



T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROM'LU ADÖLESANLARDA
KARDİYOVASKÜLER İNCELEME VE SERUM PARAOKSANAZ
DÜZEYLERİ**

Arş. Gör. Dr. Perihan TUNÇDEMİR
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Yrd. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN

VAN - 2017

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanması aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Sn. Yrd. Doç. Dr. Mecnun ÇETİN'e eğitimimde büyük emeği geçen, bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Prof. Dr. Oğuz TUNCER'e, Sn. Doç. Dr. Nihat DEMİR'E, Sn. Doç. Dr. İbrahim ECE'ye, Sn. Doç. Dr. Kaan DEMİRÖREN'e, Sn. Doç. Dr. Gülsüm İclal BAYHAN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Kamuran KARAMAN'a, Sn. Uz. Dr. Nesrin CEYLAN'a, Sn. Uz. Dr. Selami KOCAMAN'a, Sn. Uz. Dr. Servet YEL'e, Sn. Uz. Dr. Hadi GEYLAN'a, Sn. Uz. Dr. İbrahim DEĞER'e, Sn. Uz. Dr. Murat BAŞARANOĞLU'na teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmada katkıları bulunan Van Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu öğretim üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. Ahmet Ufuk KÖMÜROĞLU'na, Tıbbi Biyoistatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e ve Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sn. Yrd. Doç. Dr. Mesut ÖZGÖKÇE'ye teşekkür ederim.

Asistanlığım boyunca tüm sıkıntılara birlikte göğüs gerdiğimiz çok değerli arkadaşlarım Sn. Dr. Şükran AKGEYİK'e, Sn. Dr. Oktay ASLAN'a, Sn. Dr. Murat BOZTAŞ'a ve değerli çömezim Sn. Dr. Orhan ARGİŞ'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca asistanlığım boyunca deneyimlerini benimle paylaşan tüm kıdemlilerime ve tezimin hazırlanması aşamasında emek veren tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tüm hayatım boyunca bana desteklerini ve emeğini esirgemeyen sevgili aileme, eşim Yunus Emre TUNÇDEMİR'e ve canım oğlum İbrahim Taha TUNÇDEMİR'e teşekkürlerimi sunuyorum.

ÖZET

Giriş ve Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS); hiperandrojenizmin klinik veya laboratuvar bulguları ile birlikte menstrüel siklus düzensizlikleri ile karakterize endokrin bir hastalıktır. PKOS çocukluk çağında erken pubarş veya adrenarş, pubertal dönemde hirsutismus, menstrüel siklus anormallikleri, genç erişkin dönemde infertilite, glukoz intoleransı ve ileri yaşlarda diyabetes mellitus (DM) ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabilir. Yapılan çalışmalarda serum paraoksonaz (PON-1) seviyesindeki düşüklüğün artmış kardiyovasküler hasarla ilişkili olduğu gösterilmiş.

Biz bu çalışmada PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler etkilenme olup olmadığını araştırmak için doku Doppler EKO değerlendirme yaptık. Aynı zamanda serum PON-1 düzeylerini çalıştık.

Gereç ve Yöntemler: Yüzüncü Yıl Üniveristesi Çocuk Endokrinoloji ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 13-18 yaş arası 30 kontrol ve 30 PKOS hastası toplam 60 kişi çalışmaya alındı.

Bulgular: PKOS grubu yaş ortalaması 15.98 ± 0.27 yıl iken kontrol grubu yaş ortalaması 15.46 ± 0.24 idi ($p=0.165$). Her iki grup arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). PKOS grubunda LVpWD istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0.028$).

PKOS' da LVesD 26.3 ± 2.53 iken kontrol grubunda 26.4 ± 1.99 ; PKOS grubunda LVedD 41.9 ± 3.14 iken kontrol grubunda 42.2 ± 2.63 ayrıca İVS PKOS grubunda 52.2 ± 13.3 iken kontrol grubunda 50.4 ± 11.3 idi ($p>0.05$).

PKOS grubunda MAPSE 13.73 ± 0.32 iken kontrol grubunda 14.41 ± 0.03 idi ($p=0.152$). Grupların Konvansiyonel Doppler Ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde gruplar arasında E, A, S, DT, ET, İVRT, İVCT, E/A açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Ancak PKOS grubunda MPI 0.54 ± 0.11 iken kontrol grubunda 0.50 ± 0.12 idi ($p=0.05$). PKOS grubunda MPI daha yüksekti.

Grupların Doku Doppler Ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde PKOS grubu ile kontrol grubu arasında E', S', ET', İVCT', DT' açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). PKOS grubunda E'/A' 2.07 ± 0.08 iken kontrol grubunda E'/A'

2.44 ± 0.10 idi. Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.008). PKOS grubunda kontrol grubuna göre E'/A' oranı daha düşüktü.

PKOS grubunda 15 (%50) kişide insülin direnci varken 15 (%50) kişide yoktu.

İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan PKOS'lular arasında demografik parametreler açısından istatistiksel fark yoktu (p>0.05)

İnsülin direnci olmayan grupta Doppler A dalgası 41.47 ± 6.8 iken insülin direnci olan grupta 49.6 ± 11.1 bulundu (p=0.023). İnsülin direnci olan grupta Doppler A dalgası istatistiksel olarak insülin direnci olmayan gruptan daha uzundu.

Ayrıca insülin direnci olmayan grupta E/A 1.88 ± 0.44 iken insülin direnci olan grupta E/A 1.59 ± 0.31 idi (p=0.046). İnsülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruba göre E/A oranının düşük olduğu saptandı. İnsülin direnci olan grupta kalbin diastolik disfonksiyonunu yansıtan A değerinin ve E/A oranının insülin direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Serum PON-1 değeri PKOS grubunda 26.81±3.05 iken kontrol grubunda 18.68±1.18 idi. PKOS grubunda PON1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p:0.011).

Her iki grubun lipid profili karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel fark yoktu (p>0.05). Ancak gruplar dislipidemi açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda dislipidemi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p = 0,015).

Sonuç: Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda erken evreden itibaren subklinik sistolik ve diastolik disfonksiyonunun başladığını tespit ettik. PKOS'ta PON-1 düzeyinin artmış oksidatif strese yanıt olarak arttığı düşünüldü. İnsülin direnci ile PON-1 düzeyi arasında ilişki saptamadık. Ayrıca PKOS grubunda dislipidemi daha yüksek saptandı.

SUMMARY

Introduction and Aim: Polycystic over syndrome (PCOS); Hyperandrogenism is an endocrine disorder characterized by clinical or laboratory findings as well as menstrual cycle disorders. PCOS can lead to early puberty or adrenarche in childhood, hirsutismus and menstrual cycle abnormalities in pubertal period, infertility and glucose intolerance in young adults, diabetes mellitus (DM) and cardiovascular diseases in older ages.

Studies have shown that low serum paraoxonase (PON-1) level is associated with increased cardiovascular damage. In this study, we performed tissue Doppler ECO assessment to investigate cardiovascular effects in patients with PCOS. We also studied serum PON-1 levels.

Yüzüncü Yıl Üniveristesi Çocuk Endokrinoloji ve Genel Çocuk Polikliniği'ne başvuran 13-18 yaş arası 30 kontrol ve 30 PKOS hastası toplam 60 kişi çalışmaya alındı.

Material and Methods: A total of 60 patients -30 control and 30 PCOS patients- aged 13-18 years who applied to Yüzüncü Yıl University Pediatric Endocrinology and General Policlinic were enrolled in this study.

Findings: The mean age of the PCOS group was 15.98 ± 0.27 years and the mean age of the control group was 15.46 ± 0.24 ($p = 0.165$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of body weight, height, body mass index ($p > 0.05$). LVpWD was statistically significantly higher in the PCOS group ($p = 0.028$).

In PCOS group LVESD was 26.3 ± 2.53 while in the control group it was 26.4 ± 1.99 . In PCOS group, LVEDD was 41.9 ± 3.14 , whereas in the control group, 42.2 ± 2.63 . In addition, in PCOS group IVS 52.2 ± 13.3 and 50.4 ± 11.3 in the control group ($p > 0.05$).

MAPSE in the PCOS group was 13.73 ± 0.32 while in the control group it was 14.41 ± 0.03 ($p = 0.152$).

There was no statistically significant difference between the groups in terms of E, A, S, DT, ET, IVRT, IVCT and E / A in the evaluation of the groups with conventional Doppler echocardiography ($p > 0.05$). However, MPI was 0.54 ± 0.11 in the PCOS group and 0.50 ± 0.12 in the control group ($p = 0.05$). MPI was higher in the PCOS group.

There was no statistically significant difference between the groups of PKOS and control groups in terms of E', S', ET', IVCT', DT' by using Tissue Doppler Echocardiography ($p > 0.05$). E' / A' was 2.07 ± 0.08 in the PKOS group and 2.44 ± 0.10 in the control group. There was a statistically significant difference between these measurements ($p = 0.008$). The E / A ratio in the PCOS group is lower than that in the control group.

In the PCOS group only 15 (50%) patients had insulin resistance. There was no statistical difference between the insulin resistance and non-insulin resistant PCOS patients in terms of demographic parameters ($p > 0.05$). In the group with insulin resistance, the Doppler A wave was statistically longer than non insulin resistance group.

In addition, E / A was $1.88 + 0.44$ in the insulin resistant group whereas E / A was 1.59 ± 0.31 in the insulin resistant group ($p = 0.046$). In the insulin resistant group, the E / A ratio was found to be lower than non insulin resistant group. In the group with insulin resistance, it was seen that the value of A and the ratio of E / A reflecting the diastolic dysfunction of the heart were statistically significant compared to non insulin resistance group.

Serum PON-1 level was 26.81 ± 3.05 in PCOS group and 18.68 ± 1.18 in control group. PON1 level in PCOS group was statistically higher than control group ($p: 0.011$).

When the lipid profile of both groups was compared, there was no statistical difference between the groups ($p > 0.05$). However, when the groups were compared in terms of dyslipidemia the rate of dyslipidemia in the PCOS group was statistically significantly higher than the control group ($p = 0.015$).

Conclusion: In our study, we found that subclinical systolic and diastolic dysfunction began at early stage in patients with PCOS.

PON-1 levels were thought to increase in response to increased oxidative stress in PCOS. No correlation was found between insulin resistance and PON-1 level. In addition, dyslipidemia was higher in the PCOS group.



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
SUMMARY	IV
İÇİNDEKİLER.....	VII
ŞEKİLLER	IX
TABLolar.....	X
KISALTMALAR	XI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı.....	1
1.1.1. Tanı Kriterleri.....	2
1.1.2. Etyopatogenez	4
1.1.2.1. Gonadotropin sekresyon defektleri.....	5
1.1.2.2. Steroidogenez değişiklikleri	5
1.1.2.3. İnsülin direnci (İD)	6
1.1.2.4. Genetik faktörler.....	7
1.1.3. Laboratuvar Bulguları	8
1.1.4. Klinik Bulgular	9
1.1.5. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık	12
1.2. Paraoksonaz (PON-1).....	14
1.2.1. Paraoksonaz Enziminin Tarihçesi	14
1.2.2. Adlandırılması	15
1.2.3. Paraoksonaz Enzimi	16
1.2.4. Paraoksonaz Gen Ailesi.....	18
1.2.5. PON-1'in Fonksiyonları	18
1.2.5.1. Organofosfatlara karşı koruma (hidrolitik aktivite).....	18
1.2.5.2. Bakteriyal endotoksinlerden kaynaklanan toksisiteye karşı koruma.....	18
1.2.5.3. LDL ve HDL oksidasyonunun önlenmesi	19
1.2.6. PON-1'in Substratları	19
1.2.7. Serum PON-1 Aktivitesinin Ölçümü.....	19
1.3. Ekokardiyografi.....	20
1.3.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması	20
1.3.1.1. M-Mode Ekokardiyografi.....	20

1.3.1.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi.....	21
1.3.1.3. Doppler Ekokardiyografi.....	21
1.3.1.3.1. Doku Doppler ekokardiyografi (DDE).....	24
2. MATERYAL ve METOT	29
2.1. Ekokardiyografi.....	30
2.2. Paraoksanaz (PON-1)	31
2.3. İstatistik Analiz.....	31
3. BULGULAR	32
3.1. Ekokardiyografik Değerlendirmeler.....	32
3.1.1. Standart Ekokardiyografik İnceleme.....	32
3.1.2. Pulsed Dalga Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme.....	33
4. TARTIŞMA.....	44
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	52
KAYNAKLAR.....	53

ŞEKİLLER

Şekil 1. Pelvik US’de polikistik over görünümü.....	2
Şekil 2. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi’nin PKOS’taki Rolü.....	7
Şekil 3. Ferriman-Gallwey Skorlaması	11
Şekil 4. Paraoksanın kimyasal yapısı (O,O- dietil-O-p-nitrofenil fosfat)	16
Şekil 5. İnsan Serum Paraoksanaz Enzimini Yapısı	16
Şekil 6. Hücre membranında bulunan PON-1’in HDL’ye transferi.....	17
Şekil 7. Transmitral diyastolik akım parametreleri.....	24
Şekil 8. DDE’de saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü.....	27
Şekil 9. Gruplar arası MPI ve MPI’ grafikleri.....	35
Şekil 10. Gruplar arası Paraoksanaz grafiği.....	38

TABLÖLAR

Tablo 1. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları	32
Tablo 2. Gruplar arası M-mode parametrelerinin istatistikleri ve karşılaştırmaları	33
Tablo 3. Grupların KDE ile mitral akım değerlendirmesi ve hesaplanan LV MPI (ort±SD)	33
Tablo 4. Sol ventrikülden (mitral lateral anülüs) DDE ile elde edilen veriler (ort±SD)	34
Tablo 5. PKOS grubunda ortalama hormon değerleri	35
Tablo 6. İnsülin direnci ile demografik parametreler arasındaki ilişkiler.....	36
Tablo 7. İnsülin direnci ile kardiyak parametreler arasındaki istatistikler.....	37
Tablo 8. Gruplar arasında PON-1 parametreleri.....	38
Tablo 9. Gruplar arası lipid profilleri ve istatistikleri	38
Tablo 10. Gruplar arası dislipidemi istatistikleri	39
Tablo 11. Dislipidemi ile kardiyak parametreler arasındaki ilişki.....	39
Tablo 12. PKOS grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon	40
Tablo 13. PKOS grubunda biyokimya parametreleri ve demografik parametreler arasındaki korelasyon.....	41
Tablo 14. PON-1 ile glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında korelasyon.....	41
Tablo 15. PKOS grubunda biyokimya ve kardiyak parametreler arasındaki korelasyon	42
Tablo 16. PKOS grubunda PON-1 ile kardiyak markırlar arasındaki korelasyon.....	43

KISALTMALAR

A	: Geç diyastolik dalga
AES	: Androjen Excess Society
DDE	: Doku Doppler Ekokardiyografi
DDİ	: Doku Doppler inceleme
DT	: Deselerasyon zamanı
E	: Erken diyastolik dalga
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
ET	: Ejeksiyon zamanı
FS	: Fraksiyonel kısılma
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
İVRT	: İzovolumetrik gevşeme zamanı
İVCT	: İzovolumetrik kısılma zamanı
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LVpWD	: Sol ventrikül posterolateral duvar apı
LVedD	: Sol ventrikül diyastol sonu apı
LVesD	: Sol ventrikul sistol sonu apı
MAPSE	: Trikuspid Annuler Düzlem Sistolik Hareket
MDA	: Malondialdehid
M-mod	: Motion mode
MPI	: Pulsed doppler ile ölçülen miyokard performans indeksi
PON-1	: Paraoksonaz
PW	: Pulsed wave
S	: Mİtral anulus sistolik dalga
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Polikistik Over Sendromu Tanımı

Polikistik over sendromu (PKOS) santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekzaglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağıının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (1).

PKOS sıklıkla peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (2). Çocukluk döneminde başlayan ovulatuvar fonksiyon bozukluğu, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Hiperandrojenizmin klinik bulguları; hirsutizm, akne ve androjenik alopesidir (3).

PKOS'da en sık görülen hiperandrojenizm bulgusu hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metot ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst abdomen, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam dokuz alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlandırılarak toplam Ferriman-Gallwey skoru hesaplanır. Çoğu araştırmacı hirsutizmusu FG skorunun 8 ve üzerinde olması olarak tanımlar. Etnik özellikler ve bireysel farklılıklara bağlı olarak her hastada hirsutizm bulunmayabileceği de akılda tutulmalıdır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi de hiperandrojenizme bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir, ancak tanı için bu klinik bulguların olması şart değildir. Sendromun klinik özelliklerini taşıyan olguların önemli bir bölümü obez değildirler, gonadotropin salınımında klasik anormallikler yoktur ve PKOS'un sonografik özellikleri saptanamaz (4).

PKO; ultrasonografide stroma dokusunun artması nedeniyle büyümüş overler ve inci kolye tarzında periferik yerleşimli 2-9 mm boyutlarında 12'nin üzerinde folikül görünümü olarak tanımlanmıştır.



Şekil 1. Pelvik US'de polikistik over görünümü

1.1.1. Tanı Kriterleri

PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar; National Institute of Health (NIH) 1990, Rotterdam Consensus 2003, Androjen Excess Society (AES) 2006, Androjen Excess Society (AES) ve

PCOS Society 2009 raporları olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir (5,6,7,8). Bu konsensusların tanı kriterleri gösterilmiştir.

PKOS Tanı Kriterleri

NIH 1990

1. Kronik anovülasyon
2. Klinikve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
 - Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
 - Tanı için iki kriterde pozitif olmalıdır

ROTTERDAM 2003

1. Oligo- anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler
 - Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
 - Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.

AE-PKOS 2006

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2. Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya PKO morfolojisi)
 - Tanı için her iki kriterde gereklidir.

AE-PKOS 2009

1. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
2. Over disfonksiyonu (oligo- anovülasyon ve/ya da PKO morfolojisi)
 - Tanı için her iki kriterde gereklidir.
 - Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi

Oligo-anovülasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar. PKOS'lu olgularda % 20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (4).

Polikistik overin morfolojisi için bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikülün bulunması ve/veya over volümünün >10 ml olması gereklidir ve bu görünümün bir overde olması yeterlidir. PKOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayacağı gibi her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir (9). Ultrasonografik polikistik over görüntüsü, sağlıklı kişilerde de %20'lere varan oranlarda bulunabilir (10). Polikistik overler, tedavi edilmemiş non-klasik veya iyi tedavi edilmemiş klasik konjenital adrenal hiperplazili olgularda da görülebilir. Hiperandrojenizm belli bir süre sonunda over morfolojisini etkilemekte ve polikistik over görüntüsüne neden olmaktadır. Bu nedenle hiperandrojenizmi olmasına rağmen henüz over morfolojisi etkilenmemiş ergen kızlarda tanı için polikistik over US görüntüsü şart değildir. Rotterdam uzlaşısı PKOS' un fonksiyonel bir bozukluk

olduğunu vurgular; tanı için polikistik overlerin olması gerekmemek ile birlikte sadece polikistik overlerin bulunması da tanı için yeterli değildir (10,11).

PKOS'un tanısını koymak için US' de PKO görünümünün yanında bazı klinik (Oligomenore/amenore, obezite, hiperandrojenizm, akne, hirsutizm, alopesi) ve biyokimyasal parametrelerin (Serum total testosteron veya serbest testosteron, Lüteinizan hormon, 1-4 androstenoidion gibi) de bulunması gerekmektedir (9). US' de yalnızca PKO görünümünün olması, klinik bulguların ve serum androjen seviyelerinin normal olduğu durumlarda tanı için yeterli değildir. Çünkü, US'de PKO görünümü; androjen üreten adrenal tümörler, geç başlayan tip konjenital adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, hipotroidi gibi nedenlerle de oluşmaktadır. Bu nedenle PKOS tanısı koyabilmek için benzer kliniğe neden olabilecek hastalıkların ekarte edilmesi gerekir. Polikistik over sendromu ayırıcı tanısı yapılırken; androjen yüksekliği ve anovulasyon ile birlikte olan klinik durumlar, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu, konjenital adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi göz önünde bulundurulmalıdır.

Dehidroepiandrostenodion sülfat (DHEAS) ve dehidroepiandrostenodion (DHEA) düzeyleri androjen salgılayan tümörlerde çok yükselmektedir. Konjenital adrenal hiperplazi ile ayırıcı tanı periferik kanda 17-hidroksi progesteron (17-OHP) düzeylerinin yüksekliğinin gösterilmesi ile yapılabilir. Hiperprolaktinemi, GnRH pulsasyonlarını değiştirerek gonadotropin salgısını etkiler. Östrojenin LH üzerine olan pozitif “feedback” etkisini engeller, adrenal kaynaklı androjenlerin salgısını uyarır. PKOS ile ayırıcı tanıda prolaktin (PRL) düzeyleri de önemlidir. PKOS’da %3-12 oranında orta düzeyde PRL yüksekliği görülmektedir. Cushing sendromu, devamlı olarak kortizol sekresyonu fazlalığıdır. Tanıda bazal şartlarda en faydalı ölçümler 24 saatlik idrarda kortizol miktarı (10-90 µg/24 saat) ve gece plazma kortizol düzeyidir (< 15 µg/dL) (12).

1.1.2. Etyopatogenez

Menstrüasyondan hemen önce ve menstrüasyon sırasında östrojen, progesteron ve inhibinin negatif “feedback” etkisi ortadan kalkar ve böylece hipofizden FSH sekresyonu artar. Bu artış foliküler gelişim ve steroidogenez için gereklidir. Folikülün

gelişmesi ile folikül içerisinde oluşan otokrin-parakrin faktörler folikül stimulan hormona (FSH) olan foliküler duyarlılığı devam ettirir. Bu da foliküler mikroçevredeki androjenik üstünlüğün östrojenik üstünlüğe dönüştürülmesini sağlar. FSH ve aktivinin birlikte etki göstermesi, ovulasyon ve luteinizasyon için gerekli olan, granüloza hücreleri üzerinde luteinizan hormon (LH) reseptörlerinin ortaya çıkmasını sağlar. Dolaşımdaki östradiol (E2) seviyesinin ani artışı ovulasyonu tetikler. Hipofiz ön lobu ve muhtemelen de hipotalamus üzerinde oluşturulan bir pozitif “feedback” etki ile de, siklus ortasında LH salınımı, yumurtanın ekspulsiyonu ve korpus luteumun oluşması sağlanır. Ovulasyonla birlikte E2 düzeylerinde ikinci bir artış ve progesteron artışı ile beraber düşük LH ve FSH düzeyleri ile karakterize olan 14 günlük luteal faz oluşturulur. Korpus luteumun fonksiyonunu kaybetmesi ile hormon düzeyleri düşer, FSH yükselmeye başlar ve yeni bir siklus oluşur (12).

PKOS’da etioloji kesin olarak bilinmemekle birlikte sendrom genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkmış sık görülen ve kompleks bir problem olarak değerlendirilebilir. Sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.(13)

1.1.2.1. Gonadotropin sekresyon defektleri

PKOS’da hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) puls sıklığının artışı, GnRH’ya yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (14). PKOS’lu hastalarda LH’nın aksine hipofizer FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir (15).

1.1.2.2. Steroidogenez değişiklikleri

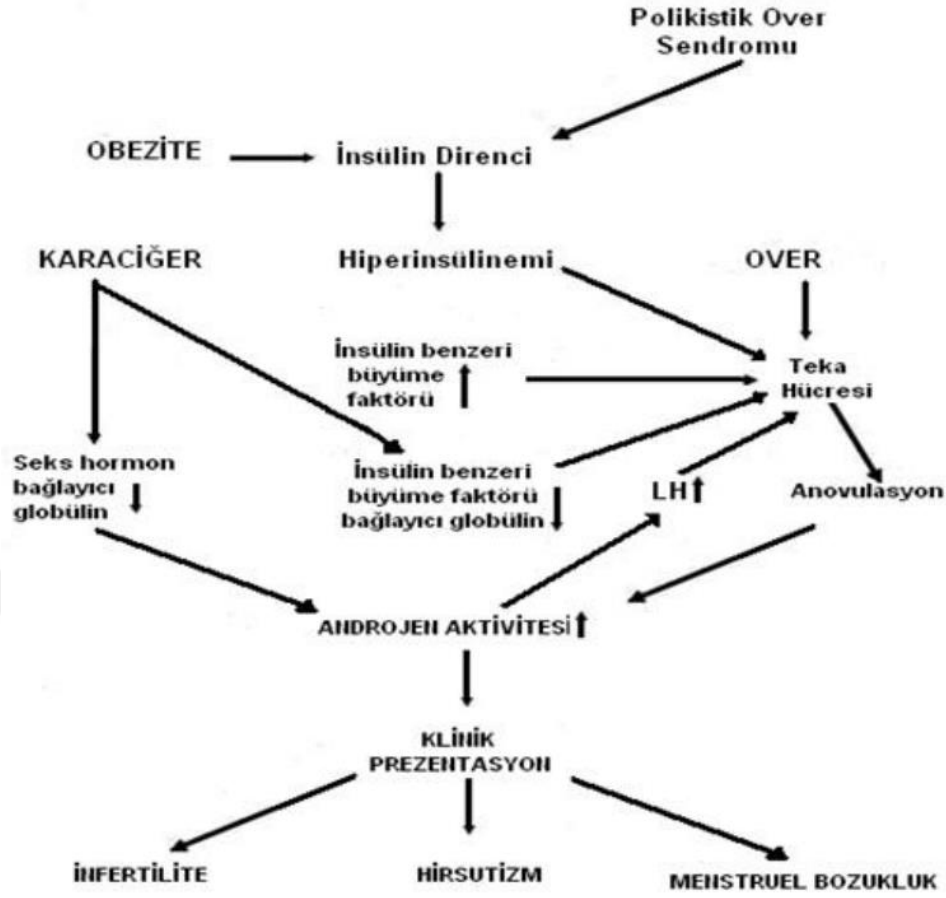
Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Daha sonra bir kısır döngü ile yükselmiş androjen düzeyleri, ekstraplandüler olarak androjen-östrojen dönüşümünü arttırırken, seks hormon bağlayıcı

globulin (SHBG) sentezini baskılamakta, sonuçta östrojen düzeylerinde yükselmeye neden olmaktadır. Buna ilaveten SHBG'deki azalma, serbest testosteron miktarında iki katlık bir artışa neden olmaktadır. Artmış androjenler, over içerisinde normal folikül gelişmesinin engellenmesine katkıda bulunmakta ve prematür atreziyi uyarmaktadır. Overdeki androjen konsantrasyonları yüksek olduğunda bunlar, aromataz aktivitesini ve östrojen sentezini inhibe eden 5-alfa metabolitlerine dönüşmektedir. Normalde oluşan, bir siklusun bitmesinden sonra yeni bir siklusun başlaması olayının oluşmaması sonucunda sabit bir hormonal durum ortaya çıkmakta, bu da nedeni artmış androjen sentezine bağlanabilecek sürekli bir anovulasyona neden olmaktadır (12).

Teka hücrelerine insülin, IGF-1, IGF-2 reseptörleri bulunmaktadır ve bu reseptörlerin uyarılmasının over androjen üretiminde etkileri olduğu saptanmıştır (17). İnsülinin etkisi tam olarak bilinmemekle beraber hiperinsülineminin düzeltilmesi ile LH'da değişiklik olmaksızın serum androjen düzeylerinde azalma gösterilmiştir. PKOS'lu hastaların %20-50'sinde artmış DHEAS seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini göstermektedir. PKOS'da IGFBP-1'in azalması da IGF-1'in etkilerini arttırır. IGF-1 ve insülin androjen üretimini arttırır. IGF-1'in insülin ile benzer etkisi granüloza hücrelerinde aromataz aktivitesini arttırır (18).

1.1.2.3. İnsülin direnci (İD)

Belli bir miktar glukoz için gereken insülin yanıtının olmamasıdır (19). İnsülin direnci (İD) ve beraberinde kompanzatuvar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (20). Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemektedir. İD tüm PKOS hastalarında görülmemektedir ve PKOS' un tanı kriterleri arasında yer almamaktadır (21). PKOS'da İD ve hiperinsülinemi over androjen sentezini ve ayrıca SHBG düzeyinde azalmayla, serbest testesteron düzeyini arttırmaktadır.



Şekil 2. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülinemi'nin PKOS'taki Rolü

1.1.2.4. Genetik faktörler

Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu kızların annelerinde ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyonun artmış sıklıkta bulunmasının yanı sıra, baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeyleri artmış gibi görünmektedir (22). Ayrıca tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz hemostaz bozukluklarının görülme riski yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır (22). PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir. Bazı olgularda ailesel bir yatkınlık genetik bağlantıyı düşündürmekle beraber aday genler hala belirlenememiştir.

1.1.3. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulgularında özellikle androjen düzeylerinin tanıda önemi vardır. Testosteronun %50'si Androstenedionun periferik dönüşümünden, geri kalanı eşit miktarlarda (%25) over ve adrenal salgılanır. fT düzeyinin denge diyaliz yöntemi ile belirlenmesi hiperandrojenizm tanısı için en duyarlı yöntemdir. Ancak fT ölçümleri iyi standartize edilmemiştir ve bu nedenle klinik kullanımı sınırlıdır. fT>9 pg/mL (referans aralık: 0,29-3.18 pg/ml) hiperandrojenizmle uyumludur. Normal testosteron düzeyi 20-60 ng/mL olmasına rağmen T>55 ng/mL olması durumunda hiperandrojenizm olasılığı yüksektir (23-24). Hiperandrojenemiye değerlendiren en sensitif ölçümler serum serbest T düzeyi ve serbest androjen indeksi (SAİ = total testosteron nmol / L) / SHBG (nmol / L)x100) = ng/mlx3.47 SAİ>5 olması hiperandrojenizmi gösterir (23). Ancak obezite, hiperinsülinemi ve androjen fazlalığı SHBG düzeyini azaltır. Sonuç olarak total testosteron azalır. Dolayısıyla SAİ, fT yerine kullanılabilir ama güvenilirliği tartışmalıdır (23).

DHEAS'ın neredeyse tamamı, DHEA'nın ise %90'ı adrenal kaynaklıdır. DHEAS'ın normal değeri 75-255 ng/mL arasındadır (24). DHEAS, PKOS'lu vakaların %25'inde normal değerlerin üzerinde ölçülür (23). DHEAS ölçümünün tanı değeri kısıtlıdır. Androgen Excess Society 2006 raporunda (23) serbest T dahil androjenlerin kan seviyelerinin hiperandrojenemi tanısı için sadece yardımcı olduğunu, tanı için tek kriter olmadığını ve klinik değerlendirmenin yerini tutmadığını belirtmiştir. Total T düzeylerinin 200 ng/dL'nin üzerinde olması over ve adrenal tümör araştırılmasını, DHEAS düzeylerinin 800'den yüksek olması adrenal tümör araştırılmasını gerektirir (23).

Androstenedion adult foliküler fazda normal değeri 60-200 ng/dL'dir. PKOS'ta androstenedion düzeyleri yükselmiştir(24).

Luteal fazın ortasında ölçülen progesteron düzeyleri ile ovulasyon objektif olarak gösterilebilir. Bazal foliküler faz 17-(OH)-P ölçümü ise PKOS'un geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplaziden ayırımı için gereklidir. Geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazide 17-(OH)-P düzeyinin erken foliküler fazda < 2ng/ ml olması ile ekarte edilebilmektedir. Bu değer üzerinde olgularda ACTH uyarısı ile ölçülen 17(OH)Progesteron seviyesinin >10 ng/ml olması, 21-hidroksilaz eksikliğinin tanısını

koydurur. Cushing Sendromunu düşündüren klinik bulguların varlığında, Deksmetazon supresyon testi ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol düzeyinin ölçülmesi tarama için kullanılabilir.

Prolaktin ile ilgili bozukluklar ve tiroid hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır. PKOS'da %30'a varan oranlarda hafif-orta düzeylerde PRL yüksekliği görülebilir. Tiroid hastalıklarında menstürel düzensizlikler görülebilir ancak çoğu zaman hastalıkla ilişkili diğer semptom ve bulgular tanıya olanak sağlar.

1.1.4. Klinik Bulgular

PKOS puberte başlangıcı esnasında veya başlangıcından sonra hiperandrojenizmin en yaygın sebebidir. Temel klinik özellikleri açıklanmayan kronik hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik overleri olduğu heterojen bir sendromdur (24).

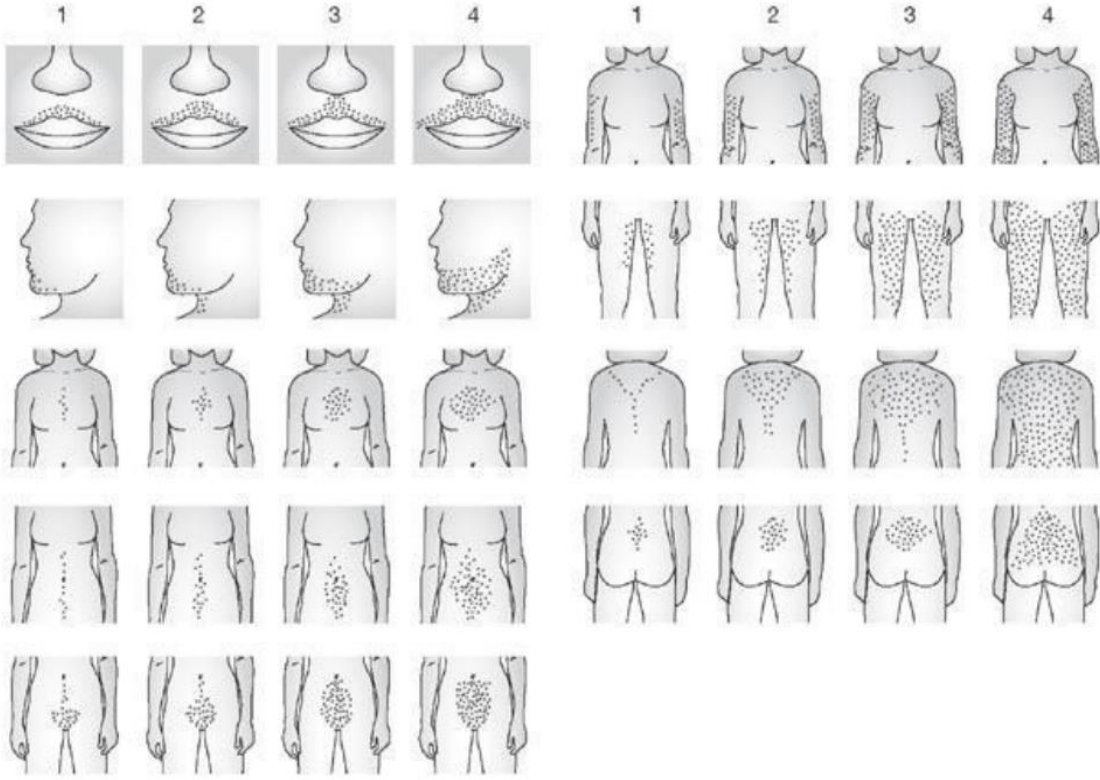
Ovülasyon tipik olarak düzensiz veya yoktur. Sonuç olarak mensler düzensiz ya da yoktur. Orta ve ileri derecede PKO'ları olan bazı vakalarda ovaryan disfonksiyona sebep olacak kadar adipoz doku birikinceye kadar semptom görülmeyebilir (25). Bu hastalarda %20'lere ulaşan sıklıkta adetlerin düzenli olabileceği de bildirilmiştir (26).

Klinik çalışmalarda kronik oligo-amenore kriteri olarak menslerin arasında 45 günden fazla olması veya yılda sekiz veya daha az mens görme, hiperandrojenizm kriteri olarak ise klinik hirsutizm varlığı (akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantozis nigrikans) veya laboratuvar bulgusu olarak androjenlerin yüksekliği kullanılmaktadır (27). Hiperandrojenizm olmadan PKOS tanısı konulması tartışmalıdır (24). PKOS'un klasik Stein-Leventhal formu klinik olarak mens düzensizliği, hirsutizm (veya sebore, akne ve alopesi gibi hirsutizm eşdeğerleri) ve obezite ile karakterizedir. Endokrinolojik olarak hiperandrojenizm, polikistik overler ve yaklaşık iki kat artmış serum LH değerleri ile karakterizedir. Ama vakaların yarısı nonklasik veya atipiktir. Nonklasik PKOS hiperandrojenizm ve anovulatuvar semptomları olup polikistik overleri olmayan (NIH kriterlerini karşılar) veya normal mensleri olmasına rağmen polikistik overleri olan (Rotterdam Kriterlerini karşılar) vakaları tanımlar. Hastalığın geniş spektrumu tanısal kriterlere uymayan deri bulguları veya santral obezitesi olan atipik hiperandrojenemik vakaları içerir. Çünkü bunlar ovaryan veya adrenal bezlerin tipik

endokrin bozukluğu olmasına rağmen klinik veya ultrasonografik ovaryan disfonksiyon kanıtına ihtiyaç duyarlar.

Fonksiyonel ovaryan hiperandrojenizm vakaların %80'inde aşırı androjenin kaynağıdır. FOH gonadotropin veya human korionik gonadotropin (HCG) uyarısına 17-hidroksiprogesteron cevabının artması ve glukokortikoid ile adrenal baskılanmaya rağmen serum testosteron düzeylerinin baskılanmaması ile tanımlanır. Olguların %60'ında deksametazon ile baskılanabilir fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm (FAH) bulunur. Fonksiyonel adrenal hiperandrojenizm ACTH uyarısına orta derecede 17 hidroksipregnenolon veya DHEA yüksekliği ile tanımlanır. FAH'lı olguların yaklaşık yarısında FOH da bulunur (28,29).

PKOS, androjen fazlalığının ve hirsutizmin en sık rastlanan nedenidir. Androjen fazlalığının en yaygın belirtisi hirsutizm olmakla birlikte, söz konusu olgularda ayrıca sebore, akne, alopesi veya hidroadenitis süpürativa da görülebilir. Hirsutizm, androjen bağımlı bölgelerde kılların fazla olmasıyla beraber koyu ve kalın olmasıdır. Hem teşhiste hem de tedavide objektif kalabilmek amacıyla bu artışın şiddeti ve dağılımı bir skora sistemini kullanılarak kaydedilmektedir. Bu amaçla modifiye Ferriman-Gallwey yöntemi kullanılabilir (24). Bu yöntemde kıl büyümesindeki artışın derecesi vücudun 9 farklı bölgesinde objektif olarak değerlendirilir. Androjene bağımlı alanlar dudak üstü, çene, yanaklar, kulaklar, karnın alt kısmı, sırt, göğüs, meme ve ekstremitelerin proksimal kısımları, kalçanın alt kısımları ve intergluteal bölgedir. Her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Toplam 8'in üzerindeki değerler genellikle hirsutizm olarak değerlendirilir. Hirsutizm hafif, orta, şiddetli olarak 3 gruba ayrılabilir. 8-15 hafif, 16-24 orta, >24 ağır olarak sınıflandırılır.



Şekil 3. Ferriman-Gallwey Skorlaması

Yaklaşık olarak testosteronun yarısı androstenedionun periferik dönüşümünden üretilir. Dolaşımdaki testosterona adrenal gland ve overler hemen hemen eşit oranda (%25) katkıda bulunurlar, ancak siklus ortasında overdeki üretim %10-15 daha artar. Dolaşımdaki major androjen testosteron olmakla birlikte dihidrotestosteron (DHT), kıl follikülleri ve derideki pilosebace birim gibi birçok duyarlı dokuda major androjendir. Hirsutizmde, dolaşımdaki testosteronun sadece %25'i periferik dönüşümden gelir ve çoğunluğu direkt doku sekresyonundan kaynaklanır. Hirsutizmin esas nedeni anovulasyon ve overlerden aşırı androjen üretimidir (30).

İlk kez 1980 yılında PKOS ile hiperinsülineminin ilişkili olduğunu tespit edilmiştir. Daha sonra 1980'li yılların ortalarında ise PKOS'lu hastalara oral glukoz tolerans testi (OGTT) bir tarama testi olarak önerilmiştir (31). Günümüzde PKOS ile insülin direnci arasındaki ilişki artık daha iyi bilinmektedir.

PKOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır. İD; endojen ve eksojen insüline normal biyolojik cevabın verilememesi diye tanımlanır.

İnsülin direnci homeostaz model değerlendirilmesi kullanılarak hesaplanır. (HOMA-IR: [açlık glukozu (mg/dL)×açlık insülini (μIU/mL)]/405) (32). HOMA-İR>2.7 insülin direnci olarak kabul edilir.

PKOS'lu vakaların %43-76'sında İD tespit edilmiştir. Bu vakalarda Tip 2 DM gelişme ihtimalinin normal popülasyonuna nazaran daha fazla olduğu yapılan birçok çalışmada bildirilmektedir (33,34,35).

Çoğu çalışma, obez ve obez olmayan PKOS'lu kadınların, aynı yaş ve kilolu normal kadınlara göre daha fazla İD ve hiperinsülinemi gösterdiğini ortaya koymuştur. Azalmış insülin sensitivitesinin yanı sıra, PKOS'lu obez kişilerde rölatif olarak insülin sekresyon defekti mevcuttur. Yani mevcut insülin direncini kompanse edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır. Bu defekt, ailede diabetes hikayesi olan PKOS'lu hastalarda daha fazladır. PKO'lu kişilerin kilo vermesi insülin direncini önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS'da primer anormallik olabileceğini göstermektedir (36, 37).

Hiperinsülineminin oranı ve hiperandrojenizm arasında anlamlı bir korelasyon vardır. Hiperinsülineminin hiperandrojenemiye yol açısını açıklayan iki mekanizma daha vardır:

1. Hepatik seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) sentezinin inhibisyonu.
2. İnsülin benzeri büyüme hormonu bağlayıcı protein-1'in (İGFBP-1) sentezinin inhibisyonu.

İnsülinin IGFBP-1'in intrafoliküler seviyesini azaltarak indirekt etki ile serbest

IGF-1'in intrafoliküler konsantrasyonunu arttırdığı ileri sürülmüştür. IGF-1 ovaryan intertsiyel hücrelerince LH'ın indüklediği androjen sentezinin potent stimülatörüdür (38).

1.1.5. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu hastalar taşıdıkları birçok risk faktörleri sebebiyle kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2

diyabet, artmış oksidatif stres gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır. Kardiyovasküler hastalık için tüm bu risk faktörlerini taşıyan PKOS'lu hastalar için doğru tedavi ve yaşam tarzı modifikasyonları ile ileride yaşanabilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkündür (39). Bu hastalarda gelişen endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Bu süreçte birçok mekanizma rol oynamaktadır. İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine direkt hipertrofik etkisi bulunmaktadır. Özellikle insülinin iskelet kasında hem nitrik oksit (NO) ve hem de endotelin-1 (ET-1) üzerine etkisi mevcuttur (39). Endotelden salınan ET-1 kuvvetli vazokonstriktördür ve NO ile etkileşim halindedir. Damar düz kaslarındaki endotelde sentezlenerek parakrin ve otokrin etki gösterir. ET-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-C uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir, intrasellüler Ca artışı proteinkinaz-C'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar. PKOS'lu hastalarda ET-1 seviyelerinin kilodan bağımsız olarak artmış olduğu görülmüştür (40-42).

Ultrasonografi ile karotis damar kalınlığının ölçümü prematür aterosklerotik hastalıkların saptanmasında kullanılan tanı yöntemidir. PKOS'lu hastalarda yapılan karotis arterin intima media kalınlık (KİMK) ölçümü belirgin olarak arttığı saptanmıştır (43). Kontrol grubuyla olan kalınlık farkı özellikle 50 yaşından sonra PKOS'lu hastalarda daha belirgin biçimde artmaktadır. Günümüzde PKOS'nun tedavisinde çok sık kullanılan etinil östradiol-ciproteron asetat içeren oral kontraseptiflerin kullanımlarının sonucunda KİMK'nda artış görülmüştür (44). Amerikan kalp cemiyeti PKOS'lu hastalarda obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, subklinik vasküler hastalık, erken kardiyovasküler hastalık aile öyküsü (erkeklerde 65, kadınlarda 55 yaş öncesi görülen) risklerinden herhangi birini taşıyorsa riskli grupta; metabolik sendrom, Tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından biri varsa yüksek riskli grupta değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (45).

PKOS'lu hastalarda yaygın görülen metabolik anormalliklerden biri de dislipidemidir (46). Adölesanlardaki dislipidemi belirtilen 4 kriterden en az birisinin olması ile tanımlanır: LDL-C >110 mg/dl, HDL-C <35 mg/dl, TG >150 mg/dl ve total kolesterol >170 mg/dl. LDL, HDL ve TG için eşik değerler Amerikan Klinik Endokrinolojist Birliği'nin (AACE) Dislipideminin Yönetimi ve Aterosklerozu Önleme

Rehberi'ne göre tanımlandı. Adölesanlarda total kolesterol için eşik değer Ulusal Kolesterol Eğitim Programı(NCEP)'na göre belirlendi (47).

Ulusal kolesterol eğitim program'ına göre PKOS'lu hastaların %70'inde lipid profillerinde bozukluk izlenmektedir (48,49). İnsülin rezistansının dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır (50). Glueck ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu hastaların %45'inde metabolik sendrom saptamışlar, bu subgruptaki hastaların %95'inde HDL seviyesinde düşüklük, %56'sında trigliserid seviyelerinde yükseklik görülmüştür. PKOS'lu hastalarda çeşitli paternde dislipidemi izlenebilir. Çalışmaların çoğunda en yaygın patern HDL'nin düşük, trigliserid seviyesinin yüksek olmasıdır (48). 1956 - 1965 yılları arasında over wedge rezeksiyonu yapılmış PKOS'lu hastaların ileri yaşlarda santral obezite, yüksek serum insülin seviyeleri, DM ve hipertansiyonun kontrollere göre prevelansının daha yüksek olduğu, postmenopozal dönemde myokard infarktüsünün 7.4 kat arttığı gösterilmiştir (51).

PKOS'lu kadınlarda artmış oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir. Oksidatif stresin doku hasarına yol açma mekanizmalarından biri de lipid peroksidasyonudur. Lipid peroksidasyonunu yansıtan malondialdehid (MDA), hücrenin yapı ve fonksiyonunu bozabilir. Paraoksonaz 1 (PON-1), okside lipoproteinler üzerindeki lipid peroksidleri hidrolize edip HDL ve LDL' yi oksidatif stresin etkilerinden koruyan ve HDL'nin antioksidan etkilerinden kısmen sorumlu bir enzimdir. Yapılan bir çalışmada PKOS'lu hastalarda uygulanan metformin tedavisinin, PON-1 aktivitesini artırıp, MDA düzeyini düşürerek kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan oksidatif stresi azalttığı görülmüştür (52).

1.2. Paraoksonaz (PON-1)

1.2.1. Paraoksonaz Enziminin Tarihçesi

Paraoksonaz enzimi ilk olarak organofosfor zehirlenmesine karşı koruyucu bir bariyer olarak tanımlanmıştır. 1946 yılında Abraham Mazur tarafından keşfedilen enzim, sonraki yıllarda insan serum paraoksonazı (PON-1) olarak tanımlanmış olup son

derece zehirli organofosfat tarım ilacı parationun toksik metaboliti paraoksonu (organofosfat substratı) hidroliz edebilmesinden dolayı bu ismi almıştır (53-57).

1953 yılında Norman Aldridge tavşan ve sıçanların farklı dokularında paraokson hidrolizi ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Aldridge tavşan plazmasında çok yüksek PON-1 seviyeleri bulunduğunu ve paraoksonazın saflaştırılmasında kullanılabileceğini göstermiştir.

Esterazlar iki gruba ayrılmıştır, substratları hidrolize ederken katalitik olanlar A-esterazlar ve substratların hidrolize olmasını inhibe edenler B-esterazlar. Paraoksonaz A-esteraz grubunda yer alır. 1961 yılında Uriel paraoksonazı insan serumunda elektroforezden sonra HDL immunopresipitatlarında saptamıştır (53,56,58,59).

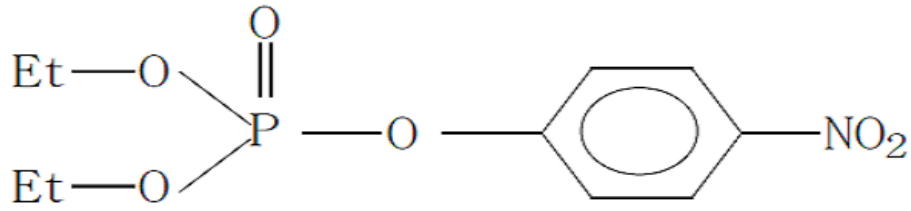
Plazmada HDL'ye bağlı olarak bulunduğu belirlendikten sonra, PON'un fizyolojik fonksiyonlarına yönelik çalışmalar giderek artmıştır. Günümüzde PON'un kardiyovasküler fizyolojideki yeri, lipid ve lipoprotein metabolizmasıyla ilişkisi, potansiyel antiaterojenik etkisi ve peroksidatif hasara karşı antioksidan özellikleri, yoğun bir şekilde araştırılmakta ve gün geçtikçe daha da önem kazanmaktadır (60).

1.2.2. Adlandırılması

PON-1 enzimi adını laboratuvarında en sık kullanılan substratı olan paraoksondan almıştır. Aslında PON-1 bazı sentetik substratlara karşı çok iyi bir esteraz olmasına rağmen, paraoksonaz aktivitesi biraz zayıftır. PON-1 çok geniş substrat yelpazesi olan bir hidrolazdır (61-63).

Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği'nin (IUBMB) enzim isimlendirmesinde paraoksonaz iki numaraya (EC 3.1.1.2 ve EC 3.1.8.1.) sahiptir. 1990'lı yıllardan sonra, paraoksonazın aril esterazdan farklı olarak yalnız fenolik esterleri değil, fosforik ve fosfinik asit esterlerini de hidroliz ettiği anlaşılmış ve EC 3.1.8.1 ile tanımlanmıştır (64,65).

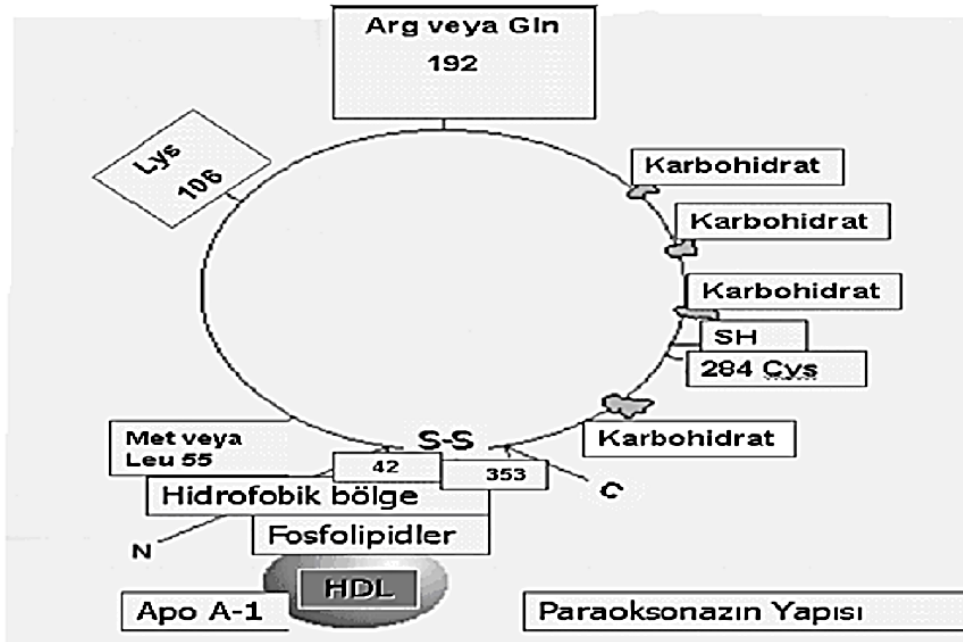
Ancak isimlendirme komitesi bu sınıflandırmayı tekrar düzenleyerek enzimi enzim kodu girişi E.C 3.1.8 olan fosfo triester hidrolazlar veya organofosfat hidrolazlar grubunun 1 numaralı enzimi olarak belirlenmiştir (66,67).



Şekil 4. Paraoksanın kimyasal yapısı (O, O- dietil-O-p-nitrofenil fosfat)

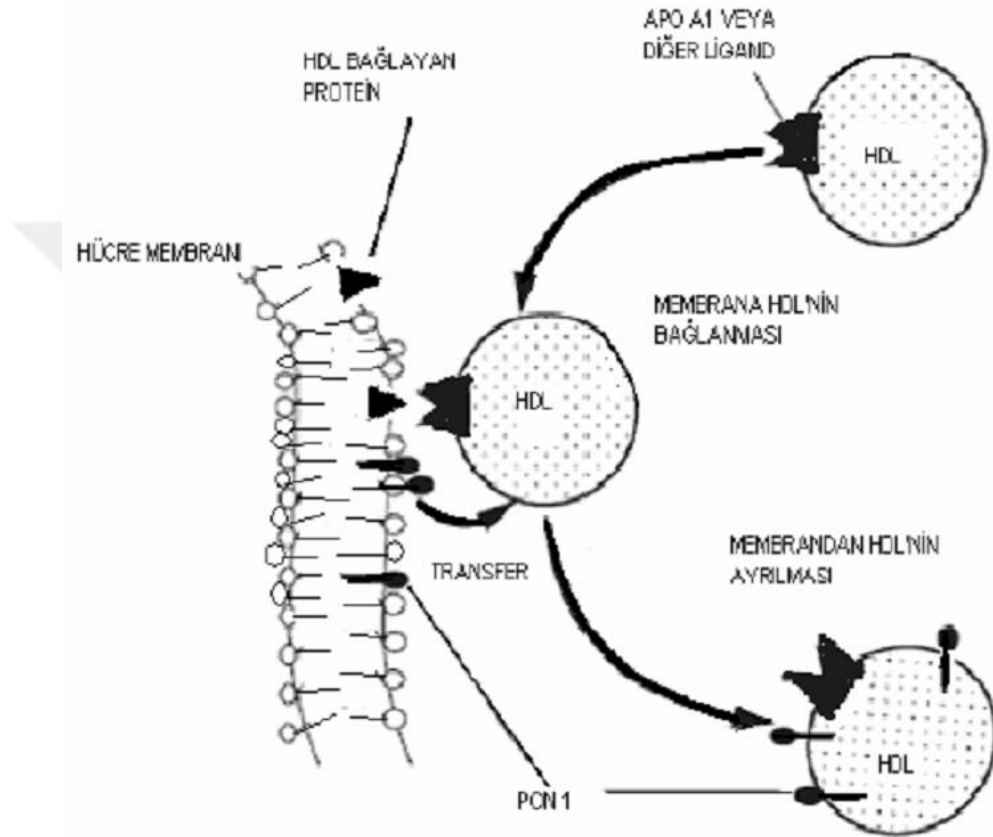
1.2.3. Paraoksonaz Enzimi

Paraoksonaz (PON) hem aril esteraz, hem de paraoksonaz (aril dialkil fosfataz; E.C.3.1.8.1) aktivitesine sahip, karaciğerde sentezlenen, organik fosforlu bir insektisit olan parationun aktif metaboliti olan paraoksonu hidroliz etme yeteneğine sahip bir serum esterazdır. Ağırlığının %15'ini oluşturan karbohidrat üniteleri, 4 farklı konumda proteine bağlı olarak bulunur. PON-1'in aminoasit bileşimi incelendiğinde, lösin içeriğinin yüksek olmasına karşılık, kringle yapısına sahip olacak kadar sistein içermediği görülür. Bununla beraber, 42., 284. ve 353. konumlarda yer alan sistein rezidülerinin, PON-1'in yapısal ve fonksiyonel özelliklerine katkıda bulunduğu söylenebilir. Protein yapısında bulunan tek disülfid bağı, polipeptid zincirinin siklik yapıda olmasına neden olmaktadır (68,69,70-72).



Şekil 5. İnsan Serum Paraoksonaz Enzimini Yapısı

Enzim, paration dışında diizopropil florofosfat gibi organik fosforlu insektisitlerle aynı kimyasal gruptan olan sarin, tabun gibi sinir gazlarının, çeşitli karbamatların, birçok aromatik karboksilik asit esterlerinin hidrolizini de katalize etmektedir. İnsan serum paraoksonazı (PON-1), 43 kDA molekül ağırlığında 354 aminoasitlik bir protein olup, fiziksel olarak HDL ile bağlantılıdır. PON-1 hücre membranının dış yüzeyinde bulunur ve lipoproteinler vasıtasıyla HDL'ye geçer.



Şekil 6. Hücre membranında bulunan PON-1'in HDL'ye transferi.

PON'un başlıca iki fonksiyonu bulunmaktadır: a) Bir pestisit olan paraokson gibi organofosfatlı bileşiklerin detoksifikasyonuna katılmak, b) Lipid peroksidleri hidrolize ederek LDL'yi oksidasyondan korumak. PON-1 lipid peroksidlerin yanı sıra hidrojen peroksit üzerine de etkilidir ve bu nedenle peroksidaz benzeri aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Ayrıca lipopolisakkarit inaktivasyonu yoluyla bakteriyel endotoksinlere karşı koruma sağlar. Antioksidan ve antiinflamatuvar özellik gösterdiği de gösterilmiştir (69,73-75).

1.2.4. Paraoksonaz Gen Ailesi

Paraoksonaz gen ailesi, insanlarda kromozom 7'nin uzun kolunda q21.3 ve q22.1 arasında bulunmaktadır. İlk olarak memelilerde tanımlanan PON ve PON ile ilişkili genler sonraları kümes hayvanları, zebra balığı ve omurgasızlardan *Caenorhabditis elegans*' ta bulunmuştur.

Paraoksonaz gen ailesi; PON-1, PON-2 ve PON-3 olmak üzere bilinen üç üyeye sahiptir. Bu genler büyük yapısal benzerlikler göstermektedir ve ortak evrimsel öncülden gen duplikasyonlarının meydana gelmesiyle oluşur. Memeli türleri içerisinde PON-1, PON-2 ve PON-3 aminoasit düzeyinde %60, nükleotid düzeyinde %70 benzerlik gösterir (65,68,72, 76-82).

1.2.5. PON-1'in Fonksiyonları

1.2.5.1. Organofosfatlara karşı koruma (hidrolitik aktivite)

PON-1'in en iyi bilinen fonksiyonu, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmesidir. İnsektisit olarak yaygın olarak kullanılan paratyon ve klorpiroposokson gibi organofosfat bileşikleri ile soman ve sarin gibi sinir gazları, PON-1'in başlıca substratlarıdır. Ancak, memelilerde bulunan PON-1'in bu substratlara karşı afinitesi düşük olduğundan, tarımsal alanda çalışanlarda organofosfat zehirlenmelerine sık rastlanır. Bununla beraber, kronik olarak düşük dozda organofosfat türevlerine maruz kalanlarda, PON-1'in daha etkili olduğu bildirilmektedir (60,83-85).

1.2.5.2. Bakteriyel endotoksinlerden kaynaklanan toksisiteye karşı koruma

Son yıllarda, HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı savunmada rol oynadığı, bakteriyel lipoprotein polisakkarid ile makrofaj özel protein CD14 arasındaki etkileşimin, HDL tarafından henüz bilinmeyen bir mekanizmayla önlediği düşünülmektedir. Böylece, karaciğer ve böbrek yetmezliğine, septik şokun çeşitli semptomlarına ve hatta ölüme yol açabilen TNF- α , IL-1 ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımı engellenmektedir. PON-1'in sitokinlerin salınımının önlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (60,83).

1.2.5.3. LDL ve HDL oksidasyonunun önlenmesi

Oksidatif stres altında lipid peroksidasyonu sadece LDL’de değil, HDL’deki lipidlerde de meydana gelmektedir. PON-1’in hem LDL’yi, hem de HDL’yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir. PON-1’in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ve HDL’nin inhibitör etkisinde, metal iyon şelasyonu ve/veya peroksidaz benzeri aktivite ile ilişkili olabileceği ileri sürülmektedir. HDL-PON-1, uzun zincirli okside fosfolipidleri hidroliz edebilme yeteneğine sahiptir. HDL’nin LDL oksidasyonu üzerine koruyucu etkisinin öncelikle PON’dan kaynaklandığı düşünülmektedir.

PON-1’in bakırın indüklediği lipoprotein oksidasyonunu in vitro olarak inhibe ettiği ve nonkompetitif PON-1 inhibitörlerinin serbest radikal oluşumunu ve bakırın indüklediği HDL oksidasyonunu arttırdığı gösterilmiştir (60,81,87-89).

1.2.6. PON-1’in Substratları

PON-1’in hidroliz ettiği substratlar arasında paration, diazinon ve klorprifos gibi organofosfatlı insektisitlerin toksik okson metabolitleri; sarin, soman ve tabun gibi sinir gazları; fenil asetat gibi aromatik esterler; homogentisik asit lakton, dihidrokumarin, γ -butirolakton ve homosistein tiolakton gibi birçok aromatik ve alifatik lakton ile siklik karbonatlar yer almaktadır (61,62,64).

1.2.7. Serum PON-1 Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi: Eckerson tarafından geliştirilen yöntemde Paraokson’un, PON-1 tarafından hidrolizi ile oluşan sarı renkli paranitrofenolün neden olduğu absorbans artışı spektrofotometrik olarak ölçülmektedir (41). Örnekteki enzim (PON-1) reaksiyon ortamındaki paraokson substratını hidroliz eder ve açığa çıkan ürünün absorbans artışı 412 nm’de kinetik olarak izlenir. Son yıllarda PON-1 ölçüm yöntemi otoanalizörlere de uyarlanmış olup, ölçümler serum veya heparinli plazmada yapılmakta, kalsiyum bağlayan EDTA’lı örnek kullanılmamaktadır (53,90,91).

1.3. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO), kalp hastalıklarının tanı ve izleminde önemli rol oynayan, güvenilir, noninvazif, tekrarlanabilir ve pahalı olmayan bir tekniktir. Ultrason dalgalarının kardiyojide kullanılma şekli olup; kardiyak anatomi, fizyoloji ve hemodinami konusunda detaylı bilgiler vermektedir (92). Transduserin içindeki “piezoelektrik” kristaller elektrik uyarısını mekanik uyarıya (ses dalgası) çevirir, dokulara iletilen ses dalgalarından yansıyanlar toplanır, yeniden elektrik uyarısına çevrilerek ekranda görüntü oluşturulur (93).

1.3.1. Ekokardiyografinin Sınıflandırılması

1.3.1.1. M-Mode Ekokardiyografi

Ekokardiyografinin gelişiminin ilk evresi M-Mode ekokardiyografidir. Kardiyak kontraksiyonda yayılan dalgaların vertikal eksendeki hareketlerinin kaydedilmesi “M mode ekokardiyografi”yi oluşturur. Horizontal (X) eksen zamanı, vertikal (Y) eksen dokuların göğüsten uzaklığını ölçer. Hareketli bir organ olan kalbin ritmik hareketlerini ekrana yansıtan bu metodla kalbin anatomik yapısı hakkında kısmen bilgi edinilebilir.

Kardiyak boyutların (boşluk çapları, septum ve duvar kalınlıkları) ölçülmesinde kalp kapak yapıları ve perikardiyal sıvı ölçümünde kullanılmaktadır. Sistolik fonksiyonların global olarak değerlendirilmesinde kullanılan standart bir yöntemdir (94).

Mitral annuler düzlem sistolik hareket (MAPSE), M mod ekokardiyografi ile elde edilen sol ventrikül longitudinal fonksiyonunu değerlendiren bir markıdır (95,96). MAPSE sol ventrikülün diğer markırları ile koreledir ve kolayca ölçülebilir.

MAPSE'nin erken dönem sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu göstermede konvansiyonel EKO ölçümlerinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir (97,98). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda MAPSE azalır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde MAPSE'nin majör kardiak olaylar ve mortalite için prognostik bir ölçüm olduğu bilinmektedir (99, 100, 101).

1.3.1.2. İki Boyutlu (2-D) Ekokardiyografi

Ses kaynağı sesi yelpaze gibi genişleyen üçgen bir alana doğru yayarsa, titreşimler bir kesit düzeyi oluşturur ve buradaki her dokudan yansıyan dalgalar ekranda resim gibi görülür. En ve boy gibi iki boyut olduğundan, 'İki boyutlu ekokardiyografi' denir. Böylece kardiyak yapılar kesitsel ve iki boyutlu olarak görüntülenir. Yapısal kalp defektlerinin tanınmasında, damar ve kapak çaplarının belirlenmesinde oldukça faydalıdır (93).

1.3.1.3. Doppler Ekokardiyografi

Doppler etkisi Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler tarafından 1842 yılında tariflenmiştir (93). Belli hızda, kısa aralıklarla "Pulsed-Doppler" veya devamlı "Continuous-Doppler" ile gönderilen ses dalgaları, eritrositlere çarparak geriye yansımakta ve geri gelen sesle eritrositlerin hareket yönü ve hızı belirlenebilmektedir. Pulsed-Doppler tekniğinde tek bir ultrason kristali ses dalgalarını gönderir ve geri alır. Avantajı M-mode ve 2-D ile çalışabilmesi, noktasal bir bölgeden Doppler sinyali alınmasını sağlaması iken, dezavantajı velosite ölçümünün sınırlı olmasıdır. Pulsed-Doppler sistemi yüksek frekanslı Doppler dalgalarını saptamada yetersiz olabilir.

Pulsed-Doppler sisteminde saptanabilen en üst frekans sınırına "Nyquist limiti" denir.

"Continuous-Doppler" modunda transduser iki kristalle çalışır. Birisi devamlı dalga gönderirken diğeri ise, yansıyan dalgaları alır ve maksimal Doppler değişimi Nyquist limiti ile sınırlı değildir. Bu nedenle "Continuous-Doppler" en yüksek velositeleri bile kayıt etmede kullanılabilir (92).

Renkli Doppler görüntüleme bir pulsed-Doppler fonksiyonudur. Bu yüzden yüksek velositeleri görüntülemesi sınırlıdır. Transdusere yaklaşan akım kırmızı, uzaklaşan akım ise mavi olarak boyanır (102). Kan akımının renklenmesinden yararlanılarak küçük vasküler yapılar daha net görüntülenebilir, anormal akım paternleri (jet akım, regürjitan akım, şant akımları vb) kolayca ayırt edilebilir.

Kardiyovasküler sistemden geçen kan akımının paterni hakkında bilgi veren bu yöntem, kardiyolojide yaygın olarak kullanılan, kalbin hemodinamisi hakkında çok

değerli bilgiler vererek büyük ölçüde kalp kateterizasyonu ihtiyacını azaltan vazgeçilmez bir tanı aracıdır. Bu yöntemle kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında daha detaylı bilgiler elde etmek mümkün olmuştur (103).

Bir kalp siklusu genel olarak ventrikül sistolü (izovolemik kontraksiyon fazı, ejeksiyon fazı) ve diyastolü (izovolemik relaksasyon fazı, hızlı doluş fazı, diyastaz fazı, atriyum sistolü) olarak iki fazı içerir.

a) Ventrikül sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

İzovolemik kontraksiyon fazı: Ventrikül sistolünün başlaması ile birlikte her iki ventrikül içindeki basınç hızla yükselmeye başlar. Sol ventrikül içi basınç sol atriyum içi basınçtan ve sağ ventrikül içi basınç sağ atriyum içi basınçtan yüksek düzeye geldiği anda her iki taraftaki atriyoventriküler (AV) kapaklar kapanır. Bundan sonra her iki ventrikülde basınç hızla yükselmeye devam eder. Sol ventrikül içi basınç aort basıncından, sağ ventrikül içi basınç pulmoner arter basıncından yüksek düzeye çıktığında aort ve pulmoner kapaklar açılır. Ventrikül sistolünün başlangıcından aort ve pulmoner kapakların açılmasına kadar geçen süreye izovolemik kontraksiyon fazı adı verilir (92,104).

İzovolemik kontraksiyon zamanı(İVCT):EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki S dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF): Ventriküllerden vücuda pompalanan kanın diyastol sonunda ventriküllerde bulunan toplam kan miktarına oranlaması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal alt sınır EF değeri %56 (92,104).

Fraksiyonel kısalma (FS): Ventriküllerin diyastol sonu çapından sistol sonu çapının çıkarılıp, bulunan değer in diyastol sonu çapına oranlanması sonucu elde edilen değerdir. Sağlıklı çocuklarda normal alt sınır FS değeri %28'dir (92,104).

Ekokardiyografik incelemede Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) sistolik fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametrelerdir (92,103).

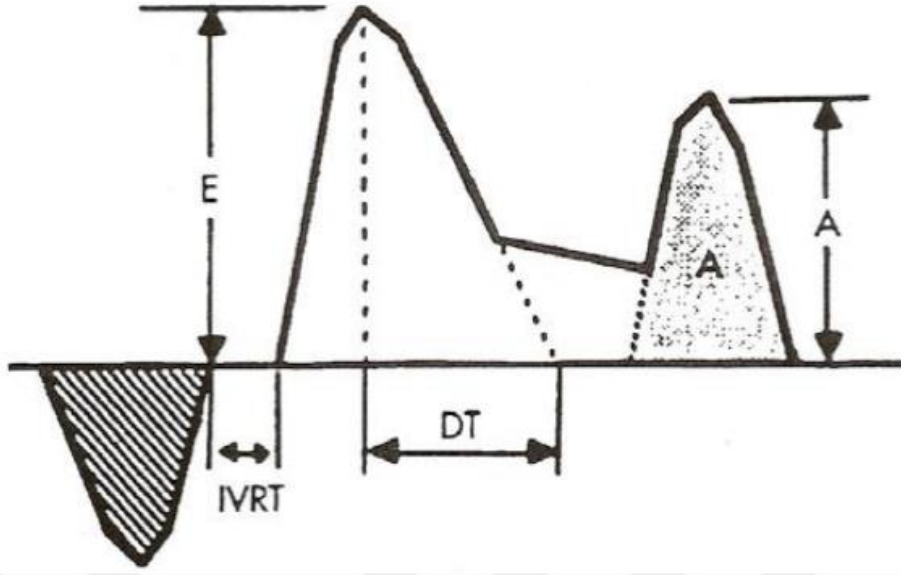
b) Ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi:

İzovolemik relaksasyon fazı: Semilunar kapakların kapanması ile mitral ve triküspid kapakların açılması arasında gerçekleşen süredir. Bu dönemlerde ventriküler basınç hızla düşer ve giderek negatif basınç oluşur. Atriyumların ve ventriküllerin basıncı eşitlendiğinde atriyoventriküler kapaklar açılır (92,104).

Hızlı doluş fazı: Mitral ve triküspid akımların başlangıcından, sağ ve sol ventriküllerin doluş hızlarının plato yaptığı zamana kadar olan fazdır. Bu faz miyokardın viskoelastik özelliğine, ventriküllerin relaksasyonuna ve kompliyansına bağlıdır. Bu fazda ventriküllerde basınç artmaktadır. Bu basınç artışı ventrikül basınç eğrisinde E dalgası olarak gösterilir (92,104).

Diyastaz fazı (pasif doluş): Hızlı doluş fazının sonundan atriyumların kasılmasının başlangıcına kadar geçen süreyi içermektedir. Ventriküllerin basınç ve volümlerinde çok az değişiklik olduğu bu fazda kalp hızı ve ventriküllerin esnekliği en önemli faktörlerdir (92).

Atriyum sistolü: Atriyumların sistolü ile kanın ventriküllere doluşudur. Atriyumların sistolü sırasında sol atriyum basıncı 6-7 mmHg'ye çıkmakta ve meydana gelen bu değişiklik atriyum basınç eğrisinde A dalgası ile gösterilmektedir (92,104). Diyastolik işlevler birçok kalp hastalığında sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Bundan dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması hastalığın erken döneminde tanının koyulmasına olanak sağlar. Ventriküllerin pulsed-Doppler ekokardiyografi ile diyastolik işlevlerini belirlemek için apikal dört boşluk konumunda, atriyoventriküler kapakların hemen üzerinde ve akıma paralel ölçüm yapılır. Bu şekilde elde edilen mitral ve triküspid akım traseleri atriyumlardan ventriküllere geçen kanın zamana göre akım hızını gösterir (105,106). Şekil 7'de transmitral olarak alınmış sol ventrikül akım parametreleri gösterilmiştir.



Şekil 7. Transmitral diyastolik akım parametreleri

E: Erken diyastolik akım,

A: Geç diyastolik (atriyal sistolik) akım,

İzovolemik gevşeme zamanı (İVRT): Sol ventrikül ejeksiyonunun bitiminden yani mitral kapağın açılıp erken doluşun başlamasına kadar geçen süredir.

Deselerasyon zamanı (DT): Erken diyastolik akım velositesinin pik yaptığı nokta ile bu akımın sonlandığı nokta arasındaki süredir. Diastolik disfonksiyonda uzar.

Sağlıklı çocuklarda erken diyastolik akımın geç diyastolik akıma oranı $(E/A) > 1$ 'dir. Ventrikül kompliyansının bozulduğu durumlarda pasif doluş amplitüdü (E dalgası) azalır, aktif doluş önem kazanır ve A dalgası amplitüdü artar. E/A oranı tersine döner ve izovolemik gevşeme zamanı (İVRT) uzar (104).

1.3.1.3.1. Doku Doppler ekokardiyografi (DDE)

Doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme tekniği, esas olarak hareket eden dokudan gelen bilgilerin kodlanmasını sağlayan yeni geliştirilmiş bir yöntemdir (93,94,102). Miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk kez 1989 yılında Isaaz ve arkadaşları (107) tarafından tanımlanan DDE, 1992 yılında McDicken ve arkadaşları (108) tarafından klinik kullanıma koyulmuştur. Bu

teknikle miyokard hareketlerinin global veya bölgesel olarak, hem kalitatif, hem de kantitatif değerlendirilmesi mümkün hale gelmiştir.

Doku Doppler görüntülemesi konvansiyonel Dopplerin modifiye şeklidir ve miyokard hızlarını analiz eder. Konvansiyonel Doppler tekniğinde kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntülemesi ile bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (104).

Doku Doppler görüntüleme ile miyokard segmentlerinin incelenmesi ventrikülün bölgesel fonksiyonları hakkında bilgi verirken, mitral ve triküspit anulus hızlarının ölçümü ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi verir. Temelde aynı prensip olmasına rağmen DDE tekniği iki ayrı kategoride incelenir:

a) Renkli Doku Doppler (RDD)

Bu teknik ile miyokardın hareket hızları renklendirilebilir ve bu renklendirme hem iki boyutlu, hem de M-mode görüntü üzerine yerleştirilebilir. Duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı-sarı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi-yeşil renkle kodlanırlar, hareketsiz noktalar renklendirilmez. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir (108).

b) Pulsed Dalga Doku Doppler (PDDD)

Örnek volüm, miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde örnek olarak alınan miyokard duvar segmentinin hareket yönüne göre pozitif ve negatif doppler dalgaları elde edilir. Elde edilen veriler sadece örnek volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (102).

c) Pulsed Dalga Doku Doppler Paterni

PDDD tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Hareketin yönü ile Doppler sinyalleri arasındaki açı diğer Doppler tekniklerinde olduğu

gibi PDDD'de önemlidir. Fakat bu teknik açığa daha az bağımlıdır. PDDD ile incelemenin yapıldığı pencereye göre kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece ön septum ve arka duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Bu nedenle parasternal pencereden sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi ise apikal dört boşluk görüntüsünden yapılır. Apikal pencerede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal dört boşluk görüntülemeye, tüm sol ventrikül duvarlarının, mitral ve trikuspid anulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve orta segmentlerde yapılabilir. Ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu zaman mümkün olmamaktadır (109).

Tipik PDDD kaydında, sistol sırasında ventrikül merkezine doğru yönelmiş bir sinyal vardır (S dalgası). Diyastolde ise ventrikül merkezinden uzaklaşan iki ayrı sinyal vardır (E ve A dalgası). Bunlardan E dalgası; erken diyastolde atrioventriküler kapakların açılması ile oluşan erken hızlı doluş fazında meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. İzovolemik relaksasyonu takiben başlar. Elektrokardiyografide T dalgasından sonra kaydedilir. PDDD'de ilk dominant negatif dalgadır. E dalgası sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PDDD ile herhangi bir dalga elde edilemez.

Mitral akım E dalgası/E' mitral anulus velosite(E/E') oranı normalde <8 olmalıdır. E/E' oranı 8 ve 15 arasında ise diastolik disfonksiyondan şüphelenilmelidir. Oran 15 üzerinde ise diastolik disfonksiyonu gösterir.(110).

A dalgası ise geç diyastolde izlenir. Diyastaz fazından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş başlar. Bu dönem PDDD ile ikinci negatif dalga olarak görülür. A dalgası elektrokardiyografide P dalgasından sonra gelir.

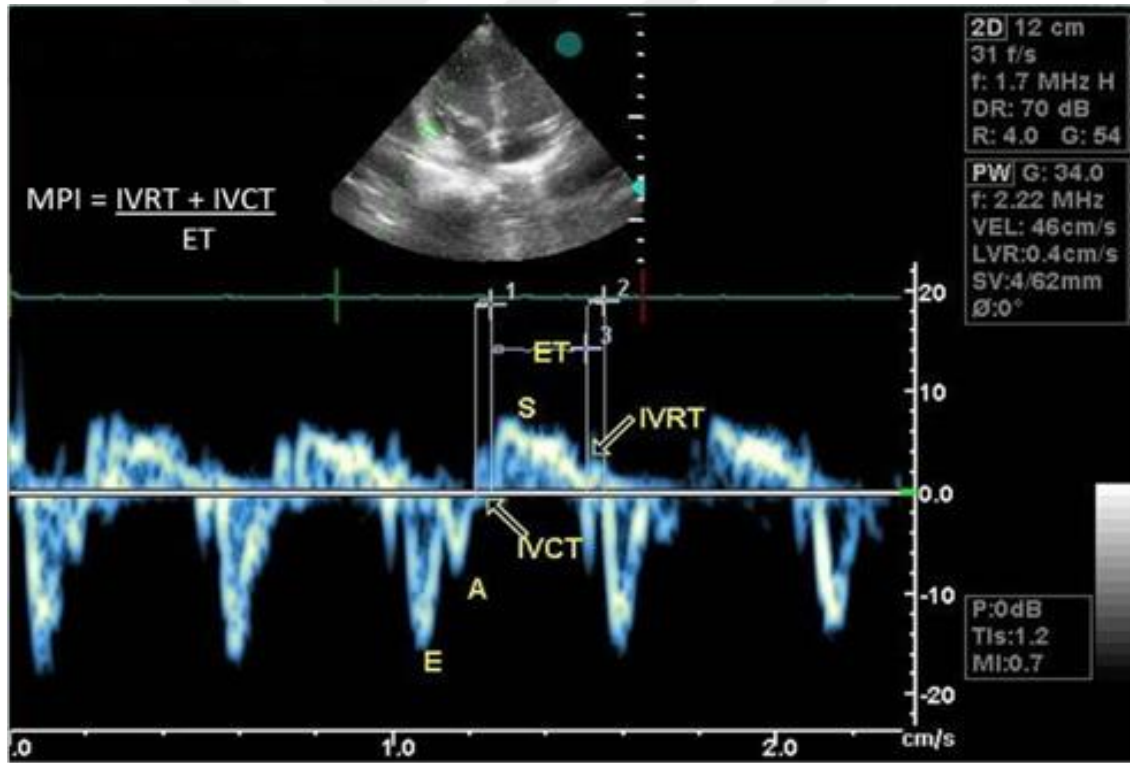
İzovolemik kontraksiyon zamanı (İVCT): EKG'deki Q dalgasından doku Doppler görüntülemesindeki S dalgasının başlangıcına kadar olan süredir.

Ejeksiyon zamanı (ET): Semilunar kapaktan geçen akım süresidir.

Sistolik fonksiyonlardaki bozulmalar İVCT'da uzama ve ET'de kısalma oluşturur. İzovolemik gevşeme zamanı (İVRT): Sistolik hareketin sonunda başlar ve erken diyastolik akım öncesinde sonlanır. Diyastolik fonksiyonların bozulması durumunda miyokard relaksasyonunda anormallik oluşturarak İVRT'yi uzatır.

Miyokard performans indeksi (MPI = Tei indeksi): Sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kullanarak global olarak ventrikül performansını değerlendirir. MPI izovolumik zaman aralıklarının toplamının ejeksiyon zamanına oranıdır (111,112,113,114).

Çocuklarda MPI'nin normal değerleri sol ventrikul için 0.35 ± 0.03 , sağ ventrikul için 0.34 ± 0.06 olarak saptanmıştır. Bu indeks dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidoz, konjenital kalp hastalığı gibi birçok hastalıkta ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (109,114).



Şekil 8. DDE'de saptanan zaman aralıklarının şematik görünümü.

DDE, miyokardın diyastolik performansı hakkında ön yükten bağımsız olarak direkt bilgi verir. Diyastolik fonksiyonların incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla yapılır. Bu parametreler sadece

tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkinliğini değerlendirmek için de kullanılır (115).

DDE'nin geniş kullanım alanlarına rağmen bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlamaları; hedef miyokard segmentin hızının komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden etkilenmesidir. Bir diğer kısıtlaması ise, kalbin apeksinin kısmen sabit olması nedeniyle yeteri kadar incelenememesidir. Ancak bu kısıtlamalara rağmen DDE, geniş kullanım alanları olan bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi, bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur.



2. MATERYAL ve METOT

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof.Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji ve Genel Çocuk Polikliniğine Mart 2016-Mart 2017 arasında başvuran ve Rotterdam tanı kriterlerine göre (Oligo- anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, polikistik overler; tanı için en az iki kriter bulunmalıdır (5,6,7,8)). PKOS tanısı konulan ve kardiyolojik incelemede herhangi bir hastalık saptanmayan 30 kişi hasta grubuna alındı.

Kontrol grubu için ise çocuk kardiyoloji polikliniğinde üfürüm ve göğüs ağrısı nedeni ile araştırılıp, sistemik veya kardiyolojik herhangi bir hastalık tespit edilmeyen hasta grubu ile yaş, boy ve ağırlık bakımından benzer özelliklere sahip 30 vaka alındı. Çalışmaya 23.02.2016 tarihli ve 2016/02 numaralı karar ile etik kuruldan onay almıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hasta ve hasta velilerinden ayrıntılı onam alınmıştır.

Tüm çalışma grubuna normal poliklinik incelemesi (fizik muayene, kilo, boy, tansiyon arteryel ölçümü, EKG ve ekokardiografik inceleme) yapıldı. PKOS grubundaki tüm hastalar pelvik US değerlendirildi. Hastaların tansiyonu istirahatte ve sağ koldan ölçüldü. Tüm çalışma ve kontrol grubuna EDAN SE-1200 Express (Edan Instruments. Inc China) cihazı ile 12 derivasyonlu EKG çekildi. Vücut kitle indeksi hesaplandı.

Hasta grubunda hemogram, ALT, AST, üre, kreatinin, FSH, LH, 1,4 androstenodion, dihidroepiandrostenodion (DHEAS), total testosteron, prolaktin, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein(LDL), total kolesterol, trigliserid(TG) hirsutizmusu olan hastalarda geç başlangıçlı adrenal hiperplaziye ekarte etmek için 17 hidroksi progesteron çalışıldı. Kontrol grubunu hemogram, ALT, AST, üre, kreatinin, HDL, LDL, total kolesterol, TG düzeyleri çalışıldı.

Her iki gruptan rutin tetkikler için kan alınırken PON-1 düzeyi için 1 adet sitratlı tüpe 2 cc ek kan alındı. Alınan kan 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum kısmı ependorf tüpüne aktarıldı. -20 derecede saklandı.

Hastaların insülin direnci HOMA-IR formülüne göre hesaplandı.

2.1. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi Vivid 6S (GE-Vingmed Ultrason AS, Horten, Norveç) ve 3S-RS(3.5 Mhz) ultrason cihazı kullanılarak sol yan dekübit ve sırt üstü pozisyonda çekildi. Tüm ekokardiyografik veriler için üç ardışık ölçüm ortalaması alındı. Görüntüler 2D, M-mod ve Doppler ekokardiyografiteknikleri kullanılarak parasternal ve apikal pencerelerden elde edildi. M- mod ekokardiyografi Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin önerdiği standart görüntüleme teknikleriyle yapıldı (116). Şu parametreler parasternal uzun eksende sistol ve diyastol sonunda ölçüldü: İnterventriküler septum çapı (IVSD), sol ventrikül diyastolik (LVedD) ve sistol sonu çapı (LVesD) ve sol ventrikül arka duvar kalınlığı (LVpWD).

Standart Doppler inceleme: Pulse Doppler örneği parasternal uzun aks görüntüde anterior mitral kapak ile sol ventrikül çıkış yolu akımın birleştiği noktaya yerleştirilerek mitral akım ve sol ventrikül çıkış yolu trasesi elde edildi. Ölçümler maksimum velosite elde edilerek gerçekleştirildi. Diyastolik fonksiyon parametrelerinden E velositesi, A velositesi ve deselerasyon zamanı (DT) ölçüldü. E velositesi; LV'ün hızlı doluş fazının pik velositesi, A velositesi; atriyal kontraksiyonun yol açtığı yavaş ventrikül doluş akımının pik velositesi olarak alındı. DT; pik E velositesi ile hızlı doluşun sona erdiği nokta arasındaki süre olarak ölçüldü. Mitral kapak E ve A akım hızlarının en yüksek değerleri bulunarak E/A oranı hesaplandı. Sistolik fonksiyon parametrelerinden S dalgası ve ejeksiyon time elde edildi.

DDİ, apikal 4C görünümünden, kursor mitral annulus lateralindeki myokardiyal segmente yerleştirildi. Bazal segment düzeyinde pulsed dalga doku Doppler yerleştirilerek miyokardiyal doku hızları kaydedildi. Pik sistolik(S') velosite, pik erken (E'), E' dalgasının deselerasyon zamanı (DT') ve pik geç (A') diastolik miyokardiyal annuler velosite, izovolumik relaksasyon zamanı (İVRT') ve izovolemik kontraksiyon zamanı (İVCT') ölçüldü. Myokardiyal performans indeksi (MPI) Tei index formülü ile hesaplandı (112). Ekokardiyografi tek deneyimli pediatrik kardiyolojist tarafından yapıldı.

2.2. Paraoksanaz (PON-1)

Eastbiopharm CK-E92022 numaralı human Paraoksanase (PON) ELİSA ticari kit kullanıldı. Paraoksanaz düzeyi kitin prospektusuna göre çalışıldı. BİO-TEK İNC. ELX808 Ultra Microplate Reader cihazı kullanılarak ELİSA yöntemi ile paraoksanaz düzeyi çalışıldı.

2.3. İstatistik Analiz

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken; Kategorik değişkenler için Sayı ve Yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenlerin bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS (Ver.21) istatistik paket programı kullanılmıştır.

3. BULGULAR

Çalışmaya Yüzüncü Yıl Üniversitesi Prof. Dr. Dursun Odabaş Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji ve Genel Çocuk Polikliniğine Mart 2016-Mart 2017 arasında başvuran 30 PKOS ve 30 kontrol olmak üzere toplam 60 kişi alındı.

PKOS grubu yaş ortalaması 15.98 ± 0.27 yıl iken kontrol grubu yaş ortalaması 15.46 ± 0.24 yıl olup her iki grup arasında istatistiksel fark yoktu ($p=0.165$). Her iki grup arasında vücut ağırlığı, boy, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). (tablo 1)

Ayrıca her iki grup arasında sistolik kan basıncı (TAs), diastolik kan basıncı (TAd) ve kalp tepe atımı (KTA) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Gruplara göre tanımlayıcı istatistikler ve karşılaştırma sonuçları

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	P
Yaş (Yıl)	15.98 ± 0.27	15.46 ± 0.24	0.165
Boy(m)	1.59 ± 0.12	1.59 ± 0.10	0.744
VA (kg)	56.41 ± 2.07	52.06 ± 1.89	0.127
VKİ (kg)/(m ²)	22.07 ± 0.09	20.46 ± 0.61	0.090
TAs(mmHg)	110.83 ± 1.73	112 ± 1.30	0.59
TAd(mmHg)	71.33 ± 1.41	71.83 ± 1.36	0.80
KTA(atım/dk)	88.2 ± 2.4	86 ± 2.2	0.50

3.1. Ekokardiyografik Değerlendirmeler

3.1.1. Standart Ekokardiyografik İnceleme

M-mode ve iki boyutlu EKO kullanılarak yapılan değerlendirmede LV sistol ve diastol sonu çapı ve İVS sonuçları bakımından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. (tablo 2)

PKOS grubunda ortalama sol ventrikül posterolateral duvar kalınlığı (LVpWD) 5.77 ± 0.81 iken kontrol grubunda 5.23 ± 1 idi. PKOS grubunda LVpWD istatistiksel olarak anlamlı büyük bulundu ($p=0.028$).

Tablo 2. Gruplar arası M-mode parametrelerinin istatistikleri ve karşılaştırmaları

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p
LVesD (mm)	26.3 ± 2.53	26.4 ± 1.99	0.86
LVedD (mm)	41.9 ± 3.14	42.2 ± 2.63	0.75
LVpWD (mm)	5.77 ± 0.81	5.23 ± 1	0.028
İVS (mm)	52.2 ± 13.3	50.4 ± 11.3	0.57
MAPSE (mm)	13.7 ± 1.79	14.4 ± 1.84	0.152

Mitral anülüs lateralinden gerçekleştirilen M-mode inceleme ile ölçülen MAPSE; PKOS grubunda 13.7 ± 1.79 iken kontrol grubunda 14.41 ± 1.84 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.152$)

Grupların KDE ile değerlendirilmesinde gruplar arasında E, A, S, DT, ET, İVRT, İVCT, E/A açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Ancak PKOS grubunda MPI 0.54 ± 0.11 iken kontrol grubunda 0.50 ± 0.12 idi ($p=0.05$). PKOS grubunda MPI daha yüksekti. (tablo 3).

Tablo 3. Grupların KDE ile mitral akım değerlendirmesi ve hesaplanan LV MPI (ort±SD)

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p
E(cm/sn)	79.0 ± 2.89	76.6 ± 2.25	0.521
A(cm/sn)	50.8 ± 2.50	45.5 ± 1.82	0.93
S(cm/sn)	82.8 ± 2.44	83.0 ± 1.90	0.940
DT(msn)	89.1 ± 2.75	81.9 ± 2.88	0.076
ET(msn)	265.5 ± 3.38	267.8 ± 3.26	0.632
İVRT(msn)	65.6 ± 1.94	65.2 ± 2.07	0.898
İVCT(msn)	78.7 ± 2.22	73.3 ± 2.60	0.118
E/A	1.58 ± 0.05	1.73 ± 0.07	0.112
MPI	0.54 ± 0.11	0.50 ± 0.12	0.05

3.1.2. Pulsed Dalga Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme

Mitral anülüs lateralinden gerçekleştirilen doku Doppler ekokardiyografik incelemede PKOS grubu ile kontrol grubu arasında E', S', ET', İVCT', DT' açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

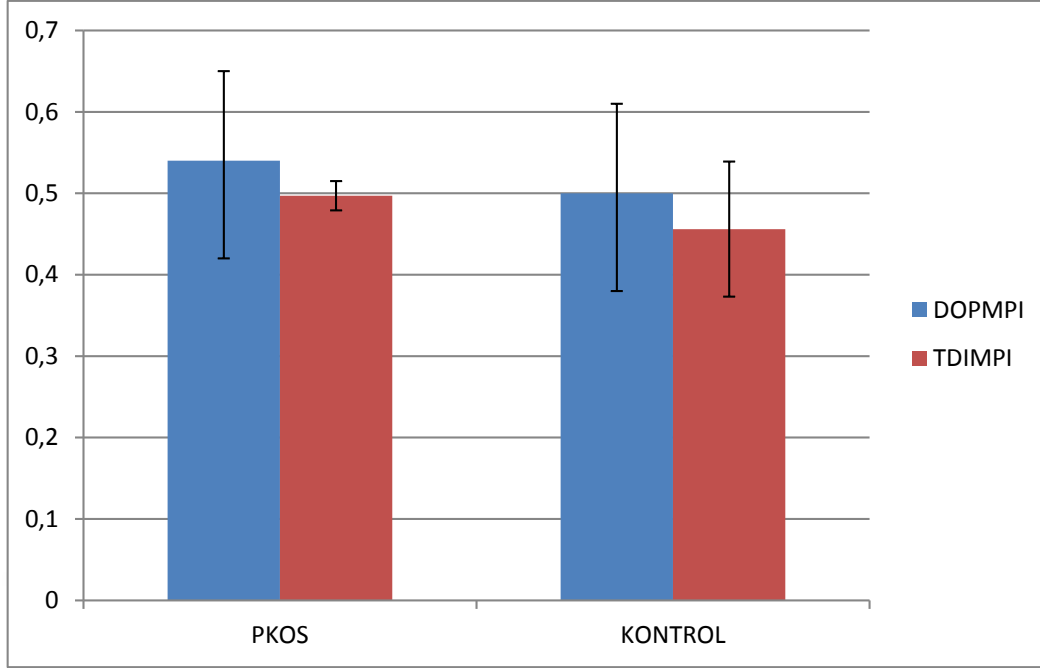
Ancak PKOS grubunda DDE ölçümleri; E'/A' 2.07 ± 0.08 iken kontrol grubunda E'/A' 2.44 ± 0.10, Bu ölçümler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.008). E'/A' >1 normal olmasına rağmen PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak E'/A' oranı daha düşüktü.

Gruplar arasında A' ve İVRT' açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. PKOS grubunda A' ve İVRT' daha uzun saptandı (tablo 4). PKOS grubunda MPI' 0.51 ± 0.07 iken kontrol grubunda 0.45 ± 0.08 idi (p=0.005). MPI' PKOS grubunda anlamlı yüksek saptandı (tablo 4).

Tablo 4. Sol ventrikülden (mitral lateral anülüs) DDE ile elde edilen veriler (ort±SD)

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p
E'(cm/sn)	17.86 ± 0.60	17.33 ± 0.47	0.492
S'(cm/sn)	10.66 ± 0.42	10.48 ± 0.42	0.763
DT'(msn)	65.40 ± 2.32	68.53 ± 1.84	0.614
İVCT'(msn)	73.56 ± 3.08	68.76 ± 2.67	0.245
ET'(msn)	271.36 ± 3.65	277.16 ± 3.12	0.232
A'(cm/sn)	8.43 ± 1.50	7.43 ± 1.81	0.024
İVRT'(msn)	67.3 ± 11.65	59.37 ± 12.41	0.013
MPI'	0.51 ± 0.07	0.45 ± 0.08	0.005

PKOS grubunda kontrol grubuna göre MPI ve MPI' değerlerini istatistiksel olarak yüksek saptandı (Şekil 9).



Şekil 9. Gruplar arası MPI ve MPI' grafikleri

Dolayısıyla PKOS grubunda kontrol grubuna göre MPI, A', İVRT' ve MPI' değerlerini istatistiksel olarak yüksek saptadık. Aynı zamanda E/A oranının PKOS grubunda daha düşük olduğunu bulduk. Tüm bu veriler PKOS grubunda kontrol grubuna göre erken dönem sol ventrikül sistolik ve diastolik disfonksiyonun başladığını göstermektedir.

PKOS grubunda E/E' 4.72 ± 0.23 iken kontrol grubunda 4.45 ± 0.12 idi ($p=0.309$). Gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı.

PKOS grubunda bakılan hormon değerlerinin ortalaması tablo 5'teki gibiydi.

Tablo 5. PKOS grubunda ortalama hormon değerleri

	PKOS (n=30)
FSH (ng/dL)	4.43 ± 0.31
LH (ng/dL)	9.73 ± 2.09
EST(pg/mL)	92 ± 17.7
PROG(ng/dL)	0.66 ± 0.17
PRL (ng/dL)	15.12 ± 1.57
1,4 And(ng/dL)	3.21 ± 0.28
DHEAS(ug/dL)	308.33 ± 26.9
Testosteron(ng/dL)	1.29 ± 0.42

PKOS grubundaki insülin direncine baktığımızda 15 (%50) kişide insülin direnci varken 15 (%50) kişide yoktu. Ortalama HOMA-İR $3,41 \pm 1,97$ idi. İnsülin direnci olan ve insülin direnci olmayan PKOS'lular arasında demografik parametreler açısından istatistiksel fark yoktu ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. İnsülin direnci ile demografik parametreler arasındaki ilişkiler

		n=30	Ortalama	P
Yaş (yıl)	Yok	15	$15,2 \pm 1,50$	0.806
	Var	15	$15,3 \pm 1,43$	
Boy (cm)	Yok	15	$159,1 \pm 5,12$	0.924
	Var	15	$159,3 \pm 6,20$	
VA,(kg)	Yok	15	$48,89 \pm 5,02$	0.109
	Var	15	$55,20 \pm 13,4$	
VKİ (kg)/(m ²)	Yok	15	$19,3 \pm 1,60$	0.065
	Var	15	$21,6 \pm 4,28$	

İnsülin direnci olmayan grupta konvansiyonel Doppler A dalgası $41,4 \pm 6,8$ iken, insülin direnci olan grupta ise $49,6 \pm 11,1$ bulundu ($p=0,023$). İnsülin direnci olan grupta A dalgası istatistiksel olarak daha uzundu. Ayrıca insülin direnci olan grupta E/A $1,59 \pm 0,31$ iken insülin direnci olmayan grupta $1,88 \pm 0,44$ idi ($p=0,046$). İnsülin direnci olan grupta insülin direnci olmayan gruba göre E/A oranının düşük olduğu saptandı. İnsülin direnci olan grupta kalbin diastolik disfonksiyonunu yansıtan A değerinin ve E/A oranının insülin direnci olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü.

Dolayısıyla PKOS'ta erken dönem gelişen insülin direncinin sol ventrikül diastolik disfonksiyonunda hastalığın erken evresinden itibaren bozulmaya yol açtığını saptadık. İnsülin direnci ile geri kalan diğer kardiak parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık (Tablo 7).

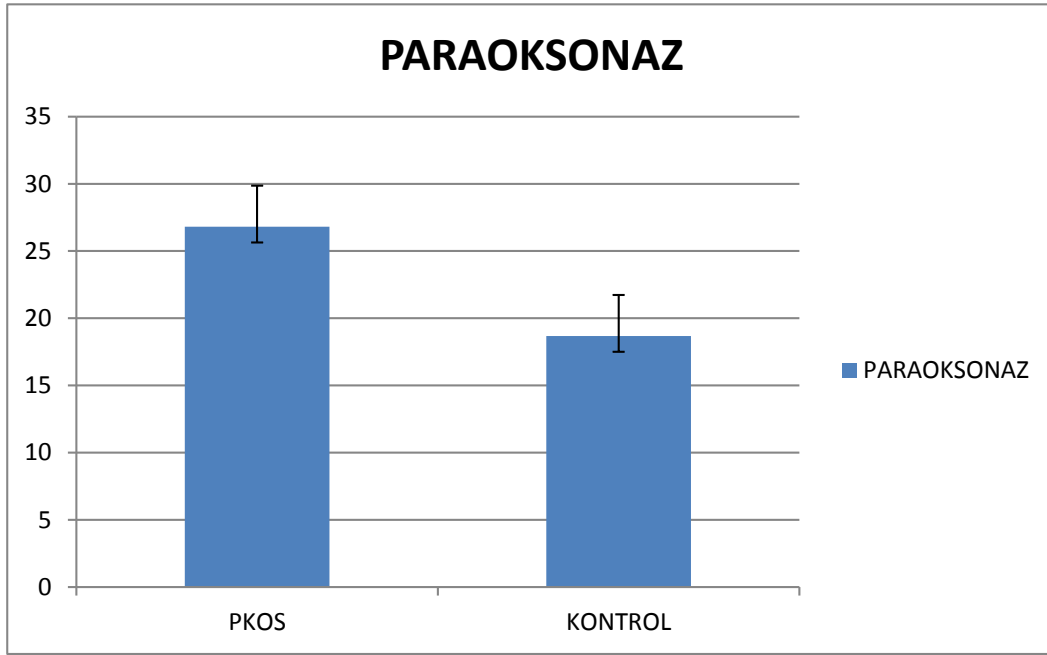
Tablo 7. İnsülin direnci ile kardiyak parametreler arasındaki istatistikler

	İR	n=30	Ortalama	p
KTA (atım/dk)	Yok	15	82.9 ± 12.2	0.186
	Var	15	89.0 ± 12.5	
MAPSE (mm)	Yok	15	14.2 ± 1.66	0.665
	Var	15	14.5 ± 2.06	
E (cm/sn)	Yok	15	77.0 ± 14.6	0.885
	Var	15	76.3 ± 10	
E' (cm/sn)	Yok	15	16.8 ± 2.6	0.267
	Var	15	17.8 ± 2.5	
A' (cm/sn)	Yok	15	6.97 ± 1.6	0.159
	Var	15	7.90 ± 1.8	
S (cm/sn)	Yok	15	84.8 ± 10.7	0.373
	Var	15	81.3 ± 10.1	
S' (cm/sn)	Yok	15	9.97 ± 2.4	0.230
	Var	15	11.0 ± 2.2	
DT(msn)	Yok	15	80.9 ± 15.1	0.744
	Var	15	82.8 ± 16.9	
DT' (msn)	Yok	15	71.9 ± 9.1	0.832
	Var	15	71.1 ± 11.2	
ET (msn)	Yok	15	269.4 ± 8.8	0.640
	Var	15	266.2 ± 24	
ET' (msn)	Yok	15	277.1 ± 11	0.992
	Var	15	277.2 ± 22	
İVRT (msn)	Yok	15	63.3 ± 11.5	0.369
	Var	15	67.1 ± 11.2	
İVRT'(msn)	Yok	15	60.8 ± 14.5	0.518
	Var	15	57.8 ± 10.1	
İVCT (msn)	Yok	15	77.9 ± 12.1	0.074
	Var	15	68.6 ± 15.0	
İVCT'(msn)	Yok	15	70.8 ± 12.4	0.458
	Var	15	66.7 ± 16.8	
MPI	Yok	15	0.50 ± 0.07	0.895
	Var	15	0.50 ± 0.06	
E'/A'	Yok	15	2.49 ± 0.53	0.586
	Var	15	2.38 ± 0.62	
MPI'	Yok	15	0.46 ± 0.08	0.46
	Var	15	0.44 ± 0.08	
E/E'	Yok	15	4.5 ± 0.68	0.302
	Var	15	4.3 ± 0.66	
LVedD (mm)	Yok	15	42.93 ± 2.6	0.129
	Var	15	41.47 ± 2.4	
LVesD (mm)	Yok	15	26.27 ± 2.1	0.592
	Var	15	26.67 ± 1.8	
LVpWD (mm)	Yok	15	5.1 ± 1.08	0.248
	Var	15	5.5 ± 0.77	
İVS (mm)	Yok	15	51.6 ± 14.2	0.562
	Var	15	49.1 ± 7.8	

Serum PON-1 değeri PKOS grubunda 26.81 ± 3.05 iken kontrol grubunda 18.68 ± 1.18 idi. PKOS grubunda PON-1 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p = 0.011$).

Tablo 8. Gruplar arasında PON-1 parametreleri

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	P
PON-1(ng/mL)	26.81 ± 3.05	18.68 ± 1.18	0.011



Şekil 10. Gruplar arası Paraoksonaz grafiği

Her iki grubun lipid profili karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$) (tablo 9). Ancak gruplar dislipidemi açısından karşılaştırıldığında PKOS grubunda dislipidemi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı ($P=0.015$) (Tablo 10). Kardiyak parametreler ile dislipidemi arasında anlamlı bir ilişki saptamadık ($p>0.05$).

Tablo 9. Gruplar arası lipid profilleri ve istatistikleri

	PKOS (n=30)	Kontrol (n=30)	p
HDL(mg/dL)	52.23 ± 2.44	50.43 ± 2.08	0.576
LDL(mg/dL)	92.63 ± 5.87	80.03 ± 3.93	0.080
TG (mg/dL)	82.53 ± 7.73	83.03 ± 7.73	0.962
Kol (mg/dL)	159.8 ± 7.8	143.3 ± 4.8	0.079

Tablo 10. Gruplar arası dislipidemi istatistikleri

Kontrol (n=30)	Dislipidemi yok	Dislipidemi var	Total
	27(%90)	3(%10)	% 100
Hasta(n=30)	19(%63.3)	11(%36.7)	% 100

Tablo 11. Dislipidemi ile kardiyak parametreler arasındaki ilişki

Kalp hızı Atım/dk	Yok	9	90.6 ± 15.0	0.188
	Var	21	84.0 ± 11.1	
MAPSE (mm)	Yok	9	14.2 ± 2.2	0.713
	Var	21	14.5 ± 1.6	
E(cm/sn)	Yok	9	81.6 ± 12.0	0.149
	Var	21	74.5 ± 12.1	
E'(cm/sn)	Yok	9	17.6 ± 2.5	0.653
	Var	21	17.1 ± 2.6	
A(cm/sn)	Yok	9	49.1 ± 13.3	0.205
	Var	21	44.0 ± 8.0	
A'(cm/sn)	Yok	9	7.9 ± 2.2	0.317
	Var	21	7.2 ± 1.6	
S(cm/sn)	Yok	9	86.3 ± 10.6	0.270
	Var	21	81.6 ± 10.2	
S'(cm/sn)	Yok	9	11.1 ± 2.9	0.343
	Var	21	10,21	
DT(msn)	Yok	9	83.0 ± 8.8	0.808
	Var	21	81.4 ± 18.1	
DT'(msn)	Yok	9	71.0 ± 11.4	0.853
	Var	21	71.7 ± 9.7	
ET'(msn)	Yok	9	270.3 ± 21.0	0.156
	Var	21	280.0 ± 14.7	
İVRT(msn)	Yok	9	63.3 ± 8.1	0.558
	Var	21	66.0 ± 12.6	
İVRT'(msn)	Yok	9	62.7 ± 12.9	0.333
	Var	21	57.9 ± 12.1	
İVCT(msn)	Yok	9	67.4 ± 15.4	0.144
	Var	21	75.8 ± 13.3	
İVCT'(msn)	Yok	9	69.2 ± 12.5	0.914
	Var	21	68.5 ± 15.7	
E/A	Yok	9	1.75 ± 0.48	0.920
	Var	21	1.73 ± 0.38	
MPI	Yok	9	0.51 ± 0.07	0.770
	Var	21	0.50 ± 0.06	
E'/A'	Yok	9	2.3 ± 0.65	0.606
	Var	21	2.4 ± 0.54	
MPI'	Yok	9	0.46 ± 0.07	0.643
	Var	21	0.45 ± 0.08	
E/E'	Yok	9	4.6 ± 0.72	0.290
	Var	21	4.3 ± 0.66	
LVedD(mm)	Yok	9	42.7 ± 2.9	0.441
	Var	21	41.9 ± 2.5	
LVesD(mm)	Yok	9	27.4 ± 1.4	0.078
	Var	21	26.0 ± 2.0	
LVpWD(mm)	Yok	8	5.4 ± 1.35	0.674
	Var	21	5.2 ± 0.78	
İVS(mm)	Yok	9	49.7 ± 9.3	0.842

PKOS grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon incelendi (Tablo 12)

Tablo 12. PKOS grubunda biyokimyasal parametreler arasındaki korelasyon

		HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	KOL (mg/dL)	1,4And (ng/dL)	DHEAS (ug/dL)	PON-1 (ng/mL)
HDL (mg/dL)	r	1	0.414*	0.053	0.560**	0.110	0.375*	0.007
	p		0.023	0.782	0.001	0.561	0.041	0.977
LDL (mg/dL)	r	0.414*	1	0.628**	0.960**	-0.064	0.304	0.331
	p	0.023		0.000	0.000	0.738	0.102	0.143
TG (mg/dL)	r	0.053	0.628**	1	0.639**	-0.056	0.217	0.530*
	p	0.782	0.000		0.000	0.770	0.250	0.014
KOL (mg/dL)	r	0.560**	0.960**	0.639**	1	-0.022	0.329	0.366
	p	0.001	0.000	0.000		0.910	0.076	0.102
1,4 And (ng/dL)	r	0.110	-0.064	-0.056	-0.022	1	0.178	0.115
	p	0.561	0.738	0.770	0.910		0.345	0.619
DHEAS (ug/dL)	r	0.375*	0.304	0.217	0.329	0.178	1	-0.035
	p	0.041	0.102	0.250	0.076	0.345		0.880
PON-1 (ng/ml)	r	0.007	0.331	0.530*	0.366	0.115	-0.035	1
	p	0.977	0.143	0.014	0.102	0.619	0.880	

Çalışmamızda PKOS grubunda HDL ve DHEAS arasında pozitif korelasyon bulundu. Yine PKOS grubunda LDL, TG ve kolesterol arasında pozitif korelasyon saptandı. PKOS grubunda PON-1 ve TG arasında pozitif korelasyon bulundu (tablo 12)

PKOS grubunda biyokimya ve demografik parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Tablo 13. PKOS grubunda biyokimya parametreleri ve demografik parametreler arasındaki korelasyon

		Yaş (yıl)	Boy (cm)	VA (kg)	VKİ (kg)/(m ²)
HDL (mg/dL)	r	0.133	0.098	0.010	-0.046
	p	0.517	0.605	0.959	0.808
LDL (mg/dL)	r	0.099	-0.027	0.234	0.244
	p	0.631	0.888	0.214	0.194
TG (mg/dL)	r	0.020	-0.073	0.015	0.031
	p	0.923	0.702	0.938	0.869
KOL (mg/dL)	r	0.111	0.024	0.247	0.228
	p	0.590	0.901	0.188	0.225
1,4 AND (ng/dL)	r	0.379	0.109	0.060	0.009
	p	0.056	0.567	0.755	0.963
DHEAS (ug/dL)	r	0.359	0.024	0.315	0.354
	p	0.071	0.899	0.090	0.055
PON-1 (ng/ml)	r	-0.022	-0.089	0.041	0.035
	p	0.931	0.700	0.859	0.881

PKOS grubunda PON-1 ile glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında korelasyon saptamadık ($p>0.05$), (tablo 14)

Tablo 14. PON-1 ile glukoz, insülin ve HOMA-IR arasında korelasyon

		PON-1 (ng/mL)	Glc (mg/dl)	İns (mIU/mL)	HOMA- IR
PON-1 (ng/mL)	r	1	-0.385	0.207	0.101
	p		0.084	0.367	0.664

PKOS grubunda TAd; trigliserid, kolesterol ve PON-1 ile pozitif korelasyon gösterdi. İVRT' ve DHEAS arasında pozitif korelasyon, İVCT', LDL ve PON-1 arasında pozitif korelasyon, İVS ve DHEAS arasında pozitif korelasyon, E/E' ve trigliserid arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 14,15).

PKOS grubunda MAPSE ve PON-1 arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo 15).

Tablo 15. PKOS grubunda biyokimya ve kardiyak parametreler arasındaki korelasyon

		HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	TG (mg/dL)	KOL (mg/dL)	T.test. (ng/dL)	1,4And (ng/dL)	DHEAS (ug/dL)
TAd (mmHg)	R	-0.151	0.448*	0.423*	0.376*	-0.266	0.181	0.020
	p	0.425	0.013	0.020	0.041	0.155	0.338	0.916
TAs (mmHg)	R	-0.090	0.275	0.299	0.248	-0.090	-0.222	-0.163
	p	0.638	0.141	0.109	0.186	0.636	0.239	0.390
Kalp hızı (Atm/dk)	R	0.060	0.246	0.215	0.206	0.265	0.215	0.307
	p	0.754	0.190	0.253	0.275	0.158	0.254	0.099
MAPSE (mm)	r	0.192	0.010	-0.188	0.042	0.078	0.085	0.241
	p	0.310	0.960	0.321	0.824	0.683	0.654	0.199
E (cm/sn)	r	0.094	0.021	-0.126	-0.023	-0.126	-0.072	0.008
	p	0.622	0.911	0.507	0.904	0.507	0.706	0.965
E' (cm/sn)	r	-0.076	-0.225	-0.287	-0.239	-0.024	-0.005	0.392*
	p	0.691	0.231	0.124	0.203	0.901	0.979	0.032
A (cm/sn)	r	0.199	0.297	-0.087	0.203	0.052	0.140	0.176
	p	0.292	0.111	0.649	0.282	0.784	0.462	0.351
S (cm/sn)	r	-0.047	0.222	0.075	0.187	0.037	0.096	0.006
	p	0.804	0.239	0.693	0.323	0.848	0.615	0.976
DT (msn)	r	0.051	0.099	-0.145	0.118	0.141	0.191	-0.065
	p	0.788	0.602	0.443	0.534	0.459	0.312	0.734
ET (msn)	r	0.013	-0.216	-0.102	-0.147	-0.008	-0.094	-0.288
	p	0.947	0.252	0.592	0.440	0.967	0.621	0.123
İVRT (msn)	r	-0.182	-0.075	0.034	-0.067	0.091	0.034	0.049
	p	0.335	0.692	0.857	0.726	0.634	0.857	0.799
İVRT'(msn)	r	-0.118	-0.145	-0.140	-0.172	0.129	0.010	-0.416*
	p	0.534	0.446	0.459	0.364	0.497	0.958	0.022
İVCT(msn)	r	-0.085	-0.036	-0.009	0.006	-0.160	-0.145	-0.337
	p	0.654	0.851	0.964	0.975	0.399	0.444	0.068
İVCT'(msn)	r	-0.032	-0.370*	-0.339	-0.324	-0.305	-0.162	-0.295
	p	0.866	0.044	0.066	0.080	0.101	0.393	0.113
LVedD(mm)	r	0.000	-0.051	-0.055	0.020	0.230	0.222	0.006
	p	0.999	0.791	0.774	0.916	0.221	0.239	0.975
LVesD (mm)	r	-0.109	0.076	0.050	0.071	0.034	0.172	0.040
	p	0.565	0.691	0.791	0.709	0.860	0.363	0.833
LVpWD(mm)	r	-0.026	-0.010	0.030	0.056	-0.045	-0.100	0.283
	p	0.893	0.959	0.877	0.770	0.811	0.600	0.130
İVS (mm)	r	0.034	0.114	0.233	0.202	-0.039	-0.004	0.363*
	p	0.857	0.550	0.216	0.285	0.839	0.981	0.049
E/A	r	-0.081	-0.315	-0.061	0.248	-0.225	-0.280	-0.231
	p	0.670	0.091	0.750	0.186	0.232	0.134	0.220
MPI	r	-0.207	0.009	0.068	0.012	-0.005	0.003	-0.030
	p	0.273	0.963	0.723	0.950	0.979	0.986	0.875
E/E'	r	-0.044	-0.258	-0.364*	-0.271	0.170	0.216	-0.248
	p	0.818	0.168	0.048	0.147	0.369	0.252	0.187

Tablo 16. PKOS grubunda PON-1 ile kardiyak markırlar arasındaki korelasyon

		TAd (mmHg)	TAs (mmHg)	Kalp hızı (Atım/dk)	MAPSE (mm)	E (cm/sn)	E' (cm/sn)	A (cm/sn)	A' (cm/sn)	S (cm/sn)	S' (cm/sn)
PON-1 (ng/mL)	R	0.474*	0.121	0.311	-0.448*	0.041	-0.418	0.224	0.255	0.391	-0.248
	p	0.030	0.601	0.170	0.042	0.860	0.059	0.328	0.264	0.079	0.187
		DT (msn)	ET (msn)	ET' (msn)	İVRT (msn)	İVRT' (msn)	İVCT (msn)	İVCT' (msn)	E/A	E'/A'	E/E'
PON-1 (ng/mL)	R	0.100	0.013	-0.248	-0.409	-0.296	-0.124	-0.465*	-0.203	0.037	-0.160
	p	0.665	0.954	0.187	0.066	0.193	0.593	0.034	0.377	0.874	0.490
		MPI	MPI'	LVedD (mm)	LVesD (mm)	LVpWD (mm)	İVS (mm)				
PON-1 (ng/mL)	R	-0.329	-0.418	0.041	-0.051	0.123	0.370				
	p	0.146	0.059	0.861	0.826	0.596	0.099				

4. TARTIŞMA

PKOS puberte başlangıcı esnasında veya başlangıcından sonra hiperandrojenizmin en yaygın sebebidir. Temel klinik özellikleri açıklanmayan kronik hiperandrojenizm, oligo-anovulasyon ve polikistik overleri olduğu heterojen bir sendromdur (24). PKOS'lu hastalar taşıdıkları birçok risk faktörleri sebebiyle kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diyabet, artmış oksidatif stres gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır (38). PKOS'lu hastalarda insülin direnci, dislipidemi ve artmış oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir (50).

Çalışmamızın amacı PKOS'da ilerleyen dönemlerde geliştiği belirtilen kardiyovasküler hasarın erken dönemden itibaren gelişip gelişmediğini incelemektir. Aynı zamanda PKOS'da PON-1 düzeyinin kardiyovasküler parametrelerle olan ilişkisini incelemek istedik.

PON-1'in en iyi bilinen fonksiyonu, hidroliz yoluyla, organofosfat türevi sinir gazlarını ve insektisitleri zararsız hale getirmesidir (60,83-86). Son yıllarda, PON-1 ve HDL kompleksinin, gram negatif enfeksiyonlar sırasında gelişen endotoksemiye karşı savunmada rol oynadığı ve sitokinlerin salınımı engellediği belirtilmektedir (60,83). Ayrıca PON-1'in hem LDL'yi, hem de HDL'yi oksidasyondan koruduğu bildirilmiştir. PON-1'in HDL vasıtasıyla antioksidan etkiye katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (60,82,90-92).

Yapılan çalışmalarda PON-1 düzeyinin düşük saptanması kanser, aterosklerotik kalp hastalığı ve romatoid artrit gibi hastalıklarla ilişkili bulunmuştur(117,118,119).

Literatürde antioksidan olarak belirtilen PON-1 ile PKOS arasındaki ilişkiyi inceleyen nadir çalışma vardır. Çocuk hastalarda ise bu ilişkiyi inceleyen herhangi bir çalışma yoktur. PKOS'lu erişkinlerde yapılan çalışmalarda PKOS'da oksidatif stresin arttığı ve total antioksidan kapasitenin azaldığı belirtilmiş ve bunun kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği belirtilmiştir (120).

Yapılan bir çalışmada azalmış PON-1 düzeyinin artmış hiperandrojenizm ve PKOS ile ilişkili olduğu saptanmış (121).

PKOS'lu erişkinlerde yapılan bir kaç çalışmada PON-1 düzeyinin düşük olduğu saptanmıştır (122,123).

Bayrak ve ark. PKOS'da azalmış PON-1 düzeyinin kardiovasküler hasar için risk olabileceğini ileri sürmüşlerdir (124).

PKOS'lu hastalarda artmış oksidatif stresin sitokin salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Turan ve ark. PKOS'da oksidatif stres markır ile fertilité durumu arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk araştırmayı yapmışlardır. Oksidatif stres göstergelerinden olan MDA'nın infertil PKOS'lu hastalarda fertil olanlara göre daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca kendi genç ve zayıf PKOS hastalarında kompansatuar olarak daha yüksek antioksidan enzim seviyelerinin olabileceğini öne sürmüşlerdir (125).

PKOS'da PON-1 düzeyini düşük olarak saptayan bazı çalışmaların aksine PKOS'da PON-1 düzeyini yüksek saptayan daha az sayıda çalışma vardır.

Younis ve ark. yaptığı çalışmada PKOS'da serum İL-6 ve PON-1 değerinin arttığını ve TNF- α düzeyinin düştüğünü göstermişlerdir (126).

Okside LDL' de bulunan okside fosfolipidlerin proinflamatuvar sitokin olan IL-6 yapımını artırarak PON-1 ekspresyonunu değiştirdiği belirtilmiştir (127).

Kumon ve ark. HepG2 (karaciğer hepatosellüler kanser hücresi) hücrelerde PON-1' in TNF-a tarafından downregüle ancak IL-6 tarafından upregüle edildiğini göstermişlerdir (128).

Cheng ve ark. IL-6'nın HepG2 hücrelerde antiaterojenik PON-1 genini AKT/IKK/NF-kB aktivasyon yolağındaki transkripsiyon seviyesi ekspresyonunu upregüle edebileceğini bulmuşlardır (129).

Başka bir çalışmada PKOS'da serum PON-1 düzeyinin arttığı saptanmış (130).

Bizim çalışmamızda Younis ve ark. ve Zhang ve ark.'nin çalışmasına benzer olarak PKOS grubunda PON-1 düzeyi istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha

yüksekti. Bunu Turan ve ark. nın kendi çalışmalarında belirttiği gibi erken dönemde artmış oksidatif stresin antioksidan kapasiteyi arttırmış olabileceği şeklinde yorumladık.

Çarlıoğlu ve ark. yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda kullanılan metformin veya Diane-35 ilaçlarının serum PON-1 değerini yükselttiği gösterilmiş. Bizim çalışmamızda ilaç kullanan ve kullanmayan PKOS'larda PON-1 açısından fark yoktu. PON-1 düzeyi ilaç kullanmaya bağlı olmaksızın PKOS'da yüksekti(131).

İnsülin direnci ve buna ikincil gelişen hiperinsülinemi; dislipidemi, yağlı karaciğer hastalığı, vasküler disfonksiyon, hipertansiyon, ateroskleroz, PKOS ve metabolik sendrom gibi birçok obezite komplikasyonunun gelişmesinde kilit rol oynamaktadır (132). İnsülin direnci (İD) ve beraberinde kompensatuar hiperinsülinemi hem zayıf hem de obez PKOS hastalarında sık görülen bir bulgudur (20). Sendromda insülin etki anormalliklerinin mekanizması net olarak bilinmemekle beraber insülin direncinin ilerleyen dönemde kardiyovasküler hasara yol açtığı belirtilmiştir. İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine direkt hipertrofik etkisi bulunmaktadır. İnsülin ET-1 ve NO üzerinden kaslarda kasılmaya yol açarak hipertrofi yapar. İnsülin kalpte sistolik ve diastolik disfonksiyon yapmaktadır (133).

Rees ve ark. 16-45 yaş arası PKOS'lu hastalarda yaptığı çalışmada santral obezitenin ve insülin direncinin subklinik kardiyovasküler disfonksiyon ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (134).

Literatürde çocuk hastalarda adölesan dönemde PKOS'da erken dönem gelişen insülin direncinin kardiyovasküler sistem üzerine etkilerini KDE ve DDE ile inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamızda PKOS'luların %50 'sinde insülin direnci mevcuttu. İnsülin direnci olan grupta olmayan gruba göre A dalgasının daha uzun ve E/A oranının daha düşük olduğunu saptadık. Dolayısıyla literatürle uyumlu olarak PKOS'ta erken dönem gelişen insülin direncinin hastalığın erken evresinden itibaren sol ventrikül diastolik fonksiyonunda bozulmaya yol açtığı söylenebilir. PON-1 düzeyi ile insülin direnci arasında herhangi bir ilişki saptamadık.

PKOS'lu hastalarda çeşitli paternde dislipidemi izlenebilir. Çalışmaların çoğunda en yaygın patern HDL'nin düşük, trigliserid seviyesinin yüksek olmasıdır (48). Amerikan kalp cemiyeti PKOS'lu hastalarda obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, subklinik vasküler hastalık, erken kardiyovasküler hastalık aile öyküsü

(erkeklerde 65, kadınlarda 55 yaş öncesi görülen) risklerinden herhangi birini taşıyorsa riskli grupta; metabolik sendrom, Tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından biri varsa yüksek riskli grupta değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (45). Çalışmamızda lipid profili açısından kontrol ve PKOS grubu arasında istatistiksel fark olmamasına rağmen PKOS grubunda dislipidemi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. PKOS grubunda PON-1 ve TG, kolesterol arasında pozitif korelasyon bulundu. Artmış oksidatif strese bağlı olarak gelişen hipertrigliserideminin ve artmış total kolesterolün PON-1 düzeyinde artışa yol açabileceğini düşündük. Trigliseridin İVRT', İVCT' ve E/E' ile pozitif korele olduğunu saptadık. TG'nin sol ventrikül diastolik disfonksiyonunu etkiliyor gibi görünmektedir.

PKOS hiperandrojenizmin en sık sebebidir (2). PKOS'da overlerden aşırı androjen salındığı bilinmektedir(30). PKOS'da İD ve hiperinsülinemi over androjen sentezini ve ayrıca SHBG düzeyinde azalmayla, serbest testesteron düzeyini arttırmaktadır(38). Yapılan bir çalışmada daha yüksek androjen seviyelerine sahip olan hastalarda daha yüksek aterosjenik lipid profili ve daha yüksek insülin direnci saptanmıştır(135). Testosteronun HDL'yi azaltıp LDL'yi arttırdığı bilinmektedir. Postmenapozal kadınlarda yapılan bir çalışmada hormon tedavisi almayanlarda azalmış SHBG düzeyleri ve artmış serbest androjen indeksi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuş. (Aynı çalışmada yüksek testosteron düzeyi, kardiyovasküler hastalığa zemin hazırlayan dislipidemi, tip 2 DM ve hipertansiyonla ilişkili bulunmuş (136). Vaka kontrol çalışmalarında da azalmış SHBG'nin ateroskleroz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (137). 5 yıl boyunca 2140 hasta ile androjenlerin kalp üzerindeki etkisini inceleyen bir erişkin çalışmasında DHEAS, serbest tetosteronun ve 1,4 androstenoidionun fraksiyonel kısalma ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca kadınlarda yüksek total testosteron değerlerini artmış intima media kalınlığı ile ilişkili bulmuşlardır(138). Bazı çalışmalar erkeklerde azalmış testosteron seviyesinin kardiyovasküler hastalık riskini artırıp daha yüksek mortalite oranlarına yol açtığını göstermiştir(139,140). Ancak tam tersine kadınlarda yüksek testosteron düzeyinin kardiyovasküler hastalık potansiyel risk faktörü olduğu belirtilmiş (141,142).

Literatürde incelediğimiz kadarıyla DHEAS, serbest testosteron ve 1,4 androstenoidionun KDE ve DDE ile ölçülen parametreleri üzerine etkisini inceleyen çalışma yoktu. Çalışmamızda DHEAS ile İVRT' ve İVS arasında pozitif korelasyon

saptadık. DHEAS'ın sol ventrikülün diastolik fonksiyonu etkiliyor gibi görünmektedir. 1,4 androsteniodion ve testosteron arasında kardiyak parametreler arasında herhangi bir korelasyon saptamadık.

Birçok çalışmada PKOS'da ilerleyen dönemlerde kardiyovasküler hasar geliştiği belirtilmiştir. Kalbin diastolik fonksiyonlarının sistolik fonksiyonlardan önce bozulduğu belirtilmektedir (143).

Günümüzde diastolik fonksiyonları değerlendirmek için birçok ekokardiyografik parametre kullanılmaktadır. Günlük pratikte sıklıkla KDE parametrelerinden yararlanılmaktadır. KDE parametreleri ile elde edilen mitral ve triküspit akım velositeleri kalp hızı, preload ve afterload gibi birçok faktörden etkilenmektedir. DDE parametrelerinin preload ve afterloaddan etkilenmemesi nedeniyle DDE kardiyak fonksiyonları değerlendirmede önemli bir yere sahiptir (102,107,144). Ekokardiyografi ile değerlendirilen diastolik fonksiyon parametreleri; IVRT, DT, maksimum E dalga velositesi, maksimum A dalga velositesi ve E/A oranıdır. Diastolik disfonksiyon varlığında IVRT ve DT uzamakta, maksimum E dalga velositesi ve E/A oranı azalmaktadır, maksimum A dalga velositesi ise artmaktadır (144).

Topçu ve ark. erişkin PKOS'lu hastalarda ve kontrol grupları arasında mitral E, A velositeleri ve E/A oranı açısından fark bulamamışlardır(145). Yine Tekin (146) ve ark. PKOS ve kontrol grubu arasında ET, mitral E/A, DT ve İVRT açısından fark bulamamışlardır. PKOS ve kontrol grubu arasında DDE ölçümleri açısından önemli fark olmadığını belirtmişlerdir.

Fruzetti ve ark. kardiyovasküler risk taşıyan (artmış insülin direnci, VKİ gibi) PKOS'lu adölesanlarda yaptığı kardiyovasküler değerlendirmede herhangi bir disfonksiyon saptamamışlardır. Bunu kısa süreli hastalığa maruziyete bağlamışlardır(147).

Yaralı ve ark. PKOS' lu erişkin hastalarda yaptığı çalışmada mitral E velositesinin yavaşladığını, E/A oranının daha küçük olduğunu ve İVRT'nin uzadığını göstererek PKOS'da diastolik disfonksiyon geliştiğini belirtmişlerdir (148).

Orio ve ark. erişkin hastalarda yaptıkları başka bir çalışmada PKOS'lu hastalarda IVSD, LVpWD değerini yüksek bulmuşlar ve çalışmalarında düşük buldukları E/A oranının sol ventrikül diastolik disfonksiyonun erken markırı olabileceğini

belirtmişlerdir. (149) Tiras ve ark. da PKOS hastalarında sol ventrikül disfonksiyonuna işaret eden İVRT'nin daha uzun olduğunu E/A oranının kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu saptamışlardır (150).

Orio ve ark. yaptığı çalışma ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da PKOS grubunda LVpWD kontrol grubuna göre anlamlı olarak artmıştı. Çalışmamızda PKOS grubunda A' ve İVRT' değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak uzadığını gösterdik ($p<0,05$). Orio ve ark, Tiras ve ark.'nın çalışma sonuçlarıyla benzer olarak biz de PKOS'lu hastalarımızda sol ventrikül diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu saptadık. Ayrıca İVRT' ile DHEAS arasında pozitif korelasyon saptadık. Aynı zamanda artmış DHEAS seviyelerinin İVS'deki artış ile pozitif korele olduğunu gözlemledik

Yıldırım ve ark. yaptığı bir çalışmada PKOS'da artmış sol ventrikül kütle indeksinin ve azalmış E/A oranının erken evre sol ventrikül diastolik disfonksiyonu ilişkili olduğunu göstermişlerdir (151).

Yıldırım ve ark. ve Tiras ve ark. yaptığı çalışmalara benzer olarak bizim çalışmamızda da PKOS grubunda E'/A' nün istatistiksel olarak kontrol grubuna göre daha düşük olarak bulduk. Daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi E'/A' oranı sol ventrikül erken diastolik disfonksiyonunu saptamak için uygun bir markırdır.

Miyokardiyal performans indeksi hem sistolik hem de diastolik fonksiyonları göstermektedir (111). MPI, kolay uygulanabilir, tekrarlanabilir, ventrikuler geometri, kan basıncı ve kalp hızı değişikliklerinden bağımsızdır. MPI birçok klinik durumda prognostik değere sahiptir. Daha önce yapılan çalışmalarda kardiyak amiloidoz, primer pulmoner hipertansiyon ve idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarında mortalite ve morbidite ile yakından ilişkili bulunmuştur (109,114) Bizim çalışmamızda hem DDE ile hem KDE ile ölçtüğümüz MPI değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Dolayısıyla PKOS grubunda kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonun hastalığın erken evreden itibaren başladığını saptadık.

Mitral annuler düzlem sistolik hareket (MAPSE), M mod ekokardiyografi ile elde edilen sol ventrikül longitudinal fonksiyonunu değerlendiren bir markırdır (95,96). MAPSE sol ventrikülün diğer markırları ile koreledir ve kolayca ölçülebilir.

MAPSE'nin erken dönem sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunu göstermede konvansiyonel EKO ölçümlerinden daha sensitif olduğu gösterilmiştir

(97,98). Sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğunda MAPSE azalır. Kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde MAPSE'nin majör kardiyak olaylar ve mortalite için prognostik bir ölçüm olduğu bilinmektedir (99, 100, 101).

Literatürde adölesan yaş grubu PKOS hastalarında PON-1 ile MAPSE arasındaki ilişkiyi belirten bir çalışmaya rastlamadık. Çalışmamızda PON-1 ile MAPSE arasında negatif korelasyon saptadık.

Polikistik over sendromu (PKOS) santral sinir sistemi, hipofiz, overler, adrenal glandlar ve ekzaglandüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu; üreme çağıının herhangi bir döneminde ortaya çıkan, kronik seyreden ve yaşam kalitesini olumsuz etkileyebilen kompleks bir hastalıktır (1). PKOS sıklıkla peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır (2). PKOS'da hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diyabet, artmış oksidatif stres gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır (38). PKOS'lu hastalarda insülin direnci, dislipidemi ve artmış oksidatif stresin kardiyovasküler hastalık riskini artırabileceği bildirilmiştir (50).

Literatürde birçok çalışmada PKOS'da dislipidemi ve insülin direncinin geliştiği belirtilmiştir. Artmış oksidatif stresle beraber insülin direncinin ve dislipideminin uzun vadede kardiyovasküler hasara yol açtığı belirtilmiştir. Erişkin PKOS'lu hastalarda yapılan bir çalışmada kardiyovasküler hasar saptanmamasına rağmen birçok çalışmada PKOS'a bağlı kalpte sistolik ve diastolik disfonksiyon geliştiği belirtilmiştir. İnceleyebildiğimiz kadarıyla PKOS'lu adölesanlarda kardiyovasküler hasarı inceleyen tek çalışma Fruzzetti ve arkadaşları tarafından yapılmıştı. Çalışmada herhangi bir kardiyovasküler disfonksiyon saptanmamıştır. Onların yaptığı çalışmanın aksine bizim çalışmamızda adölesan PKOS'lu hastalarda erken dönemden itibaren sistolik ve diastolik disfonksiyon geliştiğini saptandı.

PKOS'da PON-1 düzeyini ölçen çoğu erişkin çalışmada serum PON-1 düzeyinin düşük olduğu belirtilmiştir (120,121,122,123).

Erişkinlerde yapılan çok az sayıda çalışmada PKOS'da PON-1 düzeyinin arttığı belirtilmiştir. Adölesan PKOS'lularda serum PON-1 düzeyini ölçen herhangi bir

çalışma yoktu. Ayrıca PKOS'lu hastalarda KDE, DDE ile kardiyak parametreleri ölçüp eş zamanlı PON-1 düzeyini çalışan herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bizim çalışmamız literatürde PKOS'lu adölesanlar PON-1 düzeyini çalışıp PON-1 ile kardiyak parametreler arasında korelasyonu inceleyen ilk çalışmadır. Çalışmamız PKOS'da PON-1 düzeyinin yüksek saptandığı nadir çalışmalardanır. PON-1 yüksekliğini artmış oksidatif strese bağladık. PON-1 ile kardiyak parametreler arasında korelasyon saptanmadı. PON-1 ile TG ve kolesterol arasında pozitif korelasyon mevcutken insülin direnci ile herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Çalışmamızda PKOS'luların %50'sinde insülin direnci mevcuttu. PKOS'lularda dislipidemi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlıydı. Dislipidemi ve insülin direnci daha önceki literatür çalışmalarıyla uyumluydu. İnsülin direnci olan grupta A dalgasının daha uzun, E/A oranının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. PKOS grubundaki E'/A' oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşüktü. TG ile E/E' arasında pozitif korelasyon bulundu. Hem KDE hem de DDE ile ölçülen MPI hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

Sonuç olarak çalışmamızda sol ventrikülün diastolik disfonksiyonunu yansıtan A, E'/A' değerlerinde, kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonunu yansıtan MPI'de anlamlı değişiklikler saptandı. PKOS'da subklinik kardiyovasküler hasarlanmanın hastalığın erken döneminden itibaren başladığı ve PKOS'da artmış oksidatif strese bağlı olarak PON-1 düzeyinin arttığı söylenebilir. Ayrıca özellikle kalp üzerindeki olumsuz etkileri engellemek açısından PKOS hastalarının geciktirilmeden gerekli tetkiklerinin yapılması, tedavisinin düzenlenmesi ve kardiyak açıdan düzenli olarak takip edilmesi gerekmektedir.

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

1. PKOS'da uzun dönem komplikasyonları arasında görülen kardiyovasküler hasarın PKOS'un erken döneminden itibaren görülmeye başladığını gösterdik.
2. Literatürle uyumlu olarak kalbin diastolik fonksiyonlarının bozulduğunu saptadık.
3. PKOS'da artmış oksidatif stres; antioksidan işlev gören PON-1 düzeyinin artmasına yol açıyor olabilir.
4. PKOS'lu hastalarda BMI'den bağımsız olarak erken dönemden itibaren insülin direncinin ve dislipidemisinin geliştiği gözlemlendi.
5. İnsülin direncinin sol kalbin diastolik disfonksiyonları ile korele olduğu gözlemlendi.
6. PKOS'da LVpWD'nin kontrol grubuna göre arttığı saptandı.
7. PON-1 ile MAPSE arasındaki pozitif korelasyon saptandı.
8. TG'in E/E' oranını yükseltip kalpte diastolik disfonksiyonu tetikleyebileceği gözlemlendi.
9. Kalbin sistolik ve diastolik disfonksiyonunu yansıtan MPI'nin PKOS hastalarında yüksek olduğu saptandı.

KAYNAKLAR

1. Yen SSC. The polycystic ovary sendrome. Clin Endocrinol 1980;12:177-181.
2. Wijeyaratne CN, Balen AH, Barth JH, Belchetz PE. Clinical manifestations and insulin resistance (IR) in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference? Clin Endocrinol (Oxf), 2002. 57(3): p. 343-50.
3. Williamson K, Gunn AJ, Johnson N, Milsom SR. The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2001. 41(2): p. 202-6.
4. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. Lancet, 1988. 1(8590): p. 870-2.
5. Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Kandarakis E.D., Hector F. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91: 456-88.
6. Azziz R, Balen B, Arslanian S, Abbott DH, Bhasin S, Coney PJ ve Ark. National Institutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3–5.
7. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 168-174.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril 2004; 19: 41-47.
9. 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.
10. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. Lancet, 1988. 1(8590): p. 870-2.

11. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1999. 51(6): p. 779-86.
12. Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and The Polycystic Ovary *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* 2005; 465-491.
13. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol*, 2002. 174(1): p. 1-5.
14. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinology* 1989; 31: 87-120.
15. Rebar R, Judd HL, Yen SS, et al. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976; 57: 1320-9.
16. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10: 75-81.
17. Gilling Smith C, Willis DS, Beard RW, et al. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells in from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 1158-65
18. Anttila L, Karjala K, Penttilla RA. Polycystic ovaries in women with gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 13-6.
19. O'Meara NM, Blackman JD, Ehrmann DA, Barnes RB, Jaspán JB, Rosenfield RL et al. Defects in beta-cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(5): 1241-7.
20. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-74
21. Yildiz BO, Gedik O. Assessment of glucose intolerance and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 649-56.

22. Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, et al. Glucose intolerance, insulin resistance and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2031-6.
23. Moran C, Knochauer E, Boots LR, et al. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. *Fertil Steril* 1999; 71: 671-4.
24. Sperling MA (Eds) *Pediatric Endocrinology Third Edition*, Philadelphia, Saunders
25. Pabuçcu R. *Polikistik Ovaryan Sendrom*. 1. Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001.
26. Goldzieher JW, Green JA. The polycystic ovary I. Clinical and histological features. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 22: 325-38.
27. Apridonidze T, Essah PA, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1929-35.
28. Yen SS. The polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1980. 12(2): p. 177-207.
29. Yildiz BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, Azziz R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004. 89(11): p. 5558-62.
30. Nagamani M, Lingold JC, Gomez LG, Barza JR, Clinical and hormonal studies in hyperthecosis of the ovaries. *Fertil Steril* 1981; (36): 326-32.
31. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1136
32. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and

- insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; 28(7): 412–419, indexed in Pubmed: 3899825.
33. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-146.
 34. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, 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: 785-789.
 35. Legro RS, Kunesman AR, Dodson WC, et al. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.
 36. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 1136.
 37. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
 38. Conover CA, Lee PDK, Kanaley JA, et al. Insulin regulation of insulin like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese human. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1355-1360.
 39. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(6): 998-1005.
 40. Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A, Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B. Selected markers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2011; 62(3): 243-8.
 41. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2): 8790.44

42. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(10): 691-7.
43. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2414-21.
44. Gode F, Karagoz C, Posaci C, Saatli B, Uysal D, Secil M, Akdeniz B. Alteration of cardiovascular risk parameters in women with polycystic ovary syndrome who were prescribed to ethinyl estradiol-cyproterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 2010.
45. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2038-49.
46. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607-13.
47. Increased levels of serum granzyme-B is associated with insulin resistance and increased cardiovascular risk in adolescent polycystic ovary syndrome patients
48. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5.
49. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421

50. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52(7): 908-15.
51. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57(3): 505-13. 45
52. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endoc Rev* 2003;24:302-12.
53. Uysal S., Akyol S., Hasgöl R., Armutcu F., Yiğitoğlu M.R., “Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz”, *Yeni Tıp Dergisi*, 28(3),136-141,(2011).
54. Mazur A., “An enzyme in animal tissues capable of hydrolyzing the phosphorus-fluorine bond of alkyl fluorophosphates”, *J Biol Chem*, 164, 271-89, (1946).
55. Aldridge WN., “Serum esterases. I. Two types of esterase (A and B)hydrolysing p-nitrophenyl acetate, propionate and butyrate, and a method for their determination”, *Biochem J.*,53(1), 110-7, (1953).
56. Aldridge WN., “Serum esterases II. An enzyme hydrolysing diethyl p-nitrophenyl phosphate (E600) and its identity with the A-esterase of mammalian sera”, *Biochem J.*,53(1), 117-24, (1953).
57. Van Himbergen TM., Van Tits LJH, Roest M., Stalenhoef AFH., “The story of PON1: how an organophosphate hydrolyzing enzyme is becoming a player in cardiovascular medicine”, *Neth J Med.*, 64(2), 34-8, (2006).
58. Solmaz Avcıkurt, A., “Bazı İlaçların Paraoksonaz İzoenzimleri (pon1 ve pon2) Üzerine Etkilerinin Belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2009).
59. Rodrigo, L., Gil,F., Hernandez, A.F.,Lopez, O., Pla, A., “Identification of paraoxonase 3 in rat liver microsomes: purification and biochemical properties”, *Biochem. J.*, 376, 261–268, (2003).

60. Baskol, G., Köse K., “Paraoksonaz: Biyokimyasal Özellikleri, Fonksiyonları ve Klinik Önemi”, Erciyes Tıp Dergisi, 26(2), 75-80, (2004).
61. Can Demirdöğen, B., “Organofosfatlı-Pestisit-Zehirlenmeleri ve Serum Paraoksonaz 1 (PON1) Enziminin Organofosfat Metabolizmasındaki Rolü”, Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 67(2), 97-112, (2010).
62. Tougou, K., Nakamura, A., Watanabe, S., Okuyama, Y., Morino, A.,” Paraoxonase has a major role in the hydrolysis of prulifloxacin (NM441), a 67 prodrug of a new antibacterial agent”, Drug Metab Dispos, 26(4): 355-9, (1998).
63. Chambers, JE., PON1 multitasks to protect health, PNAS; 105 (35): 12639-40, (2008).
64. Kaya,M.O., “Meme Kanserli Olgularda Paraoksonaz (PON1) Polimorfizminin Belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2009).
65. Erdem, M.S.T. “ST Elevasyonlu Miyokard infarktüsülü (Stemi) Hastalarda insan Paraoxonase Geni Met-Leu/55 Polimorfizmi.” Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Merkezi, İstanbul, (2004).
66. Sinan,S., İnsan Serum Paraoksonaz Enziminin Yeni Bir Yöntemle Saflaştırılması ve Bazı Antibiyotiklerin Enzim Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması”, Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı, Balıkesir, (2005).
67. Nomenclature Committee of the International Union of Biochemistry,” Enzyme Nomenclature. Recommendation 1984 Suppl. 2,correction and additions”, European Journal of Biochemistry,489-533,(1989).
68. Mackness, B., D.P.N., Mackness, M.I., “Human Serum Paraoxonase”. Gene Pharmacy, 31(3), 329-36, (1998).
69. Memişoğulları, R., Orhan, N., “Paraoksonaz ve Kanser”.,Konuralp Tıp Dergisi, 2(2), 22-26, (2010).

70. Öztürk H., “Diabetes Mellitus’da Paraoksonaz Aktivitesi ve AOPP Düzeyleri”. Tıbbi Biyokimya Uzmanlık Tezi, Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, İstanbul, (2008).
71. Primo-Parma, SL., Sorenson, RC., Teiber, J., La Du, BN.,” The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of multigene family”, *Genomics*, 33, 498-509, (1996). 68
72. Mackness, MI., Mackness, B., Durrington, PN., Connelly, PW., Hegele, RA., “Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins”, *Curr Opin Lipidol*, 7, 69-76, (1996).
73. Mackness, B., Mackness, MI., Arrol, S., Turkei, W., Durrington, PN.,” The effect of the human serum paraoxonase 55 and 192 genetic polymorphisms on the protection by high density lipoprotein against low density lipoprotein oxidative modification”, *FEBS Letters*, 423, 57-60, (1998).
74. Ferretti, G., Bacchetti, T., Busni, D., Rabini, RA., Curatola, G.,” Protective effect of paraoxonase activity in highdensity lipoproteins against erythrocyte membranes peroxidation: a comparison between healthy subjects and type1 diabetic patients”, *J Clin Endocrinol Metab*, 89, 2957-62, (2004).
75. Ferretti, G., Bacchetti, T., Moroni, C. ve ark.,” Paraoxonase activity in high-density lipoproteins: a comparison between healthy and obese females”, *J Clin Endocrinol Metab*,90, 1728-33, (2005).
76. Akçay, F., “İnsan Serum Paraoksonaz Enzimi (PON 1) 192 GLN-ARG Gen Polimorfizminin Belirlenmesi”, Yüksek Lisans Tezi, Balıkesir Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji Anabilim Dalı, Balıkesir, (2006).
77. Michael, I., Mackness, B.M., Paul N. Durrington, “Paraoxonase and coronary heart disease”, *Atherosclerosis Supplements*, 3, 49-55, (2000).
78. Marchesani, M., Tuomainen,T-P., Kaikkonen,J., Pukkala,E.,Uimari,P., Seppälä, E., Matikainen, M., Kallioniemi, O.P., Schleutker, J., Lehtimäki, T., Salonen, J., “New Paraoxonase 1 Polymorphism I102V and the Risk of Prostate Cancer in Finnish Men”, *Journal of the National Cancer Institute*,95(11), 812- 818, (2003)

79. Uriel, A., "Characterisation des cholinesterases et d'autres esterases carboxylique apres electrophorese et immunoelectrophorese en gelose, I;applications a l'etude des esterases du serum humain normal", *Am Insit Pasteur*, 101-104, (1961).
80. Kirsty S. Robertson, Emma Hawe,¹ George J. Miller, Philippa J. Talmud, Steve E. Humphries, "Human Paraoxonase Gene Cluster Polymorphisms As Predictors of Coronary Heart Disease Risk in The Prospective Northwick Park Heart Study II", *Biochimica et Biophysica Acta*, 1639, 203– 212, (2003). 69
81. Draganov, B.N.L.D., "Pharmacogenetics of Paraoxonases: A Brief Review". *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 369, 78–88, (2004).
82. Liang, H., "Paraoxonase gene polymorphisms, oxidative stress, and diseases.", *J Mol Med*, 81, 766–779, (2003).
83. La Du, BN., Aviram, M., Billecke, S., et al., "On the physiological role(s) of the paraoxonases", *Chem Biol Interact*, 119-120, 379-388, (1999).
84. Rodrigo, L., Hernandez, F., Caballero L., Gil F, Pla A., "Immunohistochemical evidence for the expression and induction of paraoxonase in rat liver, kidney, lung and brain tissue. Implications for its physiological role", *Chem Biol Interact*; 137, 123-137, (2001).
85. Aviram, M., Rosenblat, M., Bisgaier, CL., Newton, RS., Primo-Parmo, SL., La Du, BN., "Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraoxonase", *J Clin Invest*, 101, 1581-1590, (1998).
86. Walker, CH., Mackness, MI., "A-esterases and their role in regulating the toxicity of organophosphates", *Arch Toxicol*, 60: 30-33, (1987).
87. Hahn, M., Subbiah, MT., " Significant association of lipid peroxidation products with high density lipoproteins", *Biochem Mol Biol Int*, 33, 699-704, (1994).
88. Watson, AD., Berliner, JA., Hama, SY., et al., " Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological

- activity of minimally oxidised low density lipoprotein”, *J Clin Invest*, 96, 2882-2891, (1995).
89. La Du, BN.,” Structural and functional diversity of paraoxonases”, *Nat Med*, 2, 1186- 1187, (1996).
 90. Gülcü, F., Gürsu, MF.,” Paraoksonaz ve Aril Esteraz Aktivite Ölçümlerinin Standardizasyonu”, *Türk Biyokimya Dergisi*, 28(2), 45-9, (2003).
 91. Selek, S., Cosar, N., Kocyigit A, Erel, O., Aksoy, N., Gencer, M., et al.,”PON1 activity and total oxidant status in patients with active pulmonary tuberculosis”, *Clin Biochem*, 41(3), 140-4, (2008).
 92. Bernstein D.Evaluation of the Cardiovascular System. In: Bernstein D, Kliegman RM, Jenson HB. (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 2011;1537-45.
 93. DeMaria AN, Blanchard DG. The echocardiogram. In: Fuster V, Alexander RW, O’rourke RA eds. *Hurst’s The Heart: Echocardiogram*. 11th ed. New York: McGraw-Hill; 2004;351-65.
 94. Krishnamoorthy VK, Sengupta PP, Gentile F, Khandheria B. History of echocardiography and its future applications in medicine. *Crit Care Med* 2007;35:309-13.
 95. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C: Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: an echocardiographic study in subjects with and without preserved global function. *Clin Physiol* 1992, 12(4):443–452.
 96. Hu K, Liu D, Herrmann S, Niemann M, Gaudron PD, Voelker W, Ertl G, Bijnens B, Weidemann F: Clinical implication of mitral annular plane systolic excursion for patients with cardiovascular disease. *Imaging: Eur Heart J Cardiovasc*; 2012.
 97. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG: Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990, 63(4):215–220.

98. Emilsson K, Wandt B: The relation between mitral annulus motion and ejection fraction changes with age and heart size. *Clin Physiol* 2000, 20(1):38–43.
99. Alam M, Hoglund C, Thorstrand C, Philip A: Atrioventricular plane displacement in severe congestive heart failure following dilated cardiomyopathy or myocardial infarction. *J Intern Med* 1990, 228(6):569–575.
100. Höglund C, Alam M, Thostrand C: Atrioventricular Valve Plane Displacement in Healthy Persons. *Acta Med Scand* 1988, 224:557–562.
101. Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R: Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002, 83(1):35–41.
102. Yılmaz R, Baykan M, Erdöl C. Pulsed Wave doku Doppler ekokardiyografi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9.
103. Park MK. Electrocardiography I. In: Craven L. *Pediatric Cardiology. For practitioners* 5th ed. Morsby YearBook, St. Louis 2008:68-86.
104. Terzioğlu M. Kalp Siklusu. In: Terzioğlu M, Yiğit G, Oruç T. *Fizyoloji Ders Kitabı*, 2. Baskı. 1993;10: 253-60.
105. Bazzet HC. An analysis of the time relation of electrocardiograms *Heart* 1920;7:353-70.
106. van de Loo A, Arendts W, Hohnloser SH: Variability of QT dispersion measurements in the surface electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction and in normal subjects. *Am J Cardiol* 1994;74:1113-18.
107. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66–75.
108. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon L. Colour doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
109. Ata N. Doku Doppler görüntülemesi. *T Klin Kardiyol* 1999; 12: 152-5.

110. Seham M Ragab, Waleed M Fathy, Walaa FAbd El-Aziz and Rasha T Helal. The Diagnostic Value of Pulsed Wave Tissue Doppler Imaging in Asymptomatic Beta- Thalassemia Major Children and Young Adults; Relation to Chemical Biomarkers of Left Ventricular Function and Iron Overload.
111. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Unal S, Dişçigil B: Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20: 503-10
112. Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: applications in cardiology. *Hellenic J.* 2005; 46(1): 52-8.
113. Murase M, Ishida A, Morisawa T. Left and right ventricular myocardial performance index (Tei index) in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol* 2009; 30(7): 928-35.
114. Tekten T, Onbaşılı AO, Ceyhan C, Ünal S, Ağaoğlu P. Tissue Doppler myocardial performance index. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 262-9.
115. Rajagopalan N, Garcia MJ, Rodriguez L, Murray RD, Apperson-Hansen C, Stugaard M, Thomas JD, Klein AL. Comparison of new Doppler echocardiographic methods to differentiate constrictive pericardial heart disease and restrictive cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2001; 87: 86-94.
116. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantification of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
117. Kaya MO, Sinan S, Güler ÖÖ, Arslan O., Is there a relation between genetic susceptibility with cancer? A study about paraoxanase (PON1) enzyme activity in breast cancer cases. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2016 Dec;31(6):1349-55. doi: 10.3109/14756366.2015.1134523. Epub 2016 Jan 14.
118. Hassan El-Banna and Asif Jiman-Fatani. Citrullinated peptide antibodies and paraoxonase-1 polymorphism in rheumatoid arthritis. <http://www.>

biomedcentral.com/1471-2474/15/379Anti-cyclic. BMC Musculoskeletal Disorders 2014, 15: 379

119. Dursun P, Demirtas E, Bayrak A, Yarali H. Decreased serum paraoxonase 1 (PON1) activity: an additional risk factor for atherosclerotic heart disease in patients with PCOS? Hum Reprod. 2006;21: 104–8. 1450 J Assist Reprod Genet (2014)
120. Fenkci V¹, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. Fertil Steril. 2003 Jul;80(1):123-7.
121. Paltoglou G¹, Tavernarakis G, Christopoulos P, Vlassi M, Gazouli M, Deligeoroglou E, Creatsas G, Mastorakis G. PON1-108 TT and PON1-192 RR genotypes are more frequently encountered in Greek PCOS than non-PCOS women, and are associated with hyperandrogenaemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Aug;79(2):259-66. doi: 10.1111/cen.12139. Epub 2013 May 11.
122. Baskol G, Aygen E, Erdem F, Caniklioğlu A, Narin F, Şahin Y, et al. Assessment of paraoxonase 1, xanthine oxidase and glutathione peroxidase activities, nitric oxide and thiol levels in women with polycystic ovary syndrome. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012;91: 326–30 J Reprod Med. 2007 Oct;52(10):879-83.Paraoxonase)
123. Fenkci IV¹, Serteser M, Fenkci S, Kose S. Paraoxonase levels in women with polycystic ovary syndrome.
124. Bayrak T, Dursun P, Bayrak A, Gültekin M, Kulusarı A, Cakır E, Ozyurt M, Zeyneloğlu HB. Paraoxonase lactonase activity (PON-HTLase), asymmetric dimethylarginine (ADMA) and platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) activity in non-obese women with PCOS. Gynecol Endocrinol. 2012 Nov;28(11):874-8. doi: 10.3109/09513590.2012.683068. Epub 2012 May 24.

125. Turan V, Sezer ED, Zeybek B., 2015. Infertility and the presence of insulin resistance are associated with increased oxidative stress in young, non-obese Turkish women with polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015, 28, 119–123.
126. Serum tumor necrosis factor- α , interleukin-6, monocyte chemotactic protein-1 and paraoxonase-1 profiles in women with endometriosis, PCOS, or unexplained infertility Abdelmoneim Younis & Kristina Hawkins & Halleh Mahini & William Butler & Mahdi Garelnabi *J Assist Reprod Genet* (2014) 31:1445–1451)
127. C.C. Cheng, C.M. Hsueh, C.Y. Chen, T.H. Chen, S.L. Hsu, Interleukin-6 upregulates paraoxonase 1 gene expression via an AKT/NF- κ B-dependent pathway, *Biochem. Bioph. Res. Co.* 437 (2013) 55e61.).
128. Y. Kumon, T. Suehiro, Y. Ikeda, K. Hashimoto, Human paraoxonase-1 gene expression by HepG2 cells is downregulated by interleukin-1 and tumor necrosis factor- α , but is upregulated by interleukin-6, *Life Sci.* 73 (2003) 2807e2815).
129. C.C. Cheng, C.M. Hsueh, K.W. Liang, C.T. Ting, C.L. Wen, S.L. Hsu, Role of JNK and c-Jun signaling pathway in regulation of human serum paraoxonase1 gene transcription by berberine in human HepG2 cells, *Eur. J. Pharmacol.* 650 (2011) 519e525.
130. Zhang Y, Liu H, He J, Xu K, Bai H, Wang Y, Zhang F, Zhang J, Cheng L, Fan P., Lactonase activity and status of paraoxonase 1 in Chinese women with polycystic ovarian syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015 Apr; 172(4):391-402. doi: 10.1530/EJE-14-0863. Epub 2015 Jan 9.
131. Carlioglu A, Kaygusuz I, Karakurt F, Gumus II, Uysal A, Kasapoglu B, Armutcu F, Uysal S, Keskin EA, Koca C. The platelet activating factor acetyl hydrolase, oxidized lowdensity lipoprotein, paraoxonase 1 and arylesterase levels in treated and untreated patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Nov;290(5):929-35. doi: 10.1007/s00404-014-3275-8. Epub 2014 May 20.

132. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 865-75.
133. Maya L, Villareal FC. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy and myocardial fibrosis. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 2010; 48: 524–9.
134. E. Rees, R. Coulson, F. Dunstan, W.D. Evans, S.D. Luzio, G. Dunseath, J.P. Halcox, A.G. Fraser, D.A. Rees, Central arterial stiffness and diastolic dysfunction are associated with insulin resistance and abdominal obesity in young women but polycystic ovary syndrome does not confer additional risk. *Hum Reprod* (2014) 29 (9):2041-2049.
135. Hanna Kische, Stefan Gross, Henri Wallaschofski, Henry Völzke, Serum androgen concentrations and subclinical measures of cardiovascular disease in men and women.
136. Kathryn M. Rexrode, JoAnn E. Manson, DrPH; I-Min Lee, Paul M Ridker, Patrick M. Sluss, Nancy R. Cook, Julie E. Buring. Sex Hormone Levels and Risk of Cardiovascular Events in Postmenopausal Women.
137. Reinecke H, Bogdanski J, Woltering A, et al. Relation of serum levels of sex hormone binding globulin to coronary heart disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol.* 2002;90:364.).
138. Hanna Kische, Stefan Gross, Henri Wallaschofski, Henry Veolzke, Marcus Deorr, Matthias Nauck, Stephan B. Felix, Robin Haring, Serum androgen concentrations and subclinical measures of cardiovascular disease in men and women.
139. D.M. Kelly, T.H. Jones, Testosterone and cardiovascular risk in men, *Front. Horm. Res.* 43 (2014) 1e20.
140. A. Alkamel, A. Shafiee, A. Jalali, M. Boroumand, Y. Nozari, The association between premature coronary artery disease and level of testosterone in young adult males, *Arch. Iran. Med.* 17 (2014) 545e550.)

141. K.M. Rexrode, J.E. Manson, I.M. Lee, P.M. Ridker, P.M. Sluss, N.R. Cook, J.E. Buring, Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women, *Circulation* 108 (2003) 1688e1693.
142. S.M. Patel, S.J. Ratcliffe, M.P. Reilly, R. Weinstein, S. Bhasin, M.R. Blackman, J.A. Cauley, K. Sutton-Tyrrell, J. Robbins, L.P. Fried, A.R. Cappola, Higher serum testosterone concentration in older women is associated with insulin resistance, metabolic syndrome, and cardiovascular disease, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 94 (2009) 4776e4784.)
143. Lin SL, Tak T, Kawanishi DT, et al. Comparison of Doppler echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular diastolic properties in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1988; 62(13): 882–886, indexed in Pubmed: 3177234.
144. Ata N. Doku Doppler görüntülemesi. *T Klin Kardiyol* 1999;12:152-5.
145. Topcu S, Caliskan M, Ozcimen EE, Tok D, Uckuyu A, Erdogan D, Gullu H, Yildirim A, Zeyneloglu H, Muderrisoğlu H. Do young women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? *Hum Reprod* 2006; 21: 930–935.)
146. Tekin A, Tekin G, Çölkesen Y, Kılıçdağ EB, Bashan I, Sezgin AT, Muderrisoğlu H. Left ventricular function in patients with polycystic ovary syndrome: A Doppler echocardiographic study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117:165–169.
147. Fruzzetti F, Perini D, Lazzarini V, et al. Adolescent girls with polycystic ovary syndrome showing different phenotypes have a different metabolic profile associated with increasing androgen levels. *Fertil Steril* 2009; 92: 626–634.)
148. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakci G, Buğcu Ö, Akguç E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:511–516.
149. Francesco Orio, Jr., Stefano Palomba, Letizia Spinelli, Teresa Cascella, Libuse Tauchmanova, Fulvio Zullo, Gaetano Lombardi, And Annamaria Colao The

Cardiovascular Risk of Young Women with Polycystic Ovary Syndrome: An Observational, Analytical, Prospective Case-Control Study

150. Tiras MB, Yalcin R, Noyan V, et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14(8): 1949–1952.
151. Yıldırım E, Karabulut O, Yüksel UC, Çelik M, Bugan B, Gökoğlan Y, Ulubay M, Güngör M, Köklü M. Echocardiographic evaluation of diastolic functions in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study of diastolic functions in sub-phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Cardiol J.* 2017 Mar 29. doi: 10.5603/CJ.a2017.0032.

