



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTA SUBGRUPLARINDA KOMPLİKASYON  
RİSKİ İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Zeliha KELEŞ  
UZMANLIK TEZİ**

**SİVAS  
2015**



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**POLİKİSTİK OVER SENDROMLU  
HASTA SUBGRUPLARINDA KOMPLİKASYON  
RİSKİ İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ**

**Dr. Zeliha KELEŞ  
UZMANLIK TEZİ**

**Doç. Dr. M. Fatih KILIÇLI  
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS  
2015**

Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesi, Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010/ 1-2 sayılı kararı ile kabul edilerek yürürlüğe girmiştir. Bu tez bu yönetmelik hükümlerine göre yazılmıştır.

**ONAY SAYFASI**

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Üye: Doç. Dr. M. Fatih KILIÇLI

Üye: Doç. Dr. Fatih TANRIVERDİ

Üye: Yrd. Doç. Dr. Ali ŞAHİN

Bu tez, ..... tarih ve ..... Sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

....../....../2015

**Prof. Dr. Okay Bulut**

**Tıp Fakültesi Dekanı**

## TEŞEKKÜR

Bu tezi hazırlamamda destek ve anlayışını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. M. Fatih KILIÇLI'ya teşekkürü borç bilirim. Ayrıca asistanlığım süresince desteklerini esirgemeyen ve emeği geçen bölümümdeki tüm hocalarıma teşekkür ederim.

İstatistiksel değerlendirme ve tezimin yapımı konusunda yardımları için CÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Yrd. Doç. Dr. Ahmet ALTUN'a teşekkür ederim.

Tezimdeki hastaların radyolojik görüntülemelerini itina ile yapan CÜTF Radyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Derya SEVEN'e teşekkür ederim.

Eğitimim esnasında birlikte çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin tüm personeline teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde benim için hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan ve desteklerini hep arkamda hissettiğim aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeliha KELEŞ

Sivas, 2015

## ÖZET

### POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTA SUBGRUPLARINDA KOMPLİKASYON RİSKİ İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇLERİN İLİŞKİSİ

Zeliha KELEŞ

İç Hastalıkları A.B.D. Sivas, 2015.

#### AMAC:

Polikistik over sendromu (PKOS) anovulasyon, hiperandrojenizm, polikistik overler, infertilite, hirsütizm, akne, insülin rezistansı, dislipidemi ve obezite gibi üreme sistemi ile ilgili, kozmetik ve metabolik manifestasyonları olan heterojen bir sendromdur. PKOS hiperandrojenizm, menstrual disfonksiyon, anovulasyon, infertilite ve obezite ile olduğu gibi aynı zamanda kardiyovasküler hastalıklar ve erken ateroskleroz ile de ilişkilidir.

Biz bu çalışmada, yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS alt fenotipleri ile komplikasyon gelişme riski arasında bir ilişki olup olmadığını araştırdık. Ayrıca kardiyovasküler hastalık riskini saptamak amacıyla, endotel inflamasyonunun kanıtlanmış göstergelerinden olan; resistin, neopterin, total oksidan seviye (TOS), total antioksidan seviye (TAS), karotis intima media kalınlığını (KIMK) ve HOMA-IR ile insülin rezistansını değerlendirdik. Böylece kardiyovasküler komplikasyonların, belirli bir fenotip ile ilişkisinin olup olmadığı hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık.

#### YÖNTEM:

Mevcut çalışmada, C.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma hastalıkları polikliniğine akne, hirsütizm ve adet düzensizliğiyle başvurup PKOS tanısı almış 77 gönüllü hasta alındı ve bu hastalar yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS 4 alt fenotipe ayrıldı (Tip A: HA+OA, Tip B: HA+PKO, Tip C: PKO+OA, Tip D: HA+PKO+OA). Tüm hastalardan oksidatif stres ve inflamasyonun laboratuvar belirteçleri olan neopterin, resistin, TOS, TAS ölçümü ve insülin rezistansını değerlendirmek için AKŞ ve insülin için uygun tüplere periferik bir venden kan alındı. Kan tetkikleri C.Ü. Hastanesi Farmakoloji A.D'da Elisa yöntemi

ile çalışıldı. Tüm hastalara yine inflamasyonun radyolojik kanıtı olarak karotis doppler ultrasonografi yöntemi ile karotis intima media kalınlığı ölçümü yapıldı. Hastalara hepatosteatoz'u saptamak için ise abdomen ultrasonografi yapıldı.

### **BULGULAR:**

Bu çalışmada PKOS alt gruplarında inflamatuvar belirteçler incelendiği zaman; tüm gruplarda plazma TOS, neopterin ve rezistin değerlerinin sağlıklı bireylere göre artmış, TAS değerlerinin ise sağlıklı bireylere göre azalmış olduğu saptandı. En yüksek TOS değerleri Tip D (HA+PKO+OA) ( $22.3 \pm 2.7$   $\mu\text{mol/L}$ ) grubunda iken, en düşük TOS değerlerinin  $10.1 \pm 1.1$   $\mu\text{mol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubunda olduğu gözlemlendi. En düşük TAS değeri Tip D (HA+PKO+OA) ( $0.2 \pm 0.08$   $\text{mmol/L}$ ) grubunda gözlenirken, en yüksek TAS değeri  $1.2 \pm 0.1$   $\text{mmol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubundaydı. Gruplar hem normal değerler hem de birbirleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). Plazma rezistin düzeyleri tüm gruplarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Plazma rezistin seviyeleri Tip A (HA+OA), Tip B (HA+PKO), Tip C (PKO+OA) ve Tip D (HA+PKO+OA) gruplarında sırasıyla  $2.50 \pm 0.9$ ,  $2.62 \pm 1.0$ ,  $2.46 \pm 0.4$  ve  $2.52 \pm 0.8$   $\text{mg/mL}$  olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Plazma neopterin seviyelerinin ise Tip B ( $13.94 \pm 0.25$   $\text{nmol/L}$ ) ve Tip D ( $14.04 \pm 0.42$   $\text{nmol/L}$ ) gruplarında diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). En düşük neopterin seviyesi ise  $12.67 \pm 0.62$   $\text{nmol/L}$  ile Tip C grubunda saptandı. Gruplar arasında KIMK karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ortalama KIMK Tip A, Tip B, Tip C ve Tip D grubunda sırasıyla  $0.421 \pm 0.0419$ ,  $0.416 \pm 0.0501$ ,  $0.420 \pm 0.0676$  ve  $0.417 \pm 0.0702$   $\text{mm}$  olarak bulundu ( $p < 0.05$ ).

### **SONUÇ:**

Bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu şekilde oksidatif stresin PKOS hastalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle hiperandrojenizmi olan hastaların buldukları gruplarda (Tip A, B ve D) plazma TOS seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken, TAS seviyeleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde plazma neopterin seviyelerinin hiperandrojenizm komponenti olan gruplarda anlamlı şekilde yüksek olması hiperandrojenizmin

önemli bir fenotipik manifestasyon olduğunu, birçok metabolik faktörü etkileyerek PKOS hastalığının patofizyolojisi ve prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Polikistik over sendromu, fenotip, komplikasyon, inflamatuvar belirteçler.

## **ABSTRACT**

### **AIM:**

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous syndrome with a broad spectrum of reproductive, cosmetic, and metabolic manifestation including anovulation, hyperandrogenemia, polycystic ovaries, infertility, hirsutism, acne, insulin resistance (IR), dyslipidemia, and obesity. PCOS is related with; hyperandrogenism, menstrual dysfunction, anovulation, infertility, obesity and also PCOS is related with cardiovascular disease (CVD) and early atherosclerosis.

In this study we aimed to investigate the relationship between subphenotypes of PCOS, which were made according to the Rotterdam diagnostic criteria, and risk of complication. And also we assessed plasma resistin, neopterin, total oxidant status (TOS), total antioxidant status (TAS) levels, and Carotis Intima Media Thickness (CIMT). These are the proven indicator of endothelial inflammation for determining risk of CVD. So we aim to have an idea about whether there is a relationship between complications metabolic disorders, including diabetes and CVD, and a sub-phenotype of PCOS.

### **METHODS:**

In the present study, there were 77 patients who admitted to the Cumhuriyet University Medical Faculty (CUMF) Endocrinology and Metabolic Diseases Clinic with complain of acne, hirsutism, ovulatory dysfunction, and took diagnosis of PCOS. They were divided into four groups according to their subphenotypes of PCOS. Classification has been made according to the revised Rotterdam Criteria of PCOS. We took peripheral vein's bloods from all of patients to the appropriate tubes for measuring the plasma level of neopterin, resistin, TOS and TAS. These are the parameters which are highly related to oxidative stress, endothelial dysfunction and inflammation. Plasma level of neopterin, resistin, TOS and TAS were determined by using ELISA method in Pharmacology Department of CUMF. CIMT of all patients have been measured as radiographic evidence of inflammation by using carotid doppler ultrasound method. Furthermore, abdominal USG has been performed in order to determine possible hepatosteatosis.

**FINDINGS:**

When the TOS has been evaluated, it has been observed that TOS was increased significantly in all groups. The highest value was in HA+PCO+OA group ( $22.3 \pm 2.7$   $\mu\text{mol/L}$ ). The lowest value was in PCO+OA group ( $10.1 \pm 1.1$   $\mu\text{mol/L}$ ). There was statistically significant difference between all groups ( $p < 0.05$ ). When the TAC has been evaluated, it has been observed that TAC was decreased significantly in all groups. The lowest value was in HA+PCO+OA group ( $0.2 \pm 0.08$   $\text{mmol/L}$ ). The highest value was in PCO+OA group ( $1.2 \pm 0.1$   $\text{mmol/L}$ ). There was statistically significant difference between all groups ( $p < 0.05$ ). Plasma resistin levels were significantly high in all groups. In (HA+OA), (HA+PCO), (PCO+OA) ve (HA+PCO+OA) groups, resistin levels were  $2.50 \pm 0.9$ ,  $2.62 \pm 1.0$ ,  $2.46 \pm 0.4$  and  $2.52 \pm 0.8$   $\text{mg/mL}$  respectively. Plasma neopterin levels were also high in all study groups. But there were significant differences between groups. Plasma neopterin levels of (HA+PCO+OA) ( $14.04 \pm 0.42$   $\text{nmol/L}$ ) and (HA+PCO) ( $13.94 \pm 0.25$   $\text{nmol/L}$ ) groups were similarly high and significantly different than other two groups. Neopterin levels of (PCO+OA) group ( $12.67 \pm 0.62$   $\text{nmol/L}$ ) was the lowest and significantly different than other groups ( $p < 0.05$ ). In (HA+OA), (HA+PCO), (PCO+OA) ve (HA+PCO+OA) groups, the average were  $0.421 \pm 0.0419$ ,  $0.416 \pm 0.0501$ ,  $0.420 \pm 0.0676$  and  $0.417 \pm 0.0702$   $\text{mm}$  respectively ( $p < 0.05$ ).

**CONCLUSION:**

Our results revealed that oxidative stress plays important role in patients with PCOS. Especially in groups containing patients with hyperandrogenism TOS values was significantly higher and TAC values significantly lower. Similarly neopterin levels were significantly high in groups containing patients with hyperandrogenism. These findings may show that different metabolic manifestations of PCOS may not contributing the pathogenesis and prognosis equally and hyperandrogenism may be more important than the others in terms of prognosis and pathophysiology

**Key Words:** Polycystic Ovary Syndrome, phenotype, complication, inflammatory markers,

## İÇİNDEKİLER

<b>TEŞEKKÜR.....</b>	<b>ii</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>iii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vi</b>
<b>İÇİNDEKİLER.....</b>	<b>viii</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>x</b>
<b>TABLOLAR DİZİNİ .....</b>	<b>xi</b>
<b>RESİMLER DİZİNİ .....</b>	<b>xii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>xiii</b>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2.GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU .....	2
2.1.1.Tanım .....	2
2.1.2. Sıklık .....	2
2.1.3.Tanı Kriterleri.....	2
2.1.3.1. PKOS Tanısı için Fenotipik Yaklaşım .....	4
2.1.4. Etyopatogenez .....	6
2.1.4.1. PKOS Etyopatogenezinde İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin Rolü.....	6
2.1.4.2. PKOS Etyopatogenezinde Obezite'nin Rolü.....	7
2.1.4.3. Gonadotropin Sekresyon Defekti.....	8
2.1.4.4. Steroidogenez Değişiklikleri .....	8
2.1.4.5. Genetik Faktörler .....	9
2.1.5. Klinik Bulgular .....	9
2.1.5.1. Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler .....	10
2.1.5.2. Hirsutizm .....	11
2.1.5.3.İnfertilite .....	12
2.1.5.4. Akantozis Nigrikans.....	13
2.1.5.5.Akne .....	13
2.1.6. Laboratuvar Bulguları.....	13
2.1.7. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri ...	15

2.1.7.1. Glukoz Metabolizma Bozukluğu .....	15
2.1.7.1.1. Hiperinsülinemi/İnsülin Rezistansı/ Tip 2DM/ Metabolik Sendrom.....	15
2.1.7.2. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık.....	16
2.1.7.2.1. Lipid Profili .....	17
2.1.7.2.2. PKOS ve Hipertansiyon .....	18
2.1.7.3. Kanser.....	18
2.2.Oksidatif Stres Ve Reaktif Oksijen Radikallerin Etkileri .....	18
2.2.1. Total Oksidan Stres (TOS).....	20
2.2.2. Total Antioksidan Status/Seviye (TAS).....	20
2.2.3. Resistin.....	21
2.2.4. Neopterin.....	21
2.2.5. Karotis arter intima media kalınlığı .....	22
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>23</b>
3.1. Çalışmanın Şekli .....	23
3.2. Olgu Seçimi .....	23
3.3. Resistin ELISA ölçümü.....	23
3.4. Neopterin ELISA ölçümü.....	24
3.5. TOS ve TAS ELISA Ölçümü .....	25
3.6. Biyokimya .....	26
3.7. Ultrasonografi.....	26
3.8. Karotid Arter İMK ölçümleri .....	26
3.9. İnsülin Rezistansı .....	27
3.10. Hiperandrojenemi.....	27
3.11. İstatistiksel Analiz.....	27
<b>4- BULGULAR .....</b>	<b>28</b>
<b>5- TARTIŞMA .....</b>	<b>34</b>
<b>6. SONUÇ .....</b>	<b>39</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>40</b>
<b>8.ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>51</b>

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin PKOS'taki Rolü .....	7
Şekil 2.2. Android Tip Obezite.....	8
Şekil 2.3. Ferriman Gallwey Skorlaması .....	12
Şekil 2.4. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hasarlar .....	19
Şekil 2.5. Reaktif Oksijen Ürünlerinin Oluşumu ve Etkisi .....	20
Şekil 4.1. PKOS Alt Gruplarında Plazma TOS Seviyeleri. ....	31
Şekil 4.2. PKOS Alt Gruplarında Plazma TAS Seviyeleri. ....	32
Şekil 4.3. PKOS Alt Gruplarında Plazma Neopterin Seviyeleri. ....	32
Şekil 4.4. PKOS Alt Gruplarında Plazma Resistin Seviyeleri. ....	33

**TABLolar DİZİNİ**

Tablo 2.1. PKOS Tanı Kriterleri.....	3
Tablo 2.2. PKOS Fenotipleri.....	4
Tablo 2.3. PKOS Belirti ve Bulguları.....	10
Tablo 2.4. Kronik Anovulasyon Klinik Sonuçlar.....	11
Tablo 2.5. PKOS’da görülen hormon değişiklikleri.....	14
Tablo 2.6. PKOS’un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler .....	15
Tablo 4.2. PKOS alt gruplarındaki hastaların karaciğer parankim dansitesi açısından karşılaştırılması. ....	29
Tablo 4.3. PKOS alt gruplarındaki hastaların TOS, TAS, Resistin, Neopterin seviyeleri açısından karşılaştırılması.....	31

**RESİMLER DİZİNİ**

Resim 2.1. Her iki overde çapı 1 cm'den küçük 12'den fazla folikülün pelvik US'daki görünümü .....	4
Resim 2.2. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intimamedia kalınlığı artmış karotis arter .....	22

## SİMGELER VE KISALTMALAR

PKOS	Polikistik Over Sendromu
PKO	Polikistik Over
TOS	Total Oksidan Seviye
TAS	Total Antioksidan Seviye
KIMK	Karotis Arter İntima Media Kalınlığı
IMK	İntima Media Kalınlığı
FSH	Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	Luteinize Hormon
GnRH	Gonadotropin Relasing Hormon
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
E2	Östradiol
E1	Östron
TT	Total Testesteron
PRL	Prolaktin
DHEAS	Dihidroksi Epi Androstenodion Sülfat
GH	Growth Hormon
IGF-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-2	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
IGFBP-1	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Süperoksit Radikali
OH•	Hidroksil Radikali
NO	Nitrik Oksit
ET-1	Endotelin-1
VCAM-1	Vasküler Cell Adhesion Molecule-1
DM	Diabetes Mellitus
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
HA	Hiperandrogenizm
OA	Oligo/Anovulasyon
NAYKH	Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik Over Sendromu üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur (1). Prevelansı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (2).

PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen endokrinolojik bir hastalıktır (3). Klinik olarak ovulasyon bozukluğu, sıkça oligo-amenore veya anormal uterin kanamalara sebep olarak adet akışı paterninde gözle görülür bir bozukluk olarak ortaya çıkabilir (4).

PKOS teşhisi olan kadınlarda, hiperandrojenemi ve anovulasyon dışında; konjestif kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, endometriyal karsinoma, obezite, hipertansiyon, insülin rezistansı, Tip 2 Diyabet ve dislipidemi gibi birçok komplikasyon riskinin arttığı ileri sürülmektedir (5). Hastalığın tanı kriterleriyle ilgili uzun yıllardan beri tartışmalar devam etmektedir ve 1990, 2003, 2006 ve 2009 yıllarında değişik öneriler ileri sürülmüştür (6).

Kasım 2012'de National Institute of Health (NIH); kanıta dayalı metodolojik polikistik over sendromu çalışma raporunda, bu tanı kriterlerini göz önüne alarak PKOS için değişik alt fenotipleri önermiştir. Bunlar:

Tip A: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu

Tip B: Androjen fazlalığı + polikistik over morfolojisi

Tip C: Over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

Tip D: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

Hastalığın tanımlanmasındaki belirsizlikten dolayı, hangi semptomatik özelliklerin olduğu hastalarda hangi komplikasyonların arttığı bilinmemektedir (6).

Biz bu çalışmada, yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS alt fenotipleri ile komplikasyon gelişme riski arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırdık. Ayrıca bu çalışmada, kardiyovasküler hastalık riskini saptamak amacıyla, endotel inflamasyonunun kanıtlanmış göstergelerinden olan; resistin, neopterin, TOS, TAS ve karotis intima media kalınlığı ölçümü yapılmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU

#### 2.1.1.Tanım

PKOS üreme çağındaki kadınlarda en yaygın görülen endokrinolojik bozukluk olup klasik semptomları hiperandrojenizm ile birlikte anovulasyondur. PKOS'da hastaların yaklaşık % 75'inde anovulatuvar infertilite ve % 80'inde hirsutizm vardır (1). İlk olarak 1935 yılında, Stein-Leventhal tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi kadında tariflenmiştir ve hirsutizmin en sık sebebidir (7). Şu anda ise PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hiperandrojenizm bulgularıyla (hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi) seyreden, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (3).

#### 2.1.2. Sıklık

PKOS, üreme çağındaki kadınlarda sık rastlanılan bir endokrin patolojidir. Sıklığı tanı için hangi kriterlerin kullanıldığına göre değişmektedir. Daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalarla ortaya çıkan klinik bulgular ve laboratuvarlarda elde edilen endokrinolojik sonuçlar dikkate alındığında PKOS'un görülme sıklığı %3 ile %5 olarak bildirilmiş ancak daha sonra ultrasonografinin uygulamaya girmesi ile overlerin polikistik görünümünü önemli bir tanı kriteri olarak kabul eden bazı çalışmalarda ise sıklığın %25'lere vardığı bildirilmiştir (5). Sıklık çalışmalarında verilen oranlar dikkate alındığında, polikistik over, PKOS ile karıştırılmamalıdır. PKOS'un üreme çağındaki kadınlarda % 5-10 sıklığında görüldüğü düşünülmektedir (8).

#### 2.1.3.Tanı Kriterleri

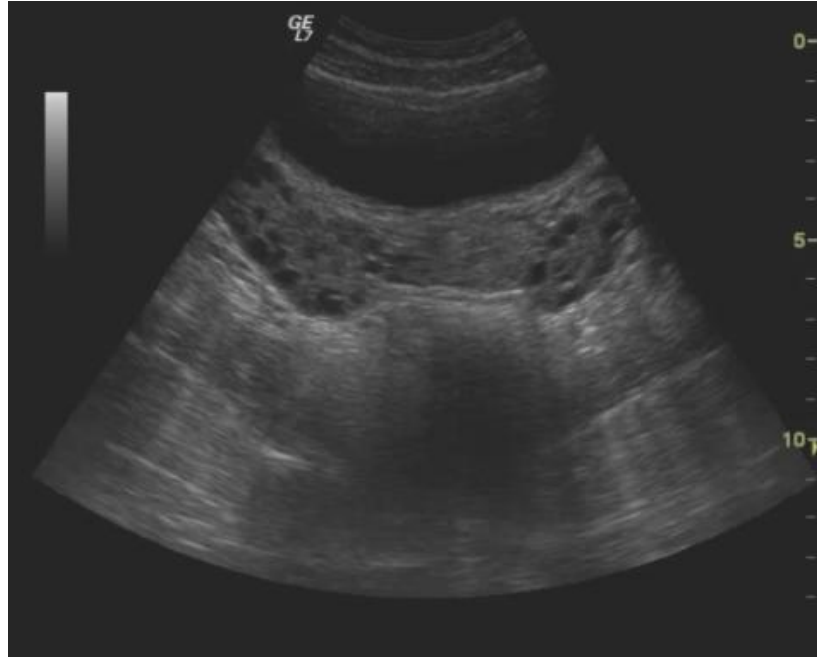
PKOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar; National Institute of Health (NIH) 1990 , Rotterdam Consensus 2003 , Androjen Excess Society (AES) 2006 , Androjen Excess Society (AES) ve

PCOS Society 2009 raporları olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir (4,9,10,11). Bu konsensusların tanı kriterleri Tablo. 2.1’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.1. PKOS Tanı Kriterleri.**

NIH 1990	ROTTERDAM 2003	AE-PKOS 2006	AE-PKOS 2009
1.Kronik anovülasyon 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları -Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi -Tanı için iki kriterde pozitif olmalıdır	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.	1- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 2-Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya PKO morfolojisi) - Tanı için her iki kriterde gereklidir.	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

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 ( Resim 2.1). Oligo-anovülasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar. PKOS’lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayacağı gibi her polikistik overli olgu PKOS olmayabilir (3).



**Resim 2.1.** Her iki overde çapı 1 cm'den küçük 12'den fazla folikülün pelvik US' daki görünümü (3)

Bin dokuz yüz doksan NIH kriterleri yerine 2003 Rotterdam tanı kriterlerinin kullanımı konusunda tartışmalar devam etmektedir (12). Ayrıca yeni tanı kriterleri PKOS tanımına yeni fenotipler eklemektedir (13).

### 2.1.3.1. PKOS Tanısı için Fenotipik Yaklaşım

**Tablo 2.2.** PKOS Fenotipleri (4)

	FENOTİPLER															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
<b>Hiperandrojenemi</b>	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
<b>Hirsutizm</b>	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
<b>Oligo-anovulasyon</b>	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
<b>PKO</b>	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
<b>NIH 1990</b>	+	+	+	+	+	+										
<b>ROTTERDAM 2003</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
<b>AE-PKOS 2006</b>	+	+	+	+	+	+	+	+	+							

AE- PKOS Society 2009'da PKOS fenotipi için önerilerde bulunmuştur (4).

a) PKOS hiperandrojenik bir hastalıktır. PKOS tanısı klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmadan konulmamalıdır (4).

b) Tanı koyarken ovaryen morfoloji göz önünde bulundurulmalıdır. Hepsinde olmamakla birlikte çoğunda polikistik overler vardır. PKOS'lu hastaların %70-90 kadarı USG de polikistik over morfolojisi gösterir. Polikistik overleri olan fakat klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları olmayan hastalarda eşlik eden ovulatuvar disfonksiyon olsa da PKOS tanısı daha az olasıdır (4).

c) PKOS'da ovulatuvar disfonksiyon belirgindir. Fakat evrensel bir bulgu değildir. PKOS'lu bazı hastalarda tanı anında düzenli ovulasyon olabilir. Bu da "ovulatuvar PKOS"olarak adlandırılır. Ovulatuvar PKOS, PKOS'luların az bir kısmını oluşturur, androjenik ve metabolik özellikleri anovulatuvar PKOS'lulara göre daha az şiddetlidir. Fakat ovulatuvar PKOS'un uzun dönem izlemleri için az sayıda veri vardır. Bu hastalar intermittant anovulatuvar olabilir ve PKOS'lularda perimenapoz dönemlere yaklaştıkça ovulatuvar fonksiyonu düzelebilir (4).

d) Hiperandrojenizm öyküsü olmayan hastalarda düzenli vaginal kanama normal ovulasyonun güçlü bir bulgusudur. Hiperandrojenik özellik gösteren kadınlarda düzenli menstrüel siklus öyküsü normal ovulasyonun güvenilir bir bulgusu olmayabilir, %40 kadarı oligo-anovulatuvarıdır. Bu hastalarda objektif tarama yöntemleriyle ovulatuvar fonksiyon ölçülmelidir (4).

e) Ovulatuvar disfonksiyona, polikistik overlere, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizme yol açabilecek diğer hastalıkların ayırıcı tanısı yapılmalıdır (4).

f) Obezite, insülin rezistansı, hiperinsülinizm, artmış LH veya LH/FSH birçok hastada görülebilirse de PKOS tanımlaması içinde yer almaz (4).

Kasım 2012'de National Institute of Health (NIH); kanıta dayalı metodolojik polikistik over sendromu çalışma raporunda, tanı kriterlerini göz önüne alarak PKOS için değişik alt fenotipleri önermiştir. Bunlar:

Tip A: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu

Tip B: Androjen fazlalığı + polikistik over morfolojisi

Tip C: Over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

Tip D: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

(6).

#### **2.1.4. Etyopatogenez**

Etyopatogenezi yeterince bilinmemekte olup, aşağıda belirtilen sistemlerin bozuk çalışmasının sinerjistik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

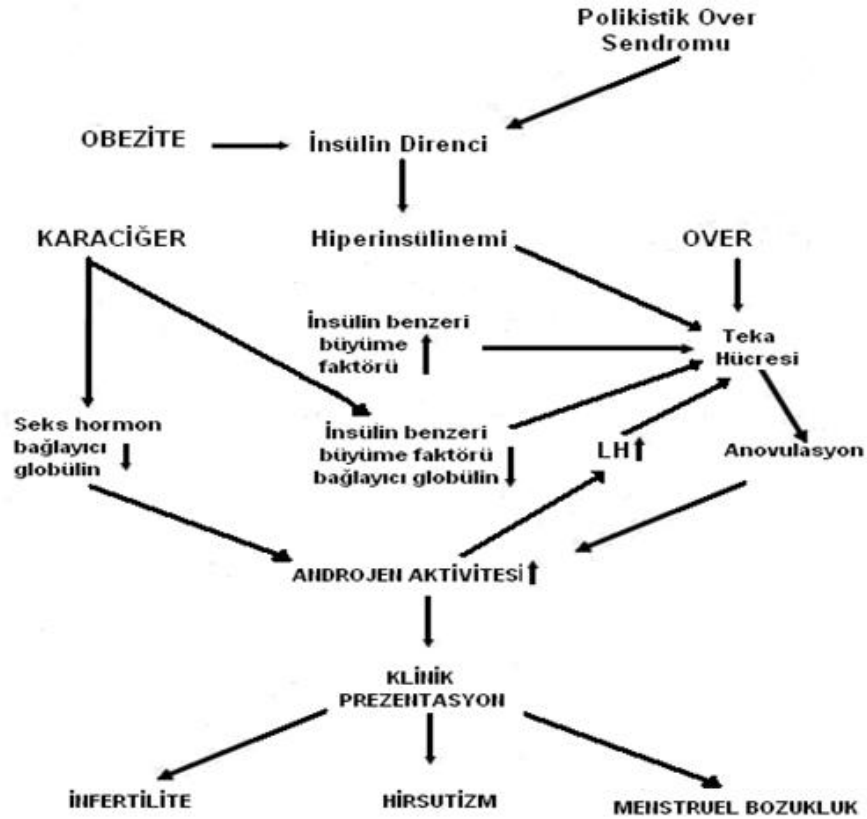
- 1- Genetik faktörler
- 2- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 3- Steroidogenez bozukluğu
- 4- İntraovarian faktörler
- 5- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 6- Obezite
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler (14,15).

##### **2.1.4.1. PKOS Etyopatogenezinde İnsülin Rezistansı ve Hiperinsülineminin Rolü**

İnsülin direnci, verilen belirli bir insülin miktarına karşı elde edilen normal glukoz cevabının azalması şeklinde tanımlanmaktadır (16).

Obez olmayan PKOS'lu hastaların % 30'u, obez PKOS'lu hastaların ise % 75' inde hiperinsülinemi ve insülin rezistansı görülmektedir (14,15). İnsülin rezistansı; insülin reseptörlerinde azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı antikor veya insülin etkisine karşı inhibitör varlığına bağlı olabilir (17). Hiperinsülinemi ile hiperandrojenizm arasında anlamlı bir korelasyon vardır. PKOS gibi insülin rezistansının olduğu durumlarda insülin, İnsülin-Like Growth Faktör-1 (IGF-1) reseptörlerine bağlanır (18). IGF-1 reseptörlerinin uyarılması ile IGF-1 sentezi artar. Artan IGF-1; LH reseptörlerinin sayısını arttırarak, LH'in bağlanma kapasitesini artırır, insülinle düzenlenen İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-1 (IGFBP-1) IGF-1'i bağlayarak etkisini azaltır. Fakat yüksek insülin düzeyleri IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olur (14,15). Sinerjistik etki ile P450 c 17 alfa enzim aktivitesi artarak, ovarian androjen salınımı artar (14,15).

İnsülin karaciğerden Seks Hormon Bağlayan Globulin (SHBG) ve IGFBP-1'in sentezini azaltarak biyolojik olarak aktif androjenlerin ve östrojenin serbest fraksiyonlarının artmasına neden olur (14).



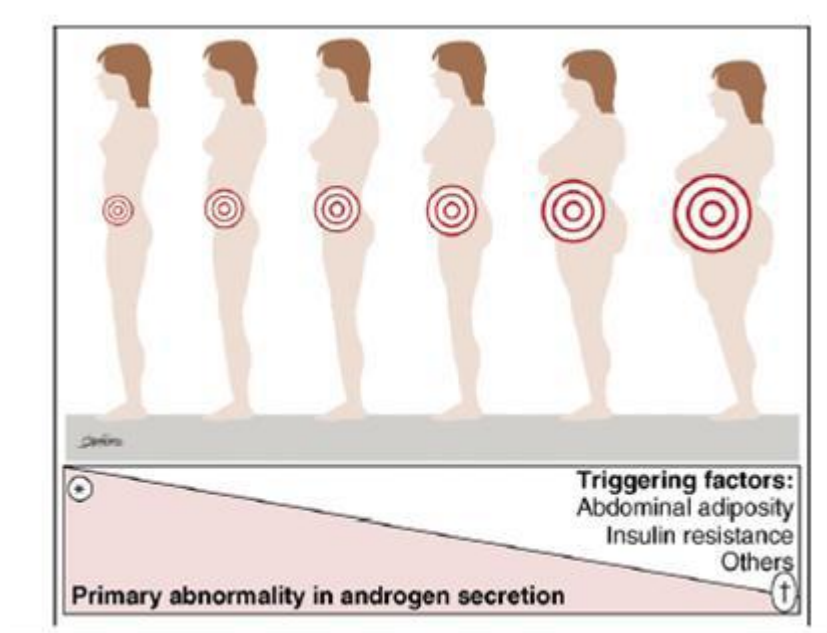
Şekil 2.1. İnsülin rezistansı ve hiperinsülineminin PKOS'taki rolü (19)

#### 2.1.4.2. PKOS Etiyopatogenezinde Obezite'nin Rolü

PKOS'lu hastaların %40-60'ında obezite mevcuttur. Obezitenin varlığı, diğer durumlarda olduğu gibi PKOS'da da insülin direncini arttırmaktadır. Obez veya obez olmayan PKOS'lu kadınlarda benzer yaş ve kilodaki normal kadınlara göre insülin direnci ve hiperinsülineminin daha yaygın olduğu gösterilmiştir (20).

Çoğu olguda menstrüel bozukluk başlamadan önce belirgin kilo artışı olur. PKOS'da android tipte obezite olur. Android tipte yağ dağılımı ile birlikte,

hiperinsülinemi, glikoz intoleransı, diyabet ve androjen yapım hızında artış olur (14,21).



Şekil 2.2. Android Tip Obezite (41)

#### 2.1.4.3. Gonadotropin Sekresyon Defekti

PKOS'da hipotalamus-pitüiter-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'a yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (22,23). PKOS'lu hastalarda LH'n aksine, pitüiter FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile artmış GnRH pulsatesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen mekanizmadır (24,25).

#### 2.1.4.4. Steroidogenez Değişiklikleri

Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenezi androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Bu folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır (26). Teka hücrelerinde insülin, insülin like growth factor -1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri

bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması overden androjen üretimini arttırmaktadır (27). Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen düzeylerinin azaldığı izlenmiştir.

#### **2.1.4.5. Genetik Faktörler**

PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır ve bunun yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin artmış olduğu izlenmiştir. Olası genetik defektlerin incelenmesi; PKOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (28).

#### **2.1.5. Klinik Bulgular**

PKOS'un klinik bulguları peripubertal dönemde başlayan menstruel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Menstruel düzensizlikler oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar şeklindedir. Hiperandrojenizmin klinik bulguları ise hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesidir. Tablo 2.3'de PKOS'un klinik belirti ve bulguları gösterilmiştir (2,29). Erken yaşlarda daha çok menstruel düzensizlikler görülmekte, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite ön plana çıkmaktadır. PKOS'lu hastalarda aynı zamanda hipotalamik-hipofizer anormallikler, pelvik ultrasonografide polikistik overler, obesite ve insülin rezistansı da saptanabilir.

**Tablo 2.3. PKOS Belirti ve Bulguları (3)**

<b>PKOS'da belirti ve bulgular</b>	
<b>Oligomenore</b>	<b>%50-90</b>
<b>Hirsutizm</b>	<b>%60-90</b>
<b>İnfertilite</b>	<b>%55-75</b>
<b>Polikistik over</b>	<b>%50-75</b>
<b>Obezite</b>	<b>%40-60</b>
<b>Amenore</b>	<b>%25-50</b>
<b>Akne</b>	<b>%25-30</b>

#### **2.1.5.1. Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler**

PKOS'lu olguların reproduktif yaşamda en sık semptomu adet düzensizliğidir. Bu olgularda menarş yaşı gecikmemekle birlikte ilk adetler genellikle düzensizdir. PKOS'da görülen anovulasyon peripubertal dönemde başlayan, oligo veya amenore şeklinde görülen bir durumdur (29,30). PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore ve %25'inde amenore saptanabilir (31). Alternatif olarak, polimenore nadir olarak görülebilir (32). Anovulatuvar polikistik over sendromlu hastaların hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi durumlarına göre klinik prezentasyonları olabilir (Tablo 2.4.) (33,34).

**Tablo 2.4. Kronik Anovulasyon Klinik Sonuçlar**

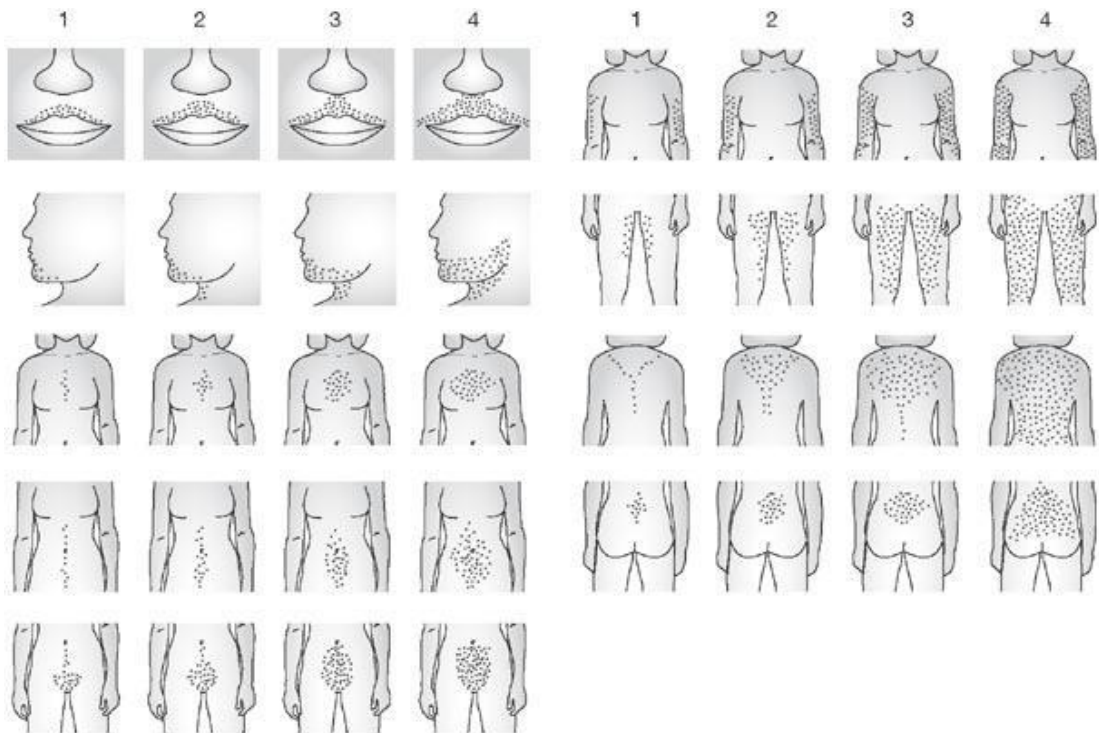
1-İnfertilite
2-Amenoreden disfonksiyonel kanamaya kadar değişen menstrüel düzensizlikler
3-Hirsutizm, alopesi, akne
4-Endometrium kanseri ve muhtemelen meme kanseri riskinde artış
5-Kalp damar hastalıkları insidansında artış
6-Hiperinsülineminin eşlik ettiği Tip 2 DM insidansında artış

Amenorenin nedeni kronik anovulasyon ve progesteronun olmaması nedeniyle progesteron çekilme kanamasının olmamasıdır. Oligomenore ve aşırı kanamaların nedeni ise anovulasyona sekonder kronik östrojen maruziyeti ve progesteronun olmamasıdır. Östrojen etkisiyle sürekli proliferen olan ancak progesteron eksikliği nedeniyle stromal destekten yoksun endometrium kanamaya oldukça meyillidir ve fragilitesi artmıştır (35). Ovulasyon bozukluğu düzenli vajinal kanamada belirgin bir bozukluk olmasa da subklinik olarak da kendini gösterebilir (4).

#### **2.1.5.2. Hirsutizm**

PKOS'unun en belirgin klinik belirtisi hafiften şiddetliye kadar değişen hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplam >6 ise hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi hiperandrojenizmin diğer bulgularıdır (36). Serum total testosteron (TT) düzeyinin ovarian hiperandrojenizm için ve SHBG düzeyinden

etkilenmeyeceği için tanısal değeri daha fazladır. Dihidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S) adrenal hiperandrojenizm için bir belirteçtir. Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PKOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesi zorunludur. PKOS'dan şüphelenilen hastalarda serum TT ve DHEA-S ölçümleri over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektedir (46).



Şekil 2.3. Ferriman Gallwey Skorlaması (38)

### 2.1.5.3. İnfertilite

Folikülogenezis ve folikül matürasyonu ekstraovarian ve intraovarian faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediyatör dengesinin bozulması sonucu anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır (39).

#### **2.1.5.4. Akantozis Nigrikans**

En sık olarak ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen koyu, kadifemsi plaklardır. Patolojisinde epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu vardır. Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır (40).

#### **2.1.5.5. Akne**

PKOS'da sıklıkla gözlenen diğer bir bulgu akne'dir. Akne, kıl folikülünün inflamatuvar bir bozukluğudur. PKOS'lu hastaların yaklaşık 1/3'nde saptanabilir (31).

Androjenlerin özellikle serbest testosteron seviyelerinin artışı yağ bezlerinde hücre bölünmesini ve yağ yapımını stimüle ettiği ve enflamasyonun eklenmesinin akne oluşumuna neden olduğu belirtilmekle beraber androjenler ile akne arasındaki ilişki henüz tam olarak tanımlanamamıştır. Çünkü puberte dönemindeki erkek çocuklarda görülen aknenin ileri yaşlarda androjen düzeylerinin yükselmesine bağlı olarak kaybolması, bazı olgularda yüksek androjen düzeylerine rağmen akne görülmemesi dikkat çekicidir. Normal kişilerde de siklusun ikinci yarısında ortaya çıkabilen aknelere hormon salgılanmasındaki dalgalanmaların neden olduğu belirtilmektedir (35,16).

#### **2.1.6. Laboratuvar Bulguları**

PKOS'da tek başına tanı koyduracak bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Plazma testosteron düzeyi genellikle yüksek bulunur. SHBG'nin azalmasına bağlı olarak serbest testosteron düzeyi artar. Yüksek LH düzeyi ve normal FSH düzeyi ile LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir. Laboratuvar testleri sadece tanı için değil ayırıcı tanı için de gereklidir. Amenore nedenleri için; beta HCG, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri ölçülmelidir. Hiperandrojenizmin diğer sebepleri için; DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron düzeylerine bakılmalıdır (37).

**Tablo 2.5. PKOS'da görülen hormon değişiklikleri (37)**

<b>PKOS'daki serum hormon değişiklikleri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Artmış androjenler = Testosteron, Androstenedion, DHEA-S</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Artmış Lüteinizan Hormon</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Azalmış Seks Hormon Bağlayıcı Protein</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Artmış Östradiol</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Artmış İnsülin</b></li></ul>

**Tablo 2.6. PKOS'un ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler (37)**

<b>PROLAKTİN</b>	Yüksek seviyesi pitüiter sebep, ilaç kullanımı
<b>TSH</b>	Tiroid hastalıkları
<b>ÖSTRADİOL+FSH</b>	Prematür ovarian yetmezlik
<b>17-OH PROGESTERON</b>	Geç başlangıçlı konjenital adrenal yetmezlik
<b>DHEAS</b>	Adrenokortikal tümör
<b>ANDROSTENEDİON</b>	Overin androjen salgılayan tümörü
<b>24 SAATLİK İDRAR KORTİZOLU</b>	Cushing sendromu

### 2.1.7. PKOS ile İlişkili Klinik Durumlar ve Uzun Dönem Risk Faktörleri

#### 2.1.7.1. Glukoz Metabolizma Bozukluğu

PKOS grubunda yer alan hastaların insülin rezistans bir grup olduğu ve diyabet açısından yüksek risk grubunda yer aldığı kabul edilmektedir.

##### 2.1.7.1.1. Hiperinsülinemi/İnsülin Rezistansı/ Tip 2DM/ Metabolik Sendrom

PKOS endokrin ve metabolik bir hastalıktır. PKOS'daki insülin rezistansının etiyolojisi tam olarak açıklık kazanmamıştır (16). PKOS'lu obez hastalarda azalmış insülin sensitivitesinin yanısıra rölatif olarak insülin sekresyon defekti de mevcuttur. Yani mevcut insülin rezistansını kompanze edebilecek insülin sekresyonu, pankreatik beta hücre defekti nedeniyle olamamaktadır. PKOS'lu hastaların kilo vermesi insülin rezistansını önemli derecede iyileştirmesine rağmen, beta hücre defektini

düzeltememektedir. Bu durum beta hücre defektinin PKOS’unda primer anormallik olabileceğini göstermektedir (42).

Klinik araştırmalarda, PKOS’da insülin rezistansının değerlendirme yöntemlerine ilişkin önemli tartışmalar vardır. İnsülin rezistansı tespiti için yapılan epidemiyolojik çalışmalar homeostatik model değerlendirmeleri (HOMA-IR İnsülin rezistansı değerlendirmesi ve HOMA-%B B-hücre fonksiyon değerlendirmesi veya insülin sekresyonu) ya da insülin duyarlığı check indeksi miktarı (QUICKI) gibi ölçümler kullanılarak başarılı olabilir (4).

PKOS’un uzun dönemdeki en önemli sonuçlarından biri, Tip 2 DM riskindeki artıştır (43).

Polikistik over sendromu ve metabolik sendromun her ikisinin de patofizyolojisinde insülin rezistansı yer alması nedeniyle bu iki klinik durumun ortak birçok özelliği mevcuttur (44,45).

### **2.1.7.2. 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 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 (46).

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Bu süreçte birçok mekanizma rol oynamaktadır. İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine direk hipertrofik etkisi bulunmaktadır. Özellikle insülinin iskelet kasında hem nitrik oksit (NO) ve hem de endotelin-1 ( ET-1) üzerine etkisi mevcuttur (46).

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 kalsiyum artışı proteinkinaz-c’yi aktive eder

ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstrüktör etkisi ortaya çıkar. PKOS'lu hastalarda ET-1 seviyelerinin kilodan bağımsız olarak artmış olduğu görülmüştür (47-49).

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 (50). 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'ında artış görülmüştür (51).

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 (52).

### **2.1.7.2.1. Lipid Profili**

Dislipidemi PKOS'lu hastalarda yaygın görülen metabolik anormalliktir (53). Ulusal kolesterol eğitim program'ına göre PKOS'lu hastaların %70'inde lipid profillerinde bozukluk izlenmektedir (54,55). İnsülin rezistansının dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır (56). 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 (54). Bin dokuz yüz elli altı – bin dokuz yüz altmış beş 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 (57).

### **2.1.7.2.2. PKOS ve Hipertansiyon**

PKOS ve hipertansiyon konusunda veriler çelişkili olmakla birlikte yaşın artmasına paralel olarak PKOS hastalarında hipertansiyon sıklığı da artmaktadır (58).

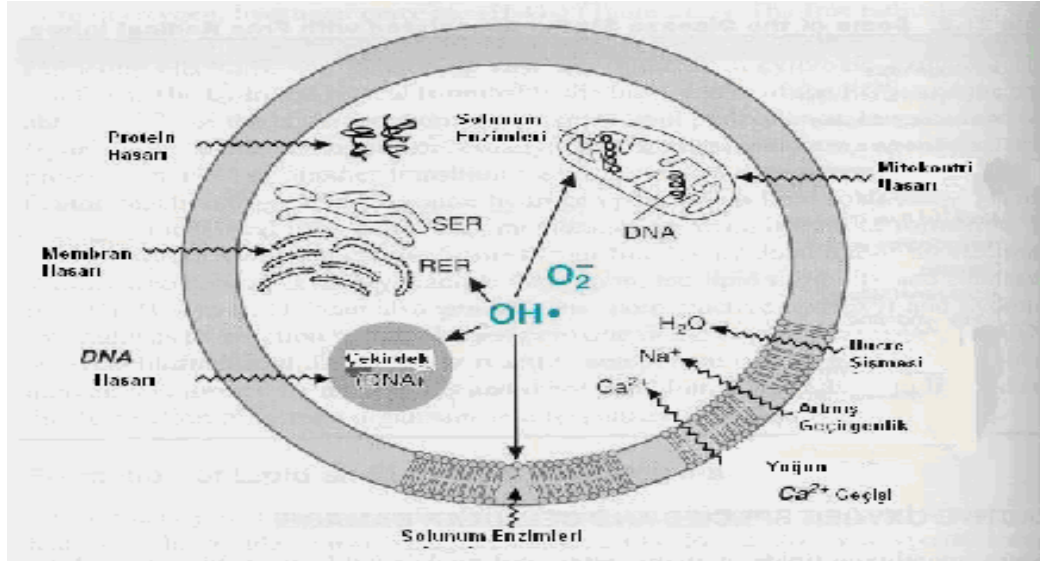
### **2.1.7.3. Kanser**

PKOS'lu hastalardaki kronik karşılanmamış östrojen sebebiyle endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riski artmıştır. PKOS olmayanlara göre bu risk 4 kat artmıştır (59). PKOS'lu premenopozal hastalarda saptanan 2 veya daha fazla polipin malignite prevalansının arttığı görülmüş (60). PKOS ile meme ve over kanseri arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (61).

## **2.2.Oksidatif Stres Ve Reaktif Oksijen Radikallerin Etkileri**

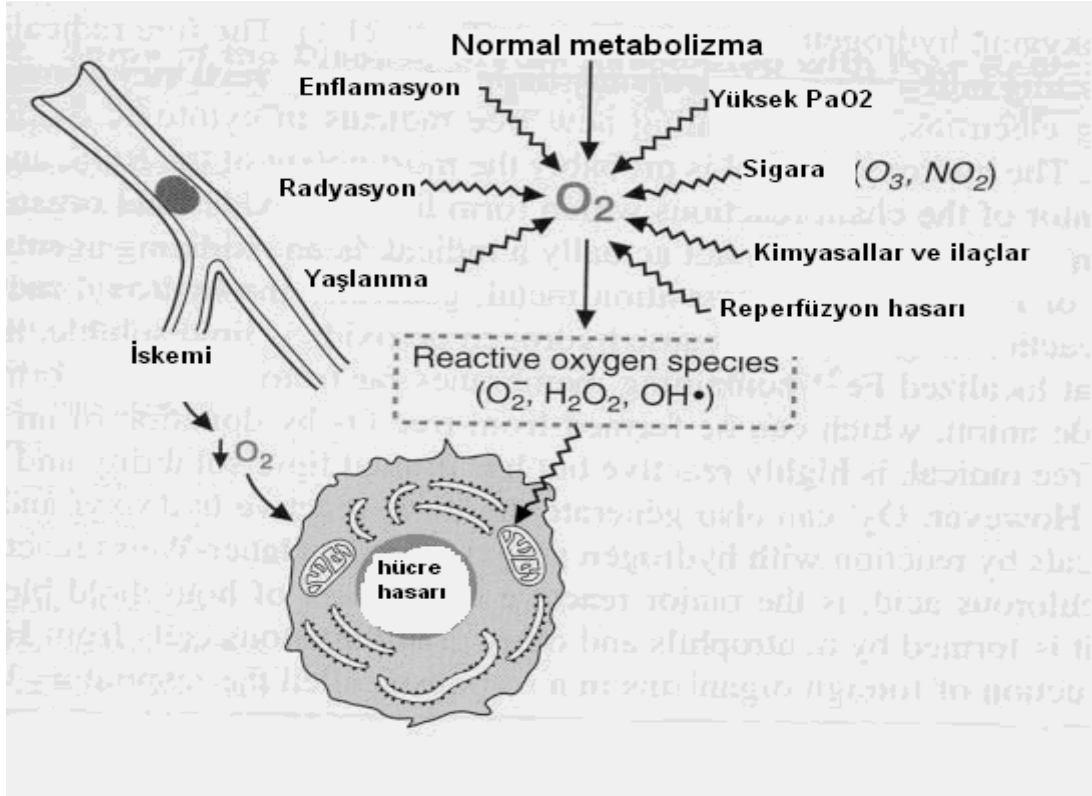
Hücrede normal metabolik yollardaki enzimatik reaksiyonlarda, enzimlerin aktif yerinde ara ürünler olarak reaktif radikaller oluşur. Bu reaktif radikal ara ürünler enzimlerin aktif yerinden sızmakta, moleküler oksijenle etkileşerek reaktif oksijen radikallerini oluşturmaktadırlar (62). Ancak bazen hücresel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen radikalleri oluşabilir veya antioksidan sistemde yetersizlik olabilir. Organizmada hücresel savunma mekanizmasıyla ortadan kaldırıldan daha fazla reaktif oksijen radikalleri meydana gelmesi oksidatif stres olarak tanımlanır. Reaktif oksijen radikallerinin oluşumu inflamasyon, radyasyon, yaşlanma, normalden yüksek parsiyel oksijen basıncı, ozon, azot dioksit, kimyasal maddeler ve ilaçlar gibi bazı uyarıların etkisiyle artar (63).

Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbonhidrat ve enzim gibi tüm önemli bileşiklerine etki eder. Süperoksit radikali ( $O_2^-$ ) ve hidroksil radikali ( $OH\bullet$ ) sitoplazma, mitokondri, nükleus ve endoplazmik retikulum membranlarında lipid peroksidasyonunu başlatır. Membranlarda lipid peroksidasyonu meydana gelmesi sonucu membran permeabilitesi artar. Serbest radikallerin etkisiyle proteinlerdeki sistein sülfhidril grupları ve diğer aminoasit kalıntıları okside olarak yıkılır, nükleer ve mitokondriyal DNA okside olur (64).



Şekil 2.4. Serbest oksijen radikallerinin yol açtığı hasarlar (64).

Reaktif oksijen radikallerinin ortaya çıkışını ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta endojen ve eksojen kaynaklı antioksidan sistemler vardır. Bu sistemler sayesinde oksidan maddelerin neden olduğu doku hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma sistemleri ile engellenmeye çalışılır. Normalde oksidanlarla antioksidanlar bir denge halindedir. Serbest radikaller ve antioksidanlar arasındaki dengenin serbest radikaller lehine bozulması ile ortaya çıkan oksidatif stresin ve onu izleyen doku hasarının sonucunda kronik hastalıklar ve hücre ölümü meydana gelmektedir (65).



Şekil 2.5. Reaktif oksijen ürünlerinin oluşumu ve etkisi (66).

### 2.2.1. Total Oksidan Stres (TOS)

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu durum, aşırı reaktif oksijen ve/veya nitrojen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur (63).

### 2.2.2. Total Antioksidan Status/Seviye (TAS)

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAS yansıtır (65). TAS, biyolojik sıvılarda mevcut antioksidanların membranları ve diğer hücresel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (67). Bu antioksidanların düzeyi yalnızca oksidasyona karşı savunma kapasitesi hakkında değil, akut oksidatif stres koşullarında antioksidanların tüketim hızları hakkında da bilgi verir (68). Yapılan

çalışmalarda obez ve insülin direnci olan olgularda DNA hasarının arttığı, antioksidan kapasitenin azaldığı bilinmektedir (69,70). Fareler üzerinde yapılan deneysel çalışmada en fazla hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) üretiminin yağ dokusunda olduğu ve oksidatif stresten esas sorumlu olduğu gösterilmiştir (71).

### 2.2.3. Resistin

Resistin son zamanlarda tanımlanan 12,5 kDa ağırlığında bir adipositokindir (72). İnsan resistini 108 aminoasitli olup cys-26 da disülfid köprüleriyle bağlı dimerik yapıda bir proteindir. Resistin like molekül (RELM) denilen bir protein ailesine aittir (73). Bu gruba ait 3 farklı protein RELM- $\alpha$ , RELM- $\beta$  ve resistindir. Resistin, yağ hücresinden salgılanan, yeni bir polipeptid hormondur. Resistin, obezite ve metabolik sendrom ile bağlantılıdır. Resistin periferik sinyal molekülü olarak glukoz toleransını ve insülinin hücelere etkisini bozar, hücelerin glukoz alımını ve insüline duyarlılığını azaltır, insülin direnci gelişimine neden olur (74).

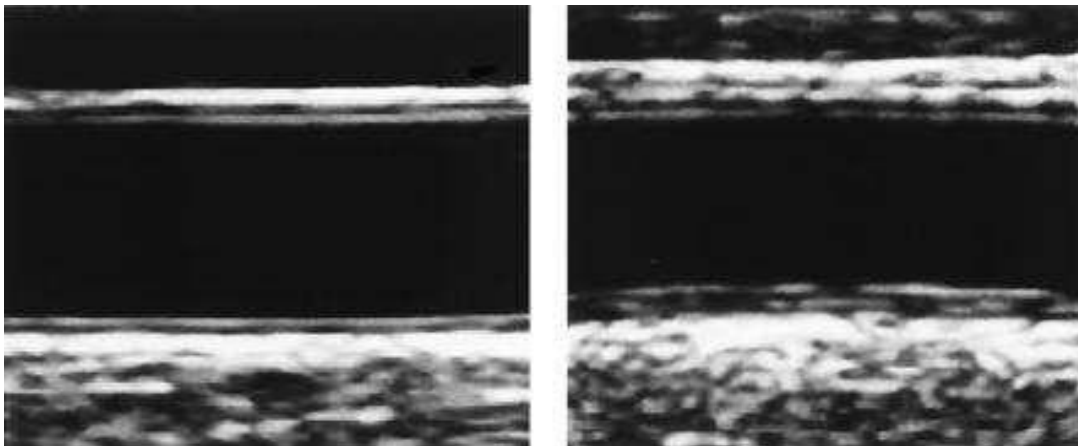
Yapılan pek çok çalışmada resistinin insan endotel hücelerinde, VCAM-1 ve endotelin ekspresyonunu arttırdığı, Tip 2 diyabetik hastalarda olduğu gibi diyabeti olmayanlarda da resistinin C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve aynı zamanda resistinin aterosklerozun kantitatif bir indeksi olan koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (75,76).

### 2.2.4. Neopterin

Neopterin, aktive T-helper tip-1 lenfositlerden kaynaklanan sitokinler, interferon gama ve naturel killer hücelerine karşı monosit ve makrofajların yanıtları ile geliştirilmiştir. Neopterin; 7,8 dihidroneopterin oksidasyonu ve hidrolizi ile oluşur. Guanozin trifosfat'ın, guanozin trifosfat siklohidrolaz 1 enzimi ile dönüşümünden elde edilir. Neopterin salınma miktarı, hücrenin reaktif oksijen radikali salgılaması ile ilişkilidir. Aterosklerotik hastalardaki yüksek neopterin düzeyleri ateroskleroz gelişimi ve komplikasyonlarında immün mekanizmaların sorumlu olabileceğini göstermiştir (77). Neopterinin immün yanıt organizasyonunda bir anahtar molekül olduğu, ateromatoz plaklardaki aktive makrofajlar ile ilişkili olduğu ve kardiyovasküler risk sınıflamasında faydalı olabileceği bildirilmiştir (78).

### 2.2.5. Karotis arter intima media kalınlığı

Kardiyovasküler hastalığın ilk bulguları genellikle ateroskleroz ilerlediğinde ortaya çıkar. Yalnız arteryal duvar değişiklikleri klinik olarak sessiz uzun bir dönemde gelişir ve yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu erken dönem değiklikler, iki boyutlu B-Mode ultrasonografi ile değerlendirilebilir. B-Mode ultrasonografi, noninvazif olması ve kolay uygulanabilirliği nedeniyle bireylerin aterosklerotik yüklülüğünün incelemesi açısından etkin bir yöntem olarak ortaya çıkmaktadır. B-Mode ultrasonografi ile damar duvarının çeşitli katmaları, vücudun değişik bölgelerinde görüntülenebilir. İntima ve medianın toplam kalınlığının ölçümü (IMK) en sık kullanılan yöntemdir. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle en sık kullanılan damarlardır (79). Toplumda IMK'nın ortalama değerleri 0,4-1,0 mm arasında değişmektedir ve senelik 0,01-0,03 mm'lik artma olmaktadır (80,81). Artmış karotis arter IMK bir çok kardiyovasküler risk faktörü ile ilişkilidir ( yaş, diabetes mellitus, total kolesterol, sigara ). Ayrıca karotis arter IMK, angina pectoris, miyokard enfarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından alakalıdır (82). Bu yakın ilişki nedeniyle dolayı karotis arter IMK aterosklerotik hastalığın orta ölçekli prognozunda sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Karotis arter IMK kalınlığının ölçülmesinin, ateroskleroz ile ilgili bir çok çalışmada kullanılmasına rağmen, gerçekten aterosklerozun varlığını yansıtmadığı hala tartışılmaktadır.



**Resim 2.2. Solda normal intima-media kalınlığı olan karotis arter; sağda ise intimamedia kalınlığı artmış karotis arter (81)**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Çalışmanın Şekli

Çalışmamız için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurul başkanlığından 17.02.2014 tarih ve 2014-02/06 sayılı karar ile izin alınmıştır. Bu çalışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi (CÜBAP) tarafından T-602 nolu proje ile desteklenmiştir. Hastalara bilgilendirme formu okutulup, kabul edenler aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız kesitsel çalışma özelliğindedir.

#### 3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Şubat 2014 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji polikliniğine başvuran PKOS tanısı alan 77 gönüllü hasta alındı. Hastalar yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre; Tip A, Tip B, Tip C ve Tip D olmak üzere PKOS alt fenotiplerine ayrıldı. Anovulasyon varlığı için menstrual siklusun 21-24. gününde progesteron düzeyi bakıldı ve 2 mg/dl'den düşük olan hastalar anovulatuvar kabul edildi.

#### Dışlama kriterleri;

- PKOS dışında oligo/anovulasyon, hiperandrogenemi ve/veya hirsutizm'e sebep olabilen; adrenal hiperplaziler, şiddetli insülin rezistansı sendromları, androjen sekrete eden neoplaziler, idiopatik hiperandrojenizm, Cushing sendromu, hiperprolaktinemi ve tiroid anomalileri olan hastalar.

- Başka bir kronik hastalığı olanlar.

#### 3.3. Resistin ELISA ölçümü

Plazma resistin seviyeleri ELISA yöntemi ile kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyler sırasında üreticinin protokolleri esas alınarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Adımlar özetlenecek olursa;

1. Standart, yada deney örnekleri uygun kuyucuklara 50 µL hacminde konulmuştur.

2. Daha sonra 96 well plate oda ısısında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübe edilmiştir.

3. İnkübasyonun ardından plate her bir kuyucuk için 200  $\mu$ L yıkama sıvısı kullanılarak 8 kez yıkanmıştır.
4. Yıkamanın ardından her bir kuyucuğa 50  $\mu$ L biyotinize edici antikor eklenmiştir.
5. 96 well plate oda ısısında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübe edilmiştir.
6. İnkübasyonun ardından plate her bir kuyucuk için 200  $\mu$ L yıkama sıvısı kullanılarak 8 kez yıkanmıştır.
7. Yıkamanın ardından her bir kuyucuğa 50  $\mu$ L SP konjugat eklenmiştir.
8. Daha sonra 96 well plate oda ısında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübe edilmiştir.
9. İnkübasyonun ardından plate her bir kuyucuk için 200  $\mu$ L yıkama sıvısı kullanılarak 8 kez yıkanmıştır.
10. Yıkamanın ardından her bir kuyucuğa 50  $\mu$ L kromojen substrat eklenmiştir.
11. Kromojen substratın ardından 96 well plate oda ısısında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 12 dakika inkübe edilmiştir.
12. İnkübasyonun ardından her bir kuyucuğa 50  $\mu$ L stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durdurulmuştur.
13. Örnekler ELİSA Okuyucuda 450 nm dalga boyunda okutulmuş ve veriler absorbans olarak elde edilerek, standart eğrisi yardımı ile konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür.

### **3.4. Neopterin ELISA ölçümü**

Plazma neopterin seviyeleri ELISA yöntemi ile kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyler sırasında üreticinin protokolleri esas alınarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Adımlar özetlenecek olursa;

1. Standart, kontrol yada deney örnekleri uygun kuyucuklara 25  $\mu$ L hacminde konulmuştur.
2. Her bir kuyucuğa 100  $\mu$ L enzim konjugatı eklenmiştir.
3. Daha sonra 96 well plate oda ısında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 2 saat inkübe edilmiştir.

4. İnkübasyonun ardından plate her bir kuyucuk için 200 µL yıkama sıvısı kullanılarak 2 kez yıkanmıştır.
5. Her bir kuyucuğa 100 µL renklendirici substrat eklenmiştir.
6. Daha sonra 96 well plate oda ıssında ve yatay çalkalayıcı üzerinde 30 dakika inkübe edilmiştir.
7. Ardından herbir kuyucuğa 100 µL stop solüsyonu eklenmiştir.
8. Örnekler ELİSA okuyucuda 450 nm dalga boyunda okutulmuş ve veriler absorbans olarak elde edilerek, standart eğrisi yardımı ile konsantrasyon değerlerine dönüştürülmüştür.

### 3.5. TOS ve TAS ELISA Ölçümü

Plazma TAS ve TOS seviyeleri benzer protokoller ile ELISA yöntemi ile kit kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Deneyler sırasında üreticinin protokolleri esas alınarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Adımlar özetlenecek olursa;

1. Örnek yada standart ile Reagent 1 uygun şekilde karıştırılmış ve başlangıç absorbansı (A1) 30 sn sonra ölçülmüştür.
2. Bu karışıma Reagent 2 eklenmiştir.
3. Final absorbansı (A2) Reagent 2'nin eklenmesinden 10 dakika sonra gerçekleştirilmiştir.
4. Hesaplama yapılırken aşağıdaki formül kullanılmıştır;  
A2-A1=Δ absorbans standart yada örnek

$$\text{Sonuç} = \frac{(\Delta \text{ absorbans Örnek})}{(\Delta \text{ absorbans Standart})} \times \text{Standartın konsantrasyonu} \left(20 \mu \frac{\text{mol}}{\text{L}}\right)$$

### 3.6. Biyokimya

FSH, LH, PRL, E2, TSH, total testesteron, serbest testesteron, düzeyi için antekübital venden kan alınarak polipropilen jelli 5 ml'lik tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Abbot Architect İ2000Sr marka otoanalizör cihazında Architect marka hazır ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

İnsülin, kortizol, DHEAS düzeyi için antekübital venden kan alınarak polipropilen jelli 5 ml'lik tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Siemens İmmulite 2000 XPİ marka otoanalizör cihazında İmmulite marka hazır ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

LDL, total kolesterol, trigliserit, HDL, glukoz düzeyi için antekübital venden kan alınarak polipropilen jelli 5 ml'lik tüplere boşaltıldı. Kan örnekleri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda Roche Cobas 8000 C702 otoanalizör cihazında Roche marka hazır ticari kitleri kullanılarak çalışıldı.

### 3.7. Ultrasonografi

PKO varlığını araştırmak ve karaciğer parankimini görüntülemek üzere Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda aynı hekim tarafından yapılmıştır. Görüntülemeler hastalar foliküler fazlayken Toshiba Aplio 500 ultrasonografi cihazı ve 6CI ultrasonografi probu kullanılarak yapılmıştır.

### 3.8. Karotid Arter İMK ölçümleri

Karotid arter İMK ölçümü için hastalar, sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Ölçümler sağ ve sol karotis arterlerde, ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde, 1 cm'lik bir segment belirlenerek Toshiba Aplio 500 ultrasonografi cihazı ve 11L4 Doppler ultrasonografi probu kullanılarak yapıldı. İMK ölçümü ultrasonografi cihazının uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve ortalama karotis İMK değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı. Ölçüm Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda aynı hekim tarafından yapılmıştır.

### 3.9. İnsülin Rezistansı

HOMA-IR yöntemi ile belirlendi.

$HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Glikoz(mg/dL)} \times \text{Açlık İnsülin(microU/mL)}}{405}$   
formülünden  $HOMA-IR \geq 2.5$  olan hastalar insülin rezistansı pozitif olarak değerlendirildi (85).

### 3.10. Hiperandrojenemi

Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulgularının varlığı olarak değerlendirildi.

### 3.11. İstatistiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen veriler SPSS 14.0 programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde parametrik test varsayımları yerine getirildiğinde (Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi) varyans analizi, parametrik test varsayımları yerine getirilemediğinde Kruskal-Wallis testi ve Khi-Kare Excal testlerinden Monte carlo yöntemiyle Khi-Kare değeri hesaplanarak yanılma düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

#### 4- BULGULAR

Çalışmaya PKOS tanısı alan 77 hasta dahil edildi. Bu hastalar alt fenotipleri temsilen dört gruba ayrıldı. Yetmiş yedi hastanın 19'sunu (%24 ) Tip A ( HA+OA), 19'sunu (%24) Tip B (HA+PKO), 15'ini (%19) Tip C (PKO+OA) ve 24'ünü (%31) Tip D (HA+PKO+OA) oluşturdu.

Gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında, yaşlar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama yaş değerleri Tip A grubunda 22 yaş (19-33), Tip B grubunda 21 yaş (17-32), Tip C grubunda 22 yaş (19-38), Tip D grubunda 21 yaş (18-31) olarak tespit edildi. VKİ, boy ve ağırlık açısından değerlendirildiğinde yine gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ortalama VKİ Tip A grubunda  $23,18 \pm 2,70$ , Tip B grubunda  $23,5 \pm 5,02$ , Tip C grubunda  $23,84 \pm 3,28$ , Tip D grubunda  $23,62 \pm 4,33$  olarak bulundu. Gruplar arası farklar önemsiz bulundu (Tablo 4.1).

Gruplar arasında bireylerin serum; AKŞ, HDL, trigliserit, LDL ve HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında gruplar arası farklar önemsiz bulunmuştur (Tablo 4.1).

Gruplar arasında KIMK karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Ortalama KIMK Tip A grubunda  $0,421 \pm 0,0419$ , Tip B grubunda  $0,416 \pm 0,0501$ , Tip C grubunda  $0,420 \pm 0,0676$ , Tip D grubunda  $0,417 \pm 0,0702$  olarak bulundu (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1. PKOS alt gruplarındaki hastaların boy, ağırlık, VKİ, HDL, LDL, Trigliserit, Homo-IR ve KIMK açısından karşılaştırılması.**

	Tip A		Tip B		Tip C		Tip D		P değeri
	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
<b>Boy</b>	160,94	5,16	163,78	4,55	160,73	3,91	164,54	7,21	0.07
<b>Ağırlık</b>	59,84	9,62	62,73	12,01	61,77	9,32	63,70	13,48	0.72
<b>VKI</b>	23,18	2,70	23,5	5,02	23,84	3,28	23,62	4,33	0.97
<b>HDL</b>	53,79	11,12	62,58	16,95	55,33	12,77	59,67	15,23	0.33
<b>LDL</b>	97,26	14,65	85,68	38,58	96,8	25,13	98,96	56,15	0.13
<b>Trigliserit</b>	78,89	35,58	90,42	79,49	84,87	40,63	104,42	65,56	0.48
<b>HOMA-IR</b>	1,95	1,31	2,09	1,34	2,67	1,49	2,39	2,28	0.47
<b>KIMK</b>	0,421	0,04	0,41	0,05	0,42	0,06	0,41	0,07	0.97

PKOS alt gruplarında hepatosteatozis incelendiği zaman, Tip A ve Tip B grubundaki tüm hastalarda karaciğer parankim dansitesi grade 0 olarak bulundu. Tip C grubundaki 11 hastada karaciğer parankim dansitesi grade 0 iken, 3 hastada grade 1, 1 hastada grade 2 hepatosteatoz saptandı. Tip D grubunda ise 20 hastada karaciğer parankim dansitesi grade 0 iken, 3 hastada grade 1, 1 hastada grade 2 hepatosteatoz saptandı ( Tablo 4.2). Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ).

**Tablo 4.2. PKOS alt gruplarındaki hastaların karaciğer parankim dansitesi açısından karşılaştırılması.**

	Gruplar		Hepatosteatoz			Toplam
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	
	Tip A	n	19	0	0	19
		%	100,0	0	0	100,0
	Tip B	n	19	0	0	19
		%	100,0	0	0	100,0
	*Tip C	n	11	3	1	15
		%	73,3	20,0	6,7	100,0
	*Tip D	n	20	3	1	24
		%	83,3	12,5	4,2	100,0
<b>Toplam</b>		n	69	6	2	77
		%	89,6	7,8	2,6	100,0

$X^2=8.73$

$P=0.049$

\* $P<0.05$  önemli

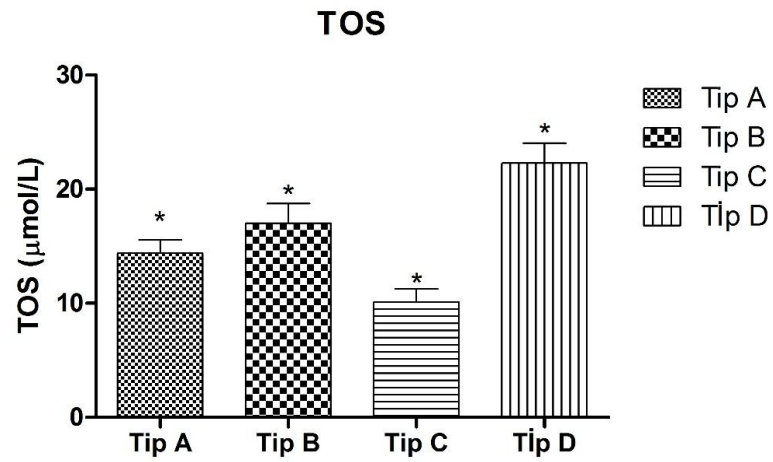
PKOS alt gruplarında total oksidan durum incelendiği zaman plazma TOS değerlerinin tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre artmış olduğu saptandı. En yüksek TOS değerleri Tip D (HA+PKO+OA) ( $22.3 \pm 2.7 \mu\text{mol/L}$ ) grubunda iken, en düşük TOS değerlerinin  $10.1 \pm 1.1 \mu\text{mol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubunda olduğu gözlemlendi. Gruplar hem literatürdeki normal değerler hem de birbirleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ). TOS gibi oksidan-antioksidan dengenin önemli göstergelerinden biri olan total antioksidan kapasite ya da durum (TAS) değerlendirildiğinde, antioksidan kapasitenin literatürdeki normal değerlere göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). En düşük TAS değeri Tip D (HA+PKO+OA) ( $0.2 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$ ) grubunda gözlenirken, en yüksek TAS değeri  $1.2 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubundaydı (Tablo 4.3).

Çalışmada ayrıca PKOS ile ilişkisi daha önceki çalışmalarda değerlendirilmiş önemli proteinler olan neopterin ve resistin seviyeleri PKOS fenotipik alt gruplarında araştırıldı. Plazma neopterin seviyeleri incelendiğinde, resistine benzer şekilde tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir neopterin seviyesi tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Tip B ( $13.94 \pm 0.25 \text{ nmol/L}$ ) ve Tip D ( $14.04 \pm 0.42 \text{ nmol/L}$ ) gruplarında neopterin seviyelerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). En düşük neopterin seviyesi ise  $12.67 \pm 0.62 \text{ nmol/L}$  ile Tip C grubunda saptandı (Tablo 4.3).

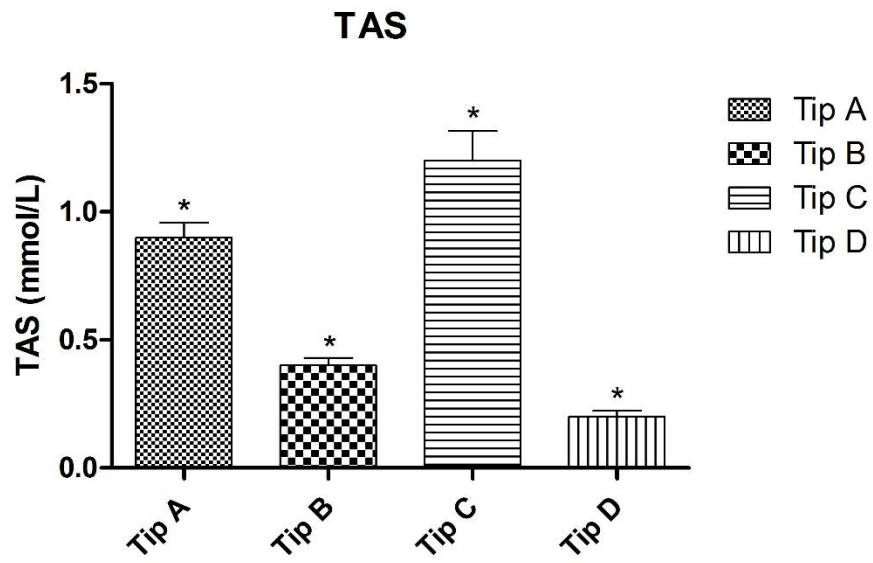
Plazma resistin seviyeleri tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak tespit edilirken ( $p < 0.05$ ), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Plazma resistin seviyeleri Tip A, Tip B, Tip C ve Tip D gruplarında sırasıyla  $2.46 \pm 0.4$ ,  $2.52 \pm 0.8$ ,  $2.50 \pm 0.9$  ve  $2.62 \pm 1.0 \text{ mg/mL}$  olarak tespit edildi (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3. PKOS alt gruplarındaki hastaların TOS, TAS, Resistin, Neopterin seviyeleri açısından karşılaştırılması.**

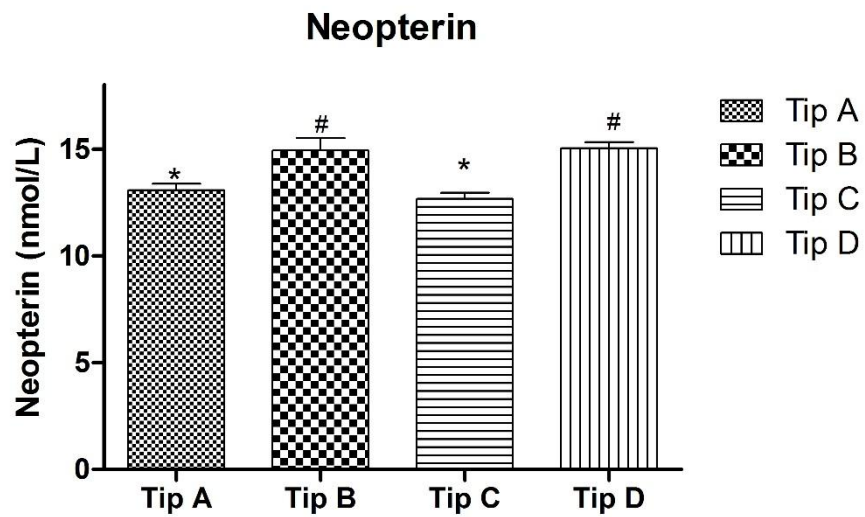
	Tip A	Tip B	Tip C	Tip D
TOS ( $\mu\text{mol/L}$ )	14.4 $\pm$ 1.8	17 $\pm$ 1.4	10.1 $\pm$ 1.1	22.3 $\pm$ 2.7
TAS (mmol/L)	0.9 $\pm$ 0.04	0.4 $\pm$ 0.09	1.2 $\pm$ 0.1	0.2 $\pm$ 0.08
Resistin (ng/mL)	2.50 $\pm$ 0.9	2.62 $\pm$ 1.0	2.46 $\pm$ 0.4	2.52 $\pm$ 0.8
Neopterin (nmol/L)	13.08 $\pm$ 0.45	13.94 $\pm$ 0.25	12.67 $\pm$ 0.62	14.04 $\pm$ 0.42



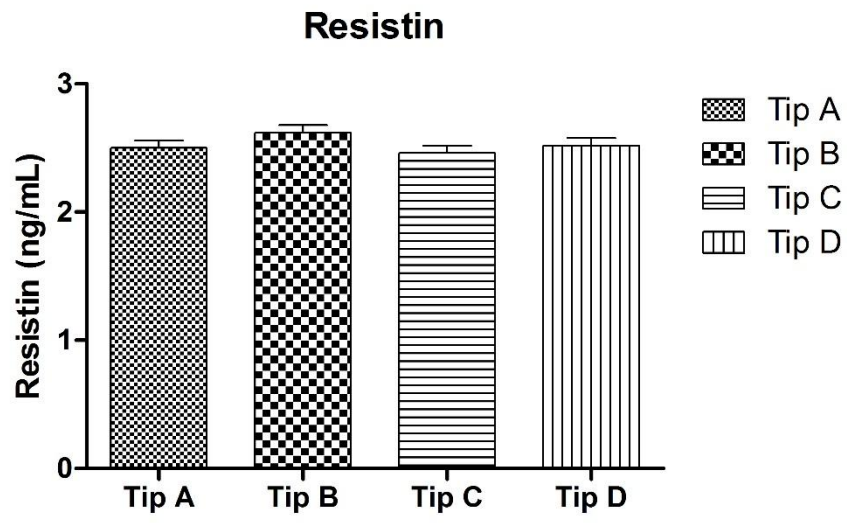
**Şekil 4.1. PKOS alt gruplarında plazma TOS seviyeleri.**



Şekil 4.2. PKOS alt gruplarında plazma TAS seviyeleri.



Şekil 4.3. PKOS alt gruplarında plazma Neopterin seviyeleri.



Şekil 4.4. PKOS alt gruplarında plazma Resistin seviyeleri.

## 5- TARTIŞMA

PKOS, genellikle adolesan dönemde ortaya çıkan ve üreme çağındaki kadınların %5 ile %10'unu etkileyen menstruel düzensizlik, hiperandrojenizm ve hirsutizmle karakterize bir tablodur (83). PKOS klinik, metabolik ve endokrin bozukluklarla karakterize bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. Klinik olarak menstruel düzensizlik, oligoanovulasyon, hirsutizm ve infertilite; metabolik olarak insülin direnci, lipid anormallikleri ve bozulmuş glukoz toleransı; endokrin olarak ise androjen, LH ve östrojen yüksekliği ile karakterizedir. Hiperandrojenemi sonucunda klinik olarak akne, hirsutizm, sebore, erkek tipi saç dökülmesi ve akantozis nigrikans görülebilir. Sendrom, menstruel anormallikler, anovulasyon, infertilite, abortus, gestasyonel diyabet ve preeklampsi gibi reproduktif bozukluklarla kendini gösterebilir. Bunlara ilaveten özellikle uzun dönemde disfibrinolizis, dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyum kanseri tabloya eklenebilir (3).

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 olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir (4,9,10,11). Kasım 2012'de National Institute of Health (NIH); kanıta dayalı metodolojik polikistik over sendromu çalışma raporunda, tanı kriterlerini göz önüne alarak PKOS için değişik alt fenotipleri önermiştir. Bunlar:

Tip A: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu

Tip B: Androjen fazlalığı + polikistik over morfolojisi

Tip C: Over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

Tip D: Androjen fazlalığı + over disfonksiyonu + polikistik over morfolojisi

(6).

Biz bu çalışmada, yeniden düzenlenen Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS alt fenotipleri ile komplikasyon gelişme riski arasında anlamlı bir farklılık olup olmadığını araştırdık. Kardiyovasküler hastalık riskini saptamak amacıyla, endotel inflamasyonunun kanıtlanmış göstergelerinden olan; resistin, neopterin, TOS, TAS ve karotis intima media kalınlığı ölçümü yaptık.

Çalışmamızda gruplar arasında; boy, ağırlık, VKİ, AKŞ, HDL, LDL, Trigliserit ve HOMA-IR açısından fark yoktu. İnflamatuvar belirteçlerin, metabolik özellikleri benzer olan değişik fenotipteki PKOS'lu hastalardaki farklılıkları değerlendirildi.

Oksidatif stres; vücudumuzda mevcut oksidatif-antioksidatif dengenin oksidanlar lehine bozulması sonucu meydana gelen patolojik bir durumdur. Oksidatif stresin toplam değeri; TOS olarak ifade edilir (63). PKOS'lu kadınlardaki oksidatif stresi gösteren çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (87,88). Obezitenin yaygın görüldüğü PKOS'lu kadınlarda oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir (87,89). Ancak, birkaç çalışmada obez kadınların yanı sıra zayıf PKOS'lu kadınlarda da artmış oksidatif stres bildirilmiştir (87,88). Plazma ve vücut sıvılarında bulunan bütün antioksidanların toplam etkisini TAS yansıtır (65). TAS, biyolojik sıvılarda mevcut antioksidanların membranları ve diğer hücrel komponentleri oksidatif hasara karşı koruma kapasitesinin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (67). Yapılan çalışmalarda PKOS'lu kadınlarda TAS'ın kontrollere göre azaldığı bildirilmiştir (87,90,91). Varalakshmi ve arkadaşlarının 2014 yılında yaptığı bir çalışmada TAS'ın kontrol grubuna göre obez olmayan PKOS'lu kadınlarda azaldığı bildirilmiş ve bu kadınlarda oksidatif stresin mevcut olduğu gösterilmiş. Buna dayanılarak oksidatif stresin PKOS'lu kadınlarda lipid peroksidasyonu arttırabileceği ve ayrıca, aterosklerozun gelişmesi ve ilerlemesine katkıda bulunabileceği yorumu yapılmıştır (92). Bizim çalışmamızda PKOS alt gruplarında total oksidan durum incelendiği zaman plazma TOS değerlerinin tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre artmış olduğu saptandı. TOS gibi oksidan-antioksidan dengenin önemli göstergelerinden biri olan TAS değerlendirildiğinde ise, antioksidan kapasitenin literatürdeki normal değerlere göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). Özellikle hiperandrojenizmi olan hastaların buldukları gruplarda (Tip A, B ve D) plazma TOS seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken ( $p < 0,05$ ), TAS seviyeleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Bizim çalışmamızdaki sonuçlarımız literatür ile uyumlu şekilde oksidatif stresin PKOS hastalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Bu sonuçlar hiperandrojenizmin önemli bir fenotipik manifestasyon olduğunu, birçok

metabolik faktörü etkileyerek PKOS hastalığının patofizyolojisi ve prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir.

Neopterin, aktive T-helper tip-1 lenfositlerden kaynaklanan sitokinler, interferon gama ve naturel killer hücrelerine karşı monosit ve makrofajların yanıtları ile geliştirilmiştir. Neopterin salınma miktarı, hücrenin reaktif oksijen radikali salgılaması ile ilişkilidir. Aterosklerotik hastalardaki yüksek neopterin düzeyleri ateroskleroz gelişimi ve komplikasyonlarında immün mekanizmaların sorumlu olabileceğini göstermiştir (77). Serum neopterin konsantrasyonlarının koroner kalp hastalığı, insülin direnci ve diğer sistemik inflamatuvar hastalığı olan hastalarda yükselmiş olduğu bildirilmektedir (93). Serum neopterin düzeyleri akut miyokard infarktüsü olan ve unstabil anginalı hastalarda artmıştır (94). Önceki çalışmalarda premenopozal yaştaki PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı bildirildi (87, 95-98). Barutcuoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada PKOS'lu kadınlarda serum neopterin, CRP ve beyaz küre düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (99). Buna dayanılarak CRP, neopterin ve beyaz küre konsantrasyonlarının PKOS olan kadınlarda kardiyovasküler hastalık riskinin artmasına katkıda bulunabileceği yorumu yapılmıştır (99). Alanbay ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PKOS'lu kadınlarda VKİ'den bağımsız olarak neopterin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (100). Bizim çalışmamızda plazma neopterin seviyeleri incelendiğinde, tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir neopterin seviyesi tespit edildi ( $p<0.05$ ). Özellikle Tip B ve Tip D gruplarında neopterin seviyelerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü ( $p<0.05$ ). En düşük neopterin seviyesi ise Tip C grubunda saptandı. Bu bulgulara dayanılarak hiperandrogenizmin görüldüğü PKOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin daha yüksek olduğu söylenilebilir.

Resistin, obezite ve insülin direnci ile ilişkisi bugün için henüz netlik kazanmamış, insanlarda yağ dokusundan başka, yüksek oranda makrofajlardan da salgılandığı ileri sürülen bir adipokindir. Farelerde serum resistin seviyelerinin obezite ile arttığı, bir antidiyabetik ajan olan roziglitazon ile azaldığının gösterilmesi; yine farelerde rekombinant resistin uygulanması ile glukoz toleransında ve insülin

etkisinde bozulmanın gösterilmesi, insülin direncine yol açan bir hormon olarak anılmasına sebep olmuştur (84). Panidis ve arkadaşları PKOS'lu hastalarda serum resistin düzeyleri ile VKİ arasında pozitif bir ilişki saptamışlar ve resistinin PKOS'daki insülin direnci patogenezinde rol oynamadığını ancak obezite ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (85). Seow ve arkadaşları ise PKOS'lu hastalarda serum resistin seviyelerini kontrol grubuna benzer bulmakla birlikte, adipositlerde resistin mRNA ekspresyonunun, PKOS'lu hasta grubunda kontrol grubuna göre 2 kat yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (86). Bizim çalışmamızda plazma resistin seviyeleri tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak tespit edilirken ( $p<0.05$ ), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Bunun nedeni gruplar arasında VKİ açısından fark olmayışı olabilir.

Artmış karotis arter intima-media kalınlığı daha önce bilinen herhangi bir koroner ve serebrovasküler hastalığı olmayanlarda artmış myokard enfarktüsü ve serebrovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur (101-103). Bu yüzden karotis arter intima media kalınlığı kardiyovasküler hastalık risk değerlendirmesinde algoritme dahil edilebilir (103,104). PKOS'lu olgularda karotis İMK ve ilişkili risk etkenleri birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında karotis arter İMK değeri PKOS'lu olgularda artmış olarak bulunurken (105), diğer bir kısmında ise kontrol grubuna benzer olarak bulunmuştur (106). Talbott ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karotis İMK artışı PKOS'lu 45 yaş üstü kadınlar arasında gösterilmiş, fakat 30-44 yaş grubunda PKOS'lu vakalar ve kontrol vakaları arasında karotis İMK'da fark bulunmamıştır (107). Lakhani ve arkadaşları ise PKOS'lu olgularda hem karotid arter İMK hem de femoral arter İMK'liğini artmış olarak saptamışlardır (108). Cascello ve arkadaşları yaptıkları çalışmada PKOS'lu olgularda karotid İMK'nın visseral yağ kitlesi ile doğru orantılı olarak arttığını saptamışlardır (109). Bizim çalışmamızda PKOS'lu kadınlarda KIMK'da artış görülmedi. Bunun nedeni çalışmaya katılan hastaların yaş grubunun 17-38 yaş arasında olmuş olması olabilir.

PKOS'lu hastalarda karaciğerde saptanan steatozun hepatik patolojisi NAYKH olarak adlandırılır. NAYKH; karaciğerin basit yağlanması (hepatik steatoz), nonalkolik steatohepatit, fibrozis ve son olarak siroza kadar uzanan bir

spektruma sahiptir (110). NAYKH'nın gelişmesindeki primer risk faktörleri obezite ve insulin rezistansı olup aralarındaki ilişki tam olarak anlaşılammıştır (111). Ayrıca yapılan çalışmalarda NAYKH'nın metabolik sendromun hepatik komponenti olabileceği gösterilmiştir (112). PKOS ve NAYKH'nın ikisinin de patogenezinde insulin rezistansının olması ve metabolik sendromun her iki durumda da sık görülmesi nedeniyle PKOS' lu olgularda NAYKH prevalansının yüksek olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (113). PKOS ve NAYKH arasındaki ilişki Brown ve arkadaşları tarafından PKOS' lu genç bir kadına yapılan karaciğer biyopsisinin sonucunun nonalkolik steatohepatit olarak gelmesi ile ilk defa biyopsi sonucu olarak dökümente edilmiştir (114). Cerda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada abdominal US ile PKOS'lu kadınlarda ve kontrol grubunda karaciğer parankimindeki steatozu incelemiş ve PKOS' lu kadınlarda %41 steatoz tespit etmişlerdir (115). Benzer şekilde Vassilatou ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada nonalkolik PKOS'lu premenapozal olgular ve benzer antropometrik özellikteki kontrol grubu ile karaciğer steatozuna abdominal US ile bakmışlar ve PKOS' lu grupta %36,8 oranında steatoz saptamışlardır (116). Bizim çalışmamızda ise birçok çalışmada PKOS'lu kadınlarda arttığı bildirilen karaciğer steatozunun, PKOS alt fenotipleri arasındaki farklılık olup olmadığı görüldü. Ve çalışmamızın sonucunda hiperandrojenizmin eşlik ettiği Tip A ve Tip B grubunda hepatosteatoz saptanmazken, Tip D grubunda ise %12,5 grade 1, % 4,2 grade 2 hepatosteatoz saptandı. Hiperandrojenizmin eşlik etmediği Tip C grubunda ise % 20 oranında grade 1, % 6,7 grade 2 hepatosteatoz saptandı. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ). Her iki grupta PKO ve oligo/anovulasyon ortak klinik bulgu olması bu manifestasyonların görüldüğü hastalarda hepatosteatoz görülme sıklığının artmış olabileceğini gösterir.

Bizim sonuçlarımız literatür ile uyumlu şekilde oksidatif stresin PKOS hastalarında önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Özellikle hiperandrojenizmi olan hastaların buldukları gruplarda (Tip A, B ve D) plazma TOS seviyeleri anlamlı şekilde yüksek bulunurken, TAS seviyeleri anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Benzer şekilde plazma neopterin seviyelerinin hiperandrojenizm komponenti olan gruplarda anlamlı şekilde yüksek olması hiperandrojenizmin önemli bir fenotipik manifestasyon olduğunu, birçok metabolik faktörü etkileyerek PKOS hastalığının patofizyolojisi ve prognozunu etkileyebileceğini göstermektedir.

## 6. SONUÇ

1) PKOS alt gruplarında total oksidan durum incelendiği zaman plazma TOS değerlerinin tüm gruplarda sağlıklı bireylere göre artmış olduğu saptandı. En yüksek TOS değerleri Tip D (HA+PKO+OA) ( $22.3 \pm 2.7$   $\mu\text{mol/L}$ ) grubunda iken, en düşük TOS değerlerinin  $10.1 \pm 1.1$   $\mu\text{mol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubunda olduğu gözlemlendi. Gruplar hem literatürdeki normal değerler hem de birbirleri ile karşılaştırıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p < 0.05$ ).

2) TOS gibi oksidan-antioksidan dengenin önemli göstergelerinden biri olan TAS değerlendirildiğinde, antioksidan kapasitenin literatürdeki normal değerlere göre tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı gözlemlendi ( $p < 0.05$ ). En düşük TAS değeri Tip D (HA+PKO+OA) ( $0.2 \pm 0.08$   $\text{mmol/L}$ ) grubunda gözlenirken, en yüksek TOS değeri  $1.2 \pm 0.1$   $\text{mmol/L}$  ile Tip C (PKO+OA) grubundaydı.

3) Plazma neopterin seviyeleri incelendiğinde, tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bir neopterin seviyesi tespit edildi ( $p < 0.05$ ). Tip B ( $13.94 \pm 0.25$   $\text{nmol/L}$ ) ve Tip D ( $14.04 \pm 0.42$   $\text{nmol/L}$ ) gruplarında neopterin seviyelerinin diğer iki gruba göre daha yüksek olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu görüldü ( $p < 0.05$ ). En düşük neopterin seviyesinin ise  $12.67 \pm 0.62$   $\text{nmol/L}$  ile Tip C grubunda saptandı.

4) Plazma resistin seviyeleri tüm gruplarda literatürdeki normal değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmış olarak tespit edilirken ( $p < 0.05$ ), gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi.

5) PKOS'lu kadınlarda KIMK'da artış görülmedi.

6) PKOS alt gruplarında karaciğer parankimi değerlendirildiğinde hiperandrojenizmin eşlik ettiği Tip A ve Tip B grubunda hepatosteatoz saptanmazken, Tip D grubunda ise %12,5 grade 1, % 4,2 grade 2 hepatosteatoz saptandı. Hiperandrojenizmin eşlik etmediği Tip C grubunda ise % 20 oranında grade 1, % 6,7 grade 2 hepatosteatoz saptandı. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0.05$ ).

## 7. KAYNAKLAR

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1995; 333: 853–61.
2. Aziz R, Woods KS, Reyna R, et al. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-9.
3. 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.
4. 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.
5. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:181–5.
6. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH: Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3–5
7. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995–1007.
8. Hassan A, Gordon CM. Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Curr Opin Pediatr* 2007; 19(4): 389-397.
9. 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.
10. Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2005; 36: 168-174.
11. 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.
12. Geisthovel FA. Comment on the European Society of Human Reproduction and Embryology / American Society for Reproductive Medicine consensus of the polycystic ovarian syndrome, *Reproductive Biomedicine Online* 2003; 7:602-605.

13. Yılmaz M, Dsaoğlu U, Kadanalı S. Polikistik over sendromuna guncel yaklasım (Current approach to polycystic ovary syndrome), Haseki Tıp Bulteni 2009; 47:1-5.
14. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68(5): 209–217.
15. Acien P, Ouereda F, Matallin P. Insulin, androgens, and obesity in women with andwithout polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 32-40.
16. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory disfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. Prospective studies of Pima Indians. *N Eng J Med* 1993; 329: 1988–92.
17. Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Ann Intern Med* 1989; 110(5): 386-399.
18. Berg C, Carlsson B, Olsson JH, Selleskog U, Hillensjo T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insülin-like growth factor 1 and İnsülin. *Fertil steril* 1993; 59: 323.
19. Yıldırım HA, Memişoğulları R. Polikistik Over Sendromu'nda Gözlenen Biyokimyasal Bozukluklar. *Konuralp Tıp Dergisi* 2011; 3(1):42-48.
20. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257–66.
21. Futterweit W. Polycystic Ovary Syndrome: Clinical Perspectives and Management. *Obstet Gynaecol Surv* 1999; 54(6): 403-413.
22. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 72-9.
23. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD. Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome. *Arch Med Res.* 2001; 32(6): 544-52.
24. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-3.

25. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 76-84.
26. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
27. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 75-81.
28. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępała K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 129-33.
29. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
30. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(3): 119-28.
31. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, Jacobs HS. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human reproduction* 1995; 10:2107-2111.
32. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 453-62.
33. Dahlgren E, Friberg LG, Johansson S. Endometrial carcinoma; ovarian dysfunction a risk factor in young women. *EJOGRB* 1991; 41: 143-150.
34. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes care* 1999; 22: 141-146.
35. Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutismus, Ege Universitesi Tıp Fakultesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu 2004; 139s.
36. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 129-52.
37. Farquhar C, Johnson N. Understanding polycystic ovary syndrome [www.bpac.org.nz](http://www.bpac.org.nz) keyword:pcos.

38. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract End Met* 2008; 4: 294-300.
39. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33.
40. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6: 116-21.
41. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 266-72.
42. Dunaif A. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome. *Endocrin Rev* 1997; 18(6): 774.
43. Robinson S, Kiddy D, Gelding SV, Willis D, Niththyananthan R, Bush A, Johnston DG, Franks S. The relationship of insulin insensitivity to menstrual pattern in women with hyperandrogenism and polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology* 1993; 39:351-355.
44. Dewailly D, Robert Y, Helin I, Ardaens Y, Thomas-Desrousseaux P, Lemaitre L, Fossati P. Ovarian stromal hypertrophy in hyperandrogenic women. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 1994; 41:557-562.
45. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reproduction* 2005; 20:2409-2413.
46. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(6): 998-1005.
47. 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.
48. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2): 87-90.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5.
55. 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
56. 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.
57. 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.

58. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 2562-2568.
59. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2303-8.
60. Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 112(3): 200-3.
61. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(3): 398-405.
62. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186:1-85.
63. Halliwell B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence? *Lancet* 1994; 344: 721-4.
64. Saugstad OD. Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8:39-49.
65. Gürler M.Y, Hakkıgil U, Borlu F, Özşenel E.B, Karatemiz G, Mazı E.E, Uyar S, et al. Effect of sitagliptin therapy on antioxidant capacity and blood sugar level. *Yeni Tıp Dergisi* 2014; 31:258-264
66. Russell GA. Antioxidants and neonatal lung disease. *Eur J Pediatr* 1994. 153:36-41.
67. MacKinnon KL, Molnar Z, Lowe D, Watson ID, Shearer E. Measures of total free radical activity in critically ill patients. *Clin Biochem* 1999. 32(4): 263-8.
68. Kampa M, Nistikaki A, Tsaousis V, Maliaraki N, Notas G, Castanas E. A new automated method for the determination of the Total Antioxidant Capacity (TAC) of human plasma, based on the crocin bleaching assay. *BMC Clin Pathol* 2002. 2(1): 3.

69. Demirbağ R, Yılmaz R, Gur M, Celik H, Guzel S, Selek S, et al. DNA damage in metabolic syndrome and its association with antioxidative and oxidative measurements. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1187-93.
70. Galili O, Versari D, Sattler KJ, Olson ML, Mannheim D, McConnell JP, et al. Early experimental obesity is associated with coronary endothelial dysfunction and oxidative stress. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292: H904-11.
71. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 114: 1752-61.
72. Stepan C.M, Lazar M.A. "Resistin and obesity-associated insulin resistance", *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13: 18-23.
73. Vale, A, Lima, F.B, Takada, J. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007; 83: 192-203.
74. Olavi, U. Resistin a mediator of obesity-associated insulin resistance or an innocent bystander?. *European Journal of Endocrinology* 2002; 147: 571-574.
75. Verma S, Li S.H, Wang C.H, Fedak P.W.M, Li R.K, Weisel R.D, Mickle D.A.G. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003; 108: 736-740.
76. Reilly, M.P, Lehrke M, Wolfe M.L, Rohatgi A, Lazar M.A, Rader D.J. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans, *Circulation* 2005; 111: 932-939.
77. Vera R, Anita S, Uldis K, Andrejs E, Matthias J, Karlis T et al. Association between increased serum neopterin and homocysteine concentrations as well as pyridoxal-5-phosphate deficiency in patients with coronary heart disease. *Pteridines* 2001; 12(3): 130-4.
78. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115(24): 3071-8.
79. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986; 74: 1399-1406.

80. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med.* 1989; 86:33-36.
81. Ebrahim S. Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as an end point in clinical trials. *Br Heart J.* 1994; 72:501-503.
82. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994; 236:567-573.
83. Azziz R, Carmina E, Sawaya ME. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev* 2000; 21:347-362.
84. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et. al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409:307-312.
85. Panidis D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T and Rousso D. Serum resistin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:361-366
86. Seow KM, Juan CC, Wu LY, Hsu YP, Yang WM, Tsai YL et. al. Serum and adipocyte resistin in polycystic ovary syndrome with insulin resistance. *Hum Reprod* 2005; 19:48-53
87. Fenkei V. Fenkei S, Yilmaz M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril* 2003; 80:123–27.
88. Sabuncu T, Vural H, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem.* 2001; 34:407–13.
89. J Liu, D Zhang. The role of oxidative stress in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2012; 43:187–90.
90. SA Blair, T Kyaw-Tun, IS Young, NA Phelan, J Gibney, J McEneny. Oxidative stress and inflammation in lean and obese subjects with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med.* 2013; 58:107–14.
91. S Kandasamy, R Inmozhi Sivagamasundari, A Bupathy. Sethubathy S, Gobal V. Evaluation of insulin resistance and oxidative stress in obese patients with polycystic ovary syndrome. *International J of Applied Biology and Pharma Technology.* 2010;1:391–98.

92. D Varalakshmi, RP Namburi, MM Suchitra, S Alok, R Srinivasa, V Pemmaraju, N Lakshmi, R Aparna, B Rao. Oxidative Stress in Non-Obese Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *J Clin Diagn Res*. Jul 2014; 8(7): CC01–CC03.
93. Garcia-Moll X, Cole D, Zouridakis E, Kaski JC. Increased serum neopterin: a marker of coronary artery disease activity in women. *Heart* 2000;83:346–350.
94. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet* 1997; 349:1252–1253.
95. Wild RA, Grubb BG, Hartz A, VanNort JJ, Bachman W, Bartholomew M. Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease. *Fertil Steril* 1990; 54:255–259.
96. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71:599–604.
97. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103:1410–1415.
98. Conway GS, Agrawal R, Batteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 37:119–126.
99. Barutcuoglu B, Bozdemir AE, Dereli D, Parildar Z, Mutaf MI, Ozmen D, Bayindir O. Increased serum neopterin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Ann Clin Lab Sci* 2006 ;36(3):267-72.
100. Alanbay I<sup>1</sup>, Mutlu Ercan C, Coksuer H, Sakinci M, Karasahin KE, Ozturk O, Yaman H. Neopterin: a promising marker for the inflammation in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2012 ;28(11):879-83.
101. Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987-1998. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 38-47.

102. De Groot E, Hovingh GK, Wiegman A, Duriez P, Smit AJ, Fruchart JC, Kastelein JJ. Measurement of arterial wall thickness as a surrogate marker for atherosclerosis. *Circulation* 2004;109 (23 Suppl 1): III33-38.
103. Stevens J, Juhaeri, Cai J, Evans GW. Impact of body mass index on changes in common carotid artery wall thickness. *Obes Res* 2002; 10: 1000-1007.
104. Mitsuhashi N, Onuma T, Kubo S, Takayanagi N, Honda M, Kawamori R. Coronary artery disease and carotid artery intima-media thickness in Japanese type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2002; 25: 1308-1312.
105. Sundararaman PG, Manomani R, Sridhar GR, Sridhar V, Sundaravalli A, Umachander M. Risk of atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: a study from South India. *Metab Syndr Relat Disord* 2003; 1: 271-275.
106. Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, Piperi C, Mastorakos G, Lekakis J, Panidis D, Diamanti-Kandarakis E. Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 126-136.
107. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6061-6067.
108. Lakhani K, Hardiman P, Seifalian AM. Intima-media thickness of elastic and muscular arteries of young women with polycystic ovaries. *Atherosclerosis* 2004; 175: 353-359.
109. Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 153-159.
110. Lee R. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989; 20:594-598.
111. Utzschneider K, Kahn S. Review: the role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:4753-4761.
112. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of metabolic syndrome. *Diabetes* 2001; 50:1844-1850.

113. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology* 2007; 5:496–501.
114. Brown AJ, Tandler DA, McMurray RG et al. Polycystic ovary syndrome with nonalcoholic steatohepatitis: beneficial effects of modest weight loss and exercise on liver biopsy findings. *Endocr Pract* 2005; 11:319–324.
115. Cristia'n Cerda, Rosa Mari'a Pe'rez-Ayuso et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Hepatology* 2007; 47:412–417.
116. Vassilatou E, Lafoyianni S, Vryonidou A, et al. Increased androgen bioavailability is associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2010; .25:212–220.

## 8.ÖZGEÇMİŞ

<b>Doğum Tarihi</b>	:10.10.1986
<b>Doğum Yeri</b>	:YOZGAT
<b>Lise</b>	:2000-2003 Çiçekdağı Lisesi
<b>Üniversite</b>	:2004-2010 Abant İzzet Baysal Üniversitesi Düzce Tıp Fakültesi
<b>Tıpta Uzmanlık Eğitimi</b>	:2011-2015 Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D.
<b>Medeni Hali</b>	:Bekar