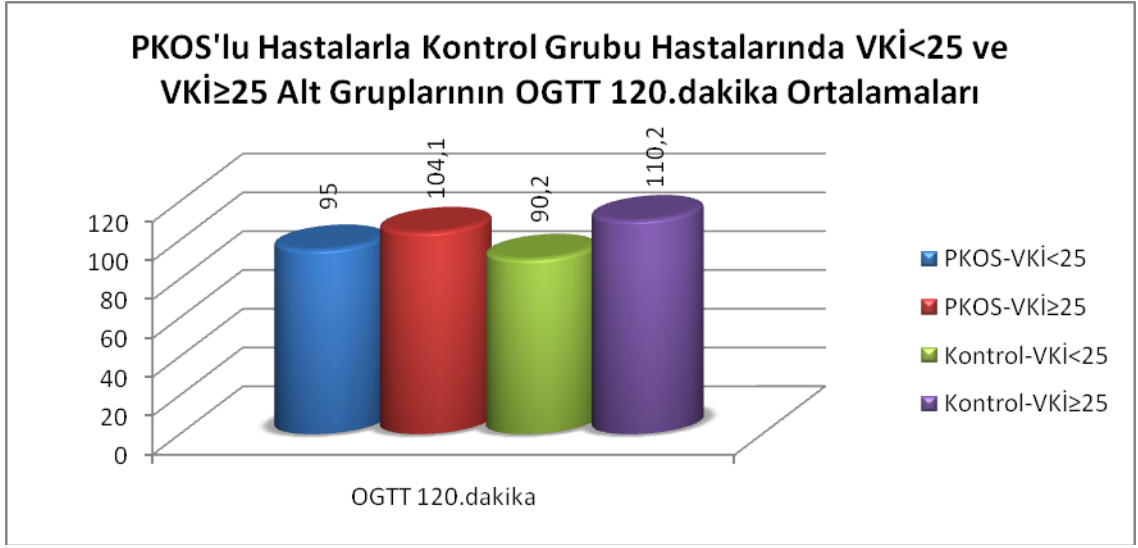
Şekil 17



Şekil 17: VKİ≥25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların açlık insülin ve HOMA-IR indeksi VKİ<25 olan

PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha yüksek, AG/AI değeri daha düşüktür

Şekil 18



Şekil 18: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında OGTT 120.dakika değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

PKOS ve kontrol grubunda lipit değişkenleri Tablo 11, Şekil 19'da karşılaştırıldı. HDL (P=0.940), LDL (P=0.194) ve TG (P=0.961) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. VKİ'ne göre alt gruplara ayrıldığında PKOS'lu hastalar ile kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında HDL (P=0.311) ve LDL (P=0.343) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken bu dört alt grup arasında TG değeri (P≤0.001) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi. VKİ≥25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların TG değerleri (P=0.022) VKİ<25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha yüksek bulundu(Tablo 12, Şekil 20).

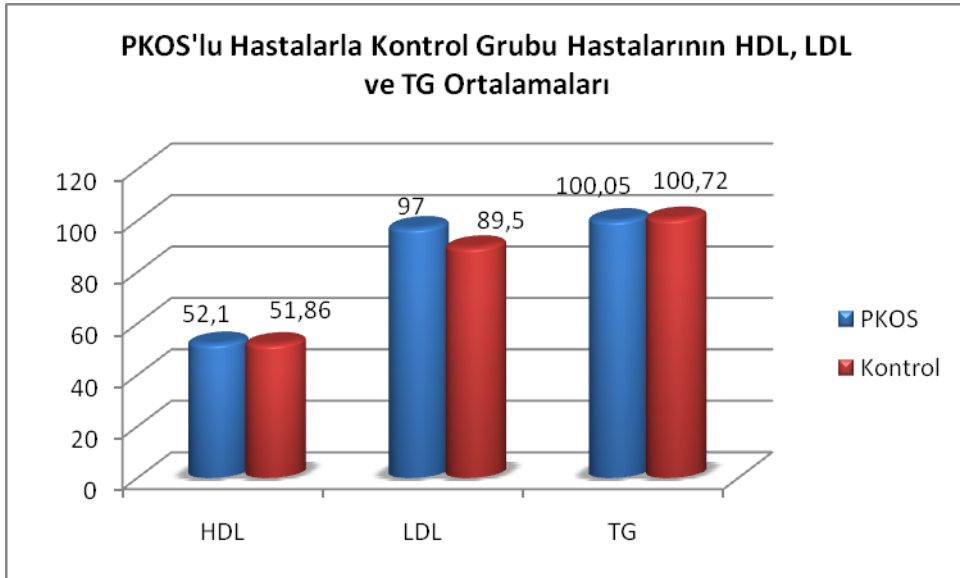
Tablo-10: PKOS ve Kontrol Grubunda Lipit Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
HDL(mg/dl)	52.10 ± 12.97	51.86 ± 14.87	0.940
LDL(mg/dl)	97.00 ± 26.29	89.50 ± 24.85	0.194
TG(mg/dl)	100.05 ± 60.78	100.72 ± 63.07	0.961

Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde Student t test kullanılmıştır.

Şekil 19



Şekil 19: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında HDL, LDL ve TG değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

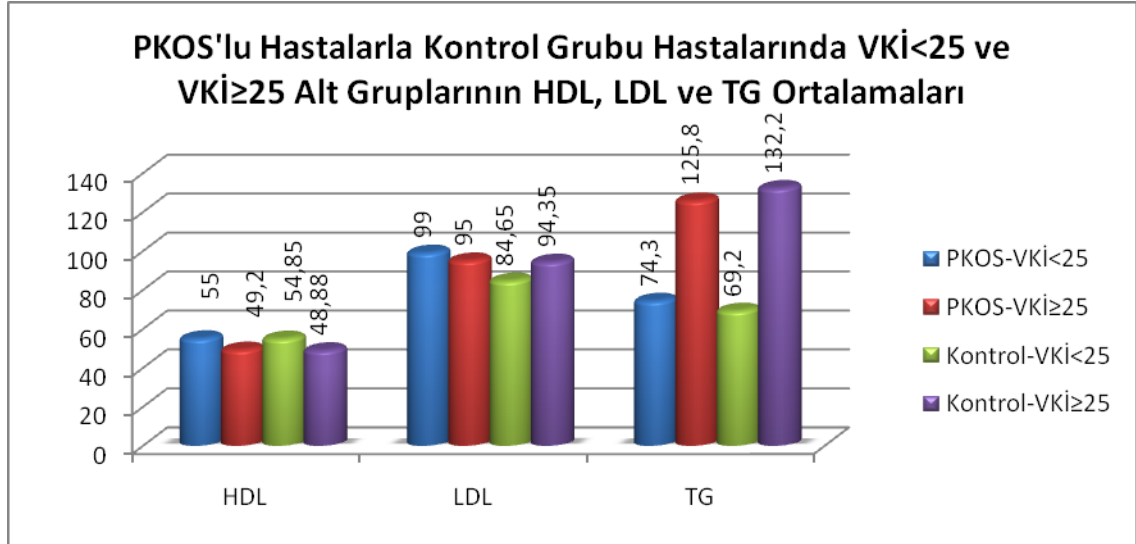
Tablo-11: PKOS Ve Kontrol Grubunda VKİ'ne Göre Lipit Değişkenlerin Tanımlayıcı İstatistikleri

	VKİ <25 kg/m ²		VKİ ≥25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
HDL(mg/dl)	55.00 ± 13.19	54.85 ± 14.98	49.20 ± 12.39	48.88 ± 14.50	0.311*
LDL(mg/dl)	99.00 ± 29.29	84.65 ± 22.00	95.00 ± 23.51	94.35 ± 27.09	0.343*
TG(mg/dl)	74.30 ± 21.43	69.20 ± 26.70	125.80 ± 75.68	132.25 ± 73.21	<0.001**

Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: ANNOVA ** Kruskal Wallis H test kullanılmıştır.

Şekil 20



Şekil 20: VKİ≥25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların TG değeri VKİ<25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha yüksektir.

PKOS ve kontrol grubu hastaların inflamatuvar belirteçleri tanımlayıcı istatistikleri Tablo 13,14 ve Şekil 21 ve 22 'de gösterildi. PKOS'lu ve kontrol grubu hastaları arasında

CRP (P=0.357) ve PTX3 seviyesi (P=0.927) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.

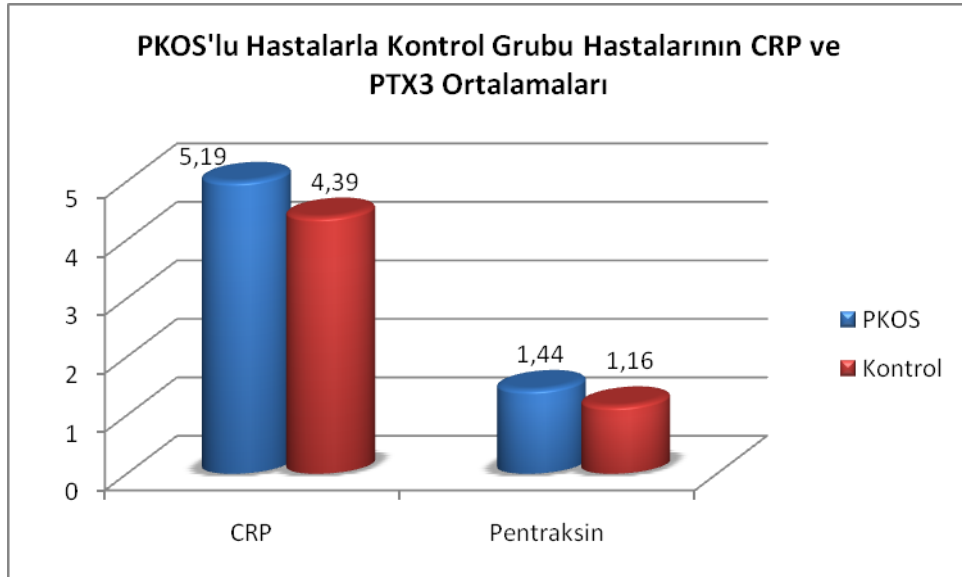
Tablo 12: PKOS ve Kontrol Grubu İnflamatuar Belirteçler Tanımlayıcı İstatistikleri

	PKOS (n=40)	Kontrol (n=40)	P
CRP (mg/L)	5.19 ± 4.70	4.39 ± 2.77	0.357**
PTX3(ng/ml)	1.44 ± 1.62	1.16 ± 0.87	0.927*

Tüm veriler ortalama ±SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: Mann Whitney U ** Student t test kullanılmıştır.

Şekil 21



Şekil 21: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastaları arasında CRP ve pentraksin bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Hastalar VKİ'ne göre gruplara ayrıldığında, PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında PTX3 değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (P=0.345). Öte yandan bu dört alt grup arasında CRP değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (P≤0.001).

VKİ \geq 25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların CRP değeri VKİ $<$ 25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarına göre daha yüksek bulundu ($P\leq 0.001$) (Tablo 14, Şekil 22).

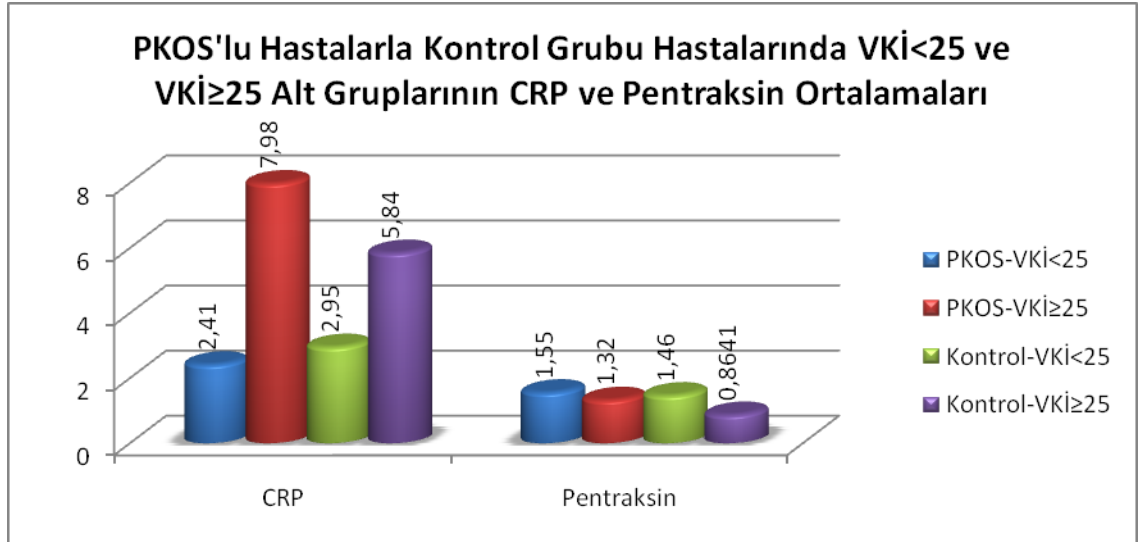
Tablo 13: PKOS ve Kontrol Grubu VKİ'ne göre İnflamatuar Belirteçler Tanımlayıcı İstatistikleri

	VKİ $<$ 25 kg/m ²		VKİ \geq 25 kg/m ²		P
	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	PKOS (n=20)	Kontrol (n=20)	
CRP (mg/L)	2.41 \pm 1.42	2.95 \pm 1.96	7.98 \pm 5.20	5.84 \pm 2.74	<0.001 **
PTX3(ng/ml)	1.55 \pm 1.53	1.46 \pm 0.92	1.32 \pm 1.74	0.8641 \pm 0.71	0.345*

Tüm veriler ortalama \pm SD olarak verilmiştir.

Verilerin değerlendirilmesinde *: Anova U ** Kruskal Wallis H test kullanılmıştır.

Şekil 22



Şekil 22: PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında PTX3 değeri bakımından istatistiksel

olarak anlamlı fark yoktur. VKİ \geq 25 olan PKOS'lu hastaların CRP VKİ $<$ 25 olan PKOS'lu hastalara göre daha fazladır.

Tablo -14: Pearson Korelasyon Testi Sonuç Tablosu

		r	p
PTX3*	Kilo	0.273	0.014*
	VKİ	0.259	0.019*
	CRP	0.252	0.024*
	Açlık İnsülin	0.225	0.045*
	AG/AI	-0.273	0.014*
	HOMA-IR	0.549	<0.001*
CRP*	Kilo	0.692	<0.001*
	VKİ	0.685	<0.001*
	Açlık İnsülin	0.256	0.022*
	HOMA-IR	0.530	<0.001*

*. $\alpha=0.01$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir

Pearson Korelasyon testi sonuçlarına göre PTX3 ile kilo ($p=0.014$), VKİ ($p=0.019$), CRP ($p=0.024$), açlık insülin ($p=0.045$), AG/AI ($p=0.014$) ve HOMA-IR ($p=0.000$) arasında ilişim vardır. Bu ilişime göre PTX3 ile kilo ($r=0.273$), VKİ ($r=0.259$), CRP ($r=0.252$) ve açlık insülin ($r=0.225$) arasında aynı yönlü ve zayıf bir ilişki, HOMA-IR ($r=0.549$) arasında ise aynı yönlü ve orta dereceli bir ilişki vardır. Ek olarak PTX3 ile AG/AI ($r=-0.273$) arasında ters yönlü ve zayıf bir ilişki vardır.

CRP ile kilo ($p=0.000$), VKİ ($p=0.000$), açlık insülin ($p=0.022$) ve HOMA-IR ($p<0.001$) arasında da korelasyon vardır; CRP ile kilo ($r=0.692$), VKİ ($r=0.685$) ve HOMA-IR ($r=0.530$) arasında aynı yönlü ve orta dereceli bir ilişki, açlık insülin ($r=0.256$) arasında ise aynı yönlü ve zayıf bir ilişki vardır.

5. TARTIŞMA

Günümüzde PKOS halen tartışılan, etyopatogenezi, tanısı ve tedavisi açısından tam olarak açıklanamamış, birden fazla alt grubu olabilecek geniş yelpazede değerlendirilmesi gereken bir hastalıktır. Tarif edildiği 1935 yılından beri hastalık için değişik tanısal kriterler geliştirilse de çeşitli alt grupları bünyesinde barındırması nedeniyle hiçbirisi PKOS ve çerçevesini tam olarak belirleyememiştir. Ancak kabul edilen en temel tanısal yaklaşım, kronik anovulasyon ile hiperandrojenizmin klinik ya da biyokimyasal olarak gösterilmesi ve buna sebep olması muhtemel özellikli endokrin hastalıkların dışlanması yönündedir. Günümüzde PKOS tanısı 2003 Rotterdam da tarif edilen kriterler doğrultusunda konmaktadır. Çalışmamızda da bu kriterler kullanılarak PKOS tanısı konuldu. Anamnezlerinde adet düzensizliği ve hirsutismusu olan hastalarda hiperandrojenizm biokimyasal olarak araştırıldı ve Modifiye Ferriman-Gallaway ile hirsutizm skorlaması yapıldı, overler ultrasonografik olarak değerlendirildi ve hormonal profillerine bakılarak özellikli endokrin sebepler dışlandı. Hirsutizm skorları hesaplandığında da PKOS grubunun hirsutizm skorlaması kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulundu. TVUSG ile overler değerlendirildiğinde her iki over hacminin de PKOS'lu hastalarda stroma dokusunun artmasına bağlı olarak daha büyük olduğu

görüldü. Hormonal değerlendirmede ise her ne kadar tanıda gereklilik arz etmese de fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizmin göstergesi olan LH/FSH oranlarının kontrol grubuna göre PKOS hasta grubunda daha yüksek olduğu görüldü. TT düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha yüksek bulunurken, 17 OHP, DHEAS, TSH, PRL düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ve bu hormonların düzeyleri normal sınırlarda idi.

Çalışmanın amacını oluşturan ve PKOS hastalarını bekleyen olası komplikasyonlarından biri de kardiyovasküler hastalıklardır. Kalp hastalıklarına predispozisyon oluşturan birkaç risk faktörünün varlığına dayanarak, PKOS'lu kadınların kardiyovasküler hastalık için artmış risk altında oldukları birçok çalışmada gösterilmiştir. Bu faktörler, dislipidemi, hiperandrojenizm, bozuk glukoz toleransı, obezite ve hipertansiyondur. Literatürde PKOS'lu hastaların lipit profili araştırıldığında kontrol grubuna kıyasla LDL-kolesterol ve trigliserid seviyelerinin daha yüksek, HDL-kolesterol seviyelerinin ise daha düşük olduğu gösteren çalışmalar var iken (73) HDL-kolesterol seviyelerinin düşük, LDL-kolesterolün ise kontrol grubundan anlamlı yükseklikte olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (74). Gaziano ve ark (75) PKOS hastalarında trigliseridlerin yüksek, HDL kolestorülün düşük olduğunu ve myokard

infarktı açısından risk altında olduklarını belirtmiş, Hooger ve ark (76) PKOS hastalarının yaşam ve diyet koşullarının düzeltilmesi gerektiğine dikkat çekmişlerdir. Bizim çalışmamızda PKOS'lu hastalarla kontrol grubu hastalarının alt grupları arasında HDL ve LDL değeri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaz iken VKİ \geq 25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların TG değeri literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak VKİ $<$ 25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha yüksek tespit edildi. Bu hastalarda LDL ve HDL seviyelerinin normal popülasyon ile benzer çıkması, lipit profilinde meydana gelen değişikliklerin PKOS dışında, kişilerin yaşam tarzı, beslenme durumu, ailesel faktörler gibi birden fazla sebebe bağlı olmasına ve de çalışmaya alınan hastaların genç popülasyonda hastalık süreleri nispeten uzun olmayan bireyler olmasına bağlı olabilir.

Birçok çalışmada artmış androjen seviyesi ile uzun dönem KVH riski arasında korelasyon olduğu savunulmuş, yakın zamanlı bir çalışmada hiperandrojenizmin KVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (77). Yine tedavi edilen hiperandrojenizm hastalarının hiperandrojenizmin klinik sonuçları yanı sıra hiperinsulinemiye bağlı klinik sonuçlarının da iyileştiği, hiperandrojenizmle hiperinsulinemi arasında sebep sonuç ilişkisi olduğu gösterilmiştir (78,79). Biz de

çalışmamızda PKOS tanısı koyduğumuz hastalarda hiperandrojenizmi Ferriman-Gallaway skorlaması ile klinik olarak, TT düzeylerinin kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulunması ile biyokimsyal olarak gösterdik. PKOS hastalarında hiperandrojenizm ve hiperinsulinemi arasındaki ilişkiye dikkat çeken çalışmalar ve literatürde PKOS hastalığının etyopatogeneze yönelik yapılan çalışmalarda özellikle insülin direnci ve hiperinsülinemi üzerinde durulmaktadır (64, 76,77, 78). PKOS'lu olguların ciddi anlamda bozulmuş glukoz toleransı ve tip 2 diabet riski taşıdığı iddia edilmiş, üretken dönemdeki PKOS'lu olgularda bozulmuş glukoz toleransı prevalansının %31-35; tip2 diabet prevalansının da %7,5-10 gösterilmiştir (78). Bu nedenle bizim çalışmamızda da PKOS'lu hastalarda insülin direncinin varlığı araştırıldı. PKOS'lu olguların açlık insülin düzeyleri ve insülin direnci göstergesi olarak kullanılan HOMA-IR indeksi, OGTT, AG/AI oranları ile kontrol grubunun değerleri arasında anlamlı farklılık bulunamadı. Biz İD ile ilgili bulunan sonuçlarımızın; literatürdeki düşünce ile uyumlu olarak PKOS'un heterojen bir hastalık grubu olmasına, etyolojisinde başka faktörlerin rol oynamasına ve kullanılan İD tarama testlerinin duyarlılıklarının az ve/veya değişken olmasına, her ne kadar İD PKOS etyopatogenizde kabul görse de, universal bir faktör olmamasına ve her PKOS hastasında İD olmayabileceğine bağlı olduğunu düşündük. Öte yandan hem çalışma hem de kontrol

grubu VKİ'ne göre alt gruplara ayrıldığında gruplar arasında OGTT sonuçları arasında anlamlı bir farklılık yok iken, VKİ \geq 25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastaların açlık insülin ve HOMA-IR indeksi ortalamaları VKİ<25 olan PKOS'lu ve kontrol grubu hastalarından daha yüksek, AG/AI değeri ise daha düşük bulundu. Literatürde birçok çalışmada, insülin direncinin obeziteden ve vücut kompozisyonundaki değişkenlerden bağımsız olduğu iddia edilse de (38) bizim çalışmamızda İD'nin VKİ'ne bağlı olarak ortaya çıktığı İD ve VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu tespit edildi. Çalışmamızda normal kilolu PKOS hasta grubu ile normal kontrol grubu arasında İD, HOMA-IR, açlık insülin ve AG/AI oranı açısından bir fark bulmaz iken, her iki alt grubun kilolu olanlarında İD, HOMA-IR ve açlık insülin değerleri normal kilolu olanlara göre daha yüksek, AG/AI oranları daha düşük bulundu. İD'nin KVH gelişimi için temel risk faktörünü ortaya koyan bir çalışmaya rağmen (80), bir çok olguda tespit edilememesi bu teorinin tek başına yeterli olmadığını göstermektedir, biz de çalışmamızda kontrol grubuna kıyasla PKOS hastalarında insülin direncini benzer bulduk, insülin direncinin PKOS'tan çok obezite ile korele olduğunu gösterdik. Bulduğumuz bu değerler literatürde metabolik sendrom, İD ilişkisini inceleyen pek çok çalışmayla aynı yönde ve uyumluydu (81-83).

Bütün bu bulguların sonucunda, ciddi sistemik rahatsızlıklara predispozisyon oluşturan PKOS hasta grubunda, yüksek risk altındaki genç hastalarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup, önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin bulunmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve erken dönem belirteçlerin araştırılması önemli hale gelmiştir. Bu belirteçler arasında CRP'nin hücrel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu arttırarak, ateroskleroza zemin hazırladığı ortaya konmuştur (9-10). Yine yakın zamanlı bir çalışmada yükselmiş CRP değerlerinin İD ve metabolik hastalık tablosu bulguları bulunmayan PKOS hastalarında KVH gelişimiyle ilgili olduğu gösterilmiş (84) ve bu hastaların yaşam kalitelerinin düzeltilmesine dikkat çekilmiştir. Samy ve ark. inflamatuvar belirteçlerin PKOS hastalarında klinik önemleri adlı çalışmalarında inflamatuvar belirteçlerin aynı kilodaki kontrol grubuna göre farklılık göstermediğini ancak obez hastaların belirteçlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir (85).

Danesh ve ark. yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada KVH ile ilişkili belirteçler olarak fibrinojen ve homosisteinin çalışılmış bu iki proteinin endotel hasarı yaptığı, kan

viskozitesini, trombüs oluşumunu ve trombosit agregasyonunu arttırarak KVH riskini arttırdığı gösterilmiştir (9).

Blake ve ark. ise demir molekülünün lipid peroksidasyonu ve ateroskleroza zemin hazırlayarak KVH gelişim riskini arttırdığı, ferritin düzeyi yüksek olanların, düşük olanlara göre daha fazla kalp krizi riskine sahip oldukları belirtilmiştir (10).

Biz de çalışmamızda, ilerde ciddi sistemik ve kardiyovasküler hastalık geliştirme riski altında bulunan bu grup hastaların teşhisi ve tedavisi açısından önemi kanıtlanmış CRP ve PTX3 gibi belirteçlerin genç PKOS'lu hastalarda araştırılması gerekliliğinden yola çıkarak çalışmamıza yön verdik. Çalışmamızın sonucuna göre PKOS hasta grubu ile kontrol grubunun CRP seviyeleri benzer bulunurken, gruplar alt gruplara ayrıldığında VKİ >25 olan PKOS lu ve kontrol grubunun CRP değerleri VKİ <25 oranla daha yüksek olduğu CRP seviyesi ve VKİ arasında ciddi pozitif korelasyon olduğu görüldü .

Ancak yine CRP ailesinden olan, CRP ile aynı C-terminal pentraksin ucunu paylaşan ancak N-Terminal ucu farklı olan bir belirteç olan PTX3 (11.12.13.67) değerlerinde bizim çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı. Hastalıkların ağırlığı ve yarattığı endotel hasarının derecesinden yola çıkarak prognostik belirteç olarak kullanılan PTX3 ile yapılan çalışmalarda myokard infarktüsü geçiren hastalarda kan PTX3 seviyesinin

arttığı, bu hastalarda prognostik bir belirteç olduğu gösterilmiş (86-95), Baumann ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada hastalığın ağırlığıyla korele olarak kanda arttığı belirtilmiştir (87). PTX3'ün bizim hastalarımızda yükselmemesi nedenini hastaların yaşının genç, hastalıkların subklinik ya da başlangıç düzeyinde olmasına bağlıyoruz. Gerek PKOS gerekse kontrol hasta grubunun kilolu hastalarında yükselmiş CRP'nin inflamatuvar bir süreç yarattığını ve kilo ile inflamasyon arasında bir ilişim olabileceğini düşünüyoruz. Her ne kadar biz hasta grubumuzda PTX3 seviyesi açısından PKOS hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark tespit edemediysek de, PTX3 ile kilo, VKİ, İD, HOMA-IR arasında pozitif yönlü bir korelasyon saptadık. Buna göre, ilerleyen yaşlarda söz konusu hasta grupları artmış bir inflamatuvar sürece maruz kalabilir ve bu sürecin sonunda oluşabilecek KVH gibi komplikasyonlarla karşılaşabileceğini varsayarak kan şekeri regülasyonu, yaşam koşullarının iyileştirilmesi ve diyetlerinin düzenlenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak, obezitenin gerek PKOS hasta grubunda gerekse sağlıklı olgulardan kronik inflamasyon ve İD gelişiminde hayati öneme haiz olduğu PKOS'un kendisinden çok, genç yaşlarda ve kısa süreli olgularda obezitenin temel risk faktörü olarak rol aldığı kanaatine vardık. Bulduğumuz bu değerler Bastard ve ark.'nın

(96) insulin metabolizması ve vücut ağırlığını araştıran çalışma sonuçlarıyla uyumluydu.

Çalışma yaptığımız populasyon gerek PKOS gerekse kontrol grubu genç ve hastalık süreleri kısa bireylerden oluşması, hem CRP hemde PTX3 ün PKOS'lu hastalar ile kontrol grubunda benzer bulunması, öte yandan kilolu olgularda CRP seviyesinin yüksek PTX3 seviyesinin yinene kontrol grubu ile benzer olması bize bu populasyonda PTX3'ün iyibir KVH beliteci olamayacağına, CRP nin ise kilolu PKOS'larda iyi bir belite iken zayıf PKOS'lularda yetersiz kalacağı kanaatini uyandırdı. Yinede PKOS geniş spektrumlu bir hastalık olup çalışmamız PTX3 ile yapılan ilk çalışmadır ve daha fazla denee sahip ileri çalışmaların sonuçlarına ihtiyaç olacağını düşünöyoruz.

6. KAYNAKLAR

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352:1223–1236.
2. Lord J, Wilkin T. Metformin in polycystic ovary syndrome. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2004; 16(6):481–486.
3. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77:1095–1105.
4. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800
5. Phillips GB, Pinkernell BH, Jing TY. Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:695–701.
6. Wu FCW, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24:183–217
7. Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation.* 1998; 97: 1095 – 1102
8. Puder JJ, Varga S, Kraenzlin M, De Geyter C, Keller U, Muller B. Central fat excess in polycystic ovary syndrome: relation to low-grade inflammation and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:6014–6021.).
9. Danesh J, Lewington S. Plasma homocysteine and coronary heart disease. Systematic review of published epidemiological studies. *J Cardiovasc Risk* 1998; 5:229–92

10. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002; 252:283–94.)
11. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. The role of long pentraxin 3, a new inflammatory mediator in inflammatory responses 2006 Jun;29(3):107-13
12. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity:from C-reactive protein to the long pentranxin PTX3 *J Clin Immunol.* 2008 Jan;28(1):1-13. Epub 2007 Sep 9
13. Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Anan M, Komoda H, Node K. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* [In Press, Available online]
14. Stein IF, Leventhal M . Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J obstet Gynecol* 1935; 28:181-91.
15. Mcarthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system *J Clin Endocrinol Metab.* 1958; 18(11):1202-15.
16. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N Engl J Med* 1976;294:739-42.
17. Burghen G.A, Givens J.R, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50: 113-16
18. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 1989; 31:87–120.

19. Adams J, Poison DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *Br Med J(Clin Res Ed)*293;355-359,1986.
20. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. *Polycystic Ovary Syndrome*. Boston: Blackwell Scientific Publications, 1992; 377–384.
21. The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 2004; 81:19–25.
22. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91:4237–4245.
23. Poison DW, Adams J, Wadsworth J, et al. Polycystic ovaries: A common finding in normal women. *Lancet* 1:870-872, 1988
24. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90:2571–2579
25. Fraser S, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004;18(5):813–823.

26. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1961; 21:1440–1447.
27. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2004; 18(5):737–754.
28. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum. Reprod.* 1995; 10:2107–2111.
29. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. *Lancet* 1999;354: 966-967.
30. Franks S. Adult polycystic ovary syndrome begins in childhood. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002; 16:263-72
31. Aziz R, Potter HD, Bradley EL Jr, Boots LR. Delta-5 androstene-3-beta, 17beta-diol in healthy eumenorrheic women: relationship to body mass and hormonal profile. *Fertil Steril* 1994;62:321-6
32. Zhang LH, Rodriguez H, Ohno S, Miller WL. Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17-20 lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:10619-623.
33. Sahin Y, Kelestimur F. 17-Hydroxyprogesteron response to buserelin testing in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1993; 39:151-55.
34. Xita N, Tsatsoulis A, Georgiou I. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 147:717-25.

35. Avi Ben-Haroush, Yariv Y, Benjamin F. Insulin resistance and metformin in polycystic ovary syndrome. *Eur J of Obstet Gynecol and Reprod Biology* 2004;115:125-33
36. Silfen E.M, Denburg R.M, Manibo M.A, Lobo A.R, et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristic of polycystic ovary syndrome (PCOS): Comparision between obese and nonobese adolescent. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4682-88.
37. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45.
38. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1995;96:801-10.
39. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997;18:774-800.
40. Thierry van Dessel HJ, Lee PD, Faessen G, Fauser BC, et al. Elevated serum levels of free insulin-like growth factor I in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3030-35.
41. Botwood N, Hamilton-Fairley D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;53:529-31.
42. Mor E, Zograbyan A, Saadat P, Bayrak A, et al. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: Clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1654-60.

43. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, et al. Insulin resistance in nonobese patient with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-59.
44. Vrbikova J, Cibula D, Dvarokova K, Stanicka S, et al. Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2942-45.
45. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care*. 1999;22:1462-1470.
46. Niwa K, Imai A, Hashimoto M, et al. A case control study of uterine endometrial cancer of pre- and post-menopausal women. *Oncol Rep* 7:89-93, 2000.
47. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, et al. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *Jama* 2001;286:2421-6.
48. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, et al. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk women polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 61:946-951, 1985
49. Wild RA. The PCO paradigm: sex steroids, lipoprotein lipids, clotting and the arterial wall. In Fliccory M, Flamigni C, (eds). *The ovary: regulation dysfunction, and treatment*. New York: Elsevier Science, 1996, pp201-209.
50. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long term follow-up. *J Clin Epidemiol* 51:581-586, 1998.
51. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;54:455-62.

52. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Polendne R, et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15:785-89.
53. Buyalos RP, Pekonen F, Halme JK, et al. The relationship between circulating androgens, obesity, and hyperinsulinemia on serum insulin-like growth factor binding protein-1 in the polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:932-39.
54. Kauffman RP, Baker VM, DiMarino P, et al. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187: 1362-1369.
55. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian MA. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004;175:353-59
56. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arteriosclerosis Thrombosis Vascular Biology* 2000;20:2414-21.
57. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation* 2003;107: 391–397.
58. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, et al. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1347.

59. Pasceri V, Willerson JT, Yeh EHT. Direct pro-inflammatory effect of C reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102:2165-2168.
60. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999; 99:855-860.
61. Volanakis JE. Human C-reactive protein: expression, structure, and function. *Mol Immunol* 2001;38:189-197.
62. Moran L.J, Noakes M, Clifton P.M, et al. C-reactive protein before and after weight loss in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):2944-51. Epub 2007.
63. Maden-Vrtovec H, Vrtovec B, et al. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;99(2):87-90. Epub 2007 Sep 27
64. Boulman N, Levy Y, Leiba R, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2160-5.
65. Bickerton A.S, Clark N, Meeking D, et al. Cardiovascular risk in women with PCOS. *J Clin Patol*. 2005;58(2): 151-4.
66. C.C. Kelly, H. Lyall, J.R. Petrie, et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 86(2001) 2453-2455
67. Kotooka N, Inoue T, Fujimatsu D, Morooka T, Hashimoto S, Hikichi Y, Uchida T, Sugiyama A, Node K Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening. *Atherosclerosis*. 2008 ; 197(1) : 368-74.

68. Norihiko Kotooka, Teruo Inoue, Daisuke Fujimatsu, Toshifumi Morooka, Shigemasa Hashimoto, Yutaka Hikichi, Toshihiko Uchida, Akira Sugiyama, Koichi Node Pentraxin3 is a novel marker for stent-induced inflammation and neointimal thickening *Atherosclerosis* 2008 ; 197(1) : 368-74.
69. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, Sagara M, Kubota I. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008 ; 155(1) : 75-81.
70. Tong M, Carrero JJ, Qureshi AR, Anderstam B, Heimbürger O, Barany P, Axelsson J, Alvestrand A, Stenvinkel P, Lindholm B, Suliman ME. Plasma pentraxin 3 in patients with chronic kidney disease: associations with renal function, protein-energy wasting, cardiovascular disease, and mortality. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 ; 2(5) : 889-97.
71. Imamura M, Kawasaki T, Savchenko AS, Ohashi R, Jiang S, Miyamoto K, Ito Y, Iwanari H, Sagara M, Tanaka T, Hamakubo T, Kodama T, Uchiyama M, Naito M. Lipopolysaccharide induced expression of pentraxin 3 in human neutrophils and monocyte-derived macrophages *Cell Immunol.* 2007 ; 248(2) : 86-94..
72. Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Anan M, Komoda H, Node K. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* [In Press, Available online]
73. Venn AJ, Thomson RJ, Schmidt MD, Cleland VJ, Curry BA, Gennat HC, Dwyer T 2007 Overweight and obesity from childhood to adulthood: a follow-up of participants in the 1985 Australian Schools Health and Fitness Survey. *Med J Aust* 186:458–460[

74. Kathleen Hoeger, Kristen Davidson, Lynda Kochman, Tracy Cherry, Laurie Kopin and David S. Guzick The Impact of Metformin, Oral Contraceptives, and Lifestyle Modification on Polycystic Ovary Syndrome in Obese Adolescent Women in Two Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* , doi:10.1210/jc.2008-0461
75. Gaziano JM, Hennekens CH, O'Donnell CJ, Breslow JL, Buring JE 1997 Fasting triglycerides, high-density lipoprotein, and risk of myocardial infarction. *Circulation* 96:2520–2525
76. Hoeger KM 2006 Role of lifestyle modification in the management of polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 20:293–310
77. Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med*. 2009 Jul;27(4):316-21. Epub 2009 Jun 15.
78. Kazerooni T, Dehghan-Kooshkghazi M. Effects of metformin therapy on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Feb;17(1):51-6.
79. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000 Jun;73(6):1149-54.
80. Hevener AL, Febbraio MA; the Stock Conference Working Group. The 2009 Stock Conference Report: Inflammation, Obesity and Metabolic Disease
81. Tak YR, Yun EH, An JY, Lee BS. Prevalence of cardiovascular risk factors in school-aged children *J Prev Med Public Health*. 2005 Aug;38(3):366-72.

82. Kalofoutis C, Piperi C, Zisaki A, Singh J, Harris F, Phoenix D, Alaveras A, Kalofoutis A: Differences in expression of cardiovascular risk factors among type 2 diabetes mellitus patients of different age. *Ann NY Acad Sci* 2006;1084:166-177
83. Lechleitner M: Obesity and the metabolic syndrome in the elderly - a mini-review. *Gerontology* 2008;54:253-259
84. Verit F. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Sep 22
85. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers.* 2009;26(4):163-70.
86. Peri G. et al PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans.. *Circulation.* 2000 Aug 8;102(6):636-41. PMID: 10931803
87. Baumann H. et al. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994 Feb;15(2):74-80. PMID: 7512342
88. Kenji Inoue, Akira Sugiyama, Patrick C. Establishment of a High Sensitivity Plasma Assay for Human Pentraxin3 as a Marker for Unstable Angina Pectoris *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007 ; 27(1) : 161-7.
89. Inoue K. et al .Establishment of a High Sensitivity Plasma Assay for Human Pentraxin3 as a Marker for Unstable Angina Pectoris Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2006

90. Kotooka N, Inoue T, Aoki S, Anan M, Komoda H, Node K. Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure *Int J Cardiol.* 2008 Oct 30;130(1):19-22. Epub 2007 Nov 28
91. Suzuki S, Takeishi Y, Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.* 2008 Jan;155(1):75-81. Epub 2007 Sep 27
92. Latini R, Maggioni AP, Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2004 Oct 19;110(16):2349-54. Epub 2004 Oct 11.
93. Garlanda C. et al. Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:337-66. Review. PMID: 15771574
94. Basile A, et al. Characterization of the promoter for the human long pentraxin PTX3. Role of NF-kappaB in tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta regulation. *J Biol Chem.* 1997 Mar 28;272(13):8172-8. PMID: 9079634
95. Steel DM. et al. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein *Immunol Today.* 1994 Feb;15(2):81-8. PMID: 8155266
96. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, Vidal H, and Hainque B. Elevated levels of interleukin-6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3338-3342, 2000.