



T.C.

GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ

LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ

**POLİKİSTİK OVER SENDROMUNDA ENDOTELYAL
DİSFONKSİYONDA PENTRAXİN 3 DÜZEYLERİNİN KLİNİK ÖNEMİ**

Hazırlayan

Fatih YEŞİL

Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Doktora Tezi

Danışman

Doç. Dr. Köksal DEVECİ

TOKAT – 2021

T.C.
TOKAT GAZİOSMANPAŞA ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Bu belge ile bu tezdeki bütün bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak toplanıp sunulduğunu, bu kural ve ilkelerin gereği olarak, çalışmada bana ait olmayan tüm veri, düşünce ve sonuçlara atıf yaptığımı ve kaynağını gösterdiğimi beyan ederim.

(24/06/2021)

Tezi Hazırlayan Öğrencinin

Adı ve Soyadı

Fatih YEŞİL

İmzası

.....

TEŞEKKÜR

Doktora sürecimin her aşamasında değerli bilgi, öneri, deneyim ve görüşleriyle yol gösteren, sonsuz sabırla beni her zaman çalışmaya teşvik eden ve güven veren, akademik hayatımda çok önemli bir rol model olarak kabul edebileceğim bilim adamı saygıdeğer danışman hocam Doç.Dr.Köksal DEVECİ'ye,

Bu zorlu süreçte tez izleme komitemde yer alarak önemli yorum ve değerlendirmeleriyle katkıda bulunan, güleryüzü ve içtenliğiyle moral ve motivasyonumu yükselten saygıdeğer hocam Dr.Öğretim Üyesi Z.Cansel ÖZMEN'e,

Çalışma grubunu oluşturmamda ve tez sürecindeki yardım ve katkılarından dolayı Doç.Dr.Pervin KARLI'ya,

Yaşamım boyunca benden hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve sevgili ablam Nilgün'e,

Hayat arkadaşım olduğu için şükrettiğim, anlayışı ve bu süreçteki yoğunluğumda bana elinden gelen her türlü katkıyı sunup destek olan sevgili eşim Türkan'a,

Varlıklarıyla hayatımın anlamları olan sevgili kızım Beril ve sevgili oğlum Atilla Berk'e teşekkürü bir borç bilirim.

İTHAF

Evlatları olmaktan onur duyduğum annem ve babama ithafen...



ÖZET

Polikistik over sendromu, endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynayan insülin direnci, hiperinsülinemi ve dislipidemi içerir ve kardiyovasküler hastalıkların erken ortaya çıkmasını teşvik eder. Bu çalışmada endotelyal disfonksiyon biyobelirteçlerini ve endotelyal disfonksiyonun potansiyel yeni belirteçlerinden olan pentraxin-3 düzeyi ile ilişkisini saptamayı amaçladık.

Çalışmaya Rotterdam ESHRE/ASRM kriterlerine göre Polikistik over sendromu tanısı konan 45 bayan hasta ve 42 sağlıklı bayan dahil edildi. Bütün bayanların çalışılan testleri menstrüel siklusun 3ve 5.günü arası yapıldı. Her hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi ilk etapta suprapubik yöntemle yapıldı. Serum PTX-3, ET-1, VCAM-1, ICAM-1 ve nitrik oksit düzeyleri, enzime bağlı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.

Hasta grubunun PTX-3 düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.05$). Tüyenme pozitif grubun ise pentraxin-3 düzeyleri tüyenme negatif gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.05$). Hasta grubun HOMA-IR düzeyleri kontrol gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Pentraxin-3 düzeyleri ile HbA1c düzeyleri arasında ise zayıf da olsa negatif korelasyon bulundu. Pentraxin-3 testinin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranı 0.634 Eğri Altında Kalan Alan (AUC) değeri ile orta derecededir.

Polikistik over sendromlu hastaların takipleri sırasında tüyenme ve insülin direnci ile ilişkili serum pentraxin-3 düzeylerinde bir azalma görülebilir.

Anahtar Kelimeler: Endotelyal Disfonksiyon, HOMA-IR, PKOS, Pentraxin-3,

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) includes insulin resistance (IR), hyperinsulinemia, and dyslipidemia, which play a role in the development of endothelial dysfunction and promote the early onset of cardiovascular diseases. The aim of this study was to determine the relationship between endothelial dysfunction biomarkers and pentraxin-3 (PTX-3) levels, a potential new marker for endothelial dysfunction.

Forty-five female patients diagnosed with PCOS according to Rotterdam criteria based on the 2003 consensus by experts from the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) and the European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) and 42 healthy women were included in the study. All women studied were tested within 3 and 5 d of their menstrual cycle. Ultrasonographic evaluation of each patient was first conducted using the suprapubic method. Serum PTX-3, endothelin 1 (ET-1), vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1), intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), and nitric oxide levels were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay method.

PTX-3 levels in the patient group were significantly lower than that in the control group ($p < 0.05$). PTX-3 levels in the group with hirsutism were significantly higher than that in the nonhirsutism group ($p < 0.05$). Homeostatic model assessment for IR (HOMA-IR) levels in the patient group were significantly higher than that in the control group ($p < 0.001$). A weak negative correlation was found between PTX-3 and HbA1c levels. The accuracy rate of the PTX-3 test in distinguishing patients and nonpatients was moderate with a 0.634 area-under-the-curve value.

During the follow-up of patients with PCOS, a decrease in serum PTX-3 levels associated with hirsutism and IR may be observed.

Keywords: Endothelium Dysfunction, HOMA-IR ,PCOS, Pentraxin-3,.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ETİK SÖZLEŞME.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İTHAF (ADAMA).....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ix
KISALTMALAR LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Polikistik Over Sendromunun tanımı.....	5
2.2. PKOS'un klinik tanısı.....	7
2.3. PKOS'un üreme özellikleri.....	7
2.4. PKOS'un psikolojik özellikleri.....	11
2.5. PKOS için risk faktörleri.....	11
2.6. PKOS'un metabolik özellikleri.....	15
2.6.1. Kardiovasküler hastalık riski	16
2.6.2. Endotelyal ve endotelyal disfonksiyon	18
2.6.3. Endotel aktivasyonunun belirteçleri	24
2.6.3.1. Endotel fonksiyonun biyokimyasal biyobelirteçleri	25
2.6.3.1.1. Nitrik oksid	26
2.6.3.1.2. Nitrotirozin (NT).....	27
2.6.3.1.3. C-reaktif protein (CRP)	28
2.6.3.1.4. CRP' nin endotel hücreleri üzerine etkileri	29
2.6.3.1.5. Homosistein	31
2.6.3.1.6. Karotis intima-media kalınlığı (KİMK).....	33
2.6.3.1.7. Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)	33
2.6.3.1.8. Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1).....	36
2.6.3.1.9. Endotelin-1 (ET-1).....	38

2.6.4. Endotelyal Bir Belirteç Olarak Pentraksin 3.....	41
3. YÖNTEM	44
3.1. Çalışmada kullanılan gereçler ve kimyasallar.....	44
3.2. Çalışma tasarımı.....	45
3.2.1. Çalışma yönteminin ayrıntıları	47
3.2.1.1. Kan örneklerin toplanması	47
3.2.1.2. Eliza testi.....	48
3.2.1.3. Hastaların ultrasonografik değerlendirilmesi.....	50
3.2.1.4. İstatistiksel yöntemler	51
4. BULGULAR VE YORUM	52
4.1. Araştırmanın istatistiksel bulguları	52
4.2 Bulguların yorumlanması.....	61
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	83
7. KAYNAKLAR	84
EKLER.....	124
ÖZGEÇMİŞ.....	129

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler(Torun & Bayram, 2004)	20
Tablo 3.1. Tez projesi kapsamında kullanılan gereçlerin adları, marka ve modelleri	44
Tablo 3.2. Tez projesi kapsamında kullanılan gereçlerin adları, marka ve modeller	44
Tablo 3.3. Elisa ile incelenen biyokimyasal testler	50
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu demografik verilerinin karşılaştırılması.....	52
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubu rutin laboratuvar ve hormonal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması	52
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile VKİ değerlerinin karşılaştırılması....	54
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile Tüyenme değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile Abdominal çevre değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.6. PKOS hasta kontrol grubu PTX-3, NO, VCAM-1, ICAM-1 ve ET değerlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.7. PKOS hasta grubunda tüyenme varlığına göre çalışma parametrelerinin karşılaştırılması	57
Tablo 4.8. Hasta grubu pentraksin-3 düzeyleri ve çalışma parametrelerinin korelasyon değerlendirilmesi.....	58
Tablo 4.9. Pentraksin-3 ün tanısal yeterliliğinin belirlenmesinde ROC analizi.....	58

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1. İki taraflı polikistik yumurtalıkların sonografik tasviri: periferik dağılımlı 10 veya daha fazla folikül. (Balen AH, Laven JS, Tan SL ve diğerleri. Polikistik overin ultrason değerlendirmesi: uluslararası konsensüs tanımlamaları. Hum Reprod Güncelleme)	7
Şekil 2.2. Ferriman-Gallwey ölçeği. Hirsutizmin şiddeti, farklı vücut bölgelerinde 1'den 4'e aşamalı olarak derecelendirilir (Hatch vd., 1981).	10
Şekil 2.3. PKOS ve metabolik sendrom	16
Şekil 2.4. Endotelyumun çoklu fonksiyonları	19
Şekil 2.5. Endotelyal ve disfonksiyon durumları (The Editors of Encyclopaedia Britannica, 2020)	20
Şekil 2.6. C-reaktif proteinin (CRP) vasküler endotel üzerindeki etkileri.....	31

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

ADMA	: Asimetrik dimetilarginin
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CRP	: C-reaktif protein
CVD	: Kardiyovasküler hastalık
DM	: Diabetes mellitus
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
eNOS	: Endotelial nitrik oksit
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embryology
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	: Endotelin-1
FMD	: Brakial arterin akış aracılı dilatasyonunu
GDM	: Gestasyonel diyabet
hsCRP	: Yüksek duyarlı C-reaktif protein
ICAM	: Hücre içi hücre adezyon molekülü
IGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
IL-8	: İnterlökin-8
IR	: İnsülin direnci
LH	: Luteinize edici hormon
MAPK	: Mitojenle aktive edilen protein kinaz

MCP 1	: Monosit kemotaktik protein-1
MMP-1	: Matris metaloproteinaz-1
MPO	: Miyeloperoksidaz
NF-Kb	: Nükleer faktör-Kb
NO	: Nitrik Oksit
NT	: Nitrotirozin
O ₂ ⁻	: Süperoksit anyon
OKH	: Oral kontraseptif haplar
ONOO -	: Peroksinitrit
PAI	: Plasminojen aktivatör İnhibitörü
PGI ₂	: Prostrasiklin
PKOS	: Polikistik over sendromu
PTX3	: Pentraksin 3
SAA	: Serum amiloid A
SHBG	: Seks hormonu bağlayıcı globulin
TGF- β	: Transforme edici büyüme faktörü- β
TLR	: Toll benzeri reseptör
TNF- α	: Tümör nekroz faktörü- α
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
VCAM-1	: Damarsal hücre adezyon Molekülü-1
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadın popülasyonunun yaklaşık % 5-10'unu etkileyen kronik anovülasyon, androjen fazlalığı ve insülin direnci ile karakterize bir üreme bozukluğudur (Franks, 1995). Bu sendrom doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biridir ve hiperandrojenizmin ve oligo-anovulasyonun en sık nedenidir (Norman vd., 2007). PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (Stein & Leventhal, 1935). PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. PKOS'lu kadınların obezite, lipid anormallikleri, bozulmuş glikoz toleransı ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri kümelenmesi vardır. Son veriler PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık (KVH) prevalansında artış olduğunu göstermiştir (Tarkun vd., 2004; S. Wild vd., 2000).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun erken bir özelliği olarak kabul edilir ve aterosklerotik hastalıkların gelişiminde önemli bir rol oynar (Ross, 1996). Endotel hücrelerinin disfonksiyonu muhtemelen lezyon oluşumu sürecindeki en erken olaydır, bu nedenle endotel fonksiyonunun değerlendirilmesinin koroner arter hastalığı için yararlı bir prognostik araç olabileceği bildirilmiştir (Verma vd., 2003). Brakiyal arter ultrasonu endotel disfonksiyonunun yaygın olarak kullanılan noninvaziv bir ölçüsüdür. Brakiyal arterin akış aracılı dilatasyonunu (FMD) ölçerek endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi şu anda koroner kalp hastalığı riskini tahmin etmek için potansiyel bir araç olarak görülmektedir (Verma vd., 2003).

Ateroskleroz inflamatuvar, immünolojik ve genetik olayların neden olduğu multifaktöriyel bir hastalıktır (Egashira, 2002). Endotel disfonksiyonu aterosklerotik

süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Klasik ve yeni belirlenen risk faktörleri endotelde vazodilatatör cevabın azalmasına yol açan kronik hasarlanma yaratırlar. Böylece endotelde oluşan vazokonstriksiyon, inflamatuvar hücrelerin birikimi, düz kas hücrelerinin migrasyonu, sitokin üretiminin artışı gibi olaylar aterosklerotik plak oluşumuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu yalnız plak oluşumuna neden olan aterosklerotik sürecin ilk basamağı olmakla kalmaz, ayrıca oluşan plağın büyümesine, çatlamasına ve trombojenik olayların tetiklenmesine de neden olur (Esper vd., 2006).

Damarların endotel tabakasında meydana gelen hasar, aterosklerotik lezyonların oluşmasında etkin bir rol oynayarak kan bileşiklerine karşı bir bariyer oluştururken, çeşitli faktörler ile aterosklerotik süreci etkiler. Endotel hücrelerinden tromboksan A2 (TxA2) ve endotelin-1 gibi vazokonstriktör, prostasiklin (PGI2) ve nitrik oksit gibi vazodilatatör maddeler salgılanmaktadır (Epstein vd., 1990). Ayrıca, endotel hücre fonksiyonlarının regülasyonunda rol alan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve transforme edici büyüme faktörü- β (TGF- β) gibi büyüme faktörleri de endotel kaynaklıdır. VEGF ve TGF- β , hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, migrasyonu ve gelişmesi, monosit/makrofaj kemotaksisi gibi olayları etkilemektedir. Endotel kaynaklı bu iki büyüme faktörü aterosklerozda gelişen endotel hasarı ve disfonksiyonunu göstermede kullanılan belirteçler arasında yer alabileceği ileri sürülmektedir (M. Inoue vd., 1998). Öte yandan, aterosklerozun bir kronik inflamatuvar süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle, C-reaktif protein (CRP), serum amiloid A (SAA) ve fibronektin gibi inflamasyon belirteçlerinin ölçümü de endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde yardımcı olmaktadır ve bunun yanında yeni endotelyal disfonksiyon potansiyel belirteçlerinden biri de pentraxin-3 tür (Ridker vd., 1998; Saral, 2017).

Pentraksin-3 (PTX3), doğal immun sistemin sıvısal kısmını oluşturan, inflamasyonda efektör ve modulatör olarak anahtar rol oynayan akut faz reaktandır. PTX3'ün gebelikte amniyotik epitelyum, koryonik mezoderm, trofoblast terminal villusları ve plasentanın perivasküler stromasından eksprese edildiği, bu nedenle anne kanında yüksek düzeyde seyrettiği saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda preeklampsili hastalarda, yetersiz plasentasyona bağlı trofoblast ölümü ve inflamatuvar faktörlerin salınımının gerçekleşmesine yanıt olarak PTX3 ekspresyonunun arttığı saptanmış ve PTX3'ün apoptotik hücrelere ve bu hücrelere bağlı oluşan bileşenlere bağlanarak immünojenitelerini sınırlamaya ve otoimmünite risklerini azaltmaya çalıştığı düşünülmüştür (Zeybek, 2015).

Yaptığımız bu çalışmada polikistik over sendromlu kadınlarda endotelial disfonksiyonun biyobelirteçlerinden olan Nitrik Oksit, ICAM-1, VCAM-1, Endotelin-1 ve Pentraxin-3'ün klinik ile ilişkisini değerlendirmeyi, ayrıca bu parametrelerden Pentraxin-3 ün insülin direnci ve tüylenme gelişiminde rolü olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS), dünya çapında görülme sıklığı % 5 ile % 10 arasında olduğu tahmin edilen kadınlar arasında en yaygın endokrin bozukluktur (Franik vd., 2014). 1990 yılında standart tanı kriterlerinin oluşturulmasından bu yana ve söz konusu kriterlerin devam eden revizyonu ile birlikte, PKOS insidansı ABD'de artmaktadır ve güncel olarak % 18'e yakın olacağı tahmin edilmektedir (Teede vd., 2010). PKOS'un değerlendirilmesi ve karakterizasyonu için mevcut çeşitli uzmanlık alanlarında çeşitli kriterler olmasına rağmen, hepsi biyokimyasal veya klinik hiperandrojenizm ve kronik oligo-ovülasyon veya anovülasyon gibi yumurtlama disfonksiyonu dahil olmak üzere belirli faktörlerin mevcut olduğu konusunda hemfikirdir (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, 2004). Polikistik yumurtalıklar da sendromla ilişkilendirilmiştir, ancak artık tanı için gerekli değildir ve benzer şekilde PKOS'lu kadınlar arasında insülin direnci ve hiperinsülinemi varlığı yaygındır, ancak yine tanı için gerekli değildir (Sirmans & Pate, 2013). Ayrıca, PKOS semptomların birçoğunu kapsayan bir sendrom olduğu için, bozukluğun teşhisi için tek bir teşhis testi yoktur ve bozukluğun etkilediği tek bir sonuç veya organ sistemi yoktur (Yau vd., 2017). Her ne kadar geleneksel olarak bir üreme bozukluğu merceğinden bakılsa da, 1990'ların sonlarından bu yana ortaya çıkan kanıtlar PKOS'un kadınları kardiyovasküler ve metabolik bozuklukların gelişimi için artan bir riske soktuğunu desteklemektedir (Meier, 2018).

PKOS'un esas olarak kadın doğum ve jinekoloji uzmanlık alanı içinde tanınması ve diğer uzmanlık alanlarındaki ve birinci basamaktaki bakım uzmanları tarafından iyi anlaşılamaması, kadınlar için etkili ve kapsamlı sağlık hizmetlerinde büyük engellere yol açmıştır.

2.1. Polikistik Over Sendromunun tanımı

PKOS doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluklardan biri olup hiperandrojenizmin ve oligo-anovulasyonun en sık nedenidir ve PKOS ilk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır (Seifer & Speroff, 1996; Stein & Leventhal, 1935). PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamıştır. PKOS tanısının evrensel kriterlere dayandırılma çabaları ilk olarak 1990 yılında “U.S. National Institutes of Health (NIH)” sponsorluğunda, konuyla ilgili deneyimli kişilerin görüşleri alınarak, yapılan bir toplantı sonunda açıklanmış ve tanım için gerekli kriterler;

- 1-Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, erkek tipi kellik) ve/veya hiperandrojenemi (yüksek serum androjen konsantrasyonu),
- 2- Kronik oligoanovulasyona bağlı menstrual düzensizlik,
- 3-Sekonder nedenlerin (hiperprolaktinemi, geç başlangıçlı adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler ve Cushing sendromu gibi) ekartasyonu olarak belirlenmiştir.

Ultrasonografik olarak değerlendirilen polikistik over görüntüsü muhtemel bir kriter olarak not edilmiştir. Bu konferans önerilerine göre hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi PKOS’un en önemli tanı kriteri olarak değerlendirilmiştir. Yine bu tanım çerçevesinde bazı PKOS’lu olgularda hiperandrojenemi mevcut iken hiperandrojenizm bulguları (örneğin hirsutizm varlığı) olmayabilir ya da hiperandrojenizm bulguları izlenirken beraberinde hiperandrojenemi olmayabilir (Sam & Dunaif, 2003).

2003 yılında ESHRE (European Society for Human Reproduction and Embryology) ve ASRM (American Society for Reproductive Medicine) sponsorluğunda Hollanda'nın Rotterdam kentinde yapılan toplantıda tanı için evrensel kriterler;

- 1- Kronik oligo-anovulasyon,
- 2- Klinik veya laboratuvarla konfirme edilmiş hiperandrojenemi,
- 3- Ultrasonografide polikistik over görüntüsü

olarak belirlenmiş ve yine diğer hastalıkların ekartasyonu ile birlikte PKOS tanısının konulabilmesi için bu kriterlerden en az ikisinin olması gerektiğine karar verilmiştir.

Aynı toplantıda polikistik over görünümü için diagnostik kriterler;

- 2-9 mm çapında her overde 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya
- Overyen volüm artışı (>10 ml) olarak belirlenmiştir.

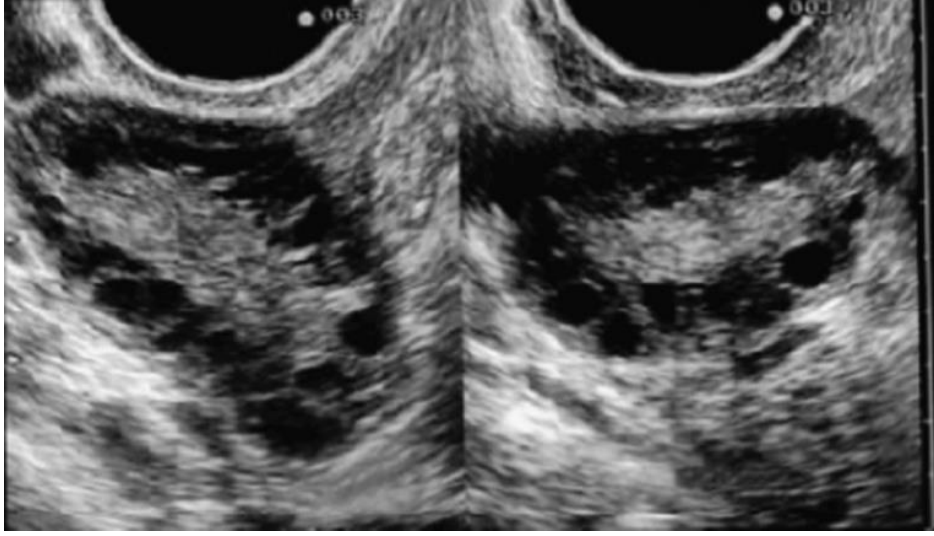
Polikistik over görünümünün oligoamenore veya hiperandrojenizm yokluğunda PKOS olarak değerlendirilmemesi önerilmiştir (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

Bununla birlikte 2006 yılında Androgen Excess Society tanı kriterlerinin sıkılaştırılmasını önerdi. Bu kriterlere göre;

Hasta aşağıdaki bulguların her ikisini de göstermelidir.

1. Hirsutizm ve / veya hiperandrojenemi
2. Oligo-anovülasyon ve / veya polikistik yumurtalıklar

Androjen fazlalığının ve anovulatuvar infertilitenin diğer nedenlerinin dışlanması gereklidir. PKOS tanımında devam eden tartışmalar nedeni ile 2009 yılında Androgen Excess Society tarafından PKOS kriterleri yeniden düzenlenmiştir (Çakır vd., 2013).



Şekil 2.1. İki taraflı polikistik yumurtalıkların sonografik tasviri: periferik dağılımlı 10 veya daha fazla folikül. (Balen AH, Laven JS, Tan SL ve diğerleri. Polikistik overin ultrason değerlendirmesi: uluslararası konsensüs tanımlamaları. Hum Reprod Güncelleme)

2.2. PKOS'un klinik tanısı

PKOS heterojen ve kronik bir durumdur. Bu sendrom 3 geniş bölüme ayrılabilir: üreme belirtileri, metabolik özellikler ve psikolojik sekeller. Klinik özelliklerin spektrumu yaşam döngüsü boyunca değişir. Ergenlik döneminde PKOS, zamanla açık infertiliteye ve metabolik komplikasyonlara geçiş gösteren üreme ve psikolojik belirtiler gösterir. Bununla birlikte, bozulmuş glukoz toleransı (IGT), diabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom gibi durumlar PKOS'un obez ergen metabolik uygulamalarında mevcut olabilir (Nandi vd., 2014).

2.3. PKOS'un üreme özellikleri

Yumurtalık disfonksiyonu genellikle oligomenore veya amenore olarak kendini gösterir ve bu kronik anovülasyonun bir sonucudur. Bununla birlikte, düzenli adet döngülerini taklit eden, uzun süreli anovülasyonu olan kadınlarda işlevsiz uterin kanama mevcut olabilir. PKOS'lu kadınların % 70 ile % 80'inde oligomenore veya amenore

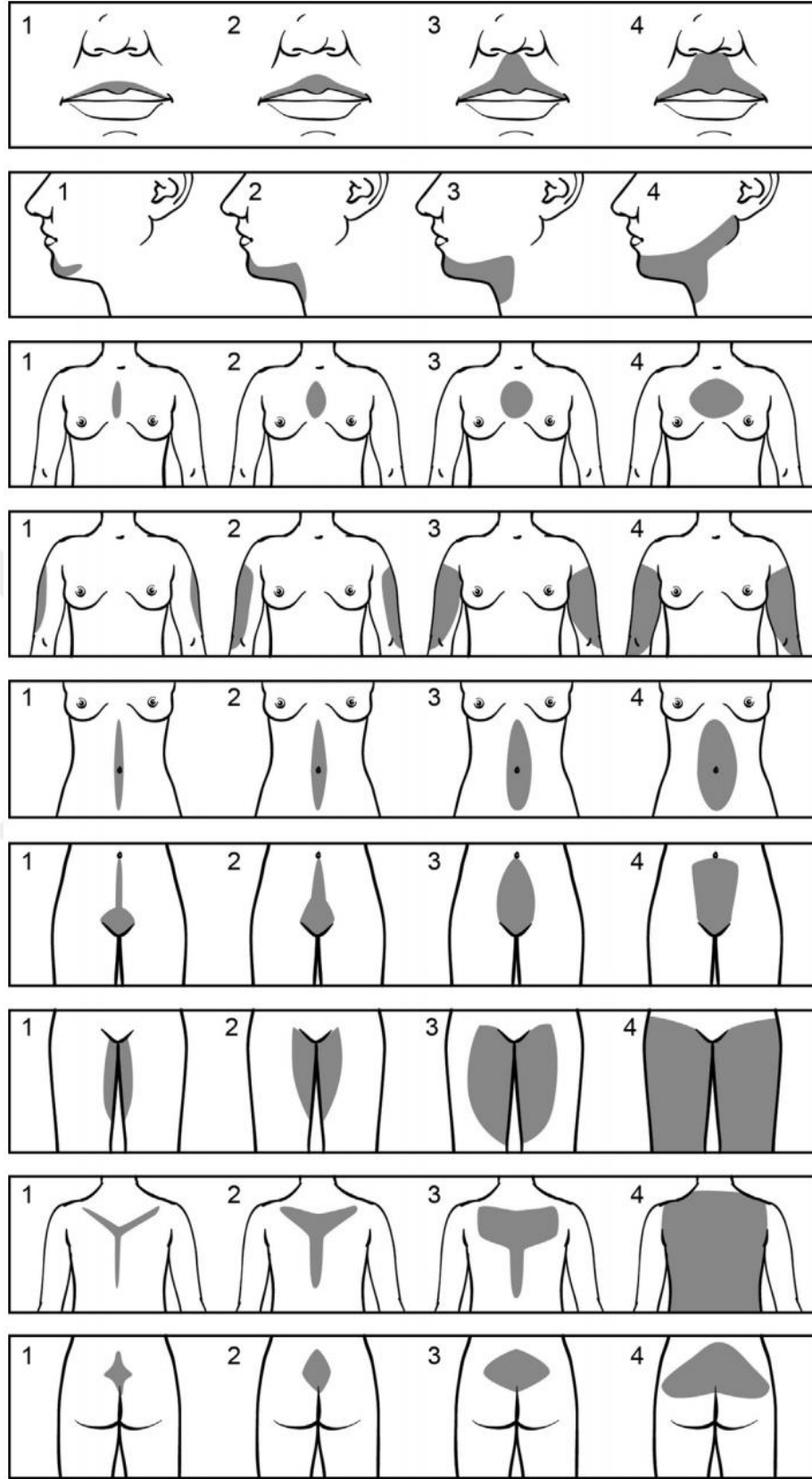
tarafından meydana gelen yumurtalık disfonksiyonu vardır. Oligomenore olanlarda % 80 ile % 90'a PKOS tanısı konmaktadır (Brassard vd., 2008). Amenore olan kadınların sadece % 40'ına PKOS tanısı konmaktadır (Azziz vd., 2009). Menstrüel düzensizlikler, oral kontraseptif haplar (OKH) kullanılarak maskelenebilir. OKH'ların kesilmesi, altta yatan düzensiz döngülerin tekrarlanmasına neden olur. Bu hastalarda kullanılmayan östrojen ve endometriyal hiperplazi menoraji olarak da görülebilir. Düzenli adet döngülerinde bile PKOS daha yeni tanı kriterlerine dayanarak teşhis edilebilir (Azziz vd., 2006).

PKOS, anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir. İnfertilite kliniklerine başvuran kadınların yaklaşık % 90 ile % 95'inde PKOS vardır. PKOS'lu kadınların % 60'ı doğurgan olmasına rağmen (12 ay içinde gebe kalabilir), gebe kalma süresi genellikle artar. Obezite PKOS'lu kadınların % 90'ında görülür ve infertilite için bağımsız bir risk faktörüdür. Ayrıca infertilite tedavilerinin etkinliğini azaltır ve düşük yapma da dahil olmak üzere gebelikte ilgili komplikasyonları artırır. İdeal olarak hamilelikten önce kilo optimizasyonu önerilmelidir (Brassard vd., 2008). Yaşa bağlı infertilite PKOS ile ilişkili infertiliteyi şiddetlendirdiğinden, aile planlaması tartışmalarının zamanında yapılması önemlidir (Nandi vd., 2014).

Klinik hiperandrojenizm genellikle hirsutizm, akne ve erkek tipi alopesi olarak kendini gösterir. PKOS hastalarının yaklaşık % 60'ında hirsutizm vardır, ancak prevalans ırk ve obezite ile önemli ölçüde değişir. Hirsutizm, Ferriman-Gallwey değerlendirmesi gibi standart bir puanlama sistemi ile değerlendirilebilir (Şekil 2) (Azziz vd., 2006). Vakaların yaklaşık üçte biri akneden etkilenir. Alopesi yaygın olarak görülmekle birlikte, erkek tipi saç dökülmesi güçlü bir ailesel yatkınlık gerektirir ve PKOS'ta daha az görülür. Virilizasyonun varlığı, özellikle klitoromegali veya belirsiz

genital organların varlığında, adrenal veya yumurtalık androjen salgılayan tümörler gibi diğer nedenlerin dışlanması gerektirir. PKOS'ta görülen hiperandrojenizmin biyokimyasal modelleri arasında, genellikle azalmış bir seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) seviyesi ile birlikte artan toplam ve serbest testosteron ve dehidroepiandrosteron bulunur (Norman vd., 2007).





Şekil 2.2. Ferriman-Gallwey ölçeği. Hirsutizmin şiddeti, farklı vücut bölgelerinde 1'den 4'e aşamalı olarak derecelendirilir (Hatch vd., 1981).

2.4. PKOS'un psikolojik özellikleri

PKOS'taki (akne, hirsutizm, obezite) fenotipik değişikliklerin yanı sıra infertilite ve uzun süreli sağlıktan kaynaklanan endişeler yaşam kalitesini tehlikeye atabilir ve psikolojik sağlığı olumsuz yönde etkileyebilir. PKOS'lu kadınlar, benlik saygısı, olumsuz beden imajı, kaygı ve depresyona daha yatkındır (Coffey & Mason, 2003; Deeks vd., 2010). Bu sorunları PKOS yönetiminin bir parçası olarak değerlendirmek ve ele almak son derece önemlidir.

2.5. PKOS için risk faktörleri

PKOS'un görülmesi ve prevalansındaki etnik farklılıklar konusunda sınırlı sayıda çalışma olmasına rağmen, bazı veriler farklı etnik soylardaki değişken fenotipleri göstermektedir. PKOS, Afrikalı Amerikalılarda Kafkasyalılardan daha yaygın gibi görünmektedir ve yaygınlığı % 8'e karşılık % 4.8'dir (Azziz vd., 2004). Asyalı kadınlar benzer testosteron seviyelerine sahiptir, ancak diğer popülasyonlardaki benzerlerinden daha az hirsutizm gösterirler (Enrico Carmina vd., 1992). İnsülin direnci, Latin, Karayipler ve Güney Asya kökenli olanlar gibi bazı etnik gruplarda daha yaygın görünmektedir (Legro, 2007). Farklı etnik kökenler arasındaki görülme çeşitliliği PKOS etyolojisinde genetik farklılıklar olduğunu düşündürmektedir.

PKOS gelişiminde genetik faktörlerin büyük bir rol oynadığına dair ilave kanıtlar, hastalık insidansının ailesel kümelenmesinde bulunur. Çalışma tasarımında önemli bir heterojenite olmasına rağmen, mevcut veriler genetik belirleyicilerin otozomal dominant kalıtım tarzını göstermektedir (Legro, 2007). Üreme anormallikleri ve hirsutizme ek olarak, birinci derece akrabalarda insülin direnci ve metabolik bozukluk riski artar, bu da PKOS ve metabolik değişiklikler arasında genetik bir bağ

oluşturur (Legro vd., 1998). Bununla birlikte, monozigotik ikizler ve dizigotik ikizler arasındaki farkları değerlendiren ikiz çalışmaları, daha karmaşık bir genetik sunum olduğunu göstermektedir. PKOS semptomlarındaki ikizler arasındaki uyumsuzluk, polijenik kalıtım paternini veya çevresel faktörlerin etkisini göstermektedir (Jahanfar vd., 1995).

Ergenlerde erken puberte sıklıkla PKOS'un daha sonraki gelişimi ile bağlantılıdır (Lourdes Ibáñez vd., 2000). Bu kızlarda menarşe, insülin direnci, dislipidemi ve yüksek androjenler dahil olmak üzere çeşitli PKOS özellikleri eşlik eder (L. Ibáñez vd., 1998). Bu ergenler, genel popülasyondan çok daha yüksek oranda yumurtalık hiperandrojenizmi geliştirir (% 45'e karşı % 3-6). Prematüre pubarşlı kızların gonadotropin salgılatıcı hormon analogu ile stimülasyon kullanılarak değerlendirilmesi, yumurtalık ve adrenal androjenlerde hiperandrojenizmi olmayan kızlardan daha fazla artış göstermektedir (Lourdes Ibáñez vd., 1997; Ibáñez vd., 1997). Kortikotropin stimülasyonu ile benzer eğilimler görülür (Ibáñez vd., 1994). Bu bulgu yumurtalık ve adrenal 17 α -hidroksilaz ve 17,20-liyaz fonksiyonlarının anormal aktivitesini düşündürmektedir (Zweig vd., 2010). Bu veriler, en azından bazı hastalarda pubertal bir over ve adrenal hiperandrojenizmin başlangıcını desteklemektedir.

Yaşam boyu süren etkilere ek olarak, in utero ortam PKOS gelişme riskinde de rol oynar. Bu süreç Barker'ın fetal programlama hipotezine bir örnektir: belirli gebelik aşamalarında meydana gelen hareketler doku yapısını ve fonksiyonunu kalıcı olarak değiştirebilir (Barker, 2004). Rahim içi büyüme kısıtlamasının PKOS'un utero programlamasını etkileyebileceği varsayılmaktadır. Uterus büyümesinin kısıtlanması, İspanyol popülasyonunda PKOS gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Ibanez vd., 1996; Lourdes Ibáñez vd., 1998). Bu kadınların sıklıkla erken ergenlik öyküsü de olabilir.

PKOS benzeri özelliklerin benzer gelişimi koyun ve kemirgenler gibi hayvan modellerinde gösterilmiştir (Manikkam vd., 2004; Slob vd., 1983). Bununla birlikte, Fin ve Hollanda nüfusunda yapılan büyük çalışmalar, böyle bir ilişkiyi destekleyememektedir (Laitinen vd., 2003; Sadrzadeh vd., 2003).

Fetal yetersiz beslenmenin genotipi, enerji tasarrufunda önemli olan genleri seçtiği de varsayılmaktadır (A.M., 2005). Bu tür genlerin aktivasyonunun açlık zamanlarında faydalı olacağını görebilir, ancak bol zamanlarda obezite ve diyabetlere yol açabilir. Barker (Barker, 2004), yetersiz beslenmeye karşı fetal cevabın, beyin gelişimini diğer organ sistemlerinin üzerinde destekleyen organize gelişmeye yol açtığını ileri sürmektedir. PKOS ve insülin regülasyonu arasındaki bağlantı yine intrauterin büyüme kısıtlaması ile görülür. PKOS gelişme riskinin artmasına ek olarak, intrauterin büyüme kısıtlaması, bireyi daha sonra hipertansiyon, insülin direnci, DM2 ve kardiyovasküler hastalık gelişimine de yatkın hale getirir (Nandi vd., 2014).

Androjenlere prenatal maruz kalma, daha sonraki PKOS gelişiminde rol oynayabilir. PKOS'un hayvan modellerinde semptomatoloji genellikle kadınların doğum öncesi androjenlere maruz kalmasından kaynaklanır. Dikkat çeken bu dişiler düşük doğum ağırlıkları göstermemektedir. Düşük doğum ağırlıklı modelde görülen erken ergenliğin aksine menarş yaşı da ertelenir. Prenatal olarak androjenize dişi rhesus maymunları normal dişilerin sıklığının % 50 ile % 60'ında yumurtlar; % 33 ile % 40 anovulatördür (D. H. Abbott vd., 2005). Yumurtlama oranlarındaki azalmaya rağmen, bu hayvanlar aynı zamanda normal polifoliküler yumurtalık insidansının iki katını göstermektedir. Bu etkiler, tüm gebelik dönemlerinde androjen maruziyeti ile görülür (Andrea Dunaif vd., 2002).

Hirsutizmi rhesus maymunda değerlendirmek zor olsa da, erken evrede androjen ile doğum öncesi tedavi edilen kadınlarda dolaşımdaki testosteron seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir (David H. Abbott vd., 1998; Daniel A. Dumesic vd., 1997). Bununla birlikte, rekombinant insan koryonik gonadotropine (rhCG) testosteron yanıtı, hem erken hem de geç doğum öncesi androjen ile tedavi edilen kadınlarda benzer şekilde yükselir (Daniel A. Dumesic vd., 1997; Andrea Dunaif vd., 2002; Eisner vd., 2002). Bu androjenlere prenatal maruz kalma modelinde bile, bu maymunların insülin duyarlılaştırıcılarla tedavisi de anovulatuvar durumu iyileştirdiğinden, insülin direnci patofizyolojik bir rol oynamaktadır (David H. Abbott vd., 2004).

PKOS'lu kadınlar gibi doğum öncesi tedavi edilen dişi rhesus maymunları, kontrollü yumurtalık hiperstimülasyonuna yanıt olarak oosit gelişiminde bozulma gösterir. İntrafoliküler steroidogenez ve bozulmuş blastosist oluşumu vardır. Bu fenotip, erken tedavi edilen kadınlarda daha dramatiktir (D. A. Dumesic, 2003; Daniel A. Dumesic vd., 2002). Erken tedavi edilen ancak geç tedavi edilmeyen kadınlarda anormal folikül farklılaşması ve oosit olgunlaşması, luteinize edici hormonun (LH) aşırı sekresyonu ve oositin alınması için rekombinant insan folikülü uyarıcı hormon ile tedavi sırasında insülin seviyelerinin baskılanmaması ile ilişkilidir (Daniel A. Dumesic vd., 2002).

PKOS kadınlarında görülen diğer uzun vadeli metabolik sonuçlar da doğum öncesi androjenize dişi maymunlarda not edilir. Üreme sonuçlarında olduğu gibi, doğum öncesi tedavi edilen maymunlar, insülin direnci, insülin sekresyonu ve visceral yağ birikimi dahil olmak üzere uygulanan dişilere göre daha ciddi bozulmuş metabolik fenotipler gösterir (D. H. Abbott vd., 2005; Eisner vd., 2000, 2003). Metformin veya tiyazolidindionlar olan insülin duyarlılaştırıcılarla tedavi, androjenize kadınlarda insülin

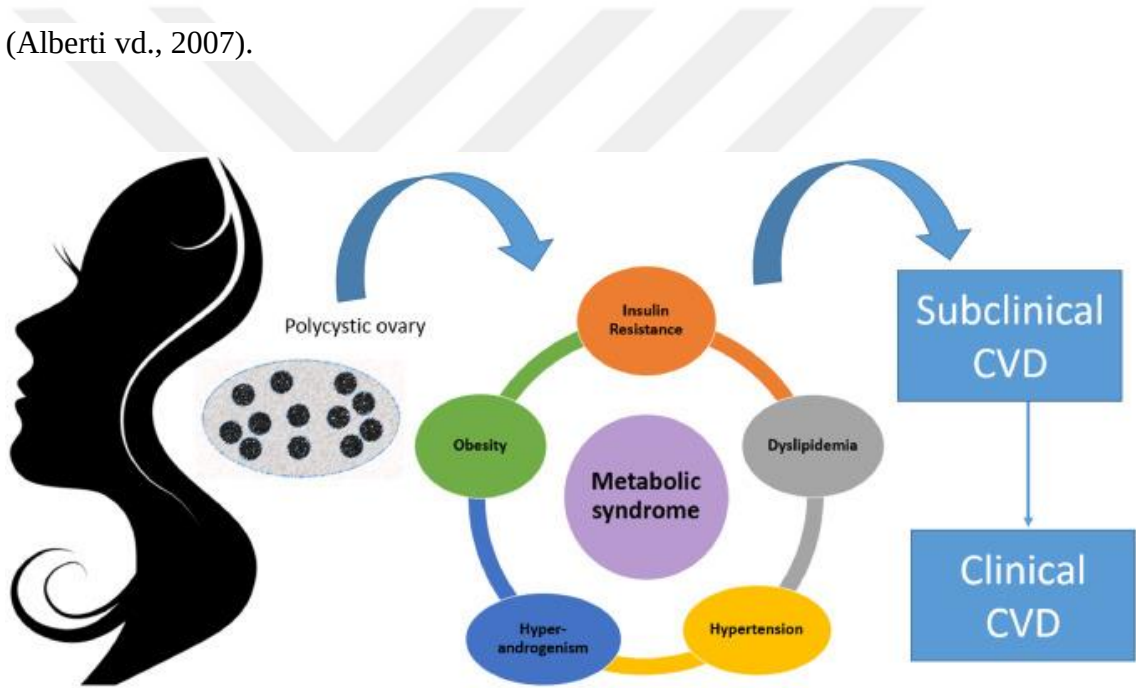
regülasyonunu iyileştirir (David H. Abbott vd., 2004). PKOS'lu kadınların erkek akrabaları, metabolik sendromla tutarlı özellikler göstermektedir (Kaushal vd., 2004; Yıldız vd., 2003). Gebelik sırasında androjenlere maruz kalan yetişkin erkek maymunlar da insülin direnci gösterir ve pankreas fonksiyonunda azalma gösterir (Bruns vd., 2004).

2.6. PKOS'un metabolik özellikleri

İnsülin direnci; hiperglisemi, hipertansiyon, hiperlipidemi ve abdominal obezite ile karakterli, artmış kardiovasküler risk ile ilişkili bulgular grubudur (Grundy vd., 2004). PKOS'lu hastalarda % 25 oranında metabolik sendrom izlenmektedir (Coviello vd., 2006). Dislipidemi, normal paterni düşük seviyede yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ile yükselmiş trigliseritler gösteren PKOS'ta yaygındır (R. A. Wild vd., 1985). Dislipideminin nedenleri çok faktörlüdür ve vücut kitle indeksinden bağımsız gibi görünmektedir. Lipoprotein ve hepatik lipazın ekspresyonunu ve ayrıca lipolizin uyarılmasını etkileyen insülin direnci, PKOS'ta dislipideminin patofizyolojisinde önemlidir (R. A. Wild vd., 1985; R. A. Wild & Bartholomew, 1988).

İnsülin direnci, nispeten azalmış insülin sekresyonu, azalmış hepatik insülin ekstraksiyonu, hepatik glukoneogenezin bozulmuş baskılanması ve insülin reseptör sinyalindeki anormallikler PKOS'ta anormal glikoz metabolizmasının en önemli nedenleridir (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2006a; Evanthia Diamanti-Kandarakis & Papavassiliou, 2006; A. Dunaif vd., 1989; A Dunaif & Finegood, 1996; Andrea Dunaif, 1997; O'mearat vd., 1993). İnsülin direnci, PKOS kadınlarının yaklaşık % 50 ile % 80'inde mevcutken, obez kadınlarla karşılaştırıldığında, zayıf kadınlarda daha az ciddi insülin direnci vardır (Legro vd., 2004; Vrbíková vd., 2004). PKOS 'lu kadınların, yaş uyumlu ve ağırlık uyumlu normal muadillerine göre IGT ve tip 2 DM (DM2) geliştirme

riski daha yüksektir. PKOS kadınlarında IGT ve DM2 prevalansı sırasıyla % 31.3 ve % 7.5'tir (Legro vd., 1999). IGT'den DM2'ye dönüşüm oranı düzenli olarak rapor edilmemiştir, ancak 2 Avustralya çalışmasına dayanarak yılda % 2.9 ile yılda % 8.7 arasında değişebilir (Dunstan vd., 2010; Legro vd., 2005). PKOS'lu kadınların ayrıca kilo durumundan bağımsız olarak gestasyonel diyabet (GDM) geliştirme riski daha yüksektir. Bununla birlikte, obezite PKOS'ta GDM gelişimini şiddetlendirmektedir (Boureaux vd., 2006; Legro vd., 1999). PKOS, Uluslararası Diyabet Federasyonu tarafından DM2 ile ilişkili değiştirilemez bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Alberti vd., 2007).



Şekil 2.3. PKOS ve metabolik sendrom

2.6.1. Kardiovasküler hastalık riski

PKOS'lu hastalarda insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, obezite, hiperinsülinemi, dislipidemi ve artmış visseral adipoziteninde bulunması kardiovasküler hastalıkların (CVD) oluşumunu ciddi bir şekilde tetikler (Lo vd., 2006). PKOS'lu

kadınlarda artan CVD riski tam olarak gösterilemese de, zamanla elde edilen veriler artmış kardiyovasküler hastalık sıklığını göstermektedir (E. Carmina, 2009).

Elde edilen verilere rağmen halen artmış kardiyak morbidite ve mortaliteye yönelik kanıtlar da yetersiz kalmaktadır. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. PKOS'lu kadınlar üzerinde yapılan çalışmalarda ilk dönem nonfatal, fatal CVD sıklığında artış gözlenmese de nonfatal serebrovasküler hastalık görülme sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir (S. Wild vd., 2000). Yapılan bir başka çalışmada, bunun aksine öyküde menstrual düzensizlik olmasının nonfatal ve fatal koroner kalp hastalığında artış ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (Çakır vd., 2013; Solomon vd., 2002).

Yakın zamanda yapılan Women's Ischemia Evaluation Study (WISE) adlı alt grup çalışmasında PKOS'lu hastalarda ilk dönem çalışmalarına karşın daha yüksek sayıda kardiyovasküler olgu bildirilmiştir. Bununla birlikte, yine bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda çoklu damar koroner hastalık sıklığı daha yüksek saptanmış ve artan serum testosteron seviyeleri ile korele oldukları bildirilmiştir. Yine bu çalışmada PKOS'lu hastalarda obezite, diyabet ve metabolik hastalık sıklığında artış gözlenmiş ve beş yıllık dönemi kardiyovasküler hastalısız geçirme sıklığı PKOS'lu hastalarda % 78,9 iken, PKOS özellikleri taşımayan kadınlarda % 88,7 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmayı gerçekleştiren araştırmacılar postmenopozal kadınlarda PKOS özelliklerinin tanımlanmasının koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler olaydan korunmada bir fırsat yaratabileceğini savunmuşlardır (L. J. Shaw vd., 2008).

Azevedo ve ark, (2006) yapmış oldukları bir çalışmada, reproduktif dönemde PKOS bulgularının bulunmasının kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğu belirtmişlerdir (Azevedo vd., 2006). Bir başka çalışmada PKOS'un, prematür karotis

aterosklerozu ve inflamasyon göstergesi olan CRP ile ilişkili saptanmış ve PKOS varlığı, insülin seviyesinden ve visseral yağ dokusundan bağımsız olarak artmış karotis intima media kalınlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Talbot vd., 2004). Yapılan çalışmalar, PKOS'lu genç erişkin kadınlarda insülin direnci, metabolik sendrom ve bunun sonucu olarak gelişen hiperinsülinemi, abdominal obezite, dislipidemi gibi kardiovasküler hastalık için birçok risk faktörleri bulunduğunu göstermektedir (E. Carmina, 2009; Conway vd., 1992). Bunlara ek olarak, PKOS'lu kadınlarda normal kiloda olsalar dahi daha yüksek visseral adipozite gözlenmiş ve daha yüksek inflamatuvar adipositokin üretimi izlendiği rapor edilmiştir (Çakır vd., 2013; Rosenfield, 2007)

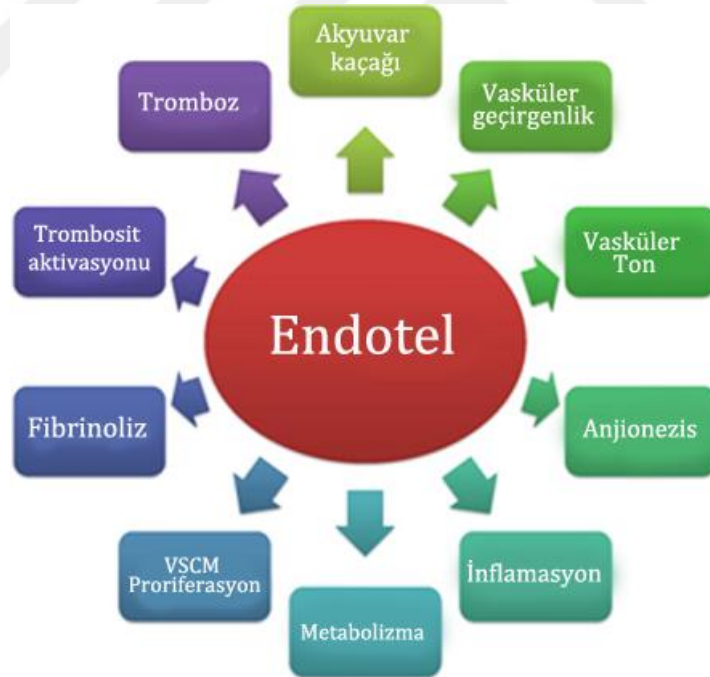
Casella ve ark, (2008) yapmış oldukları çalışmada visseral yağ dokusunun, insülin direnci ile direk ilişkili olduğunu bulmuş ve PKOS'lu kadınlarda bu durumun belirgin şekilde yüksek olduğu izlenmiştir. Yapılan lineer regresyon analizinde PKOS'lu kadınlarda visseral yağ dokusunun ve CRP düzeylerinin karotis intima media kalınlığını pozitif etkilediği gözlenmiştir (Casella vd., 2008).

Krentz ve ark, (2007) yapmış oldukları çalışmada 713 postmenopozal intakt overleri olan nondiabetik kadın hastada öyküsünde de PKOS semptomlarının bulunması (hirsutizm, premenopozal menstrual düzensizlik) ya da mevcut hiperandrojenizm varlığı ile kardiovasküler hastalık arasında korele bir ilişki olduğu gözlemişlerdir (Krentz vd., 2007).

2.6.2. Endotel ve endotelial disfonksiyon

Endotel, tüm damar düz kaslarında bulunan, damar duvarını kaplayan ince bir squamöz epitel tabakasıdır. Uzun yıllar boyunca bu hücre tabakasının, dolaşımdaki kan

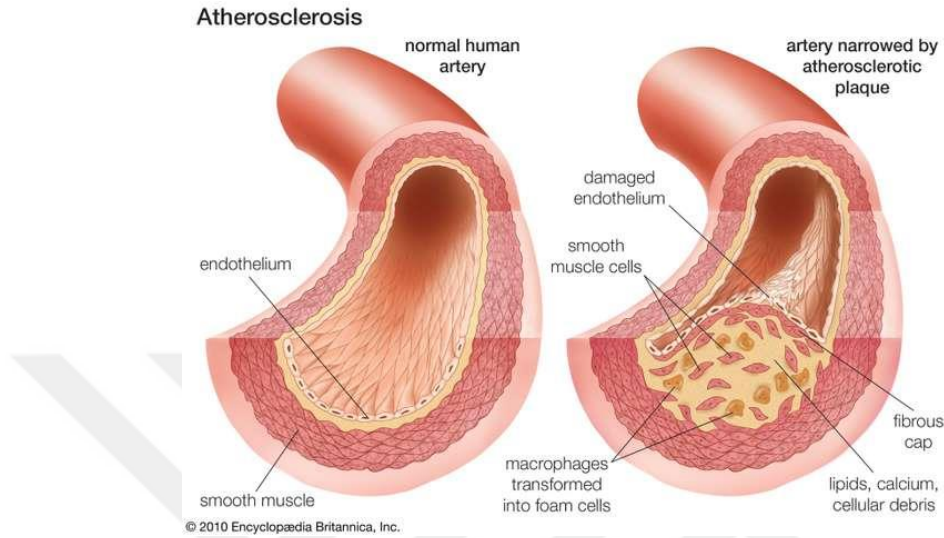
ve altta yatan dokular arasında sadece fiziksel bir engel olan nispeten eylemsiz olduğu düşünülmüştür. Bununla birlikte, endotel hücrelerinin, fizyolojik koşullar altında vasküler homeostazın sürdürülmesi için vazgeçilmez olan önemli parakrin, endokrin ve otokrin fonksiyonları ile metabolik olarak aktif olduğu bilinmektedir (Bonetti vd., 2003). Vasküler endotelyumun çoklu fonksiyonları Şekil 1'de özetlenmiştir ve damar bütünlüğünün düzenlenmesi, vasküler büyüme ve yeniden modelleme, doku büyümesi ve metabolizması, bağışıklık tepkileri, hücre yapışması, anjiyogenez, hemostaz ve vasküler geçirgenliği içerir. Endotel, vasküler tonusun düzenlenmesinde, doku kan akışının ve enflamatuar yanıtların kontrol edilmesinde ve kan akışkanlığının korunmasında önemli bir rol oynar (Félétou & Vanhoutte, 2006; Moncada & Higgs, 2006).



Şekil 2.4. Endotelyumun çoklu fonksiyonları

Endotel hücresi bulunduğu yere göre değişik yapı ve etkide hemostaz-vazoaktivite, immun reaksiyon ve inflamatuvar olaylarda rol alan çok sayıda mediatör

sentezlenip salgılandığı yerdir (Tablo 1). Tablo 1’ de gösterildiği üzere şu ana kadar bilinen bu mediatörler ile vasküler tonus, hücre proliferasyonu, kan pıhtılaşması, inflamasyon ve damar geçirgenliği görevlerini yerine getirmektedir.



Şekil 2.5. Endotelial ve disfonksiyon durumları (The Editors of Encyclopædia Britannica, 2020)

Tablo 2.1. Endotelden salgılanan çeşitli mediatörler(Torun & Bayram, 2004)

1.	Vazodilatatörler	• Nitrik Oksit (NO) • Endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endothelium derived relaxing factor (EDRF)) • Hiperpolarizan faktörler • Prostasiklin (PGI₂= Prostaglandin I₂) • Bradikinin • Asetilkolin
2.	Hücrel (Sellüler) Adezyon Molekülleri	• Damarsal hücre adezyon Molekülü-1 (VCAM-1= Vascular cell adhesion molecule) • Hücre içi hücre adezyon molekülü (ICAM= Intracellular cell adhesion molecule) • E-selektin • P-selektin
3.	Koagülan/Fibrinolitikler	• von Willebrand faktör • Doku tipi plazminojen aktivatörü

		• Plasminojen aktivatör İnhibitörü (PAI)
4.	Vazokonstriktörler	• Endotelin • Anjiotensin II • Tromboksan A2
5.	Büyüme Faktörleri	• Damar endoteli büyüme faktörü • Trombosit kaynaklı büyüme faktörü • Transformasyon büyüme faktörü • Heparin- bağlayıcı epidermal büyüme faktörü • M-koloni uyarıcı faktörü
6.	Kimokinler	• Monosit kemotaktik protein • Interlökin-8 (IL-8)

Yapmış olduğumuz bu çalışmada ilk amacımız polikistik over sendromu ve endotelial disfonksiyon arasındaki ilişki olup olmadığını tespit etmektir.

Endotel disfonksiyonu, endotelin etkilerinin azaltılmış vazodilatasyona, proenflamatuar bir duruma ve protrombik özelliklere doğru kayması ile karakterizedir. Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, periferik arter hastalığı, diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi çoğu kardiyovasküler hastalık formuyla ilişkilidir. Endotel disfonksiyonunda azaltılmış vazodilatör yanıtlara katılan mekanizmalar arasında azalmış nitrik oksit üretimi, oksidatif fazlalık ve hiperpolarize edici faktör üretimi azalır. Adezyon moleküllerinin artan regülasyonu, makrofaj kemoatraktan peptit-1 gibi kemokinlerin üretilmesi ve plazminojen aktivatör inhibitörü-1 üretimi, enflamatuar yanıtı artırır ve protrombik bir duruma katkıda bulunur. Anjiyotensin II ve endotelin-1 gibi vazoaktif peptitler; bir endojen nitrik oksit inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin birikmesi; hiperkolesterolemi; hiperhomosisteinemi; değiştirilmiş insülin sinyali; ve hiperglisemi bu farklı mekanizmalara katkıda bulunabilir. Endotel hücrelerinin (anoikis) ayrılması ve apoptozu ilişkili fenomenlerdir. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogeneğinde plak başlangıcına ve ilerlemesine katkıda bulunan önemli bir erken olgudur. Endotelin rejenerasyonuna katılan

dolaşımdaki endotelyal progenitör hücrelerde azalma endotel patofizyolojisine katılır. Endotel disfonksiyonunun şiddetinin kardiyovasküler olaylar için prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir. Endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi, azalmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olabilir. Dolaşımdaki endotel progenitör hücreleri endotel disfonksiyonu için potansiyel bir terapötik yaklaşımı temsil edebilir (Endemann & Schiffrin, 2004).

Endotel disfonksiyonu ilk olarak 1990 yılında ön kol vaskülatüründe insan hipertansiyonunda tanımlanmıştır (Panza vd., 1990). Hipertansiyonda bozulmuş vazodilatasyon, küçük dirençli damarlar da dahil olmak üzere farklı vasküler yataklarda yapılan birçok çalışma ile doğrulanmıştır (Park vd., 2001). Evre I esansiyel hipertansiyonda, gluteal subkütan biyopsilerden diseke edilen damarlar üzerinde in vitro olarak incelendiğinde hastaların % 60'ında bozulmuş küçük arter vazodilatasyonu olduğu gösterilmiştir (Park & Schiffrin, 2001). Vazodilatasyon bozukluğu tip 1 (Beckman vd., 2003) ve tip 2 diyabet (Rizzoni vd., 2001), koroner arter hastalığı (Monnink vd., 2002), konjestif kalp yetmezliği (Landmesser vd., 2002) ve kronik böbrek yetmezliğinde (Bolton vd., 2001) de tanımlanmıştır. Ayrıca, endotelyal disfonksiyonun bu tezahürü sadece kardiyovasküler hastalık ile ilişkili değildir, aynı zamanda hipertansif hastaların yavrularında yapılan bir çalışmada gösterildiği gibi gelişiminden önce de olabilir (Taddei vd., 1996). Başka bir çalışmada ateroskleroz riski yüksek olan semptomsuz çocuklarda ve genç erişkinlerde endotel disfonksiyonu görülmüştür (Celermajer vd., 1992). Ayrıca tip 2 diyabetli hastaların normotansif, normoglisemik birinci derece akrabalarında endotel disfonksiyonu insülin direnci ile korele olduğu belirtilmiştir (Balletshofer vd., 2000). Endotel disfonksiyonu metabolik sendromda ve dislipidemide (Engler vd., 2003) gösterilmiştir ve açık kardiyovasküler

hastalık yokluğunda obezite (Raitakari vd., 2004) ve sigara (Oida vd., 2003) ile ilişkili olabilir.

Polikistik over sendromu, çocuk doğurma çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Tanı için gerekli kriterler, farklı üreme, metabolik ve kardiyovasküler (CV) risk özelliklerine sahip çeşitli fenotipleri tanımlar. Ortaya çıkan kanıtlar adiposit salgılayan hormonları, ek risk faktörlerinden bağımsız olarak PKOS'ta endotel disfonksiyonunun patogenezinde adaylar olarak ilişkilendirir (Dambala vd., 2019).

PKOS, CV riski ile ilişkili olduğundan, endotelyal disfonksiyonun erken tanımlanması klinik olarak önemlidir. Polikistik over sendromuna, yumurtalık hiperandrojenizmi ile ilişkili görünen hiperinsülinemi, dislipidemi, merkezi yağlanma ve glikoz intoleransı gibi insülin direncine bağlı metabolik bozukluklar eşlik eder (Paschou vd., 2017). Metabolik bozukluklar hiçbir zaman sendromun tanım kriterlerine dahil edilmemiştir; bununla birlikte, endotel disfonksiyonu ve kardiyovasküler (CV) hastalık riskinin artması olasılığı bir soru ve yoğun araştırma haline gelmiştir (Dambala vd., 2019).

Endotel, ateroskleroz sürecinde merkezi bir rol oynayan enflamatuvar yanıtın hedefidir. PKOS'a eşlik eden metabolik bozukluklar, kronik, hafif inflamasyon ve endotel aktivasyonunun başlamasına neden olur. Enflamatuvar yanıt, morfolojik (vakumlama, şişme, sitoplazmik fragmentasyon) ve fonksiyonel bozukluk (artan geçirgenlik, endotel bariyerinin kademeli olarak ortadan kaldırılması, yapışma molekülü gen ekspresyon aktivasyonu) geçiren endotel hücrelerini aktive eder (Hordijk, 2006). Klinik sonuç, endotelyal disfonksiyonun sonucu olan aterosklerozdur. Yavaş ilerleyen bir hastalıktır, CV olaylarına ve artan mortaliteye yol açar (Organization, 2018).

Endotel disfonksiyonu, erken aşamalarda bile, akış aracılı vazodilatasyon gibi basit, invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir (Stamatelopoulos vd., 2009). Bununla birlikte yeni biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.

2.6.3. Endotel aktivasyonunun belirteçleri

Biyobelirteçler, hastalıkların etiyolojisinin bir parçası olan ve hastalıklara nedensel olmak zorunda olmayan süreçlerin biyolojik göstergeleridir. Marker çok spesifik ve hassas olmalıdır. Çünkü bir molekül birçok durumda ortaya çıkabilir. Endotel hücre aktivasyonunun biyobelirteçleri biyokimyasal/metabolikten fonksiyonel biyobelirteçlere kadar çok çeşitli olabilir. Endotel hücrelerinin aktivasyonu, fiziksel aktivite, büyüme, gebelik ve tüm kardiyometabolik hastalıklarda kardiyovasküler sistemin fizyolojik ve patofizyolojik yanıtının bir parçasıdır (örn. hipertansiyon, diabetes mellitus, otoimmün enflamatuvar hastalıklar, koroner arter hastalığı, ateroskleroz, iskemi ve reperfüzyon vb.) (Drenjancevic vd., 2018).

Vasküler endotelyumun vasküler tonusun korunmasında kritik bir rolü vardır ve vasküler akıştaki değişiklikler endotel ile karmaşık etkileşimlerdedir. Endotelin bu özel fonksiyonunun önemi, “endotel fonksiyonu” teriminin genellikle endotelyumun vazoaaktif maddeleri serbest bırakma ve böylece kan akışını düzenleme yeteneğini tanımlamak için kullanıldığı gerçeğinde ortaya çıkar. Vasküler fonksiyonun temel prensibi, sağlıklı kan damarlarının normal şekilde genişlemesi ve hastalıklı kan damarlarının işlevsiz bir vazodilatasyon göstermesidir. Bu nedenle, endotelial fonksiyon değerlendirmesi için tüm yöntemler endotelyumun belirli bir uyarana (vasküler oklüzyon, farmakolojik vazodilatörler, ısıtma, vb.) cevap verme

(vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon) yeteneğine dayanmaktadır (Drenjancevic vd., 2018).

Endotel hücre aktivasyonunun biyobelirteçleri çok çeşitli olabilir: biyokimyasal / metabolik (plazma glikozu, lipitler, sitokinler, asimetrik dimetilarginin (ADMA), yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP), miyeloperoksidaz (MPO), hücre adezyon molekülleri (CAM'ler) , pıhtılaşma belirteçleri, oksidatif stres belirteçleri, kemokinler, mikropartiküller, endotel progenitör hücreler), fonksiyonel biyobelirteçler (akış aracılı dilatasyon ve diğer akışmetri türleri, vasküler fonksiyonun arteriyografik ölçümleri) ve endotel yapı (örn., CIMT — karotis intima- ortam kalınlığı, anjiyogenez) (Drenjancevic vd., 2018).

2.6.3.1. Endotel fonksiyonun biyokimyasal biyobelirteçleri

Son otuz yılda, insanlarda endotelin fizyolojik fonksiyonunu değerlendirmek ve ölçmek için bir takım metodolojik yaklaşımlar geliştirilmiştir (Ludmer vd., 1986). Endotel fonksiyon değerlendirmesine yönelik yaklaşımlar, farklı bölgelerdeki (vasküler yataklar) ve farklı kan damarı tiplerinde (iletken, dirençli ve mikrosirkülasyon) endotelial fonksiyon hakkında bilgi sağlamak için tasarlanmıştır. Daha önceki yöntemler daha invazivdi (örn., Asetilkolinin intrakoronar infüzyonu (ACh) ve daha sonra daha az invaziv olarak geliştirilen teknikler, koroner arterler için bir destek olarak periferik dolaşıma (ökol dolaşımı) odaklanmıştır (Celermajer vd., 1992; Linder vd., 1990). Bütün bu yöntemlerin avantajları ve kabul edilen sınırlamaları vardır ve geliştirilen yöntemlerin hiçbirisi hem makro hem de mikro sirkülasyonda endotel fonksiyonunun değerlendirilmesi için mutlak bir standart sunmamaktadır.

Endotelial belirteçler olarak belirtilen birçok farklı molekül vardır, örn., lipitler, sitokinler, ADMA, hsCRP, MPO, CAM'ler, pıhtılaşma belirteçleri, oksidatif stres belirteçleri, kemokinler, mikropartiküller ve endotel progenitör hücreler. Nitrik oksidin (NO) biyoyararlanımının azalması, kanallı arterlerdeki bozulmuş endotelial yanıtta (endotel disfonksiyonu) merkezi bir rol oynadığı, mikrosirkülasyondaki NO ise esas olarak doku metabolizmasını modüle ettiği gösterilmiştir (Trochu vd., 2000). Sigara içen gençlerde koroner endotel fonksiyonu üzerine bir çalışmada, epikardiyal koroner endotel disfonksiyonu olduğunu ancak mikrovasküler endotel fonksiyonunu koruduğunu bildirmiştir (Lavi vd., 2007).

2.6.3.1.1. Nitrik oksit

Nitrik oksit (NO), üreme çağındaki kadınlarda kısırlığın bir nedeni olan polikistik over sendromunda enflamatuar fenomen olarak kategorize edilmektedir.

Nitrik Oksit (NO), üç ana sınıfa ayrılan bir enzim ailesi olan nitrik oksit sentazları (NOS) tarafından farklı hücrelerde L-arginin oksidasyonu yoluyla üretilir: nöronal-NOS (nNOS, tip I), indüklenebilir-NOS (iNOS, tip II) ve endotelial-NOS (eNOS, tip III) (Gregorio Caimi vd., 2012). Vaskülatürde NO üretimi genel olarak "iyi" bir şey olarak kabul edilir, vazodilatasyona, zayıflatılmış endotelin-1 ve tromboksan A2 salımına, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ve düz kas proliferasyonunun inhibisyonuna ve endotel hücre proliferasyonunun ve anjiyogenezin uyarılmasına yol açar (White vd., 2010). Çeşitli klinik koşullarda indüklenebilir NOS (iNOS) hiperaktif edilir ve bu olay özellikle TNF- α , IL-1 β ve interferon gibi sitokinlerin artışı ile ilişkilidir (Förstermann vd., 1995). iNOS'un aktivasyonu, nNOS veya eNOS'tan 1000 kat daha fazla ölçümde NO üretir. Ancak bu hızlandırılmış NO sentezi, ters bir etkiye sahiptir

çünkü NO, peroksinitrit ve doku hasarında rol oynayan diğer oksidanlar üretmek için süperoksit anyon (O_2^-) ile etkileşime girer (Nathan, 1997). Nitrit (NO_2^-) ve nitrat (NO_3^-) gibi NO metabolitleri (NO_x), genellikle birlikte değerlendirilir ve NO_x olarak ifade edilir, birçok klinik durumda olumlu bir rol oynayabilir. Bazı çalışmalarda, artmış aterojenik risk ile ilişkili olan NO_x ve inflamatuvar durumlar (arteriyel hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, metabolik sendrom, sistemik skleroz ve diyaliz ve akut miyokard enfarktüsü deneklerinde) arasında önemli bir pozitif ilişki gözlemlemiştir (G. Caimi vd., 2014).

NO, trombositlerin adezyonunu, agregasyonunu ve aktivasyonunun baskılanması, vasküler ve vasküler olmayan düz kasların gevşemesi, pıhtı oluşumunun erken fazının düzenlenmesi, sistemik kan basıncının ve kan akışının düzenlenmesi, peroksit radikalini yakalayıp güçlü lipid peroksidasyon inhibisyonu, lökositlerin endotel hücrelerine adezyonu ve migrasyonunun önlenmesi, lenfosit aktivasyonunun baskılanması ve kronik-akut inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesi gibi olaylarda rol alır. Bu durumlarda NO düzeyindeki artış veya azalış endotel fonksiyon bozulmasına neden olur (Kılınç & Kılınç, 2003) Gerçekleştirmiş olduğumuz çalışmada, proinflamatuvar bir ajan olan NO'nun bu sendromdaki rolünü diğer biyokimyasal parametreler ile birlikte değerlendirmeyi amaçladık.

2.6.3.1.2. Nitrotirozin (NT)

Nitrotirozin, peroksinitrit anyonu ve azot dioksit gibi reaktif azot türlerinin aracılık ettiği tirozin nitrasyonun bir ürünüdür. Nitrotirozin, hücre hasarı, iltihaplanma ve NO (nitrik oksit) üretiminin bir göstergesi veya belirteci olarak tanımlanır. Nitrotirozin, aktif metabolit NO varlığında oluşur. Genellikle birçok hastalık

durumunda, oksidatif stres, yıkıcı bir serbest radikal oksidan olan süperoksit (O_2^-) ve NO oluşturan peroksinitrit ($ONOO^-$) üretimini arttırır (Ischiropoulos, 1998).

2.6.3.1.3. C-reaktif protein (CRP)

C-reaktif protein hepatositler tarafından sentezlenir. Toplam moleküler ağırlığı yaklaşık 118,00 dalton olan kovalent olarak bağlanmamış beş özdeş alt birimden oluşan bir pentamerik proteindir. Enfeksiyon veya doku iltihabına yanıt olarak, CRP üretimi sitokinler, özellikle IL-6, IL-1 ve tümör nekroz faktörü ile uyarılır (Jupe, 1996; Kolb-Bachofen, 1991). Sağlıklı bireylerde seviyeler normalde 10 mg / L'den azdır; bununla birlikte, hastalık durumlarında, bu seviye ilk 6-8 saatte artar ve yaklaşık 48 saat sonra 350-400 mg / L'ye yaklaşan zirve seviyelerine ulaşabilir (Gewurz vd., 1982; Kolb-Bachofen, 1991; Young vd., 1991). Dokuya girdikten sonra CRP, lesitin, lizitin ve sfingomiyelin gibi kolin fosfatidlere ve ayrıca bakteriler, parazitler ve mantarlar üzerinde bulunan polisakkaritlere ve peptopolisakkaritlere kalsiyum bağımlı bir şekilde bağlanır (Ballou & Kushner, 1992). CRP'nin fonksiyonel özellikleri arasında, komplemanı klasik kompleman yolağı yoluyla aktive etme ve fagositik hücrelerin işlevini modüle etme yeteneği bulunur. Her ne kadar in vivo CRP'nin tam işlevi bilinmese de, bu özellikler enfeksiyöz ajanların ve hasarlı hücrelerin opsonizasyonunda bir rol oynadığını düşündürmektedir (Ballou & Kushner, 1992; Kolb-Bachofen, 1991).

Enflamasyon veya doku yıkımının çözülmesi üzerine CRP seviyeleri, 4-9 saatte tahmin edilen bir eliminasyon yarılanma ömrü ile hızla azalır (Gewurz vd., 1982; Young vd., 1991). Bu hızlı iltihap sonrası azalma, hastalık aktivitesi için bir belirteç olarak yararlı olmasını sağlar. Bu nedenle, CRP'nin romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak

hastalığı ve bir takım vaskülitik sendromlar gibi kronik enflamatuvar durumlarda alevlenmelerin izlenmesinde yararlı olduğu bulunmuştur (Young vd., 1991).

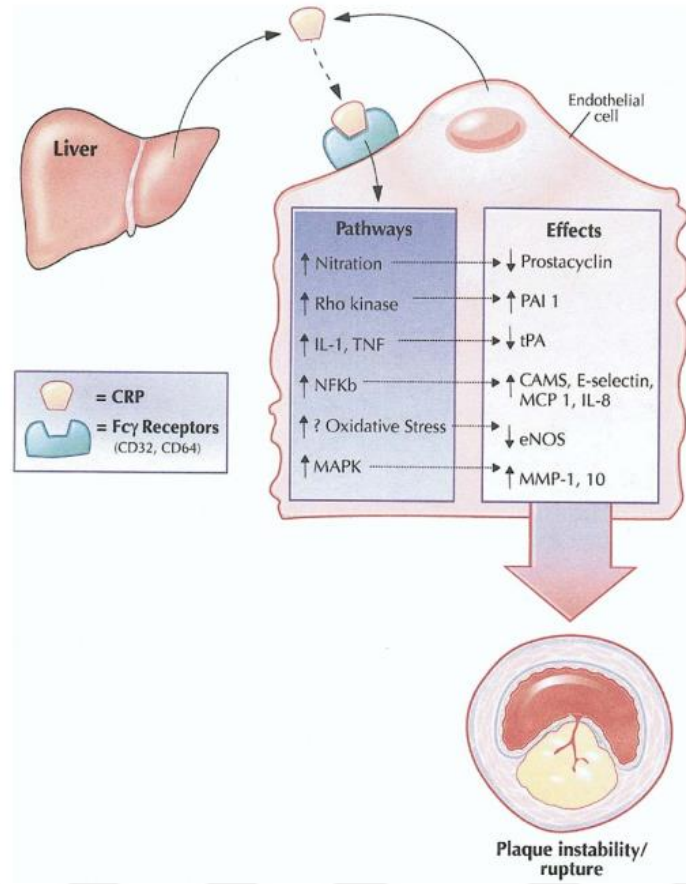
Eritrosit sedimantasyon hızının (ESR) aksine, CRP daha hızlı yükselir ve inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak daha erken zirve yapar. Ayrıca, uyaranların çözülmesi üzerine normal seviyelere daha çabuk dönerken, klinik iyileşmeye rağmen ESR birkaç hafta normale dönmeyebilir. CRP seviyeleri anemi, polisitemi, protein seviyeleri, kırmızı kan hücresi şekli, hasta yaşı veya cinsiyetten etkilenmez. Tüm bu faktörlerin ESR'yi etkilediği ve bazılarının CRP'nin akut inflamasyonu ve doku hasarını izlemek için daha iyi bir test olduğu sonucuna varmasına neden olduğu bulunmuştur (Deodhar, 1989; Jaye & Waites, 1997). Bununla birlikte inflamasyon belirteçleri arasında hs-CRP' nin en hızlı belirteç olduğu ve daha hassas kitlerin üretimi ile CRP düzeylerinin düşük seviyelerde bile ölçülebileceği belirtilmiştir. Bu gelişmeler kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesi için gündeme gelmiş ve hs-CRP' nin sağlıklı kadın ve erkeklerde gelişebilecek koroner kalp hastalığının bir belirteci olabileceği bildirilmiştir. Bu belirteç (hs-CRP) 0.1 mg/L altı değerlerini saptama hassasiyetine sahip, tekrarlanabilen kolay bir yöntemdir (Ridker, 2003).

2.6.3.1.4. CRP' nin endotel hücreleri üzerine etkileri

CRP'nin, pro-enflamatuvar, trombolitik bir rolü destekleyebilecek endotel hücreleri üzerinde çok sayıda etkisi vardır. (Şekil 1). Prokoagülan etkileri arasında eNOS, prostasiklin, tPA inhibisyonu ve PAI-1'in up-regülasyonu ile proenflamatuvar etkiler arasında IL-6, yapışma molekülleri olan ICAM-1, VCAM ve kemokinler, MCP-1 ve IL-8'in up-regülasyonu bulunur. Montero ve ark., (2006) CRP'nin eNOS, prostasiklin, tPA, PAI-1 ve IL-8 üzerindeki etkilerinin olduğunu ve endotoksin ve azid

kontaminasyonundan da bağımsız olduğunu bildirmişlerdir (Montero vd., 2006; Singh vd., 2005). Ayrıca, makrofajlarda doku faktörünün uyarılmasına ek olarak, CRP'nin plak instabilitesi de dahil olmak üzere aterosklerotik lezyonun oluşumu ile ilgili olacak oksitlenmiş LDL alımını teşvik ettiği gösterilmiştir (Jialal vd., 2004). CRP'nin aortik endotelial hücrelerde üretildiği ve salgılanan CRP'nin endotelial hücreler ile inkübe edilen insan makrofaj şartlı ortamı ile ateromdaki parakrin ve otokrin döngüler için 100 kat artırılabilceği ve mikro bölgelerinde aşırı yüksek CRP konsantrasyonlarına yol açabileceği bildirilmiştir (Venugopal vd., 2005). Gerçekten de, ACS'li (De Lemos vd., 2004; Macin vd., 2005) hastalarda 20 ila 64 mg / l arasında değişen plazma CRP seviyeleri bildirilmiştir ve aort sinüs örneklerinde seviyeler daha yüksek gibi görünmekte ve daha kötü sonuçlar öngörülmektedir (Ishikawa vd., 2004).

Yine yapılan çalışmalarda, aterotrombozda CRP'nin rolünü destekleyen veriler ortaya çıkmaktadır; CRP'nin bir sıçan koroner ligasyon modelinde miyokard enfarktüsü ve orta serebral arter oklüzyonundan sonra sıçanlarda artmış serebral enfarktüsü indüklediği gösterilmiştir (Gill vd., 2004).



Şekil 2.6. C-reaktif proteinin (CRP) vasküler endotel üzerindeki etkileri

CAMS: hücre adezyon molekülleri; eNOS= endotelyal nitrik oksit sentaz; Fcγ = immüoglobulin zincirinin c-terminali ile antikor fragmanı; IL= interlökin; MAPK= mitojenle aktifleştirilen protein kinaz; MCP 1= monosit kemotaktik protein-1; MMP-1= matris metaloproteinaz-1; NFKb= nükleer faktör kb; PAI-1= plazminojen aktivatör inhibitörü-1; TNF= tümör nekroz faktörü; tPA= doku plazminojen aktivatörü.

2.6.3.1.5. Homosistein

Homosistein, diyetteki metiyoninin dimetilasyonu sonucu oluşur ve transsülfürasyon ve transmetilasyon yolları ile metabolize eden sülfidril grubu içeren bir aminoasit yapısına sahiptir. Vitamin B6, B12 ve folat homosistein metabolizmasında substrat veya kofaktör olarak rol oynar. Bunların eksikliği durumlarında hiper

homosisteinemi meydana gelebilir (Selhub vd., 1993). Bununla birlikte artmış homosistein düzeylerinin miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Akgöl, 2015). Genel popülasyon incelendiğinde diyet ile folikasıit alımlarının az olmasından dolayı orta-hafif derecede homosistein yüksekliği görölmektedir. Bunun dışında böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, karbamazepin, metotreksat gibi folat antagonisti ilaçların kullanımı hiperhomosisteinemisinin olası nedenleri olarak gösterilir (Akgöl, 2015; Selhub vd., 1993).

Homosisteinin neden olduğu endotelial problemler çok faktörlüdür. Hiperhomosisteinemi, ED'de ana patofizyolojik özelliğini tanıyan iyi karakterize bir aterotrombotik risk faktörüdür (Lai & Kan, 2015). NO biyoyararlanımı üzerindeki doğrudan etkiye ek olarak, son bulgular ER stresinin yüksek seviyelerde homosisteinemi ve vasküler hasar arasında başka bir bağlantı olabileceğini göstermiştir. Homosisteinin, ER-stresini indükleyebildiği, IRE-1 kaskadını ve sonuç olarak bir insan hücre kültürü modelinde pro-apoptotik JNK ve CHOP yollarını aktive edebildiği gösterilmiştir (Zhang vd., 2001). Buna göre homosisteinle indüklenen endotel hücre ölümü, kusurlu RNaz aktivitesi olan IRE-1'in nokta mutantlarının varlığında baskılanır (Zhang vd., 2001). Buna ek olarak, homosistein ile indüklenen ER stresi, insan endotel hücrelerini endotel hasarına karşı büyük duyarlılığa ve hızlı ilerlemeye yatkın hale getiren çeşitli antioksidan ajanların ekspresyonunu azaltır (Outinen vd., 1999). Homosisteinin hücre ölüm oranını arttırdığı bir başka mekanizma, bir PERK yolu efektör molekülü olan T hücresi ölümüyle ilişkili gen 51'in (TDAG51) aşırı ekspresyonu ile endotelial hücre yapışmasının bozulmasından oluşur. TDAG51 ekspresyonunun aterosklerotik lezyonda arttığı bildirilirken (Hossain vd., 2003), eksikliğinin, yaygın olarak kullanılan in vivo ateroskleroz modeli olan ApoE eksikliği

olan farelerde vasküler hasarın ilerlemesini önlediği bildirilmiştir (Hossain vd., 2013). Ayrıca, Wang ve arkadaşları yakın zamanda endotel hücrelerinde NO sentezinde fizyolojik olarak ilişkili iyon akışlarından sorumlu kalsiyum aktif potasyum kanallarının ER-stres aracılı baskılanması ile karakterize edilen yeni bir homosistein kaynaklı ED mekanizması tanımlamışlardır (Wang vd., 2015).

2.6.3.1.6. Karotis intima-media kalınlığı (KİMK)

Arteriyel duvardaki aterosklerozun erken aşamalarında intima-media kalınlığı artar (Mukherjee & Yadav, 2002). Bu artış hem perifer arterde hemde koroner damar yatağında görülür. Bu nedenle, artışı invaziv olmayan yöntemlerle saptanan karotis arter İMK, bir çok çalışmada koroner arter hastalığının (KAH) olup olmadığı hakkında öngörü sunmuştur (Mayet vd., 2002). Karotis arterlerinin görüntülenmelerinin kolay olması, yüzeysel yerleşimlerinin durumu, hareketsiz büyüklükleri sebebiyle en fazla kullanılan damarlardır (O'Leary & Polak, 2002). Ultrasonografik yöntemler ile intima-media Kalınlığı ölçümü kolay ve noninvazif olması ile maliyeti düşük ve tekrarlanabiliridir.

2.6.3.1.7. Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)

Vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM1), hem inflamasyon hem de anjiyogenezin biyobelirteci olarak kabul edilen bir hücre yüzeyi sialoglikoproteinidir (Evanthia Diamanti-Kandarakis vd., 2006). VCAM1, lökositlerin endotelyuma sıkı bir şekilde bağlanmasında ve bunların intimal penetrasyonunda rol oynar. İnsan düz kas hücrelerinde ve yeni başlayan aterosklerozu örten endotel hücrelerinde aşırı VCAM1 ekspresyonu bildirilmiştir (Libby vd., 2002). Klinik çalışmalar, diyabetik hastalarda

plazma adezyon moleküllerinin seviyelerinin yükseldiğini ve adhezyon moleküllerinin diyabetik mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonlarda rol oynadığını göstermektedir (Clausen vd., 2000). VCAM1 geni kromozom 1p32-p31'de bulunur. VCAM1-1591 ve -833 tek nükleotid polimorfizmleri (SNP'ler), inme, lenfoma, ateroskleroz, miyokardiyal enfarktüs ve RSV ile ilişkili hastalıklar gibi çeşitli hastalıklarla ilişkili literatürde açıklanan VCAM1 geninin promoter bölgesindeki ana polimorfizmler arasındadır (Kanmaz-Özer vd., 2012). Ayrıca Idelman ve ark. VCAM1 geninin -1591 ve -833 lokuslarının biyolojik olarak aktif olduğunu ve bazı hastalıkların ilerlemesini etkileyebileceğini göstermiştir (Idelman vd., 2007).

Polikistik over sendromu (PKOS), artan obezite riski, insülin direnci (IR) ve tip 2 diabetes mellitus ile ilişkili yaygın bir endokrinopatidir. Düşük dereceli kronik inflamasyon ve pro- ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki dengesizliğin patogeneizde rol oynadığı öne sürülmüştür. Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM1), ekspresyonu proinflamatuvar sitokinler tarafından artırılan düşük dereceli kronik inflamasyonu yansıtan parametreler arasındadır. PKOS dahil kronik inflamasyon ile ilgili durumlarda VCAM1'in bilinen rolü ve PKOS ile VCAM1 polimorfizmleri arasındaki ilişki hakkında bilgi eksikliği göz önüne alındığında, VCAM1 geninin -1591 ve -833 SNP'lerinin kadınları PKOS'a yatkın hale getirip getiremeyeceğini araştırmayı amaçlayan Özer ve ark. (Kanmaz-Özer vd., 2012), PKOS hastalarının parametreleri olan VCAM1-833 genotiplerine göre sınıflandırıldığında, genotipler arasında önemli bir fark bulunmadığını VCAM1-1591 polimorfizmi (CT) için heterozigot olan PKOS kadınlarda, TT genotipine kıyasla önemli ölçüde daha yüksek trigliserit ve daha düşük HDL-C'ye sahip olduğu bildirilmiştir.

Düşük dereceli kronik inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vurgulanmış ovaryan anjiyogenezin PKOS'ta mevcut olduğuna dair artan kanıtlar gösterilmiştir (Asunción vd., 2000). Obez PKOS'lu kadınların yaklaşık % 30-40'ı, olumsuz bir lipid profiline ve artmış glukoz intoleransı, tip 2 diyabet ve hipertansiyon prevalansına sahiptir. Bu kadınlarda, daha büyük karotis intima-media kalınlığı ve daha yüksek koroner kalsifikasyonların sebep olduğu subklinik aterosklerotik hastalıkta bir artış olabilir. Hücrel yapışma moleküllerinin, aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında çok önemli bir rol oynadığı gözlemlenmiştir. Çözünür yapışma moleküllerinin seviyelerinin, sigara içme, hipertansiyon, düşük HDL-kolesterol ve hiperkolesterolemi ve / veya hipertrigliseridemi gibi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (Kanmaz-Özer vd., 2012).

Endotel VCAM1, lökositlerin iltihaplı endotelyuma yapışmasında önemli bir rol oynar ve hem iltihaplanma hem de anjiyogenez için önemli bir bağlantı biyobelirteçidir (Koch vd., 1995). VCAM1 geni tarafından kodlanan VCAM1 proteini, interlökin 1 β , tümör nekroz faktörü α , interferon γ ve VEGF dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar uyaranlara yanıt olarak vasküler endotel hücrelerinde ve dolaşımdaki lökositlerde yüksek oranda eksprese edilir - bunların tümü aterosklerotik süreç ve anjiyogenetik yanıtla ilişkilendirilmiştir (Kanmaz-Özer vd., 2012). Aktive edilmiş endotel üzerinde VCAM1'in artmış ekspresyonunun, endotelyum boyunca monositlerin ve T lenfositlerin transmigrasyonunu kolaylaştırması ve ardından endotelial hücreler ve monositler tarafından inflamatuvar sitokinlerin salınmasını kolaylaştırması olası görünmektedir. Sırasıyla, sitokinler, bitişik endotelial hücreleri (ligandı çok geç antijen-4 yoluyla) bağlayan, dolayısıyla aterosklerotik veya anjiyojenik süreci güçlendiren VCAM1 ekspresyonunu indükler .

2.6.3.1.8. Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1)

Hücreler arası etkileşimlere aracılık eden hücre yüzeyine yapışma molekülleri, inflamasyon ve bağışıklık gözetimi süreçlerinde önemli bir rol oynar. Hücreler arası yapışma molekülleri (ICAM'ler), immünoglobulin süper ailesinin üyeleri olan ve CD11 / CD18 integrinleri için temel hücresel ligandlar olan yüzey ligandlarıdır (Aebi vd., 2015).

ICAM-1, beş hücre dışı immünoglobulin benzeri alana sahip 76-115 kDa'lık bir yüzey glikoproteinidir (Staunton vd., 1988). ICAM-1'in alan 1 ve 3'ü içindeki bir motif, $\beta 2$ integrinlere bağlanması için kritiktir. Dolayısıyla, ICAM-1, lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1, Mac-1 ve CD 43'ün bir ligandıdır. ICAM-1, hücre zarını kapsar ve sadece kısa bir sitoplazmik kuyruk içerir. ICAM-1'in endomaininin sitoskeletal protein, a aktinin ile etkileşime girdiği, ancak talin, tensin veya vinculin ile etkileşmediği görülmektedir. Plazma zarı bileşenleri ve aktin içeren hücre iskeleti arasındaki sitoplazmik bir bağlayıcı molekül olan ezrin ile ICAM-1 arasındaki ilişki de doğrulanmıştır (Dietrich, 2002).

ICAM-1 çoğunlukla düşük konstitütif ekspresyon seviyelerine sahiptir ancak özellikle lökositlerde, endotel hücrelerinde ve diğer birçok dokuda yaygın olarak dağılmıştır. Bu molekülün ekspresyonunu birçok faktör yukarı düzenleyebilir. Bununla birlikte, pro-inflamatuvar sitokinler, ICAM-1'in ekspresyon seviyesini güçlü bir şekilde artırırlar (Dietrich, 2002).

ICAM-1, çeşitli hücre tiplerinin yüzeyinde eksprese edilen immünoglobulin süperjen ailesinin indüklenebilir bir hücre yapışma glikoproteinidir. Açıkça, lökositlerin yüzeyinde bulunan $\beta 2$ integrinleri ile ICAM-1 etkileşimleri, endotele sıkı yapışmaları ve iltihaplanma bölgelerine transendotelial göçleri için önemlidir (Dietrich, 2002).

ICAM-1 yapısal olarak hücre yüzeyinde eksprese edilir ve sitokinler, hormonlar, stres ve enfeksiyonlar dahil olmak üzere birçok inflamatuvar aracıya yanıt olarak up-regüle edilir. Bu uyarılar, transkripsiyonel düzeyde ICAM-1 gen ekspresyonunu artırır. ICAM-1 promotörünün mimarisinin karmaşık olduğu ve indüklenebilir transkripsiyon faktörleri ve ortak aktifleştiriciler için çok sayıda bağlanma bölgesi içerdiği ve ICAM-1 promotörü üzerinde farklı transkripsiyon komplekslerinin birleşmesine yol açtığı bilinmektedir. Bu kompleksler, muhtemelen endotelial hücreler üzerinde ICAM-1 indüksiyonuna aracılık eder ve daha fazla ICAM-1 veya VCAM-1 gibi ilave moleküllerin üretiminin artmasını sağlayabilir, bu da patolojik durumlarda CNS'ye lökosit trafiğinin artmasına yol açar (Dietrich, 2002).

Aslında, ICAM-1 ve VCAM-1'in, T hücrelerinin toplanmasında rol oynayan baskın molekülleri temsil ettiği gösterilmiştir. Yakın zamanda, koroid pleksus epitelinde eksprese edilen hem ICAM-1 hem de VCAM-1'in bilinen ligandları yoluyla lenfositlerin bağlanmasına aracılık ettiği de gösterilmiştir. In vitro olarak, bu hücreler ICAM-1 ve VCAM-1'i eksprese edecek şekilde indüklenebilir. Bu nedenle, koroid pleksus ayrıca CNS enflamasyonunda rol oynayabilir (Engelhardt vd., 2001).

90 kDa'lık bir hücre yüzey glikoproteini olan hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1), (CD54), lökositlerin endotelyuma sıkı bir şekilde yapışmasında ve bunların iltihaplanma bölgelerine trans-endotelial göçünde rol oynar (Khodabandehlou vd., 2017). Aterosklerozun başlamasında önemli bir olay, dolaşımdaki monositlerin aktive edilmiş endotelial hücrelere yapışması ve ardından bunların alt endotelial boşluğa transendotelial göçüdür. Bu işlemler, vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1), ICAM-1, E-selektin ve bunların monositler üzerindeki karşı reseptörleri gibi birkaç hücresel yapışma molekülünün (CAM'ler) koordineli ekspresyonuna ve

aktivasyonuna bağlıdır. Bu arada, endotelial hücre yapışma proteinlerinin ekspresyonu, tümör nekroz faktörü-a (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1p) gibi proinflamatuvar sitokinler ve spesifik oksidanlar tarafından indüklenir (Libby, 2006).

Endotel disfonksiyonunda adhezyon moleküllerinin kritik rolü kavramı rapor edilmiştir. Son zamanlarda ICAM-1 dahil olmak üzere hücrel adhezyon molekülü seviyelerinin PKOS'lu hastalarda arttığını öne sürdüğü gösterilmiştir (Rashad vd., 2019). Vrbikova ve ark. (Vrbikova, Vankova, Sramkova, Hill, Stanicka, Dvorakova, vd., 2005), ICAM-1 düzeylerinin PKOS ve sağlıklı kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini ve erken endotel hasarının bu belirtecinin belirli metabolik ve / veya hormonal özelliklerle ilişkili olup olmadığını değerlendirmiş ve PKOS'ta, sağlıklı kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek ICAM-1 seviyelerinin bulunduğu bildirmişlerdir. Bununla birlikte yine bu çalışmada ICAM-1'in vücut kompozisyonu, lipidler ve insülin sekresyonu ile ilişkili olduğu, ancak insülin direnci ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir.

PKOS, oldukça karmaşık bir endokrin bozukluktur ve fenotipik olarak heterojendir. Yaptığımız bu çalışmada, ICAM-1 serum seviyelerinin potansiyel rolünü ve diğer biyokimyasal parametrelerle farkını araştırmayı amaçladık.

2.6.3.1.9. Endotelin-1 (ET-1)

ET sistemi, en az dört ET izoformundan ve en az iki ET reseptöründen oluşur (ETR). ET sinyalleme, nitrik oksit (NO) ile karşı konulabilen, vazokonstriktif etkileri indüklemesiyle bilinir. Damar daralmasına ek olarak, ET'ler ayrıca kalp içinde olduğu gibi damar sistemi dışındaki çeşitli fizyolojik fonksiyonlara da aracılık edebilir (Epstein & Levin, 1995).

ET izoformlarından ET-1, insan CV sisteminde en bol olanıdır ve en büyük vazokonstriktif etkileri gösterir. ET-1, halihazırda bilinen en güçlü ve uzun süreli vazokonstriktif peptid olmasının yanı sıra gelişim, bağışıklık sistemi regülasyonu, glikoz duyarlılığı, böbrek fonksiyonu, beyin fonksiyonu ve kalp fonksiyonunda da rol oynar. ET-1'in çoğu vasküler endotelial hücreler tarafından salgınır, ancak ekspresyon seviyesi gerilme, makaslama stresi, hipoksi ve NO gibi faktörlerin varlığı ile değıştirilebilir. Ekspresyon ayrıca düz kasta, makrofajlarda, fibroblastlarda, nöronlarda ve kardiyomiyositlerde indüklenabilir (E. A. W. Chan vd., 2016).

Birkaç kanıt dizisi, ET-1'in dolaşımdaki bir ajanın aksine düz kas hücrelerinin bir otokrin/parakrin düzenleyicisi olarak işlev gördüğünü göstermektedir. Vasküler duvarlardaki biyolojik olarak aktif ET-1 seviyeleri, tipik olarak insan serumunda mevcut olandan 100 kat daha fazla olabilir (~ 1–2 pg / ml) (S. G. Shaw vd., 2000). Ek olarak, ET-1'in yarı ömrü sadece yaklaşık 1 dakikadır ve muhtemelen üretim yerinden uzak yerlerde etkileri önler. ET-1 hızla temizlenmesine rağmen, ortaya çıkan konstriktif etkiler saatler veya günler sürebilir (Asano vd., 1989).

ET etkileri ateroskleroz, damar yaralanması, endotelial hücre aktivasyonu ve iltihaplanmayı içeren bir süreçten kaynaklanan arterlerde plak oluşumu ile ilişkilendirilmiştir. Plak bozulması, trombinin serbest bırakarak arterlere yerleştirildikten sonra iskemik olaylara yol açabilir. ET_AR aracılığıyla ET sinyali, proinflatuar mediyatörlerin salgınması ve fibroblastların ve düz kas hücrelerinin çoğalması yoluyla ateroskleroza neden olabilir (Ruetten & Thiemermann, 1997). Buna karşılık, ET-1 sentezi, pro-aterojenik faktörlere maruz kalma üzerine endotelial hücrelerde ve makrofajlarda up-regüle edilir. Ek olarak, hayvan modellerinde ateroskleroz plaklarında ET-1 konsantrasyonları arttığında, ET-1 proliferatif etkileriyle ateroskleroza teşvik

edebilir (Saleh vd., 2010). Ayrıca, aterosklerozlu hastalarda ET-1 aracılı damar daralmasının arttığına ve kan akışı tıkanmasını daha da kötüleştirdiğine dair kanıtlar bildirilmiştir. Dahası, insanlarda uzun süreli E ET_AR antagonizmi, aterosklerotik koroner plakların ilerlemesini hafifletebileceği bildirilmiştir (Yoon vd., 2013).

Başlangıçta yalnızca bir spazmojen olarak kabul edilen ET-1 aynı zamanda bir proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilir (Sessa vd., 1991). Endotel hücrelerinde ET-1 üretimi ve salgılanması, endotelyuma stres sırasında ve enflamatuvar sitokinlere ve reaktif oksijen türlerine maruz kaldıktan sonra önemli ölçüde daha yüksektir (Kedzierski & Yanagisawa, 2001). ET-1 ayrıca makrofajlar, lökositler ve fibroblastlarda bol miktarda bulunur, bu da ET-1'in iltihaplanma süreci ile yakından ilişkili olduğunu gösterir. Bu bağlamda, bazı araştırmaları, ET-1'in, nötrofiller ve monositler için kemoatraktanlar olarak bilinen monositlerde ve mezanjiyal hücrelerde kemokin, ligand 8 ve ligand 2 üretimini uyardığını bildirerek, ET-1'in lökosit aktivasyonuna ve kaçakçılığına katkıda bulunduğunu düşündürmektedir (Helset vd., 1994). Ayrıca ET-1, mast hücrelerinden inflamatuvar sitokinlerin degranülasyonunu ve salımını indükleyen bir mast hücre aktivatörü olarak da görev yapar (D'Orléans-Juste vd., 2019). İlginç bir şekilde, araştırmacılar, ET-1'in, enflamatuvar hücrelerin endotelial hücrelerden farklı dokulara geçişini indüklemeye de önemli olduğunu göstermiştir. ET-1, ETB reseptörü ve ECE-1'in shRNA yıkımı, bu bileşenlerin bağımsız olarak monosit diapedezde yer aldığını gösterir (D'Orléans-Juste vd., 2019). Ek olarak, ET-1 hücresel yapışma moleküllerinin up-regülasyonunu indükleyerek, hücreler arası hücre adezyon molekülü 1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM-1) ve insan beyni mikrovasküler endotel hücrelerinde e-selektin gibi bu hücrelerdeki lökositlerin yaralı dokuya marjinasyonunu, yapışmasını ve infiltrasyonunu kolaylaştırır. Ayrıca ET-1,

trombosit agregasyonuna neden olur ve lökosit yapışma moleküllerinin artan ekspresyonunda ve bunların enflamatuar aracılarda sentezinde rol oynar, böylece vasküler disfonksiyona katkıda bulunur (D'Orléans-Juste vd., 2019; Matsuo vd., 2001).

2.6.4. Endotelial Bir Belirteç Olarak Pentaksin 3

PKOS'ta bir arada var olan metabolik bozukluklar, endotel disfonksiyonunun gelişiminde rol oynayan insülin direnci (IR), hiperinsülinemi ve dislipidemi içerir ve kardiyovasküler hastalıkların erken ortaya çıkmasını teşvik eder (Cho vd., 2007; E. Diamanti-Kandarakis vd., 2006a).

Mevcut endotelial disfonksiyon belirteçlerine ek olarak [çözünebilir hücreler arası ve vasküler hücre adezyon molekülü 1, endotelin-1 ve toplam nitrik oksit metabolitleri], uzun pentaksinlerden biri olan pentaksin 3, yeni bir hassas işaretleyici olarak ortaya çıkar (Wyskida vd., 2019).

PTX3, enflamasyon bölgesinde lokal olarak eksprese edilen uzun pentaksinler adı verilen akut faz proteinlerinin bir üyesidir (Kunes vd., 2012; Liu vd., 2014). PTX3'ün C-terminal bölgesi, C-reaktif protein (CRP) ve serum amiloid P bileşeni (SAP) gibi diğer üyeler olan pentaksinler ailesiyle homologken, N-terminal alanı benzersizdir (Introna vd., 1996). Lökositler ve miyeloid dendritik hücreler tarafından PTX3 salımı, interlekin-6 (IL-6), tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-alfa), toll benzeri reseptör (TLR) ve mikrobiyal bileşenler tarafından uyarılır (Bottazzi vd., 2010). Enflamasyon bölgesinde PTX3, laktoferrin pozitif granüller ile nötrofillerden hızla salınır (Jaillon vd., 2009). Enflamasyon ayrıca düz kas hücreleri, fibroblastlar, adipositler, kondrositler, mesanjial, endotel, mezenkimal stroma hücreleri ve yumurtalık hücreleri tarafından PTX3 salınımı ile de ilişkilidir. Ek olarak, PTX3 farklı ligand tipleri ile etkileşime girer

(Mantovani vd., 2013). PTX3'ün enflamasyondaki rolü, doğal bağışıklığı, apoptotik hücrelerin temizlenmesini kolaylaştırmayı, tamamlayıcı kaskadın ve alternatif tamamlayıcı yolun aktivasyonunu modüle etmeyi içerir (Bottazzi vd., 1997; Deban vd., 2008; Ma vd., 2013; Moalli vd., 2010). Ayrıca, PTX3 çeşitli koşullarda anjiyogenezi modüle eder ve periküler fibrinolizi teşvik eder (Doni vd., 2015; Rusnati vd., 2004). Ayrıca, bazı çalışmalar PTX3'ün değişen ekspresyonunun yumurtalıkta artmış iltihaplanma ve folikülojenezin uyarılması ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Camaioni vd., 2018). PKOS hastalarında PTX3'ün rolü yumurtlama bozuklukları ile sınırlandırılmaz. Dengesiz anjina, akut miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezliği olan hastalarda yüksek plazma PTX3 seviyeleri tanımlanmıştır (K. Inoue vd., 2007; Latini vd., 2004; Peri vd., 2000; Suzuki vd., 2008). Ayrıca, stabil koroner arter hastalığı tanısı konan kişilerde, dolaşımdaki PTX3 düzeylerindeki artış, sistemik inflamasyondan bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler olaylar ve kalp yetmezliği insidansı için daha yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (Dubin vd., 2012). Bununla birlikte, koroner anjiyografi uygulanan hastalar arasında dolaşımdaki PTX3 düzeyleri aterosklerotik lezyonlardan etkilenen damar sayısı ile orantılı olarak artmaktadır (Nerkiz vd., 2015). Hem sistemik (femoral arter) hem de intrakarotid numunelerdeki PTX3 düzeyi, karotis arter stentlemesi ve endarterektomi uygulanan karotis darlığı olan hastalarda plak savunmasızlığının yeni bir öngörücü belirteci olarak bile iddia edilmiştir (A. vd., 2014). Yapılan diğer çalışmalar, görünüşte sağlıklı bir yaşlı popülasyonda, artan PTX3 düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Jenny vd., 2009).

2019 yılına kadar sadece bir çalışmada PTX3 düzeyleri PKOS'ta kardiyovasküler riskin bir belirteci olarak değerlendirilmiştir. PTX3 ile ortak karotis

arter intima-media kalınlığı arasında ilişki bulunamamıştır. Ancak, yapılan bu çalışmanın ergenlerde yapıldığı göz önünde bulundurulmalıdır (Deveer vd., 2015).



3. YÖNTEM

3.1. Çalışmada kullanılan gereçler ve kimyasallar

Tablo 3.1. Tez projesi kapsamında kullanılan gereçlerin adları, marka ve modelleri

Gereç		Marka-Model
Pipetler	100-1000 µl	Eppendorf
	10-100 µl	Eppendorf
	0.5-10 µl	Eppendorf
	0.2-20 µl	ThermoScientific
	2-20 µl	ThermoScientific
Buzdolabı (+4 °C)		Arçelik 5230 NF Çift Kapılı
Derin dondurucu (-20 °C)		Arçelik 5230 NF Çift Kapılı
Hassas Terazı		WTB 200
Santrifüj		Hettich MİKRO 22R
Mini Santrifüj		FVL-2400N
Vorteks		IKA MSI Minishaker
Filtreli pipet uçları		Eppendorf
1,5 ml mikrosantrifüj tüpleri		Eppendorf
10 mikrolitrelik pipet ucu		Eppendorf
100 mikrolitrelik pipet ucu		Eppendorf
200 mikrolitrelik pipet ucu		Eppendorf

Tablo 3.2. Tez projesi kapsamında kullanılan gereçlerin adları, marka ve modeller

Gereç	Marka-Model
İnkübatör	NÜVE EN-400
Laminar Flow Hücre Kültürü Kabini	Thermo Fischer Scientific
Bilgisayar	Apple iMac
Santrifüj	HETTICH 22 R
Derin Dondurucu (-20 °C)	Bosch
Derin Dondurucu (-86 °C)	Thermo Fischer Scientific
Rotor Gene Q	Qiagen
Dry Block Heating Thermostat Bio TDB-100	BIOSAN(Marka)

3.2. Hasta Seçimi

Bu kesitsel çalışmaya, Rotterdam ESHRE / ASRM kriterlerine göre (Dube, 2016; Norman vd., 2007) PKOS tanısı almış 45 kadın ve 42 sağlıklı kadın dahil edildi. Klinik muayene ile PKOS tanısı konulan hastalardan içleme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edilerek, çalışmaya katılmayı kabul edenlere BGOF (bilgilendirilmiş onam formu) verildi. Hariç tutma kriterleri: gebelik, Cushing sendromu gibi herhangi bir endokrin bozukluk, 21-Hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi, diyabet ve gebelik diyabeti öyküsü Kardiyovasküler, hepatik, hematolojik, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkları olan kişiler ve kanser çalışma dışı bırakıldı. Araştırma, Amasya Şerafeddin Sabuncuoğlu Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Doğum polikliniğine PKOS semptomlarıyla başvuran ve PKOS tanısı alan yetişkin gönüllülerden oluşturuldu. Kontrol grubu ise, Amasya Şerafeddin Sabuncuoğlu Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın doğum polikliniğine danışmanlık gerektiren sorunlarla başvuran; ancak yapılan klinik inceleme sonrasında PKOS olmadığı tespit edilen olgular arasından araştırmanın amacı ve yöntemi sözel olarak anlatılan ve yazılı bilgilendirilmiş olur veren hasta grubuyla benzer sosyodemografik özelliklere sahip olgulardan oluşturuldu.

Genel fizik ve jinekolojik muayene yapıldıktan sonra Ferriman-Gallwey (FG) skorları (puan), boy (cm), kilo (kg) ve bel çevresi (WC) (cm) ölçüldü. Vücut kitle indeksi (VKİ) vücut ağırlığı (kg)/boy kare (m^2). Tüm deneklerin demografik bilgileri toplandı ve değerlendirildi. Başvuru şikayeti, yaş (yıl), adet görme yaşı, son adet tarihi, doğum sayısı, doğum sayısı, abortus sayısı, yaşayan çocuk sayısı, adet düzeni (sikluslar arası gün sayısı/gün sayısı) şeklindeydi. adet kanaması/pedlerdeki bir döngüdeki toplam kanama miktarı) ve ilk ve son gebelik yaşı. Anamneze göre adet döngüsü günleri

belirlendi. tüm olguların transvajinal ve/veya transabdominal ultrasonografisi yapıldı. Yetişkinlerde fazla kilolu veya obezite, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından fazla kilolu için $BMI > 25 \text{ kg m}^2$ ve obez için $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ olarak tanımlanmıştır. FG skorlaması vücudun 11 bölgesinde saç büyümesini değerlendirmek için kullanıldı: üst dudak, çene, göğüs, üst sırt, alt sırt, üst karın, alt karın, üst kollar, ön kollar, uyluklar ve bacaklar, her bölge için bir puan oluşturuldu. . Terminal saç büyümesinin olmaması, 0'dan maksimum büyümeye 4+ olarak puanlandı. Toplam puan 8 ve üzeri ise hirsutizm olarak tanımlandı.

Bu çalışma Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Klinik Araştırma Etik Kurulunun izni ile yapılmıştır (İzin verildi / Karar no: 83116987-014).

Çalışmaya dahil etme ve dışlama kriterleri aşağıdaki gibidir:

PKOS grubunu oluşturan hastalar için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

PKOS Tanısal Kriterler olan ve aşağıdaki 3 kriterden 2'sini sağlayan hastalar dahil edildi.

1. Oligo ve/veya anovulasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
3. Polikistik overler ve diğer nedenlerin dışlanması (KAH, Cushing send, tumor)

Kontrol grubunu oluşturan bireyler için dâhil edilme kriterleri :

Kontrol grubu, hirsutizm skoru <8 olan, 21-35 günde bir adet gören ve androjen düzeyi normal olan sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Kontrol grubundaki kadınların hiçbirinde ultrasonda polikistik over yoktu.

Çalışmadan Çıkma/Çıkarılma ve Bu Durumda Yapılacak Uygulamalar:

1. Çalışma sırasında herhangi bir nedenden dolayı çalışmadan çıkmak isteyen hastaların rutin takibine aynen devam edildi.

2. Ayrıca araştırma sürecinde dışlama kriterlerinden olan;

Gebelik, Cushing sendromu, 21-Hidroksilaz eksikliği, konjenital adrenal hiperplazi, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, diyabet ve gestasyonel diyabet öyküsü gibi herhangi bir endokrin bozukluk, kardiyovasküler, karaciğer, hematolojik, kronik böbrek yetmezliği gibi kronik hastalıkları olan denekler, hipertansiyon ve kanserden birinin ortaya çıkması halinde hasta araştırmadan çıkarıldı.

3.2.1. Çalışma yönteminin ayrıntıları

3.2.1.1. Kan örneklerin toplanması

Çalışmaya alınan kadınların tamamı adet döngüsünden sonraki 3 ve 5 gün içinde test edildi. Çalışmaya katılan her bireyden biyokimyasal analizler ve ELISA testinde kullanılmak üzere sarı kapaklı jelli test tüplerine bir gecelik açlıktan sonra sabah saat 8.00 ile 9.00 arasında 2 adet 5 ml venöz kan örneği alındı (16 saat). Oda sıcaklığında 30 dakika inkübe edildikten sonra, 4000 Rpm'de (2,850g) 5 dk santrifuj edildi. Tüpün üst kısmında toplanan serum her kriyotüpe 500 µl olacak şekilde aktarıldı ve test zamanına kadar - 80 °C' de saklandı. Rutin biyokimya testleri olan glukoz (mg/dL), trigiserit, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kan üre azoto (BUN), kreatinin, beyaz kan hücresi (WBC), hemoglobin ve hemotokrit Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü. HBA1C analizleri Adams HA_8180 ile ölçüldü. Bir IR skoru Homeostasis Model Assessment-IR (HOMA-IR) aşağıdaki formülle hesaplanmıştır: $HOMA-IR = FPG \text{ (mmol/L)} \times FSI \text{ (mU/mL)} / 22.5$. APG düzeylerini ölçmek için

heksokinaz yöntemi ve TC, TG, HDL ve LDL düzeylerini ölçmek için fotometrik yöntem (Abbott Architect c16000 otoanalizörü) kullanıldı. Hormon analizleri folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH), estradiol, progesteron, 17-OH Progesteron, prolaktin, Dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), testosteron, free T4, tiroid stimule edici hormon (TSH), insülin ve 25-OH Vit SIEMENS Advia Centaur XP cihazında ölçüldü. PTX-3, ET-1, VCAM-1, ICAM-1 ve nitrik oksit konsantrasyonu, enzime bağlı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ticari olarak temin edilen insan PTX-3, ET-1, VCAM-1, ICAM-1 ve NO ELISA kitleri (Bioassay Technology Laboratory, China) kullanıldı. ELISA yöntemi için prosedür, üretici tarafından sağlanan talimatlara göre gerçekleştirildi. Absorbans, ELISA okuyucu kullanılarak 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Bu tahlil sistemlerinin teorik değerler ile gerçek değerler arasındaki korelasyon katsayısı 0.99 ve minimum saptama seviyesi yaklaşık 0.01 ng / ml idi. Testler içi standart sapma her zaman % 10'un altındaydı. ELISA testi, kısa pentraksinler ve CRP ile çapraz reaksiyona girmedi. Ölçülen PTX3 ET-1, VCAM-1, ICAM-1 seviyeleri ng/ml ve NO seviyeleri $\mu\text{mol/L}$ olarak sunuldu.

3.2.1.2. Eliza testi

PTX3 ve Diğer Eliza Testlerinin Ölçümü

Toplanan kan örnekleri santrifüjlenmeden önce proteinazların aktivitesini engellemek için birkaç kez hafifçe sallandı. Santrifüj işlemi, deney zamanına kadar -80°C dondurucuda saklanan plazmayı elde etmek için 1600 g hızda 15 dakika 4°C 'de gerçekleştirildi. PTX3 konsantrasyonu, enzime bağlı immünosorbent deney (ELISA) yöntemi kullanılarak ölçüldü. Ticari olarak temin edilebilen insan pentraxin-3 ELISA kiti Cat.No.E1938Hu (Bioassay Technology Laboratory, China) kullandık. ELISA yöntemi için prosedür, üretici tarafından sağlanan talimatlara göre gerçekleştirildi.

PTX-3 ve diğer endotelyal disfonksiyon markerları seviyesinin ölçümünde bu amaçla ilk olarak kit protokolüne uygun olarak standart çözeltiler hazırlanmıştır. Standart çözeltiler ve seyreltme oranları aşağıdaki tablodaki gibidir.

Tablo 0.1: Standartların Hazırlanması

Standard	4000pg/L	120µl Original Standard + 120µl Standard Diluent
Standard	2000pg/L	120µl Standard No.5 + 120µl Standard Diluent
Standard	1000pg/L	120µl Standard No.4 + 120µl Standard Diluent
Standard	500pg/L	120µl Standard No.3 + 120µl Standard Diluent
Standard	250pg/L	120µl Standard No.2 + 120µl Standard Diluent

1. Tüm reaktifler, standart çözeltiler ve örnekler kite uygun olarak hazırlandı. Deney, oda sıcaklığında gerçekleştirildi.
2. Standart kuyucuğa 50µl standart eklendi.
3. Örnek kuyucuklarına 40µl numune eklendikten sonra 10µl anti-(ICAM-1, VCAM-1, Endotelin-1, NO, pentraxin-3) antikoru eklendi.
4. Tüm kuyucuklara 50µl streptavidin-HRP eklendi.
5. Plaka parafilm ile kaplandıktan sonra 37 ° C'de 60 dakika inkübe edildi.
6. Plaka yıkama tamponu ile 5 kez yıkandı.
7. Her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu A eklendikten sonra yine her kuyucuğa 50µl substrat solüsyonu B eklendi.
8. Plaka parafilm ile kaplandıktan sonra karanlıkta 37 ° C'de 10 dakika inkübe edildi.
9. Her kuyucuğa 50µl Stop Solüsyonu eklendi.

10. 10 dakika içinde 450 nm'de OD değeri ölçüldü.

Bu tahlil sisteminin teorik değerler ile gerçek değerler arasındaki korelasyon katsayısı 0.99 ve minimum saptama seviyesi yaklaşık 0.01 ng / ml idi. Test içi standart sapma her zaman % 10'un altındaydı.

Sonuçların Hesaplanması:

Dikey (Y) eksenindeki her standart için ortalama OD'yi yatay (X) eksenindeki konsantrasyona karşı çizerek standart bir eğri oluşturuldu ve grafikteki noktalar aracılığıyla en uygun eğri çizildi. En iyi uyum çizgisi graphpad prism 8,0 programı kullanılarak regresyon analizi ile belirlendi.

Tablo 3.3. Elisa ile incelenen biyokimyasal testler

Test Adı	
1.	Nitrik Oksit (NO)
2.	Vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1)
3.	Hücreler arası yapışma molekülü-1 (ICAM-1)
4.	Endotelin-1 (ET-1)
5.	Pentraksin 3 (PTX3)

3.2.1.3. Hastaların ultrasonografik değerlendirilmesi

Her hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi ilk etapta suprapubik yöntemle yapıldı. Suprapubik değerlendirmede hastaların idrar sıkışık olarak gelmeleri istendi. İdrar sıkışık olarak değerlendirilemeyen ve vajinal yoldan muayeneye uygun hastalara vajinal yoldan muayene yapıldı. Çalışmada Mindray marka DC 70 model USG cihazı ile 2-5 MHZ konvex prob ile abdominal yoldan, vajinal gerekenlerde 4-10 MHZ vajinal prob kullanılarak vajinal yoldan ve ciltaltı kalınlığı ölçümü umblikusun hemen altından 4-12 MHZ lineer prob ile ultrasonografik değerlendirme yapılmıştır.

3.2.1.4. İstatistiksel yöntemler

İstatistiksel & Analitik Yöntemler:

Verilerin analizinin yapılabilmesi için anket formları önce excel'e daha sonra uygun kodlamalar yapılarak IBM SPSS 25.0 programına aktarılmıştır. Analizlerde katılımcıların rutin laboratuvar verileri, hormonal ölçüm değerleri ve PTX3, NO, VCAM-1), ICAM-1 ve ET-1 gibi endotel disfonksiyonu belirteçlerinin hasta ve kontrol gruplarının parametrelerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kruskal Wallis analizi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan parametreler ortamlama $\pm$ SD olarak, uymayanlar ortanca (min-max) olarak verildi. Normal dağılıma uyan parametrelerin ikili karşılaştırmasında student T testi, normal dağılıma uymayan parametrelerin ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Pentraksin-3 ün tanısal yeterliliğinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. Kategorik olmayan değişkenler arası ilişki Sperman's rho Korelasyon analizi ile kategorik değişkenler arası ilişki ise Ki-Kare Testi ile incelenmiştir. Analizlere ait sonuçlar bulgular kısmında tablolar halinde verilmiştir. Veriler SPSS Software (Sürüm 18, SPSS, Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak analiz edildi. 0.05'ten küçük bir *p* değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Araştırmanın istatistiksel bulguları

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu demografik verilerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:45)	Kontrol (n:42)	<i>p</i>
Yaş (yıl)	22.11±6.16	23.76±5.34	>0.05
VKİ	25.37±6.21	22.10±3.44	<0.05*
Abdominal çevre genişliği (cm)	76.88±13.67	71.26±8.57	<0.05*
USG cilt altı yağ kalınlığı	25.08±9.28	20.23±6.64	<0.05*
Sigara	8 (%17.9)	11 (%25.6)	>0.05
Ek hastalık	5 (%11.1)	6 (%9.5)	>0.05
Başka ilaç kullanımı	7 (%15.6)	2 (%4.8)	>0.05
Düzenli menstrüel siklus	4 (%8.9)	39 (92.9)	<0.01*
Tüylene	30 (%66.7)	3 (%7.1)	<0.01*
İlaç tedavisi	9 (%20)	0 (%0)	<0.05*

Hasta ve kontrol grubu demografik verilerinin karşılaştırılması yapıldığında, katılımcıların yaş (yıl), VKİ, Abdominal çevre genişliği (cm), USG cilt altı yağ kalınlığı verileri incelenmiştir. Katılımcıların yaş düzeylerinin ($p > 0.05$) anlamlı olarak farklılaşmadığı, hasta grubunun VKİ, Abdominal çevre genişliği (cm), USG cilt altı yağ kalınlığı düzeylerinin ($p < 0.05$) kontrol grubuna yüksek olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği görüldü. Katılımcıların sigara içme, ek hastalık, başka ilaç kullanımı, düzenli menstrüel siklus, tüylene ve ilaç tedavisi verileri incelenmiştir. Katılımcıların gruplarına göre sigara içme, ek hastalık ve başka ilaç kullanımı düzeylerinde ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. Katılımcıların gruplarına göre düzenli menstrüel siklus, tüylene ve ilaç tedavisi verilerinde ($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunduğu görüldü.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubu rutin laboratuvar ve hormonal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:45)	Kontrol (n:42)	p
Glukoz (mg/dL)	89.4±8.7	88.6±9.4	>0.05
Trigliserit(mg/dL)	81.0 (40.0-431.0)	79.0 (34.0-227.0)	>0.05
AST(U/L)	20.17±7.4	19.35±4.9	>0.05
ALT(U/L)	18.5±6.2	14.7±6.1	>0.05
BUN(mg/dl)	22.15±5.5	21.7±5.95	>0.05
Kreatinin(mg/dl)	0.65±0.09	0.66±0.07	>0.05
WBC(x10 ⁹ /l)	7.48±1.44	7.61±2.36	>0.05
Hemoglobin(g/dL)	12.96±1.37	12.84±1.20	>0.05
Hemotokrit(%)	39.25±2.49	39.09±3.08	>0.05
HBA1C(mg/dL)	5.40±0.22	5.41±0.43	>0.05
FSH(u/l)	5.19 (0.40-20.20)	5.89 (2.26-10.36)	>0.05
LH(u/L)	7.87 (0.76-37.9)	5.94 (0.53-33.96)	<0.05*
LH/FSH(u/L)	1.516 (0.6-4.27)	1,008 (0.02-7.19)	<0.05*
Estradiol(ng/L)	103.8 (11.8-237.6)	88.2 (26.5-332.8)	>0.05
Progesteron(µg/L)	0.95 (0.21-11.75)	1.06 (0.21-21.35)	>0.05
17-OH Progesteron(pg/ml)	1.5 (0.2-3.2)	1.6 (0.3-3.1)	>0.05
Prolaktin(µg/L)	13.91 (6.12-31.71)	12.38 (4.71-24.47)	>0.05
DHEAS(ug/L)	257.0 (58.04-549.7)	258.0 (113.3-650.4)	>0.05
Testosteron(ng/dL)	36.27 (21.88-55.24)	33.44 (14.08-58.55)	>0.05
Free T4(ng/dL)	1.27 (0.91-1.54)	1.23 (0.92-3.58)	>0.05
TSH(mu/L)	2.09 (0.13-10.33)	1.94 (0.88-3.47)	>0.05
İnsülin(mu/L)	0.71 (0.23-11.75)	0.92 (0.27-14.47)	>0.05
25-OH Vit D(ug/L)	10.98 (4.20-23.15)	9.95 (4.20-16.14)	>0.05
HOMA-IR(mu/L)	2,55 (0,56-4,99)	2,11 (0,55-37,44)	<0.01*

Vaka ve kontrol grubu arasında glukoz (mg/dl), trigiserit, AST, ALT, BUN, kreatinin, WBC, hemoglobin, hemotokrit ve HBA1c düzeylerinin ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığını gözlemledik. Hasta ve kontrol grubu hormonal ölçüm değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında, katılımcıların LH ve LH/FSH düzeyleri arasında($p < 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı farksaptandığı, FSH,

estradiol, progesteron, 17-OH Progesteron, prolaktin, DHEAS, testosteron, free T4, TSH, insülin ve 25-OH Vit D düzeyleriarasında ($p > 0.05$) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığını gözlemledik. .

Vaka ve kontrol grupları karşılaştırıldığında HOMA-IR düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı fark saptadık ($p < 0.05$). Diğer bir ifadeyle hasta grubunun HOMA-IR değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksektir.

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile VKİ değerlerinin karşılaştırılması

Grubu		n	Ortalama	Standart Sapma	F	df	p
Hasta	Zayıf	6	1,3533	,69419	1,619	3	,200
	Normal kilolu	15	2,7047	2,45690			
	Fazla kilolu	13	6,5908	10,05430			
	Obez	11	3,0855	2,35721			
	Total	45	3,7402	5,87012			
Kontrol	Zayıf	4	1,8225	,66520	,471	2	,628
	Normal kilolu	27	3,8774	4,75189			
	Fazla kilolu	11	3,6382	1,44442			
	Total	42	3,6190	3,90122			

Tablodaki tek yönlü varyans analizi incelendiğinde hem hasta hem de kontrol grubu arasında vücut kitle indekslerine göre HOMA-IR değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile Tüylene değerlerinin karşılaştırılması

Grubu	Tüylene	n	Ortalama	Standart Sapma	t	df	p
Hasta	HOMA-IR Var	30	3,1827	3,13905	-,899	43	0.374
	Yok	15	4,8553	9,26758			
Kontrol	HOMA-IR Var	3	1,7100	1,03928	-,877	40	0,386
	Yok	39	3,7659	4,00678			

Hem hasta hem de kontrol grubu katılımcıların tüylenme durumlarına göre HOMA-IR değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubu HOMA-IR ile Abdominal çevre değerlerinin karşılaştırılması

	Grubu		HOMA-IR	
Spearman's rho	Hasta	Abdominal çevre	r	,099
			p	,519
			N	45
	Kontrol	Abdominal çevre	r	,114
			p	,472
			N	42

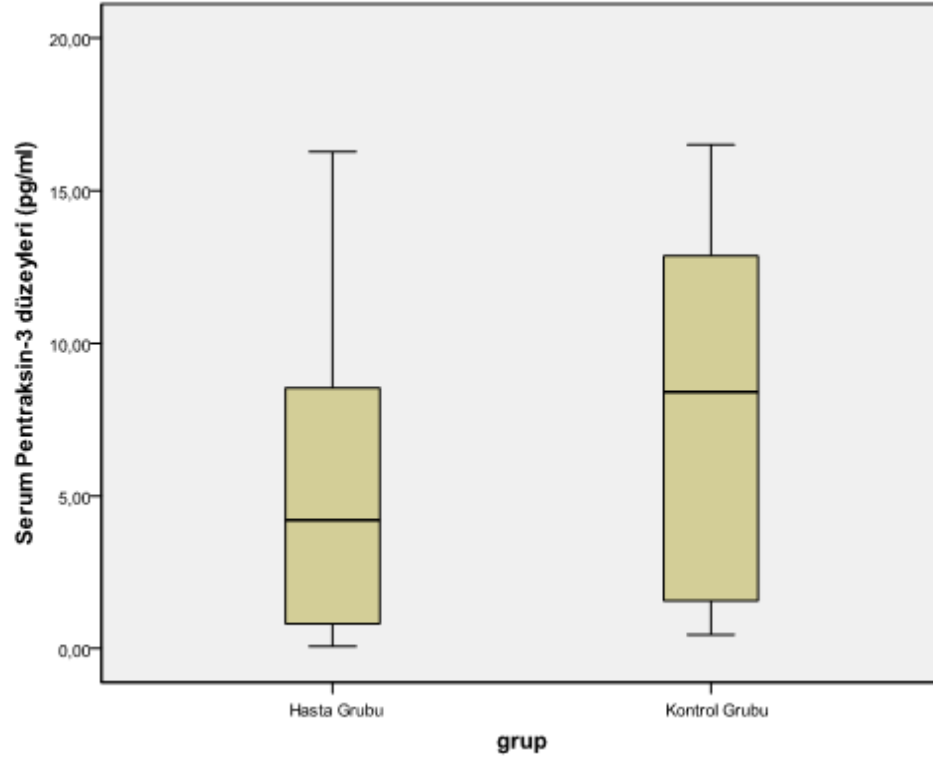
Tablodaki Spearman's rho korelasyon analizleri incelendiğinde hem hasta hem de kontrol grubu katılımcıların abdominal çevre değerleri ile HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki yoktur ($p > 0,05$).

Tablo 4.6 PKOS hasta kontrol grubu PTX-3, NO, VCAM-1, ICAM-1 ve ET değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta grubu n:45	Kontrol grubu n:42	P değeri
Pentraksin-3(ng/mL)	3,0 (0,61-16,50)	14,94 (1,49-15,7)	0.032
NO(μ mol/L)	150,81 (23,90-330,39)	130,86 (23,9-370,78)	0,339
VCAM-1(ng/mL)	16,03 (1,48-32,53)	14,31 (3,02-31,72)	0,363
ICAM-1(ng/L)	2510,93 (50,0-5862)	2224,71 (4-5834)	0,366
Endotelin-1(ng/mL)	204,06 (4,0-452.46)	159,08 (2.46-440.2)	0,113

PKOS hasta ve kontrol grubu PTX-3, NO, VCAM-1, ICAM-1 ve ET ölçüm değerlerinin karşılaştırılması yapıldığında, katılımcıların PTX-3 düzeyleri arasında ($p =$

0.032) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken, NO ($p = 0,339$), VCAM-1 ($p = 0,363$), ICAM-1 ($p = 0,366$) ve endotelin-1 ($p = 0,113$) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının serum pentraksin-3 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 4.7. PKOS hasta grubunda tüylenme varlığına göre çalışma parametrelerinin karşılaştırılması

	Tüylenme pozitif grup N:30	Tüylenme negatif grup N:15	P değeri
Pentraksin-3(ng/mL)	8.39 (0.61-16.50)	4.20 (0.07-16.27)	0.031
NO(μ mol/L)	95,97 (23,90-330,39)	173,89 (23,9-330,39)	0.763
VCAM-1(ng/mL)	14,75 (1,48-32,47)	21,24 (3,02-31,72)	0.455
ICAM-1(ng/mL)	2388 (458-5790)	2912 (58-5862)	0.500
Endotelin-1(ng/mL)	174.2 (10.5-452.4)	131.2 (2.46-440.2)	0.971
FSH(u/l)	3,22 (0,4-20,20)	5,53 (2,39-8,56)	0.134
LH(u/l)	5,46 (5,65-29,07)	9,37 (5,6-29,07)	0.056
Progesteron(ug/L)	0,7 (0,23-7,81))	0,85 (0,38-11,75)	0.208
17-OH Progesteron	1,6 (0,7-3,0)	1,3 (0,2-3,2)	0.571
Prolaktin(ug/L)	14,21(6,12-31,71)	13,4(6,71-18,11)	0.379
DHEAS(ug/L)	266,75(163.0-549.7)	240.0 (58.0-427.0)	0.151
Testosteron(ng/dL)	36,51(7,86-21,88)	34,85(26,11-55,24)	0.847

PKOS hasta grubunda tüylenme varlığına göre çalışma parametrelerinin karşılaştırılması yapıldığında, katılımcıların PTX-3 ($p = 0.032$) düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı farklılaştığı, NO, VCAM-1, ICAM-1, Endotelin-1, FSH, LH, progesteron, 17-OH Progesteron, prolaktin, DHEAS, testosteron düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklılaşmadığı görüldü.

Tablo 4.8. Hasta grubu pentraksin-3 düzeyleri ve çalışma parametrelerinin korelasyon değerlendirilmesi

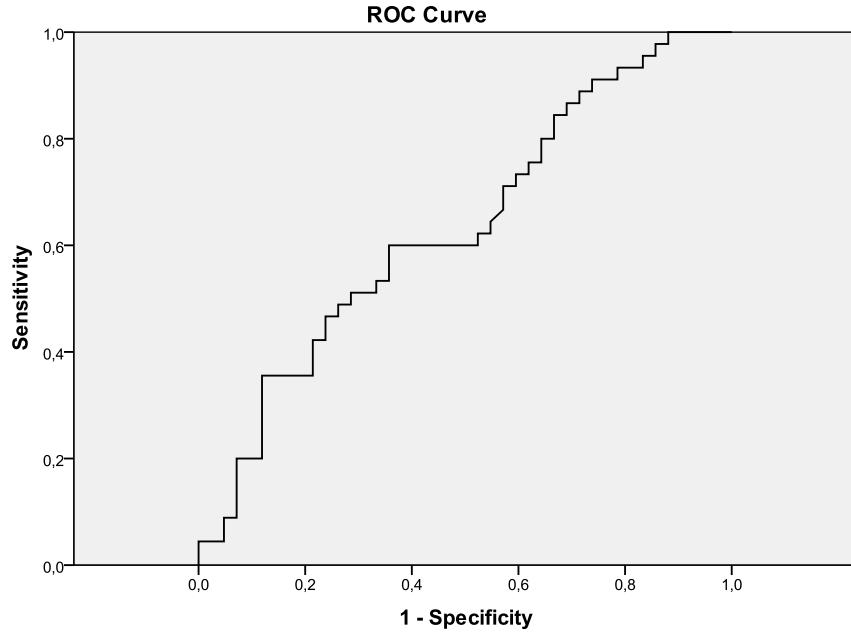
Pentraksin-3		
	R değeri	P değeri
VCAM-1	0.262	0.083
NO	0.267	0.076
ICAM-1	0.276	0.066
Endotelin-1	0.188	0.217
Glukoz	-0.304	0.042
HbA1c	-0.348	0.022

Hasta grubundaki katılımcıların pentraksin-3 düzeylerinin VCAM-1, NO, ICAM-1 ve Endotelin-1 düzeyleri ile ilişkilerinin istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı ($p > 0,05$), glukoz ve HbA1c ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulundu ($p < 0,05$)

Tablo 4.9. Pentraksin-3 ün tanısal yeterliliğinin belirlenmesinde ROC analizi.

Pentraksin-3							
			Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut-off	Sentivite	spesifite
Area (AUC)	Std. Error^a	Asymptotic Sig.^b	Lower Bound	Upper Bound			
0,634	0,060	0,031	0,517	0,751	5.76	0.60	0.643
Cut-off	sensitivite	1-spesifite			8.34	0.511	0.814

Pentraksin-3 testinin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranı 0.634 AUC değeri ile orta derecededir. Güven aralığı dardır. P değeri anlamlıdır ($p:0.031$). 5.76 cutt off değerinde %60.0 sensitivite ve %64.3 spesifite; 8.34 cutt off değerinde %51.1 sensitivite ve %81.4 spesifite değeri ile PKOS tanısal yeterliğine sahiptir.



Şekil 4.2. Pentraksin-3 ün tanısal yeterliliğinin belirlenmesinde ROC analizi.

4.2 BULGULARIN YORUMLARI

Polikistik over sendromu (PKOS), genellikle yumurtalık disfonksiyonu, kısırlık ve obezite ile ilişkili en yaygın endokrin anormalliklerinden biridir. PKOS'un en tartışmalı yönlerinden biri, hastaların kardiyovasküler hastalık (CVD) geliştirme olasılığının daha yüksek olmasıdır. Dislipidemi, insülin direnci (IR), abdominal obezite ve hipertansiyon, PKOS'un varlığından bağımsız olarak, aterom gelişimi ve CVD ile karakteristik bağlantılı metabolik sendromu oluşturan PKOS'un değişken klinik özellikleridir. Bununla birlikte, PKOS ile ilişkili olarak CVD olaylarının epidemiyolojik kanıtları ikna edici değildir (Zweig vd., 2010).

PKOS şu anda kardiyometabolik hastalığın bir paradigması olarak kabul edilmektedir. Patogenezi ile ilgili araştırmalar, son yıllarda, potansiyel fetal gelişimsel programlamadan adipoz doku disfonksiyonu, IR, inflamasyon, oksidatif stres, sempatik hiperaktivite ve endotel disfonksiyonunun moleküler temeline kadar genişledi. Tüm bu anormallikler nedeniyle PKOS'lu hastalar kardiyovasküler açısından risk altındadır (R. A. Wild vd., 2010).

Endotel disfonksiyonu, endotelin vasküler dengeyi sürdürme kabiliyetini / kapasitesini kaybettiği sistemik bir süreçtir. Çok sayıda çalışma, endotel disfonksiyonunun yaygın olarak PKOS ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. IR, hiperandrojenizm ve obezite/adiposit disfonksiyonu, PKOS'ta endotel disfonksiyonunun potansiyel aracıları olarak öne sürülmüştür. Endotel disfonksiyonu ile IR arasında bir ilişki daha önce gösterilmiştir, ancak hastalar IR'ye rağmen normal endotel fonksiyonuna sahip olabilir (Dube, 2016; Legro vd., 2004). Hiperandrojenemiye PKOS'lu kadınlarda endotel disfonksiyonu ve CVD için ana risk faktörü olarak gören çalışmalar da vardır (Moreau & DuBose, 2019).

PKOS kadınlarında yüksek seviyelerde androjen ve ileri glikasyon son ürünleri (AGE'ler) oksidatif stres ve inflamasyona neden olur (Palioura vd., 2015). Yapılan çalışmalar, PKOS patogenezinde oksidatif stres ve endotel disfonksiyonunun güçlü bir şekilde dahil olduğunu göstermiştir. Hem endotel disfonksiyonu hem de oksidatif stres, kardiyovasküler bozuklukların, preeklampsinin, plasenta ile ilişkili kusurların ve tekrarlayan gebelik kaybının prognostik göstergeleridir. Endotel bozukluğu büyük ölçüde endotelial nitrik oksit (NO) sentezine, biyoyararlanımına ve oksidan-antioksidan mekanizmalarına atfedilir (Krishna vd., 2018).

PKOS ve kardiyometabolik anormallikler arasındaki ilişkiler iyi kurulmuş olsa da, PKOS'un bu CVD risk faktörlerinden bağımsız olarak subklinik ve klinik CVD ile ilişkili olup olmadığı tam olarak net değildir (Osibogun vd., 2020; Zweig vd., 2010). Çok sayıda çalışma, endotel disfonksiyonunun yaygın olarak PKOS ile ilişkili olduğunu bildirmiştir. (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2006a). Endotel disfonksiyonunun bir başka yolu da insülin direncidir. İnsülin direnci, PKOS'lu kadınlarda görülen insülinin damar sertliğinin artmasına ve damar genişletici etkisinin bozulmasına yol açan vazokonstriktif ajanların sentezini artırır (Kelly vd., 2002). Bununla birlikte, son yıllarda PKOS ve CVD arasındaki ilişkiyi netleştirmek için gerçekleştirilen yeni çalışmalar PTX3 belirteci üzerine yoğunlaşmıştır. Enflamasyon, endotelial nitrik oksit sentaz aktivitesinin inhibisyonu ve endotelial progenitor hücrelerin sayısını azaltarak endotel disfonksiyonu için bir risk faktörüdür (Singh vd., 2007; Verma vd., 2004). Endotel disfonksiyonu, aterosklerotik süreçte ilk adım olarak kabul edilir (Lusis, 2000). Pentraxin-3 inflamasyon bölgesinde üretilir ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Savchenko vd., 2008). Ancak dolaşımdaki Pentraxin 3 (PTX3) seviyesinin hangi boyutta PKOS ile ilişkili olduğu hala tartışılmaktadır.

Bunu saptamak için katılımcıların PTX-3 seviyelerinin yanı sıra endotelial disfonksiyon belirteçleri olan NO, ICAM-1, VCAM-1 ve ET-1 seviyeleri ile birlikte rutin laboratuvar verileri ve hormonal ölçüm değerleri de saptandı. Elde edilen sonuçlar ışığında katılımcıların yaş (yıl), VKİ, abdominal çevre genişliği (cm), USG cilt altı yağ kalınlığı, sigara kullanımı, ek hastalık olup olmaması, başka ilaç kullanımı, düzenli menstrüel siklus, tüylenme durumu ve ilaç tedavisi gibi faktörlerin gruplar arasında nasıl değişkenlik gösterdiği ve yine bu parametrelerin pentraxin-3 ile aralarında nasıl bir ilişki olabileceği araştırıldı.

Çalışmamızda, hasta grubu yaş ortalamaları 22.11 ± 6.16 , kontrol grubu yaş ortalaması 23.76 ± 5.34 idi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). Bu çalışmada hasta grubunun %17.9'sının sigara kullanırken, kontrol grubunun %25.6'sının sigara kullandığı tespit edilmiş, hasta grubunun %11.1'inde ek hastalık bulunurken, kontrol grubunda % 9.5'inde ek hastalık bulunmuştur. Hasta grubunun %15.6'inde başka ilaç kullanımı varken, kontrol grubunun % 4.8'inde başka ilaç kullanımı olduğu ve bu durumlarda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). Hasta grubunun %20'sinin ilaç tedavisi aldığı, kontrol grubunda ilaç tedavisi olmadığı %0 ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.05$). Katılımcıların grupları ile USG'de PCO durumları arasındaki ilişki incelendiğinde hasta grubunda % 91,1 oranında USG'de PCO'ya rastlandığı, %8,9 oranında PCO olmadığı ve kontrol grubunda % 2,4 oranında USG'de PCO'ya rastlandığı, %97,6 oranında PCO bulunmadığı tespit edilmiştir ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Bu sonuçlar PCO' lu hastaların çok büyük bir kısmının USG'de PCO varlığı belirteci ile uyumlu olduğunu göstermektedir.

PKOS'lu kadınların obezite sıklığının %50'nin üzerinde olduğu bildirilmektedir (E. Carmina vd., 2006). Obezitenin tespit edilmesinde en geçerli yöntem; vücuttaki yağ miktarının farklı yöntemlerle belirlenebilmesidir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından önerilen vücut kütle indeksi (VKİ), Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) tarafından kabul edilen yöntemlerden biridir. Beden kütle indeksi 30'un üstünde olan PKOS'lu kadınlardaki fazla vücut ağırlığı ve abdominal yağlanmanın, androjenleri yükselttiği bildirilmiştir (Glueck vd., 2005).

İnsülin direnci, PKOS'da doğrudan veya dolaylı olarak rol almaktadır. Bu nedenle, insülin direnci AES (Androgen Excess Society), NIH (National Institutes of Health) ve Rotterdam kriterlerinde PKOS tanı kriteri olarak dikkate alınmaktadır (Ak, 2017). Gerçekleştirilen bir çalışmada, 4 hafta boyunca PKOS'lu bireylere, yüksek proteinli ve yüksek karbonhidratlı iki farklı diyet uygulanmış, yüksek proteinli diyet uygulayan grupta bel/kalça oranında %3-6, yüksek karbonhidratlı diyet uygulayan grupta ise bel/kalça oranında %2-4 oranında azalma olmuştur. Çalışmaya alınan iki gruptaki bel/kalça oranındaki azalmaların önemli olduğu bildirilmiştir (Stamets vd., 2004).

Başka bir çalışmada VKİ'nin, PKOS'lu kadınlarda (26.2 kg/m²), sağlıklı kadınlara (23.3 kg/m²) göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu bildirilmiştir (Stamets vd 2004). Yaptığımız çalışmada da hasta grubunun %13,3'ü zayıf, %33,3'ü normal kilolu, %28,9'u fazla kilolu ve %24,4'ü obez olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun %9,5'i zayıf, %64,3'ü normal kilolu, %26,2'si fazla kilolu ve %0' ı obez olarak bulunmuştur. WHO'nun VKİ sınıflaması baz alındığında PKOS'lu kadınların (25.37±6.21), kontrol grubu kadınlara (22.10±3.44) göre fazla kilolu ve obez gruplarında olduğu ve vücut kitle indeksi obez olan katılımcılarının

tamamı hasta grubunda yer almaktadır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Elde ettiğimiz bulguların literatürde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Son yıllarda gerçekleştirilen çalışmalarda, tek başına bel çevresi ölçümü abdominal yağ dağılımı ve sağlığın bozulmasında önemli bir gösterge olarak bildirilmektedir. Bel çevresi ölçümüne dayanan ve abdominal yağ miktarına göre risk taşıyan kadınları belirleyecek WHO'nun önerilerine göre; bel çevresi ölçümleri, ≥ 80 cm risk ve ≥ 88 cm yüksek risk olarak kabul edilmektedir (Ak, 2017; Han vd., 1995). Gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada abdominal çevre genişliği (cm) ölçümlerine göre PKOS'lu kadınların (% 38,6), kontrol grubu kadınlara (%19) göre yüksek risk ve riskli grupta olduğu bulunmuştur. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Elde ettiğimiz bulguların literatürde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

PKOS'lu kadınlarda obezite oranının %30-75 arasında değiştiği ve bu bireylerde özellikle abdominal obeziteye rastlandığı bildirilmiştir. Karın bölgesi yağlanma beraberinde insülin direnci, VKİ yükselmesi, lipid profili ve kan basıncı artışını da getirmektedir (Ak, 2017; Moran vd., 2006). Bu çalışmada USG cilt altı yağ kalınlığı ölçümlerine göre PKOS'lu kadınların (25.08 ± 9.28), kontrol grubu kadınlara (20.23 ± 6.64) göre daha yüksek cilt altı yağ kalınlıklarına sahip olduğu bulunmuştur. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p < 0.05$). Elde ettiğimiz bulguların literatürde yapılan diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görülmüştür.

PKOS'un klinik belirtileri olarak; adet görememe (amenore), adet düzensizliği (oligoamenore), hirsutizm ve hiperandrojenizm bildirilmektedir. Gerçekleştirilen bir

çalışmada, PKOS' lu bireylerde %80 oranında adet düzensizliği, %60 oranında hirsutizm, %30 oranında akne ve %40 oranında obezite görüldüğü bildirilmiştir (Specia vd., 2007). 1741 kadın ile gerçekleştirilmiş bir çalışmada, %66 oranında adet düzensizliği ve hirsutizm, %38 oranında obezite, %75 oranında infertilite olduğu bildirilmiştir (Balen vd., 1995). Gerçekleştirilen başka bir çalışmada Amerikalı PKOS'lu kadınların büyük yüzdesinin PKOS semptomlarının en çok adet düzensizliği, tüylenme, akne ve şişmanlık olduğu bildirilmiştir (Barr vd., 2011).

Gerçekleştirilen çalışmalar PKOS'lu bireylerde görülen hormonal düzensizliğin, adet düzensizliğine (%75) neden olduğunu bildirmişlerdir PKOS'da yaşanan düzensiz adet döngüsü 35 günden uzun sürmekte ve dirençli döngü olarak tanımlanmaktadır. Bu düzensizliklerin tedavi aşamasına geçilmezse 2 yıla kadar uzayabildiği bildirilmiştir (Azziz vd., 2006).

Bizim yaptığımız çalışmada hasta grubunun %8.9 (n= 4)'unda düzenli menstrüel siklüsü bulunduğu, kontrol grubunun %92.9 (n=39)'nun düzenli menstrüel siklüsü bulunduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). Yine hasta grubunun %8.9 (n= 4)'unda düzenli menstrüel siklüsü bulunduğu, kontrol grubunun %92.9 (n=39)'nun düzenli menstrüel siklüsü bulunduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). Aynı zamanda bu çalışmada hasta grubunun %66.7 (n= 30)'sinde aşırı tüylenme, kontrol grubunun %7.1 (n=3)'inde daha az tüylenme olduğu ve bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p < 0.001$). Bu çalışmadan elde ettiğimiz bulguların literatürde belirtilen diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu tespit edildi. Yine bu çalışmada PKOS hasta grubunda tüylenme varlığına göre çalışma parametrelerinin

karşılaştırılması yapıldığında, katılımcıların PTX-3 ($p = 0.032$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandığı, NO, VCAM-1, ICAM-1, Endotelin-1, FSH, LH, progesteron, 17-OH Progesteron, prolaktin, DHEAS, testosteron düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadığı tespit edildi.

Bu çalışmada rutin laboratuvar verilerinden (glukoz (mg/dl), trigiserit, AST, ALT, BUN, Kreatinin, WBC, Hemoglobin, Hemotokrit, HBA1C alınan sonuçlar kıyaslandığında hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkların olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Etyoloji kesin olarak bilinmemekle birlikte PKOS, çevresel ve genetik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ve son yıllarda sık görülen kompleks bir hastalık olarak bilinmektedir. Bu sendromun fizyopatolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları beraberinde genetik faktörler ön plana çıkmaktadır (Baysal, 2008). PKOS'de hipotalamus-hipofiz-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama serum LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere GnRH pulse sıklığının artışı, GnRH'ye yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir. PKOS'li hastalarda LH'nin aksine hipofizer FSH sekresyonu erken folliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin nedeni tam olarak anlaşılamamakla beraber, kronik karşılanmamış östrojenin negatif “feedback” etkisi ile artmış GnRH pulsatilitesinin LH reseptör gen ekspresyonunu FSH reseptör gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen mekanizmadır (Baysal, 2008).

PKOS'un patogenezinde hastalığın folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) arasındaki düzensiz regülasyona bağlı olduğu düşünülmüştür. PKOS'lu hastalarda %75 oranında anormal serum gonadotropin seviyeleri (yüksek LH, normal ya da düşük FSH) görülmektedir. Normal şartlar altında gonadotropin salgılatıcı hormonun (GnRH) pulsatil salınımı, LH ve FSH salınımına neden olmaktadır. LH overdeki teka hücrelerini stimule ederek androjen yapımına (özellikle androstenedion) neden olmaktadır. FSH ise granüloza hücrelerini stimüle ederek androstenedionun estrona dönüşümünü sağlamaktadır. PKOS'lu hastalarda ovulasyonu sağlayan temel hormonlar olan LH ve FSH hormonlarının salgıları bozulmuştur ve LH, FSH'ye göre daha yüksek miktarlarda salgılanmakta böylece teka hücrelerinde androjen yapımı özellikle de androstenedion yapımı artmaktadır. Sonuçta daha fazla androstenedion periferel dokularda testosterona dönüşmektedir (Escobar-Morreale, 2018; Yıldırım & Memişoğulları, 2011). LH/FSH oranı, PKOS için bir tanı değeri olarak kullanılmaktadır ve bu oran genellikle 1/1 oranındadır eğer LH yüksek ise olası bir PKOS göstergesinden söz edilebilir. Prolaktin seviyesindeki artış ise yumurtlamada düzensizliğe yol açabilmektedir (Ak, 2017).

Çalışmamızda hasta grubunun LH düzeyleri ile LH/FSH oranları kontrol grubu katılımcılarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0.05$). Elde ettiğimiz bu sonuçların literatür ile uyumlu olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte PKOS'da, ne LH düzeylerinin ne de LH/FSH oranının PTX-3 ile ilişkisini bulamadık.

PKOS hastalarındaki ortalama %20-50 artmış DHEAS ve 11 (OH) Androstenedion seviyeleri adrenal bezin artmış androjen üretimini gösterdiği bildirilmektedir. Fakat ACTH seviyeleri normal kadınların ACTH düzeylerine benzer olduğundan, farklılığın ACTH'ye yanıtta ya da ACTH dışı faktörler ile adrenal bezin

uyarılmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. PKOS’de DHEAS düzeyleri, bazal ve ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik faktörler önemlidir. Adrenal artmış androjen sentezinin PKOS patogenezindeki yeri tam olarak bilinmemektedir (Baysal, 2008).

Bu çalışmada analiz edilen diğer hormonal ölçüm değerlerinde (FSH, estradiol, progesteron, 17-OH progesteron, prolaktin, DHEAS, testesteron, free T4, TSH, insülin, 25-OH Vit D) hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Doğrudan ya da dolaylı olarak PKOS’da rol alan insülin direnci PKOS tanı kriteri olarak NIH, AES ve Rotterdam kriterlerinde dikkate alınmıştır. Genel populasyonun %10-15’ini etkileyen insülin direnci obezite riskini artırmaktadır. Tip 2 Diyabet ve Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH) için risk oluşturan insülin direnci klinik olarak çok önemlidir. Bozulmuş glikoz toleransı ve Tip 2 diyabet riski, PKOS’da 2-7 kat artmaktadır (Ak, 2017).

PKOS’da yüksek insülin salınımı, yüksek düzeyde overlerden salınan androjenlerin insülin direncini tetiklemesi ile oluşur. Bununla birlikte, yüksek düzeyde salınan insülin, seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) düzeylerini azaltarak androjenlerin etkisini artırır. Yüksek insülin düzeyleri, androjenlere beyin üzerinden etki etmekte ve LH salınımını veya baskılanmasını yönetmektedir. Yüksek androjen düzeyleri, LH ve obezite, ovulasyonu olumsuz yönde etkiler (Balen vd., 1995). PKOS’da bireylerin % 7-10’nunda Tip 2 diyabet, % 30-70’inde insülin direnci ve % 33-46’sında ise metabolik sendrom görülmektedir (Ak, 2017). İnsülin direncini belirlemek için kullanılan HOMA-IR indeksi, pratikte uygulanması kolay ve diğer indekslere göre daha duyarlı ve güvenilir bir göstergedir (Atiomo & Daykin, 2012)

Rajendran ve ark.'nın gerçekleştirdikleri çalışmada 24 PKOS'lu hastayı 12'si obez ve 12'si normal kilolu olmak üzere iki gruba ayırmışlardır (Rajendran vd., 2009). Obez olan gruptaki bireylerin açlık insülin ve HOMA-IR seviyelerinin, normal kilolu olan gruba ve kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Chan ve ark.'nın gerçekleştirdikleri çalışmada ise 18-60 yaşları aralığında daha öncesinde PKOS tanısı almış 109 hasta ve 133 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alınmıştır (W. P. A. Chan vd., 2013). PKOS'lu hastalarda açlık insülin, HOMA-IR, VKİ düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. Şahin ve ark.'nın yapmış oldukları bir çalışmada, 64 yeni teşhis edilmiş PKOS hastasını ve uyumlu yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) olan 46 sağlıklı kontrolü incelemiştir. Serum HOMA-IR ($p = 0.023$) PKOS hastalarının düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir (Şahin, F.K. 2014). Aydoğdu ve ark. gerçekleştirdikleri çalışmada HOMA-IR plazma seviyelerinin, sağlıklı kontrollere kıyasla PKOS'lu kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olarak bildirmişlerdir ($p = 0.0001$) (Aydoğdu vd., 2012). Yine Banuls C ve ark., PKOS hastalarında MetS varlığının endoplazmik retikulum (ER) ve oksidatif stres ve lökosit-endotel etkileşimlerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada PKOS kadınlarında HOMA-IR seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (Bañuls vd., 2017).

Yaptığımız çalışmada insülin direncini belirlemek için HOMA-IR kullanıp, değeri literatürde belirtildiği gibi >2.5 olarak hesaplanmıştır (Şahin vd., 2014). Hasta grubunun HOMA-IR düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p < 0,05$). Elde ettiğimiz bu bulguların literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü. Hem hasta hem de kontrol grubu katılımcılarından fazla kilolu

ve obez bireylerin vücut kitle indeksleri yüksek olan bireylerin HOMA-IR düzeylerinde aynı oranda yüksek olduğu fakat istatistiksel olarak anlamlı bir farkın görülmediği bulundu. Bunun nedeninin çalışmayı gerçekleştirdiğimiz grupların kendi içindeki popülasyon dağılımının az olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Yine abdominal çevre ve tüylenme değerlerine göre HOMA-IR değerlerinin hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamasını çalışma yaptığımız birey sayısının az olmasına bağlamaktayız ($p > 0,05$).

Nitrik Oksit (NO) vazodilatasyon, nöronal iletim ve bağışıklık fonksiyonları gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlara aracılık eden gaz halindeki serbest radikal bir moleküldür. Kofaktör olarak oksijen ve NADPH kullanılarak L-Argininin sitriline dönüşümü sırasında nitrik oksit sentaz (NOS) ile sentezlenir. Enzim nitrik oksit sentaz, nöronal form (nNOS veya NOS1), indüklenebilir form (iNOS veya NOS2) ve endotelden türetilmiş form (eNOS veya NOS3) olmak üzere 3 izoforma sahiptir. Rosselli (Rosselli vd., 1998) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada NO'nun çeşitli insan üreme işlevlerinde kaçınılmaz bir rol oynadığı bildirilmiştir. NO'nun erkek üremesindeki önemi, izole edilmiş korpus kavernozum penis şeritleri tarafından elektriksel uyarı aracılı NO üretimi ve salımının çığır açan keşfini kapsar (Ignarro vd., 1990). NO, eNOS ve bNOS (nNOS) varlığı nedeniyle penil ereksiyonda ve sperm hareketliliğinin düzenlenmesinde kaçınılmaz bir rol oynar. NO'nun kadın üremesindeki rolünün büyüklüğü, foliküler olgunlaşmada, yumurtlamada, desidualizasyonda, embriyo implantasyonunda ve servikal sekresyonda kendini gösterir (Krishna vd., 2018).

NO hipertansiyon, diyabet, insülin direnci, obezite, felç, nörodejeneratif hastalıklar, enflamatuar bozukluklar ve enfeksiyonlar gibi birçok insan rahatsızlığı ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, yeterli miktarda NO'nun korunması, biyolojik sistemin

düzgün çalışması için bir ön koşuldur. NO, oksijen radikal yüküne ek olarak toksik peroksinitritler (ONOO^-) oluşturmak için süperoksit radikalleri ($\text{O}_2 \cdot^-$) ile etkileşime girer. Süperoksit dismutaz (SOD), hidrojen peroksit (H_2O_2) üretmek için süperoksit anyonunun ($\text{O}_2 \cdot^-$ produce) parçalanmasını katalize eder ve biyolojik sistemde yeterli NO havuzunu sürdürür. PKOS'lu kadınlarda NO ve H_2O_2 'nin boyutu hakkında önemli kanıtlar eksiktir. PKOS'lu kadınlarda oksidan ksantin oksidaz (XO) aktivitesi artmış ve lipid antioksidan paraoksonaz 1 (PON1) aktivitesi azalmıştır, bu da hastaların yüksek oksidatif stres altında olduğunu gösterdiği bildirilmiştir. İnsülin direnci gibi prediyabetik koşullar altında, endotel fonksiyonunun NO biyoyararlanımındaki azalma ile kötüleştiği de bildirilmiştir (Sydow vd., 2005).

PKOS altında NOx'in durumu hakkında çelişkili çalışmalar bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar PKOS'ta NO metabolitlerinin azaldığını bildirmişlerdir (Krishna vd., 2018). PKOS'lu kadınlarında yapılan kayda değer bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda gebelik oranının NO uygulamasıyla artırılabilirliği bildirilmiştir (El-Berry & Razik, 2010). Krishna ve ark. (Krishna vd., 2018) PKOS'lu kadınların periferik kanında NOS aktivitesinin durumunu, NO oluşumunda rol oynayan faktörleri ve biyoyararlanım modulatorlerini değerlendirmek amacı ile PKOS kadınlarında ve kontrol deneklerinde plazma NOx (nitrat + nitrit), nitrit ve hidrojen peroksit (H_2O_2) seviyelerini ölçmüşlerdir. PKOS'lu kadınların, kontrollere kıyasla azalmış plazma NOx (nitrat + nitrit) ve H_2O_2 göstermiş ve PKOS periferik kanda iNOS / NOS2 ve eNOS / NOS3'ün transkript seviyelerinde azalma olduğu bildirilmiştir.

Polikistik yumurtalık sendromunun (PKOS) patogenezi belirsizliğini korumaktadır, ancak artan insülin direnci, diyabet, obezite, oksidatif stres, iltihaplanma ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olduğu bilinmektedir. 2019 yılına kadar PKOS'un

nitrik oksit (NO) ile ilişkili olup olmadığını inceleyen hiçbir meta-analiz yapılmamıştır. Bu nedenle Meng C. (Meng, 2019) EMBASE, Medline ve Web of Science dahil olmak üzere çevrimiçi bilgisayarlı veri tabanlarını kullanarak gerçekleştirdiği meta analizde azalmış serum veya plazma nitrit seviyelerinin PKOS ile ilişkili olduğunu, PKOS patogenezinin endotel disfonksiyonuna bağlı olabileceğini; ancak, bu olasılığı doğrulamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini bildirmiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar yetersiz olup, PKOS kadınlarında NO ve H₂O₂'nin durumu tam olarak net değildir. Bu nedenle, PKOS'ta NO oluşumunun durumunu ve mekanizmasını araştırmak, yeni terapötik yaklaşımlar geliştirmek, NO' nun diğer biyokimyasal parametrelerle nasıl hareket ettiğini görmek önemlidir. Bu yönün derinlemesine anlaşılması, PKOS patolojisinin ve azalmış uterus alıcılığı gibi ilgili anormalliklerin iyileştirilmesine katkıda bulunacaktır.

Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre katılımcıların NO düzeylerinde ($p = 0,339$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Elde ettiğimiz sonuçlar Krishna ve ark. (Krishna vd., 2018) ile Sydow ve ark.'nın (Sydow vd., 2005) elde ettikleri sonuçları ile uyumlu olmasada Meng C.'nin (Meng, 2019) gerçekleştirdiği çalışmalar ile uyumlu olduğu görüldü. Fakat PKOS kadınlarında NO düzeyinin bir belirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını tespit edebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Polikistik yumurtalık sendromu (PKOS) olan kadınlar, bir kardiyovasküler risk faktörleri modeli taşır. Endotel disfonksiyonu ve kronik inflamasyon, aterosklerotik sürecin erken bulgularıdır. Endotel disfonksiyonu, kronik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilen aterosklerozun erken bir belirticidir (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2006b). Damar duvarında lökosit birikimi, aterosklerozun ve vasküler hastalıkların erken

aşamalarının ayırt edici bir özelliğidir ve beyaz kan ve / veya endotel hücreler üzerinde ifade edilen yapışma molekülleri arasındaki etkileşim aracılık eder. Damar hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve selektinler dahil olmak üzere ateroskleroza farklı hücreler yapışma molekülleri yer almıştır. Bu işlem sırasında lökositler, durma noktasına gelmeden önce iltihaplı damarların duvarı boyunca yuvarlanır, ardından yapışır ve yer değiştirirler (Victor vd., 2011).

Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), ateroskleroz, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalık (CVD) ile ilişkili proinflamatuar ve proaterojenik bir sitokindir. Bu nedenle, bu çalışmamızda PKOS patogeneğinde diğer biyokimyasal parametreler ile birlikte serum ICAM-1 ve VCAM-1 konsantrasyonlarının potansiyel rolünü araştırdık.

Son yıllarda yapılan gerçekleştirilen çalışmalar PKOS hastalarının serum ICAM-1 konsantrasyonlarının sağlıklı bireylere göre daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirmektedir. Rashad ve ark. (Rashad vd., 2019), gerçekleştirmiş oldukları çalışmada kontrol grubuna kıyasla PKOS'lu kadınlarda ICAM-1 ekspresyonu ve serum seviyelerinin daha yüksek olduğunu, ayrıca PKOS grubunda daha yüksek ICAM-1 ekspresyonu ile kardiyovasküler riskli serum seviyeleri arasında güçlü bir bağımsız ilişki olduğunu bildirmişlerdir.

PKOS, düşük dereceli kronik inflamasyon ile ilişkilidir. PKOS'lu kadınlarda, hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) dahil olmak üzere yüksek seviyelerde inflammatuar belirteçler gösterilmiştir. Vrbikova ve ark. (Vrbikova, Vankova, Sramkova, Hill, Stanicka, Dvorakova1, vd., 2005) ICAM-1 düzeylerinin PKOS ve sağlıklı kadınlar arasında farklılık gösterip göstermediğini ve erken endotel hasarının bu belirtecinin

belirli metabolik ve/veya hormonal özelliklerle ilişkili olup olmadığını değerlendirmişlerdir. Bu çalışma ile PKOS'ta, sağlıklı kadınlara göre önemli ölçüde daha yüksek ICAM-1 seviyelerinin bulunduğu ve ICAM-1 vücut kompozisyonunun, lipidler ve insülin salgılanması ile ilişkili olduğu, ancak insülin direnci ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Banuls ve ark. (Bañuls vd., 2017) PKOS hastalarında MetS varlığının endoplazmik retikulum (ER) ve oksidatif stres ve lökosit-endotel etkileşimlerini etkileyip etkilemediğini değerlendirmeyi amaçladıkları çalışmada, metabolik parametreler, reaktif oksijen türleri (ROS) üretimi, ER stres belirteçleri, VCAM-1, ICAM-1, E-Selectin, TNF- α ve IL-6 düzeylerini tespit etmişlerdir. Bu çalışma PKOS kadınlarında homeostatik model değerlendirmesi-insülin direncinin ICAM-1, ROS ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Diamanti-Kandarakis ve ark.'nın yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda ICAM-1, seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, VCAM-1 seviyelerinin ise kontrol grubuna göre yüksek ancak istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir. Metformin ile altı aylık bir tedavinin ardından VCAM-1 seviyesinde anlamlı olarak düşüş fakat ICAM-1 seviyesinde tedavi sonrasında anlamlı bir fark izlenmediği bildirilmiştir (Evanthia Diamanti-Kandarakis vd., 2006).Yapılan diğer bir çalışmada PKOS'lu hastalarda ET-1 plazma düzeyleri, hsCRP, sICAM ve sVCAM seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmiştir. PKOS vakaları hsCRP>1mg/L ve <1 olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup arasında adezyon molekülleri açısından anlamlı fark izlenmediği de bildirilmiştir (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2006b).

Victor ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada artmış vasküler hastalık riski taşıyan hiperandrojenik insüline dirençli PKOS'lu kadınların lökosit-endotelyum

etkileşimlerinde bozulma ve mitokondriyal disfonksiyon gösterip göstermediği test edilmiştir. Elde edilen sonuçlara göre PKOS hastalarında, oksijen tüketiminde azalma, reaktif oksijen türlerinin üretiminde artış, GSH / GSSG oranında ve GSH seviyelerinde azalma ve membran potansiyelinin zayıflamasıyla ortaya çıkan mitokondriyal fonksiyon bozukluğu gözlemlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda hsCRP ve VCAM-1 seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek, ICAM-1 seviyelerinin kontrol grubu ile benzer olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte IL-6 ve TNF α ve yapışma moleküllerinde (vasküler hücre adezyon molekülü-1 ve E-selektin) artışlar olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada adezyon molekülleri ve hsCRP düzeylerinin yüksek bulunması PKOS'lu vakalarda kronik bir inflamasyonun varlığını doğrulamış ve bu hastalarda ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskinin artacağı sonucuna varılmıştır (Victor vd., 2011).

Bu çalışmada insülin direnci olan PKOS'lu vakalarda literatürle uyumlu olarak ICAM-1 ($p= 0,363$) ve VCAM-1 ($p= 0,366$) seviyesi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Endotelin-1, endotelyal hasar ürünlerinin dolaşımdaki birkaç molekülünden biridir. Endotelyal mitojenik etkilere sahiptir, endotel disfonksiyonunun erken olaylarında rol oynuyor gibi görünmektedir ve anormal vasküler reaktivitenin bir belirteci olarak kullanılmıştır (Masashi & Tomoh, 1989). Obezite, diabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi bazı insüline dirençli durumlarda ve ayrıca ebeveynde diyabet öyküsü olan normoglisemik kişilerde ve bozulmuş glukoz toleransı olan kişilerde yüksek endotelin-1 (ET-1) seviyeleri bildirilmiştir (Evanthia Diamanti-Kandarakis vd., 2001). Dinamik vasküler reaktivite testleri ile endotel fonksiyonunun

değerlendirilmesine rağmen, PKOS'lu kadınlarda ET-1 düzeylerini tahmin eden çalışmalar son yıllarda yapılmaya başlamıştır.

Endotel bütünlüğünü değerlendirmek için farklı yaklaşımlar kullanılmıştır. (13–16). Paradisi ve ark. (Paradisi vd., 2001), PKOS'lu obez, insüline dirençli kadınların, insülin direnci ve testosteron plazma seviyeleri ile ilişkili olan bozulmuş endotel fonksiyonu (invazif hemodinamik yöntemle ölçülmüştür) sergilediğini bulmuşlardır. Mather vd. (Mather vd., 2000) normal kadınlara kıyasla PKOS'lu kadınlarda brakiyal arterde akış aracılı dilatasyon (FMD) ile değerlendirilen endotel anormalliğini göstermede başarısız olduğu bildirilmiştir. Bu hemodinamik yöntemlerin büyük ölçüde NO üretimini / salımını yansıttığı kabul edilir (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2005). Kandarakis vark, (E. Diamanti-Kandarakis vd., 2005) yapmış oldukları çalışmalarda farklı PKOS popülasyonlarında ET-1 plazma seviyelerinin yükseldiği ve FMD'nin bozulduğu bildirmişlerdir. Yine Orio ve ark. (Orio vd., 2004) (16), gerçekleştirdikleri çalışma ile vasküler hasarın ET-1 plazma seviyeleri ile ilişkili olduğunu ve insülin direncinin endotel fonksiyonu ile negatif bir korelasyona sahip olduğu bildirmişlerdir. Kandarakis ve ark. (Evanthia Diamanti-Kandarakis vd., 2001) PKOS'lu kadınlarda ET-1 düzeylerini araştırmış ve bir insülin duyarlılaştırıcı olan metforminin ET-1 düzeyleri üzerindeki etkisini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda PKOS'lu obez ve obez olmayan kadınların, aynı yaştaki kontrol grubuna kıyasla yüksek endotelin-1 seviyelerine sahip olduğunu ve 6 aylık metformin tedavisinin endotelin-1 düzeylerini düşürdüğünü, hormonal ve metabolik profilleri iyileştirdiği bildirilmiştir.

Bu çalışmada PKOS'lu kadınlarda kontrol grubuna göre katılımcıların ET düzeylerinin ($p = 0,113$) daha yüksek olduğu ve bu sonuçların literatürdeki diğer çalışmalar ile uyumluluk gösterdiği tespit edilsede istatistiksel olarak anlamlı bir

farklılık görülmedi. Elde ettiğimiz bu sonuç diğer çalışmalar ile kıyaslandığında, çalışmamızdaki katılımcıların diğer çalışmalara göre daha az olduğu ve istatistik olarak anlamlı çıkmamasının sebebi olduğu düşünülmüştür. Daha fazla hasta sayısı ile daha net sonuçlara ulaşılabileceğini düşündürmüştür.

Yeni bir inflamatuvar belirteç olan Pentraxin-3 (PTX3), doğuştan gelen bağışıklık sisteminin humoral bağışıklığının bir bileşeni olan uzun pentraksin ailesinin bir üyesidir. Endotel hücreleri, monositler, makrofajlar ve fibroblastlar gibi birçok hücre tarafından enflamatuvar uyaranlara yanıt olarak salgınır. Lokal inflamasyona yanıt olarak karaciğerde sentezlenen CRP'nin aksine, PTX3, proinflamatuvar sinyallere yanıt olarak periferik dokulardan salgınır. Bu nedenle, CRP sentezinin aksine, PTX3, ilaca bağlı hepatik protein sentezinden etkilenmez, bu da onu yararlı ve muhtemelen daha iyi bir inflamasyon belirteci yapar. PTX3 düzeyinin, sepsis, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve geç dönem miyokard enfarktüsü gibi birçok iltihaplı hastalıkta yüksek olduğu bulunmuştur (Sahin vd., 2014). Yapılan çalışmalarda PTX3 düzeyi PKOS hastalarında incelenmiş ve kontrol grubuna göre daha yüksek, daha düşük veya benzer bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca vücut kitle indeksi (BMI) ve IR'nin PTX3 ile pozitif veya negatif ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (Sari vd., 2014; Tosi vd., 2014). Hem obezite hem de IR, PKOS etiyolojisinde önemli rol oynamaktadır. PTX3 ayrıca PKOS etiyolojisinde önemli bir role sahip olabileceği ve ek olarak, PTX3 eksikliği, ciddi kusurlu doğurganlık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Salustri vd., 2004). IR, PKOS hastalarının etiyopatolojisinde rol aldığından, bu son derece karmaşık bir durumdur. Bununla birlikte, PKOS'taki PTX3 seviyeleri hala neden arttığı veya azaldığı belirsizdir.

Şahin ve ark. (Sahin vd., 2014) gerçekleştirdikleri çalışmada PKOS hastalarının PTX3 düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek, düşük veya benzer olup olmadığını araştırmayı ve obez ve obez olmayan PKOS denekleri arasında PTX3 seviyesi farkı olup olmadığını, PTX3 seviyesinin IR, FT, LH ve DHEAS gibi PKOS etiyolojik faktörleri ile korelasyonunun olup olmadığını belirlemişlerdir. Bu çalışma sonucunda yeni tanı almış PKOS'lu genç kadınların PTX3 düzeyi sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük, HOMA-IR, hs-CRP, FPG, FT ve LH düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. PTX3 seviyesinin HOMA-IR, BMI, WC ve hs-CRP ile negatif korelasyon gösterirken LH, FT ve TT ile korelasyonu yoktu. Obez PKOS deneklerin PTX3 düzeyinin obez olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada PTX3'ün BMI ve insülin direnci ile negatif korelasyonlu olduğu ve düşük PTX3 seviyesinin, PKOS etiyolojisinde ve kronik inflamasyonu uyarak aterosklerotik hastalıkların oluşumunda rol oynayabileceği bildirilmiştir.

Tosi ve ark.'nın gerçekleştirmiş olduğu bir çalışmada PKOS'tan etkilenen toplam 66 kadın ve 51 sağlıklı kontrol çalışılmış ve plazma PTX3 ve serum CRP, ELISA ile ölçülmüştür. Yaşa ve VKİ'ye göre ayarlandığında, plazma PTX3, artmış serum CRP'nin aksine ($p = 0.004$) PKOS'lu kadınlarda azaldığı ($P = 0.036$) bildirilmiştir (Tosi vd., 2014). Sari ve ark.'nın yaptığı diğer bir çalışmada PKOS'lu hastalarda plazma PTX3 düzeylerini araştırılmış, PTX3 ile diğer bilinen kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki belirlenmiştir. PKOS'lu 40 hasta ile yaş ve VKİ uyumlu 40 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edilmiş ve insülin direnci indeksleri, lipid profili ve PTX3 konsantrasyonları açısından PKOS ve kontrol grupları arasında fark olmadığı bildirilmiştir (Sari vd., 2014).

Aydoğdu ve ark.'nın gerçekleştirdiği çalışmada PKOS'lu hastalarda serum PTX3 düzeyi ve bunun insülin direnci ile ilişkisi araştırılmış, 40 PKOS hastası grubu vücut kitle indeksi (VKİ) uyumlu 40 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. PKOS'lu kadınlarda PTX3, hs-CRP ve HOMA-IR skorlarının plazma seviyeleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu, kan PTX3 düzeyi hs-CRP, VKİ, bel-kalça oranı (WHR), HOMA-IR ile pozitif ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol seviyesi ile negatif korelasyon gösterdiği ve PTX3 düzeyinin PKOS'lu hastalarda insülin direnci ile uyumlu olarak arttığı bildirilmiştir (Aydogdu vd., 2012).

Yapılan başka bir çalışmada PTX3'ün PKOS kadınlarında yerleşik endotel disfonksiyonu belirteçleri ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek amacıyla PKOS kadınlarında PTX3 ile birlikte serum / plazma glikoz, insülin, lipidler, estradiol, testosteron, seks hormonu bağlayıcı globulin, 17-OH progesteron, serbest androjen indeksi, çözünür hücreler arası (sICAM-1) ve vasküler hücre adezyonu molekül 1 (sVCAM-1), endotelin-1 ve nitrik oksit konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Bu çalışmada gruplar, PTX3 serum düzeylerine göre üçte birlik alt gruplara ayrılmıştır. Serum PTX3 üçte birlik alt grupları tNO, endotelin-1 ve sVCAM-1 açısından önemli ölçüde farklılık gösterirken, sICAM-1'e göre farklılık göstermediği, PTX3 düzeyleri en düşük olan alt grupta tNO, endotelin-1 ve sVCAM-1 düzeyleri, hem orta (tNO ve endotelin 1) hem de üst üçte birlik alt gruplara (tümü) kıyasla önemli ölçüde azaldığı bildirilmiştir. Bununla birlikte dolaşımdaki PTX-3 seviyelerinin, PKOS kadınlarında endotel disfonksiyonunun bir göstergesi gibi görüldüğü bildirilmiştir (Wyskida vd., 2019).

Wyskide ve ark., gerçekleştirmiş oldukları başka bir çalışmada PKOS ve PKOS olmayan kadınlarda PTX3 düzeylerini beslenme durumu ve dolaşımdaki inflamasyon

belirteçleri ile ilişkili olarak değerlendirmişlerdir. Obez bireylerde gözlenen PTX3 düzeylerindeki azalmanın mikroinflamasyonla PKOS'ta bozulduğunu ve muhtemelen stroma yağ dokusu ve karaciğer steatozundaki disfonksiyonun artmış insülin direnci ile yansıtıldığını gösterdiğini bildirmişlerdir (Wyskida vd., 2020). Yapılan başka bir çalışmada pentraksin 3'ün (PTX3) genel popülasyondaki adipozite ile ilişkili olduğu hipotezini test edilmiş ve Serum PTX3 konsantrasyonları, vücut kitle indeksi (VKİ), abdominal çevre genişliği ve yağ depoları, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi ve manyetik rezonans görüntüleme ile ölçüldüğü üzere üç kohortta değerlendirilmiştir. PTX3 seviyelerinin, vücut kitle indeksi ve abdominal çevre genişliği'nin yanı sıra toplam ve iç organ yağları ile ters orantılı olduğu, PTX3 ve VKİ arasındaki ilişkinin obez olmayan bireylerde daha da güçlü görüldüğü bildirildi (Witasz vd., 2014).

Barazzoni ve ark.'nın yapmış oldukları çalışmada obezite ve yüksek bel çevresinin (abdominal yağ birikimini yansıtan) akut koroner sendromları (AKS) hastalarında plazma PTX3 konsantrasyonu üzerindeki potansiyel etkisini, yaş, cinsiyet ve BMI uyumlu AKS olmayan bireylere kıyasla araştırmışlardır. Hem obez hem de obez olmayan AKS hastaları, eşleştirilmiş AKS olmayan muadillerinden daha yüksek PTX3'e sahip olduğu, ancak her iki grupta da obez hastalarda PTX3 obez olmayanlara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. PTX3 ayrıca yüksek AKS deneklerinde normal bel çevresi olanlara göre daha düşük bulunduğu bildirilmiştir. Yine bu çalışmada plazma PTX3, yaş ve plazma kreatinininden bağımsız olarak VKİ ve normal bel çevresi ile negatif olarak ilişkilendirildiği bildirilmiş, PTX3 ile plazma insülini, glikoz veya kısa pentraksin ve valide edilmiş inflamasyon markeri C-reaktif protein arasında hiçbir ilişki gözlenmediği bildirilmiştir (Barazzoni vd., 2013).

Çalışmamızda PKOS'lu kadınların PTX3 düzeylerinin kontrole kıyasla daha düşük olduğu ve bu sonuçların literatürdeki azalmayı belirten çalışmalar ile uyumluluk gösterdiği görüldü (Sahin vd., 2014; Witasz vd., 2014). Literatürdeki bazı çalışmalarda PTX3'ün PKOS ile arttığı gösterilse de, hasta grubu çoğunlukla fazla kilolu ve obez olan çalışmalarda PTX3 seviyesinin PKOS'lu bireylerde düşük olduğu bildirilmiştir. Adipoz dokuda artan oksidatif strese sekonder olarak adiponektin düzeyinin düştüğü bildirilmiştir. Muhtemelen, artan reaktif oksijen türleri PTX3'e baskılatır ve bu da PTX3 seviyesinin düşmesine neden olur. PTX3 klasik kompleman yolunu inhibe ettiğinden, düşük PTX3 seviyesi muhtemelen obez deneklerde kronik inflamasyona yol açar. (Sahin vd., 2014)

Bu çalışmada hasta grubundaki katılımcıların çeşitli parametrelere göre Pentraksin-3 konsantrasyon düzeyleri analiz edilmiş ve sigara kullanım durumları, hastalık durumları, ilaç kullanımları (kullandığı ilaç) ve adet düzeni durumları (her ay adet görme) ve gibi parametrelerin kendi içinde istatistiksel olarak anlamlı değişmediği bulunmuştur ($p > .05$). Diğer bir ifadeyle bu durumların hasta grubundaki katılımcıların pentraksin-3 konsantrasyon düzeylerini anlamlı etkilemediği tespit edildi.

Çalışmamızda vücut kitle indekslerinin hasta grubundaki katılımcıların pentraksin-3 konsantrasyon düzeylerini anlamlı etkilemediği ($p > .05$); hasta grubu katılımcıların pentraksin-3 konsantrasyon değerleri ile HOMA-IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılaştığı ($p < .009$); kontrol grubu katılımcıların pentraksin-3 konsantrasyon değerleri ile HOMA-IR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > .058$). İnsülin direncindeki bu yükselmeyi gösteren bulgumuz literatürdeki diğer çalışmalara (Sahin vd., 2014, Wyskida vd., 2020) benzer

şekilde PTX3 ile HOMA-IR'nin negatif korelasyonlu olduğu ve düşük PTX3 seviyesinin, PKOS etiyolojisinde insülin direnci ile birlikte değerlendirilebileceğini bizlere düşündürdü. Yine hasta grubundaki katılımcıların Pentraksin-3 düzeylerinde tüylenme olan hastalar ile tüylenme olmayan hastalar arasında fark bulduk. Diğer bir ifadeyle tüylenme durumunun hasta grubundaki katılımcıların pentraksin-3 konsantrasyon düzeylerini anlamlı şekilde etkilediği tespit edildi. Elde edilen bu sonuç PKOS'ta PTX-3 ile tüylenmeyi karşılaştıran ilk çalışma niteliğini taşımaktadır ve bu konuda geniş kapsamlı daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmada ROC eğrisi grafiğine göre pentraksin-3 testinin hastalar ile hasta olmayan bireyleri ayırmadaki doğruluk oranı 0.634 AUC değeri ile orta derece bulundu. Güven aralığını dar p değerini anlamlı bulduk ($p = 0.031$). Cutt off değeri : 5.76'da, %60.0 sensitivite ve %64.3 spesifite; cutt off değeri :8.34'de, %51.1 sensitivite ve %81.4 spesifite değeri ile PKOS tanısı yeterli olduğunu tespit ettik.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

PTX3, yalnızca enflamatuvar süreçte ve IR yoluyla PKOS etiyolojisinde etkili olabilir. Dolayısıyla, PKOS seyri sırasında aterosklerotik hastalığın kombinasyonunu açıklayabilir. Ek olarak, PTX3 seviyesinin yaşla birlikte yükseldiği bilinmektedir (Barazzoni vd., 2013; Kelly vd., 2002). Aterosklerotik süreç üzerine yapılan birçok çalışmada orta ve ileri yaş hastaların PTX3 seviyeleri araştırılmıştır. PKOS'ta yapılan çalışmalarda özellikle ikinci on yıldaki hastalar incelenmiştir. Yaş arttıkça aterosklerotik süreç ve komplikasyonları ortaya çıkar. Çalışmamızda PTX3 düzeyinin düşük bulunmasının nedeni genç ve yeni tanı almış hastalar olabilir. Hastalık ilerledikçe PTX3 salınımı, sürekli IR, oksidatif stres ve proinflamatuvar sitokinlere ikincil olarak dramatik bir şekilde artabilir. Bu nedenle, orta ve ileri yaşlı PKOS hastalarını içeren uzun dönem takipli daha ileri çalışmaların, PTX3 hakkında daha ayrıntılı olarak çalışılması gerekmektedir.

PKOS'da serum düzeyleri düşük olan PTX-3 düzeylerinin, insülin direnciyle zayıf da olsa negatif ilişkili olması ve ayrıca tüylenme pozitif hastalarda yüksek düzeyde bulunmasından dolayı PKOS'lu hastaların klinik takibinde kullanılabilir.

7. KAYNAKLAR

- A., S., H., T., K., Y., K., H., M., S., Y., U., F., A., N., T., H., S., T., F., W., T., & H., T. (2014). Inflammatory biomarkers in atherosclerosis: Pentraxin 3 can become a novel marker of plaque vulnerability. *PLoS ONE*.
- A.M., P. (2005). Early influences on human energy regulation: Thrifty genotypes and thrifty phenotypes. *Physiology and Behavior*.
- ABBOTT, D. H., Barnett, D. K., Bruns, C. M., & Dumesic, D. A. (2005). Androgen excess fetal programming of female reproduction: A developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? İçinde *Human Reproduction Update*.
<https://doi.org/10.1093/humupd/dmi013>
- ABBOTT, David H., Dumesic, D. A., Eisner, J. R., Colman, R. J., & Kemnitz, J. W. (1998). Insights into the development of polycystic ovary syndrome (PCOS) from studies of prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(98\)00019-8](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(98)00019-8)
- ABBOTT, David H., Foong, S. C., Barnett, D. K., & Dumesic, D. A. (2004). Nonhuman primates contribute unique understanding to anovulatory infertility in women. İçinde *ILAR journal / National Research Council, Institute of Laboratory Animal Resources*. <https://doi.org/10.1093/ilar.45.2.116>
- AEBİ, H., Albano, E., Parola, M., Comoglio, A., Dianzani, M. U., Ando, K., Nagata, K., Yoshida, R., Kikugawa, K., Suzuki, M., Aruna, K., Kalpana, C., Viswanathan, P., Menon, V. P., Babizhayev, M. A., Stokov, I. A., Nosikov, V. V, Savel'yeva, E. L., Sitnikov, V. F., ... Wang, S. D. Q. (2015). Evidence for the covalent binding of hydroxyethyl radicals to rat liver microsomal proteins. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 28(1), 453–459. <https://doi.org/10.4162/nrp.2014.8.1.54>

- AK, G. Ş. (2017). *Polikistik Over Sendromu Olan Kadınlarda Farklı Diyet Uygulamalarının Vücut Bileşimi ve Bazı Biyokimyasal Bulgular Üzerine Etkisi*. Başkent Üniversitesi.
- AKGÖL, Ö. F. (2015). *Oral Glukoz Tolerans Testi Yapılan Hastalarda Glukoz Yükleminin Endotel Fonksiyonu Üzerine Etkileri*. T.C. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi.
- ALBERTİ, K. G. M. M., Zimmet, P., & Shaw, J. (2007). International Diabetes Federation: A consensus on Type 2 diabetes prevention. *Diabetic Medicine*. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02157.x>
- ASANO, T., Ikegaki, I., Suzuki, Y., Satoh, S. ichi, & Shibuya, M. (1989). Endothelin and the production of cerebral vasospasm in dogs. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(89\)92258-4](https://doi.org/10.1016/0006-291X(89)92258-4)
- ASUNCIÓN, M., Calvo, R. M., San Millán, J. L., Sancho, J., Avila, S., & Escobar-Morreale, H. F. (2000). A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women from Spain 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6682>
- ATÍOMO, W., & Daykin, C. A. (2012). Metabolomic biomarkers in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Molecular Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas029>
- AYDOĞDU, A., Tasci, I., Tapan, S., Basaran, Y., Aydogan, U., Meric, C., Sonmez, A., Aydogdu, S., Akbulut, H., Taslipinar, A., Uckaya, G., & Azal, O. (2012). High plasma level of long Pentraxin 3 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.652719>

- AZEVEDO, G. D., Duarte, J. M. B. P., Souza, M. O., Costa-E-Silva, T. D. N., Soares, E. M. M., & Maranhão, T. M. O. (2006). Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000500008>
- AZZIZ, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2006). Position statement: Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: An androgen excess society guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
- AZZIZ, R., Carmina, E., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Janssen, O. E., Legro, R. S., Norman, R. J., Taylor, A. E., & Witchel, S. F. (2009). The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
- AZZIZ, R., Woods, K. S., Reyna, R., Key, T. J., Knochenhauer, E. S., & Yildiz, B. O. (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>
- BALEN, A. H., Conway, G. S., Kaltsas, G., Techatraisak, K., Manning, P. J., West, C., & Jacobs, H. S. (1995). Andrology: Polycystic ovary syndrome: The spectrum of the disorder in 1741 patients. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a136243>

- BALLETSHOFER, B. M., Rittig, K., Enderle, M. D., Volk, A., Maerker, E., Jacob, S., Matthaei, S., Rett, K., & Häring, H. U. (2000). Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first-degree relatives of subjects with type 2 diabetes in association with insulin resistance. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.15.1780>
- BALLOU, S. P., & Kushner, I. (1992). C-reactive protein and the acute phase response. *İçinde Advances in internal medicine*.
- BAÑULS, C., Rovira-Llopis, S., Martinez de Mara  n, A., Veses, S., Jover, A., Gomez, M., Rocha, M., Hernandez-Mijares, A., & Victor, V. M. (2017). Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte–endothelium interactions in PCOS. *Metabolism: Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.02.012>
- BARAZZON  , R., Aleksova, A., Carriere, C., Cattin, M. R., Zanetti, M., Vinci, P., Stolfo, D., Guarnieri, G., & Sinagra, G. (2013). Obesity and high waist circumference are associated with low circulating pentraxin-3 in acute coronary syndrome. *Cardiovascular Diabetology*. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-12-167>
- BARKER, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>
- BARR, S., Hart, K., Reeves, S., Sharp, K., & Jeanes, Y. M. (2011). Habitual dietary intake, eating pattern and physical activity of women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.81>
- BAYSAL, B. (2008). Polikistik Over Sendromu ve Hirsutizm. *  .  . Cerrahpa  a Tıp Fak  ltesi S  rekli Tıp Eđitimi Etkinlikleri*, 63, 99–107.

- BECKMAN, J. A., Goldfine, A. B., Gordon, M. B., Garrett, L. A., Keaney, J. F., & Creager, M. A. (2003). Oral antioxidant therapy improves endothelial function in Type 1 but not Type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00403.2003>
- BOLTON, C. H., Downs, L. G., Victory, J. G. G., Dwight, J. F., Tomson, C. R. V., Mackness, M. I., & Pinkney, J. H. (2001). Endothelial dysfunction in chronic renal failure: Roles of lipoprotein oxidation and pro-inflammatory cytokines. *Nephrology Dialysis Transplantation*. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.6.1189>
- BONETTI, P. O., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2003). Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *İçinde Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000051384.43104.FC>
- BOTTAZZI, B., Doni, A., Garlanda, C., & Mantovani, A. (2010). An Integrated View of Humoral Innate Immunity: Pentraxins as a Paradigm. *Annual Review of Immunology*. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101305>
- BOTTAZZI, B., Vouret-Craviari, V., Bastone, A., De Gioia, L., Matteucci, C., Peri, G., Spreafico, F., Pausa, M., D'Ettore, C., Gianazza, E., Tagliabue, A., Salmona, M., Tedesco, F., Introna, M., & Mantovani, A. (1997). Multimer formation and ligand recognition by the long pentraxin PTX3. Similarities and differences with the short pentraxins C-reactive protein and serum amyloid P component. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.52.32817>
- BOUREAUX, M. Y., Talbott, E. O., Kip, K. E., Brooks, M. M., & Witchel, S. F. (2006). Risk of T2DM and impaired fasting glucose among PCOS subjects: Results of an 8-year follow-up. *İçinde Current Diabetes Reports*. <https://doi.org/10.1007/s11892-006-0056-1>

- BRASSARD, M., AinMelk, Y., & Baillargeon, J. P. (2008). Basic Infertility Including Polycystic Ovary Syndrome. İçinde *Medical Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2008.04.008>
- BRUNS, C. M., Baum, S. T., Colman, R. J., Eisner, J. R., Kemnitz, J. W., Weindruch, R., & Abbott, D. H. (2004). Insulin resistance and impaired insulin secretion in prenatally androgenized male rhesus monkeys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0918>
- CAİMİ, G., Hopps, E., Montana, M., Carollo, C., Calandrino, V., Incalcaterra, E., Canino, B., & Lo Presti, R. (2014). Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. <https://doi.org/10.3233/CH-131758>
- CAİMİ, Gregorio, Hopps, E., Montana, M., Noto, D., Canino, B., Lo Presti, R., & Aversa, M. R. (2012). Evaluation of nitric oxide metabolites in a group of subjects with metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2012.09.012>
- ÇAKIR, E., Çakal, E., Özbek, M., Şahin, M., & Delibaşı, T. (2013). Polikistik Over Sendromu ve Kardiovasküler Hastalık Risk İlişkisi. *Turk Jem*, 17(33–7).
- CAMAİONİ, A., Klinger, F. G., Campagnolo, L., & Salustri, A. (2018). The influence of pentraxin 3 on the ovarian function and its impact on fertility. İçinde *Frontiers in Immunology*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02808>
- CARMİNA, E. (2009). Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric*. <https://doi.org/10.1080/13697130903003842>
- CARMİNA, E., Orio, F., Palomba, S., Longo, R. A., Cascella, T., Colao, A., Lombardi, G., Rini, G. B., & Lobo, R. A. (2006). Endothelial dysfunction in PCOS: Role of

- obesity and adipose hormones. *American Journal of Medicine*.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.059>
- CARMÌNA, Enrico, Koyama, T., Chang, L., Stanczyk, F. Z., & Lobo, R. A. (1992). Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(92\)91779-A](https://doi.org/10.1016/0002-9378(92)91779-A)
- CASCELLA, T., Palomba, S., De Sio, I., Manguso, F., Giallauria, F., De Simone, B., Tafuri, D., Lombardi, G., Colao, A., & Orio, F. (2008). Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem356>
- CELERMAJER, D. S., Sorensen, K. E., Gooch, V. M., Miller, O. 1., Sullivan, I. D., Lloyd, J. K., Deanfield, J. E., & Spiegelhalter, D. J. (1992). Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)93147-F](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-F)
- CHAN, E. A. W., Buckley, B., Farraj, A. K., & Thompson, L. C. (2016). The heart as an extravascular target of endothelin-1 in particulate matter-induced cardiac dysfunction. İçinde *Pharmacology and Therapeutics*.
<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.05.006>
- CHAN, W. P. A., Ngo, D. T., Sverdlov, A. L., Rajendran, S., Stafford, I., Heresztyn, T., Chirkov, Y. Y., & Horowitz, J. D. (2013). Premature aging of cardiovascular/platelet function in polycystic ovarian syndrome. *American Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.12.015>
- CHO, L. W., Randeve, H. S., & Atkin, S. L. (2007). Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. İçinde *Vascular Health and Risk Management*.

- CLAUSEN, P., Jacobsen, P., Rossing, K., Jensen, J. S., Parving, H. H., & Feldt-Rasmussen, B. (2000). Plasma concentrations of VCAM-1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy. *Diabetic Medicine*. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00347.x>
- COFFEY, S., & Mason, H. (2003). The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. İçinde *Gynecological Endocrinology*. <https://doi.org/10.1080/09513590312331290268>
- CONWAY, G. S., Agrawal, R., Betteridge, D. J., & Jacobs, H. S. (1992). Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb02295.x>
- COVIELLO, A. D., Legro, R. S., & Dunaif, A. (2006). Adolescent girls with polycystic ovary syndrome have an increased risk of the metabolic syndrome associated with increasing androgen levels independent of obesity and insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1666>
- D'ORLÉANS-JUSTE, P., Akide Ndunge, O. B., Desbiens, L., Tanowitz, H. B., & Desruisseaux, M. S. (2019). Endothelins in inflammatory neurological diseases. İçinde *Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.10.001>
- DAMBALA, K., Paschou, S. A., Michopoulos, A., Siasos, G., Goulis, D. G., Vavilis, D., & Tarlatzis, B. C. (2019). Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. İçinde *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/0003319719840091>

- DE LEMOS, J. A., Blazing, M. A., Wiviott, S. D., Lewis, E. F., Fox, K. A. A., White, H. D., Rouleau, J. L., Pedersen, T. R., Gardner, L. H., Mukherjee, R., Ramsey, K. E., Palmisano, J., Bilheimer, D. W., Pfeffer, M. A., Califf, R. M., & Braunwald, E. (2004). Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: Phase Z of the A to Z trial. *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
- DEBAN, L., Jarva, H., Lehtinen, M. J., Bottazzi, B., Bastone, A., Doni, A., Jokiranta, T. S., Mantovani, A., & Meri, S. (2008). Binding of the Long Pentraxin PTX3 to Factor H: Interacting Domains and Function in the Regulation of Complement Activation. *The Journal of Immunology*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.12.8433>
- DEEKS, A. A., Gibson-Helm, M. E., & Teede, H. J. (2010). Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: A comprehensive investigation. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.09.018>
- DEODHAR, S. D. (1989). C-reactive protein: The best laboratory indicator available for monitoring disease activity. İçinde *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.3949/ccjm.56.2.126>
- DEVEER, M., Deveer, R., Basaran, O., Turkcu, U. O., Akbaba, E., Cullu, N., Turhan, N., Kucuk, M., & Kasap, B. (2015). Serum Copeptin, Pentraxin 3, Anti-Mullerian Hormone Levels With Echocardiography and Carotid Artery Intima-Media Thickness in Adolescents With Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine Research*. <https://doi.org/10.14740/jocmr2375w>
- DİAMANTİ-KANDARAKİS, E., Alexandraki, K., Piperi, C., Protogerou, A., Katsikis, I., Paterakis, T., Lekakis, J., & Panidis, D. (2006a). Inflammatory and endothelial

- markers in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01712.x>
- DIAMANTÌ-KANDARAKÌS, E., Alexandraki, K., Piperi, C., Protogerou, A., Katsikis, I., Paterakis, T., Lekakis, J., & Panidis, D. (2006b). Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01712.x>
- DIAMANTÌ-KANDARAKÌS, E., Alexandraki, K., Protogerou, A., Piperi, C., Papamichael, C., Aessopos, A., Lekakis, J., & Mavrikakis, M. (2005). Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/eje.1.01910>
- DIAMANTÌ-KANDARAKÌS, Evanthia, & Papavassiliou, A. G. (2006). Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. İçinde *Trends in Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2006.05.006>
- DIAMANTÌ-KANDARAKÌS, Evanthia, Paterakis, T., Alexandraki, K., Piperi, C., Aessopos, A., Katsikis, I., Katsilambros, N., Kreatsas, G., & Panidis, D. (2006). Indices of low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/del003>
- DIAMANTÌ-KANDARAKÌS, Evanthia, Spina, G., Kouli, C., & Migdalis, I. (2001). Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7904>
- DIETRICH, J. B. (2002). The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation

- with the blood-brain barrier. İçinde *Journal of Neuroimmunology*.
[https://doi.org/10.1016/S0165-5728\(02\)00114-5](https://doi.org/10.1016/S0165-5728(02)00114-5)
- Doni, A., Musso, T., Morone, D., Bastone, A., Zambelli, V., Sironi, M., Castagnoli, C., Cambieri, I., Stravalaci, M., Pasqualini, F., Laface, I., Valentino, S., Tartari, S., Ponzetta, A., Maina, V., Barbieri, S. S., Tremoli, E., Catapano, A. L., Norata, G. D., ... Mantovani, A. (2015). An acidic microenvironment sets the humoral pattern recognition molecule PTX3 in a tissue repair mode. *Journal of Experimental Medicine*. <https://doi.org/10.1084/jem.20141268>
- DRENJANCEVIĆ, I., Jukic, I., Stupin, A., Cosic, A., Stupin, M., & Selthofer-Relatic, K. (2018). The Markers of Endothelial Activation. İçinde *Endothelial Dysfunction - Old Concepts and New Challenges*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.74671>
- DUBE, R. (2016). Does endothelial dysfunction correlate with endocrinal abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome? *Avicenna Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.4103/2231-0770.191445>
- DUBIŃ, R., Li, Y., Ix, J. H., Shlipak, M. G., Whooley, M., & Peralta, C. A. (2012). Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary heart disease: Data from the Heart and Soul Study. *American Heart Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2011.11.007>
- DUMESIĆ, D. A. (2003). Reduced Intrafollicular Androstenedione and Estradiol Levels in Early-Treated Prenatally Androgenized Female Rhesus Monkeys Receiving Follicle-Stimulating Hormone Therapy for In Vitro Fertilization. *Biology of Reproduction*. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.102.015164>
- DUMESIĆ, Daniel A., Abbott, D. H., Eisner, J. R., & Goy, R. W. (1997). Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum

- luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertility and Sterility*.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81873-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81873-0)
- DUMESIC, Daniel A., Schramm, R. D., Peterson, E., Paprocki, A. M., Zhou, R., & Abbott, D. H. (2002). Impaired developmental competence of oocytes in adult prenatally androgenized female rhesus monkeys undergoing gonadotropin stimulation for in vitro fertilization. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.3.8287>
- DUNAIF, A., Segal, K. R., Futterweit, W., & Dobrjansky, A. (1989). Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165>
- DUNAIF, A., & Finegood, D. T. (1996). Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772555>
- DUNAIF, Andrea. (1997). Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis*. *Endocrine Reviews*.
<https://doi.org/10.1210/edrv.18.6.0318>
- DUNAIF, Andrea, Heindel, J., Chang, R., Abbott, D., Eisner, J., Colman, R., Kemnitz, J., & Dumesic, D. (2002). Prenatal Androgen Excess Programs for Polycystic Ovary Syndrome in Female Rhesus Monkeys. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome*.
<https://doi.org/10.1201/9780203910948.ch10>
- DUNSTAN, D. W., Barr, E. L. M., Healy, G. N., Salmon, J., Shaw, J. E., Balkau, B., Magliano, D. J., Cameron, A. J., Zimmet, P. Z., & Owen, N. (2010). Television viewing time and mortality: The australian diabetes, obesity and lifestyle study (ausdiab). *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894824>

- EGASHIRA, K. (2002). Clinical importance of endothelial function in arteriosclerosis and ischemic heart disease. *Circulation Journal*.
<https://doi.org/10.1253/circj.66.529>
- EISNER, J. R., Barnett, M. A., Dumesic, D. A., & Abbott, D. H. (2002). Ovarian hyperandrogenism in adult female rhesus monkeys exposed to prenatal androgen excess. *Fertility and Sterility*. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02947-8](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02947-8)
- EISNER, J. R., Dumesic, D. A., Kemnitz, J. W., & Abbott, D. H. (2000). Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.85.3.1206>
- EISNER, J. R., Dumesic, D. A., Kemnitz, J. W., Colman, R. J., & Abbott, D. H. (2003). Increased adiposity in female rhesus monkeys exposed to androgen excess during early gestation. *Obesity Research*. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.42>
- EL-BERRY, S., & Razik, M. A. (2010). Nitric oxide donors increases pregnancy rate in clomiphene citrate treated polycystic ovary infertile patients. *Middle East Fertility Society Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2010.04.004>
- ENDEMANN, D. H., & Schiffrin, E. L. (2004). Endothelial Dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology*, 15(8), 1983–1992.
<https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000132474.50966.DA>
- ENGELHARDT, B., Wolburg-Buchholz, K., & Wolburg, H. (2001). Involvement of the Choroid Plexus in Central Nervous System Inflammation. *Microscopy Research and Technique*. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20010101\)52:1<112::AID-JEMT13>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20010101)52:1<112::AID-JEMT13>3.0.CO;2-5)
- ENGLER, M. M., Engler, M. B., Malloy, M. J., Chiu, E. Y., Schloetter, M. C., Paul, S.

- M., Stuehlinger, M., Lin, K. Y., Cooke, J. P., Morrow, J. D., Ridker, P. M., Rifai, N., Miller, E., Witztum, J. L., & Mietus-Snyder, M. (2003). Antioxidant vitamins C and E improve endothelial function in children with hyperlipidemia: Endothelial assessment of risk from lipids in youth (EARLY) trial. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000086345.09861.A0>
- EPSTEIN, F. H., & Levin, E. R. (1995). Endothelins. İçinde *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199508103330607>
- EPSTEIN, F. H., Vane, J. R., Änggård, E. E., & Botting, R. M. (1990). Regulatory functions of the vascular endothelium. İçinde *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230106>
- ESCOBAR-MORREALE, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. İçinde *Nature Reviews Endocrinology*. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- ESPER, R. J., Nordaby, R. A., Vilariño, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., & Machado, R. A. (2006). Endothelial dysfunction: A comprehensive appraisal. *Cardiovascular Diabetology*. <https://doi.org/10.1186/1475-2840-5-4>
- FÉLÉTOU, M., & Vanhoutte, P. M. (2006). Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The Wiggers Award Lecture). *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00292.2006>
- FORNAÏ, F., Carrizzo, A., Forte, M., Ambrosio, M., Damato, A., Ferrucci, M., Biagioni, F., Busceti, C., Puca, A. A., & Vecchione, C. (2016). The inflammatory protein Pentraxin 3 in cardiovascular disease. *Immunity and Ageing*. <https://doi.org/10.1186/s12979-016-0080-1>
- FÖRSTERMANN, U., Kleinert, H., Gath, I., Schwarz, P., Closs, E. I., & Dun, N. J.

- (1995). Expression and Expressional Control of Nitric Oxide Synthases in Various Cell Types. *Advances in Pharmacology*. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(08\)61085-6](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(08)61085-6)
- FRANĬK, S., KREMER, J. A. M., Nelen, W. L. D. M., & Farquhar, C. (2014). Aromatase inhibitors for subfertile women with polycystic ovary syndrome. İçinde *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010287.pub2>
- FRANKS, S. (1995). Polycystic ovary syndrome. İçinde *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199509283331307>
- GEWURZ, H., Mold, C., Siegel, J., & Fiedel, B. (1982). C-reactive protein and the acute phase response. İçinde *Advances in internal medicine*.
- GILL, R., Kemp, J. A., Sabin, C., & Pepys, M. B. (2004). Human C-reactive protein increases cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in adult rats. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. <https://doi.org/10.1097/01.WCB.0000136517.61642.99>
- GLUECK, C. J., Dharashivkar, S., Wang, P., Zhu, B., Gartside, P. S., Tracy, T., & Sieve, L. (2005). Obesity and extreme obesity, manifest by ages 20-24 years, continuing through 32-41 years in women, should alert physicians to the diagnostic likelihood of polycystic ovary syndrome as a reversible underlying endocrinopathy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2005.03.010>
- GRUNDY, S. M., Brewer, H. B., Cleeman, J. I., Smith, S. C., & Lenfant, C. (2004). Definition of Metabolic Syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to

- Definition. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>
- HAJIAN-TILAKI, K. (2013). Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. İçinde *Caspian Journal of Internal Medicine*.
- HAN, T. S., Van Leer, E. M., Seidell, J. C., & Lean, M. E. J. (1995). Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7017.1401>
- HELSET, E., Sildnes, T., & Konopski, Z. S. (1994). Endothelin-1 stimulates monocytes in vitro to release chemotactic activity identified as interleukin-8 and monocyte chemotactic protein-1. *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/S0962935194000207>
- HORDÍJK, P. L. (2006). Endothelial signalling events during leukocyte transmigration. İçinde *FEBS Journal*. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2006.05440.x>
- HOSSAİN, G. S., Lynn, E. G., Maclean, K. N., Zhou, J., Dickhout, J. G., Lhoták, Š., Trigatti, B., Capone, J., Rho, J., Tang, D., McCulloch, C. A., Al-Bondokji, I., Malloy, M. J., Pullinger, C. R., Kane, J. P., Li, Y., Shiffman, D., & Austin, R. C. (2013). Deficiency of TDAG51 protects against atherosclerosis by modulating apoptosis, cholesterol efflux, and peroxiredoxin-1 expression. *Journal of the American Heart Association*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000134>
- HOSSAİN, G. S., Van Thienen, J. V., Werstuck, G. H., Zhou, J., Sood, S. K., Dickhout, J. G., De Koning, A. B. L., Tang, D., Wu, D., Falk, E., Poddar, R., Jacobsen, D. W., Zhang, K., Kaufman, R. J., & Austin, R. C. (2003). TDAG51 is induced by homocysteine, promotes detachment-mediated programmed cell death, and

contributes to the development of atherosclerosis in hyperhomocysteinemia.

Journal of Biological Chemistry. <https://doi.org/10.1074/jbc.M212897200>

IBÁÑEZ, L., Potau, N., Chacon, P., Pascual, C., & Carrascosa, A. (1998).

Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia*. <https://doi.org/10.1007/s001250051030>

IBÁÑEZ, L., Potau, N., Zampolli, M., Prat, N., Gussinyé, M., Saenger, P., Vicens-

Calvet, E., & Carrascosa, A. (1994). Source localization of androgen excess in adolescent girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.79.6.7989484>

IBÁÑEZ, L., Potau, N., Zampolli, M., Prat, N., Virdis, R., Vicens-Calvet, E., &

Carrascosa, A. (1996). Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772605>

IBÁÑEZ, Lourdes, Dimartino-Nardi, J., Potau, N., & Saenger, P. (2000). Premature

adrenarche - Normal variant or forerunner of adult disease? *Içinde Endocrine Reviews*. <https://doi.org/10.1210/er.21.6.671>

IBÁÑEZ, Lourdes, Potau, N., Francois, I., & De Zegher, F. (1998). Precocious

pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.83.10.3558>

IBÁÑEZ, Lourdes, Potau, N., Zampolli, M., Riqué, S., Saenger, P., & Carrascosa, A.

(1997). Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

<https://doi.org/10.1210/jc.82.7.2283>

- IBÁÑFLEZ, L., Street, M. E., Potau, N., Carrascosa, A., & Zampolli, M. (1997). Girls diagnosed with premature pubarche show an exaggerated ovarian androgen synthesis from the early stages of puberty: Evidence from gonadotropin-releasing hormone agonist testing. *Fertility and Sterility*. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81396-9](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81396-9)
- IDELMAN, G., Taylor, J. G., Tongbai, R., Chen, R. A., Haggerty, C. M., Bilke, S., Chanock, S. J., & Gardner, K. (2007). Functional profiling of uncommon VCAM1 promoter polymorphisms prevalent in African American populations. *Human Mutation*. <https://doi.org/10.1002/humu.20523>
- IGNARRO, L. J., Bush, P. A., Buga, G. M., Wood, K. S., Fukuto, J. M., & Rajfer, J. (1990). Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(90\)92168-Y](https://doi.org/10.1016/0006-291X(90)92168-Y)
- INOUE, K., Sugiyama, A., Reid, P. C., Ito, Y., Miyauchi, K., Mukai, S., Sagara, M., Miyamoto, K., Satoh, H., Kohno, I., Kurata, T., Ota, H., Mantovani, A., Hamakubo, T., Daida, H., & Kodama, T. (2007). Establishment of a high sensitivity plasma assay for human pentraxin3 as a marker for unstable angina pectoris. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000252126.48375.d5>
- INOUE, M., Itoh, H., Ueda, M., Naruko, T., Kojima, A., Komatsu, R., Doi, K., Ogawa, Y., Tamura, N., Takaya, K., Igaki, T., Yamashita, J., Chun, T. H., Masatsugu, K., Becker, A. E., & Nakao, K. (1998). Vascular endothelial growth factor (VEGF)

- expression in human coronary atherosclerotic lesions: Possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.20.2108>
- INTRONA, M., Vidal Alles, V., Castellano, M., Picardi, G., De Gioia, L., Bottazzi, B., Peri, G., Breviario, F., Salmona, M., De Gregorio, L., Dragani, T. A., Srinivasan, N., Blundell, T. L., Hamilton, T. A., & Mantovani, A. (1996). Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood.v87.5.1862.bloodjournal8751862>
- ISCHIROPOULOS, H. (1998). Biological tyrosine nitration: A pathophysiological function of nitric oxide and reactive oxygen species. İçinde *Archives of Biochemistry and Biophysics*. <https://doi.org/10.1006/abbi.1998.0755>
- ISHIKAWA, T., Imamura, T., Hatakeyama, K., Date, H., Nagoshi, T., Kawamoto, R., Matsuyama, A., Asada, Y., & Eto, T. (2004). Possible contribution of C-reactive protein within coronary plaque to increasing its own plasma levels across coronary circulation. *American Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.11.030>
- JAHANFAR, S., Eden, J. A., Warren, P., Seppala, M., & Nguyen, T. V. (1995). A twin study of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)57412-3](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)57412-3)
- JAILLON, S., Jeannin, P., Hamon, Y., Frémaux, I., Doni, A., Bottazzi, B., Blanchard, S., Subra, J. F., Chevailler, A., Mantovani, A., & Delneste, Y. (2009). Endogenous PTX3 translocates at the membrane of late apoptotic human neutrophils and is involved in their engulfment by macrophages. *Cell Death and Differentiation*. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.173>

- JAYE, D. L., & Waites, K. B. (1997). Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. İçinde *Pediatric Infectious Disease Journal*.
<https://doi.org/10.1097/00006454-199708000-00003>
- JENNY, N. S., Arnold, A. M., Kuller, L. H., Tracy, R. P., & Psaty, B. M. (2009). Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: The cardiovascular health study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.178947>
- JİALAL, I., Devaraj, S., & Venugopal, S. K. (2004). C-reactive protein: Risk marker or mediator in atherothrombosis? İçinde *Hypertension*.
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000130484.20501.df>
- JUPE, D. (1996). The acute phase response and laboratory testing. İçinde *Australian family physician*.
- KANMAZ-ÖZER, M., Vural, P., Doru-Abbasolu, S., Gedikbaşı, A., Çil, E., Karadağ, B., & Uysal, M. (2012). Polymorphisms of vascular cell adhesion molecule1 (VCAM1) in polycystic ovary syndrome determined by quantitative real-time polymerase chain reaction and melting curve analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*.
<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.11.013>
- KAUSHAL, R., Parchure, N., Bano, G., Kaski, J. C., & Nussey, S. S. (2004). Insulin resistance and endothelial dysfunction in the brothers of Indian subcontinent Asian women with polycystic ovaries. *Clinical Endocrinology*.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2004.01981.x>
- KEDZİERSKI, R. M., & Yanagisawa, M. (2001). Endothelin system: The double-edged sword in health and disease. İçinde *Annual Review of Pharmacology and*

- Toxicology*. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.851>
- KELLY, C. J. G., Speirs, A., Gould, G. W., Petrie, J. R., Lyall, H., & Connell, J. M. C. (2002). Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.2.8199>
- KHODABANDEHLOU, K., Masehi-Lano, J. J., Poon, C., Wang, J., & Chung, E. J. (2017). Targeting cell adhesion molecules with nanoparticles using in vivo and flow-based in vitro models of atherosclerosis. *Experimental Biology and Medicine*. <https://doi.org/10.1177/1535370217693116>
- KILINÇ, A., & Kılınç, K. (2003). *Nitrik oksitin fonksiyonları ve toksik etkileri*. Palme Yayınevi.
- KOCH, A. E., Halloran, M. M., Haskell, C. J., Shah, M. R., & Polverini, P. J. (1995). Angiogenesis mediated by soluble forms of E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/376517a0>
- KOLB-BACHOFEN, V. (1991). A Review on the Biological Properties of C-Reactive Protein. İçinde *Immunobiology*. [https://doi.org/10.1016/S0171-2985\(11\)80193-2](https://doi.org/10.1016/S0171-2985(11)80193-2)
- KRENTZ, A. J., Von Mühlen, D., & Barrett-Connor, E. (2007). Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: Evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause*. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7ab>
- KRISHNA, M. B., Joseph, A., Thomas, P. L., Dsilva, B., Pillai, S. M., & Laloraya, M. (2018). Impaired Arginine Metabolism Coupled to a Defective Redox Conduit Contributes to Low Plasma Nitric Oxide in Polycystic Ovary Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1159/000484107>

- KUNES, P., Holubcova, Z., Kolackova, M., & Krejsek, J. (2012). Pentraxin 3(PTX 3): An endogenous modulator of the inflammatory response. İçinde *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/2012/920517>
- LAI, W. K. C., & Kan, M. Y. (2015). Homocysteine-induced endothelial dysfunction. İçinde *Annals of Nutrition and Metabolism*. <https://doi.org/10.1159/000437098>
- LAITINEN, J., Taponen, S., Martikainen, H., Pouta, A., Millwood, I., Hartikainen, A. L., Ruukonen, A., Sovio, U., McCarthy, M. I., Franks, S., & Järvelin, M. R. (2003). Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *International Journal of Obesity*. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802301>
- LANDMESSER, U., Spiekermann, S., Dikalov, S., Tatge, H., Wilke, R., Kohler, C., Harrison, D. G., Hornig, B., & Drexler, H. (2002). Vascular oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Role of xanthine-oxidase and extracellular superoxide dismutase. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000041431.57222.AF>
- LATINI, R., Maggioni, A. P., Peri, G., Gonzini, L., Lucci, D., Mocarelli, P., Vago, L., Pasqualini, F., Signorini, S., Soldateschi, D., Tarli, L., Schweiger, C., Fresco, C., Cecere, R., Tognoni, G., & Mantovani, A. (2004). Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000145167.30987.2E>
- LAVI, S., Prasad, A., Yang, E. H., Mathew, V., Simari, R. D., Rihal, C. S., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2007). Smoking is associated with epicardial coronary endothelial dysfunction and elevated white blood cell count in patients with chest pain and early coronary artery disease. *Circulation*.

- <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641654>
- LEGRO, R. S. (2007). Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. İçinde *Polycystic Ovary Syndrome, Second Edition*.
<https://doi.org/10.1017/CBO9780511545191.003>
- LEGRO, R. S., Castracane, V. D., & Kauffman, R. P. (2004). Detecting Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Purposes and Pitfalls. İçinde *Obstetrical and Gynecological Survey*.
<https://doi.org/10.1097/01.OGX.0000109523.25076.E2>
- LEGRO, R. S., Driscoll, D., Strauss, J. F., Fox, J., & Dunaif, A. (1998). Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*.
<https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.14956>
- LEGRO, R. S., Gnatuk, C. L., Kunselman, A. R., & Dunaif, A. (2005). Changes in glucose tolerance over time in women with polycystic ovary syndrome: A controlled study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1210/jc.2004-1843>
- LEGRO, R. S., Kunselman, A. R., Dodson, W. C., & Dunaif, A. (1999). Prevalence and Predictors of Risk for Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Tolerance in Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective, Controlled Study in 254 Affected Women 1 . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.
<https://doi.org/10.1210/jcem.84.1.5393>
- LİBBY, P. (2006). Atherosclerosis: Disease Biology Affecting the Coronary Vasculature. *American Journal of Cardiology*.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.09.020>

- LİBBY, P., Ridker, P. M., & Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/hc0902.104353>
- LİNDER, L., Kiowsky, W., Buhler, F. R., & Luscher, T. F. (1990). Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.81.6.1762>
- LİU, S., Qu, X., Liu, F., & Wang, C. (2014). Pentraxin 3 as a Prognostic Biomarker in Patients with Systemic Inflammation or Infection. İçinde *Mediators of Inflammation*. <https://doi.org/10.1155/2014/421429>
- LO, J. C., Feigenbaum, S. L., Yang, J., Pressman, A. R., Selby, J. V., & Go, A. S. (2006). Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2430>
- LUDMER, P. L., Selwyn, A. P., Shook, T. L., Wayne, R. R., Mudge, G. H., Alexander, R. W., & Ganz, P. (1986). Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM198610233151702>
- LUSİS, A. J. (2000). Atherosclerosis. İçinde *Nature*. <https://doi.org/10.1038/35025203>
- MA, Y. J., Doni, A., Romani, L., Jürgensen, H. J., Behrendt, N., Mantovani, A., & Garred, P. (2013). Ficolin-1–PTX3 Complex Formation Promotes Clearance of Altered Self-Cells and Modulates IL-8 Production. *The Journal of Immunology*. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300382>
- MACİN, S. M., Perna, E. R., Farías, E. F., Franciosi, V., Cialzeta, J. R., Brizuela, M., Medina, F., Tajer, C., Doval, H., & Badaracco, R. (2005). Atorvastatin has an

- important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American Heart Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2004.07.041>
- MANICKAM, M., Crespi, E. J., Doop, D. D., Herkimer, C., Lee, J. S., Yu, S., Brown, M. B., Foster, D. L., & Padmanabhan, V. (2004). Fetal Programming: Prenatal Testosterone Excess Leads to Fetal Growth Retardation and Postnatal Catch-Up Growth in Sheep. *Endocrinology*. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0478>
- MANTOVANI, A., Valentino, S., Gentile, S., Inforzato, A., Bottazzi, B., & Garlanda, C. (2013). The long pentraxin PTX3: A paradigm for humoral pattern recognition molecules. *Annals of the New York Academy of Sciences*. <https://doi.org/10.1111/nyas.12043>
- MASASHI, Y., & Tomoh, M. (1989). Molecular biology and biochemistry of the endothelins. İçinde *Trends in Pharmacological Sciences*. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(89\)90011-4](https://doi.org/10.1016/0165-6147(89)90011-4)
- MATHER, K. J., Verma, S., Corenblum, B., & Anderson, T. J. (2000). Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.85.5.1851>
- MATSUO, Y., Mihara, S. I., Ninomiya, M., & Fujimoto, M. (2001). Protective effect of endothelin type A receptor antagonist on brain edema and injury after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Stroke*. <https://doi.org/10.1161/hs0901.94259>
- MAYET, J., Stanton, A. V., Chapman, N., Foale, R. A., Hughes, A. D., & Thom, S. A. M. (2002). Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early

- atherosclerosis? *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*.
<https://doi.org/10.1177/174182670200900202>
- MEIER, R. K. (2018). Polycystic Ovary Syndrome. *Nursing Clinics of North America*, 53(3), 407–420. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.04.008>
- MENG, C. (2019). Nitric oxide (NO) levels in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a meta-analysis. *The Journal of International Medical Research*, 47(9), 4083–4094. <https://doi.org/10.1177/0300060519864493>
- MOALLI, F., Doni, A., Deban, L., Zelante, T., Zagarella, S., Bottazzi, B., Romani, L., Mantovani, A., & Garlanda, C. (2010). Role of complement and Fcγ receptors in the protective activity of the long pentraxin PTX3 against *Aspergillus fumigatus*. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-258376>
- MONCADA, S., & Higgs, E. A. (2006). Nitric Oxide and the Vascular Endothelium. İçinde *The Vascular Endothelium I*. https://doi.org/10.1007/3-540-32967-6_7
- MONNINK, S. H. J., Van Haelst, P. L., Van Boven, A. J., Stroes, E. S. G., Tio, R. A., Plokker, T. W. M., Smit, A. J., Veeger, N. J. G. M., Crijns, H. J. G. M., & Van Gilst, W. H. (2002). Endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease: A comparison of three frequently reported tests. *Journal of Investigative Medicine*. <https://doi.org/10.2310/6650.2002.33513>
- MONTERO, I., Orbe, J., Varo, N., Beloqui, O., Monreal, J. I., Rodríguez, J. A., Díez, J., Libby, P., & Páramo, J. A. (2006). C-Reactive Protein Induces Matrix Metalloproteinase-1 and -10 in Human Endothelial Cells. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(7), 1369–1378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.070>
- MORAN, L. J., Noakes, M., Clifton, P. M., Wittert, G. A., Williams, G., & Norman, R.

- J. (2006). Short-term meal replacements followed by dietary macronutrient restriction enhance weight loss in polycystic ovary syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1093/ajcn/84.1.77>
- MOREAU, K. L., & DuBose, L. E. (2019). The role of androgens in microvascular endothelial dysfunction in polycystic ovary syndrome: does size matter? *Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP277961>
- MUKHERJEE, D., & Yadav, J. S. (2002). Carotid artery intimal-medial thickness: Indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *American Heart Journal*. <https://doi.org/10.1067/mhj.2002.124865>
- NANDI, A., Chen, Z., Patel, R., & Poretsky, L. (2014). Polycystic ovary syndrome. İçinde *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.10.003>
- NATHAN, C. (1997). Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make? İçinde *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI119782>
- NERKIZ, P., Doganer, Y. C., Aydogan, U., Akbulut, H., Parlak, A., Aydogdu, A., Sari, O., Cayci, T., Barcin, C., & Koc, B. (2015). Serum pentraxin-3 level in patients who underwent coronary angiography and relationship with coronary atherosclerosis. *Medical Principles and Practice*. <https://doi.org/10.1159/000381879>
- NORMAN, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., & Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. İçinde *Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61345-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61345-2)
- O'LEARY, D. H., & Polak, J. F. (2002). Intima-media thickness: A tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *American Journal of Cardiology*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)02957-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(02)02957-0)

- O'MERAT, N. M., Blackman, J. D., Ehrmann, D. A., Barnes, R. B., Jaspan, J. B., Rosenfield, R. L., & Polonsky, K. S. (1993). Defects in β -cell function in functional ovarian hyperandrogenism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.76.5.8496316>
- OIDA, K., Ebata, K., Kanehara, H., Suzuki, J., & Miyamori, I. (2003). Effect of cilostazol on impaired vasodilatory response of the brachial artery to ischemia in smokers. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. <https://doi.org/10.5551/jat.10.93>
- ORGANIZATION, W. H. (2018). *Cardiovascular Disease*. https://www.who.int/cardiovascular_diseases/en.
- ORIO, F., Palomba, S., Cascella, T., De Simone, B., Di Biase, S., Russo, T., Labella, D., Zullo, F., Lombardi, G., & Colao, A. (2004). Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031867>
- OSIBOGUN, O., Ogunmoroti, O., & Michos, E. D. (2020). Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(7), 399–404. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
- OUTUINEN, P. A., Sood, S. K., Pfeifer, S. I., Pamidi, S., Podor, T. J., Li, J., Weitz, J. I., & Austin, R. C. (1999). Homocysteine-induced endoplasmic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human vascular endothelial cells. *Blood*. https://doi.org/10.1182/blood.v94.3.959.415k20_959_967
- PALIOURA, E., Palimeri, S., Piperi, C., Sakellariou, S., Kandaraki, E., Sergentanis, T.,

- Levidou, G., Agrogiannis, G., Papalois, A., Korkolopoulou, P., Diamanti-Kandarakis, E., & Papavassiliou, A. G. (2015). Impact of androgen and dietary advanced glycation end products on female rat liver. *Cellular Physiology and Biochemistry*. <https://doi.org/10.1159/000430400>
- PANZA, J. A., Quyyumi, A. A., Brush, J. E., & Epstein, S. E. (1990). Abnormal Endothelium-Dependent Vascular Relaxation in Patients with Essential Hypertension. *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJM199007053230105>
- PARADISI, G., Steinberg, H. O., Hempfling, A., Cronin, J., Hook, G., Shepard, M. K., & Baron, A. D. (2001). Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.10.1410>
- PARK, J. B., Charbonneau, F., & Schiffrin, E. L. (2001). Correlation of endothelial function in large and small arteries in human essential hypertension. *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/00004872-200103000-00009>
- PARK, J. B., & Schiffrin, E. L. (2001). Small artery remodeling is the most prevalent (earliest?) form of target organ damage in mild essential hypertension. *Journal of Hypertension*. <https://doi.org/10.1097/00004872-200105000-00013>
- PASCHOU, S. A., Palioura, E., Ioannidis, D., Anagnostis, P., Panagiotakou, A., Loi, V., Karageorgos, G., Goulis, D. G., & Vryonidou, A. (2017). Adrenal hyperandrogenism does not deteriorate insulin resistance and lipid profile in women with PCOS. *Endocrine Connections*. <https://doi.org/10.1530/EC-17-0239>
- PERI, G., Inrona, M., Corradi, D., Iacuitti, G., Signorini, S., Avanzini, F., Pizzetti, F., Maggioni, A. P., Moccetti, T., Metra, M., DeiCas, L., Ghezzi, P., Sipe, J. D., Re, G., Olivetti, G., Mantovani, A., & Latini, R. (2000). PTX3, a prototypical long

- pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.102.6.636>
- RAITAKARI, M., Ilvonen, T., Ahotupa, M., Lehtimäki, T., Harmoinen, A., Suominen, P., Elo, J., Hartiala, J., & Raitakari, O. T. (2004). Weight Reduction with Very-Low-Caloric Diet and Endothelial Function in Overweight Adults: Role of Plasma Glucose. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000109749.11042.7c>
- RAJENDRAN, S., Willoughby, S. R., Chan, W. P. A., Liberts, E. A., Heresztyn, T., Saha, M., Marber, M. S., Norman, R. J., & Horowitz, J. D. (2009). Polycystic ovary syndrome is associated with severe platelet and endothelial dysfunction in both obese and lean subjects. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.09.010>
- RASHAD, N. M., El-Shal, A. S., Abomandour, H. G., Aboelfath, A. M. K., Rafeek, M. E. S., Badr, M. S., Ali, A. E., Yousef, M. S., Fathy, M. A., & Sharaf El Din, M. T. A. (2019). Intercellular adhesion molecule-1 expression and serum levels as markers of pre-clinical atherosclerosis in polycystic ovary syndrome. *Journal of Ovarian Research*. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0566-5>
- RIDKER P. M. (2003). Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. İçinde *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000053730.47739.3C>
- RIDKER, P. M., Cushman, M., Stampfer, M. J., Tracy, R. P., & Hennekens, C. H. (1998). Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.97.5.425>
- RIZZONI, D., Porteri, E., Guelfi, D., Muiesan, M. L., Valentini, U., Cimino, A., Girelli,

- A., Rodella, L., Bianchi, R., Sleiman, I., & Rosei, E. A. (2001). Structural alterations in subcutaneous small arteries of normotensive and hypertensive patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.9.1238>
- ROSENFELD, R. L. (2007). Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. İçinde *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2012>
- ROSS, R. (1996). 141. Atherosclerosis - An inflammatory disease. *Fibrinolysis*. [https://doi.org/10.1016/S0268-9499\(96\)80718-1](https://doi.org/10.1016/S0268-9499(96)80718-1)
- ROSSELLI, M., Keller, P. J., & Dubey, R. K. (1998). Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction. İçinde *Human Reproduction Update*. <https://doi.org/10.1093/humupd/4.1.3>
- RUETTEN, H., & Thiemermann, C. (1997). Endothelin-1 stimulates the biosynthesis of tumour necrosis factor in macrophages: ET-receptors, signal transduction and inhibition by dexamethasone. *Journal of Physiology and Pharmacology*.
- RUSNATI, M., Camozzi, M., Moroni, E., Bottazzi, B., Peri, G., Indraccolo, S., Amadori, A., Mantovani, A., & Presta, M. (2004). Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood*. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-10-3433>
- SADRZADEH, S., Klip, W. A. J., Broekmans, F. J. M., Schats, R., Willemsen, W. N. P., Burger, C. W., Van Leeuwen, F. E., Lambalk, C. B., Kortman, M., Te Velde, E. R., Macklon, N., Jansen, C. A. M., Leerentveld, R. A., Naaktgeboren, N., Helmerhorst, F. M., Bots, R. S. G. M., Simons, A. H. M., Hogerzeil, H. V., Evers, J. L. H., & Van Dop, P. A. (2003). Birth weight and age at menarche in patients

- with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/deg409>
- SAHIN, F. K., Sahin, S. B., Balik, G., Ural, U. M., Tekin, Y. B., Cure, M. C., Senturk, S., Yuce, S., & Cure, E. (2014). Does low pentraxin-3 levels associate with polycystic ovary syndrome and obesity? *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*.
- SALEH, M. A., Boesen, E. I., Pollock, J. S., Savin, V. J., & Pollock, D. M. (2010). Endothelin-1 increases glomerular permeability and inflammation independent of blood pressure in the rat. *Hypertension*. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.156570>
- SALUSTRI, A., Garlanda, C., Hirsch, E., De Acetis, M., Maccagno, A., Bottazi, B., Doni, A., Bastone, A., Mantovani, G., Peccoz, P. B., Salvatori, G., Mahoney, D. J., Day, A. J., Siracusa, G., Romani, L., & Mantovani, A. (2004). PTX3 plays a key role in the organization of the cumulus oophorus extracellular matrix and in in vivo fertilization. *Development*. <https://doi.org/10.1242/dev.01056>
- SAM, S., & Dunaif, A. (2003). Polycystic ovary syndrome: Syndrome XX? İçinde *Trends in Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.08.002>
- SARAL, N. Y. (2017). *Polikistik Over Sendromunda Endotel Fonksiyonunun Bazı Biyokimyasal Parametreler ile İncelenmesi*. İstanbul Üniversitesi.
- SARI, U., Kaygusuz, I., & Kafali, H. (2014). Is pentraxin 3 a new cardiovascular risk marker in polycystic ovary syndrome? *Gynecologic and Obstetric Investigation*. <https://doi.org/10.1159/000363744>
- SAVCHENKO, A. S., Imamura, M., Ohashi, R., Jiang, S., Kawasaki, T., Hasegawa, G.,

- Emura, I., Iwanari, H., Sagara, M., Tanaka, T., Hamakubo, T., Kodama, T., & Naito, M. (2008). Expression of pentraxin 3 (PTX3) in human atherosclerotic lesions. *Journal of Pathology*. <https://doi.org/10.1002/path.2314>
- SEİFER, D. B., & Speroff, L. (1996). Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Self-Assessment and Study Guide. *The Endocrinologist*. <https://doi.org/10.1097/00019616-199605000-00016>
- SELHUB, J., Jacques, P. F., Rush, D., Rosenberg, I. H., & Wilson, P. W. F. (1993). Vitamin Status and Intake as Primary Determinants of Homocysteinemia in an Elderly Population. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049033>
- SESSA, W. C., Kaw, S., Hecker, M., & Vane, J. R. (1991). The biosynthesis of endothelin-1 by human polymorphonuclear leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(91\)91461-K](https://doi.org/10.1016/0006-291X(91)91461-K)
- SHAW, L. J., Merz, C. N. B., Azziz, R., Stanczyk, F. Z., Sopko, G., Braunstein, G. D., Kelsey, S. F., Kip, K. E., Cooper-DeHoff, R. M., Johnson, B. D., Vaccarino, V., Reis, S. E., Bittner, V., Hodgson, T. K., Rogers, W., & Pepine, C. J. (2008). Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: Results from the National Institutes of Health - National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored . *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0425>
- SHAW, S. G., Schmid, M., & Casty, A. (2000). Critical factors in the radioimmunoassay of endothelin-1, endothelin-3, and big endothelin-1 in human

- plasma. *Analytical Biochemistry*. <https://doi.org/10.1006/abio.1999.4451>
- SINGH, U., Devaraj, S., & Jialal, I. (2005). C-reactive protein decreases tissue plasminogen activator activity in human aortic endothelial cells: Evidence that C-reactive protein is a procoagulant. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000183718.62409.ea>
- SINGH, U., Devaraj, S., Vasquez-Vivar, J., & Jialal, I. (2007). C-reactive protein decreases endothelial nitric oxide synthase activity via uncoupling. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2007.08.015>
- SIRMANS, S. M., & Pate, K. A. (2013). Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Epidemiology*. <https://doi.org/10.2147/clep.s37559>
- SLOB, A. K., Den Hamer, R., Woutersen, P. J. A., & Van der Werff ten Bosch, J. J. (1983). Prenatal testosterone propionate and postnatal ovarian activity in the rat. *Acta Endocrinologica*. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1030420>
- SOLOMON, C. G., Hu, F. B., Dunaif, A., Rich-Edwards, J. E., Stampfer, M. J., Willett, W. C., Speizer, F. E., & Manson, J. E. (2002). Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem.87.5.8471>
- SPECA, S., Napolitano, C., & Tagliaferri, G. (2007). The pathogenetic enigma of polycystic ovary syndrome. *Journal of Ultrasound*. <https://doi.org/10.1016/j.jus.2007.09.006>
- STAMATELOPOULOS, K., Karatzi, K., & Sidossis, L. S. (2009). Noninvasive methods for assessing early markers of atherosclerosis: The role of body composition and nutrition. İçinde *Current Opinion in Clinical Nutrition and*

- Metabolic Care*. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32832f0d99>
- STAMETS, K., Taylor, D. S., Kunselman, A., Demers, L. M., Pelkman, C. L., & Legro, R. S. (2004). A randomized trial of the effects of two types of short-term hypocaloric diets on weight loss in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.08.023>
- STAUNTON, D. E., Marlin, S. D., Stratowa, C., Dustin, M. L., & Springer, T. A. (1988). Primary structure of ICAM-1 demonstrates interaction between members of the immunoglobulin and integrin supergene families. *Cell*. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90434-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90434-5)
- STEIN, I. F., & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(15\)30642-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(15)30642-6)
- SUZUKI, S., Takeishi, Y., Niizeki, T., Koyama, Y., Kitahara, T., Sasaki, T., Sagara, M., & Kubota, I. (2008). Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *American Heart Journal*. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2007.08.013>
- SYDOW, K., Mondon, C. E., & Cooke, J. P. (2005). Insulin resistance: Potential role of the endogenous nitric oxide synthase inhibitor ADMA. *Içinde Vascular Medicine*. <https://doi.org/10.1191/1358863x05vm604oa>
- TADDEI, S., Viridis, A., Mattei, P., Ghiadoni, L., Sudano, I., & Salvetti, A. (1996). Defective L-arginine-nitric oxide pathways in offspring of essential hypertensive patients. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.94.6.1298>
- TALBOTT, E. O., Zborowski, J. V., Boudreaux, M. Y., McHugh-Pemu, K. P., Sutton-Tyrrell, K., & Guzik, D. S. (2004). The relationship between C-reactive protein

- and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032110>
- TARKUN, I., Arslan, B. C., Cantürk, Z., Türemen, E., Şahin, T., & Duman, C. (2004). Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: Relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0751>
- TEEDE, H., Deeks, A., & Moran, L. (2010). Polycystic ovary syndrome: A complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. İçinde *BMC Medicine*. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-41>
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. *Human Reproduction*. <https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
- TOSI, F., Di Sarra, D., Bonin, C., Zambotti, F., Dall'Alda, M., Fiers, T., Kaufman, J. M., Donati, M., Franchi, M., Zanolin, M. E., Bonora, E., & Moghetti, P. (2014). Plasma levels of pentraxin-3, an inflammatory protein involved in fertility, are reduced in women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0761>
- TROCHU, J. N., Bouhour, J. B., Kaley, G., & Hintze, T. H. (2000). Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of cardiac oxygen metabolism: Implications in health and disease. İçinde *Circulation Research*.

<https://doi.org/10.1161/01.RES.87.12.1108>

VENUGOPAL, S. K., Devaraj, S., & Jialal, I. (2005). Macrophage conditioned medium induces the expression of C-reactive protein in human aortic endothelial cells: Potential for paracrine/autocrine effects. *American Journal of Pathology*.
[https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)62345-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)62345-0)

VERMA, S., Buchanan, M. R., & Anderson, T. J. (2003). Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. İçinde *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000089191.72957.ED>

VERMA, S., Kuliszewski, M. A., Li, S. H., Szmitko, P. E., Zucco, L., Wang, C. H., Badiwala, M. V., Mickle, D. A. G., Weisel, R. D., Fedak, P. W. M., Stewart, D. J., & Kutryk, M. J. B. (2004). C-Reactive Protein Attenuates Endothelial Progenitor Cell Survival, Differentiation, and Function: Further Evidence of a Mechanistic Link between C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Circulation*.
<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000127577.63323.24>

VICTOR, V. M., Rocha, M., Bañuls, C., Alvarez, A., De Pablo, C., Sanchez-Serrano, M., Gomez, M., & Hernandez-Mijares, A. (2011). Induction of oxidative stress and human leukocyte/endothelial cell interactions in polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0651>

VRBIKOVA, J., Cibula, D., Dvořáková, K., Stanická, S., Šindelka, G., Hill, M., Fanta, M., Vondra, K., & Škrha, J. (2004). Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1210/jc.2003-031378>

VRBIKOVA, J., Vankova, M., Sramkova, D., Hill, M., Stanicka, S., Dvorakova, K.,

- Cibula, D., Kvasnickova, H., Vondra, K., & Bendlova, B. (2005). Intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1, in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance or obesity. *Endocrine Abstracts*, 9, 76.
- VRBÍKOVA, J., Vankova, M., Sramkova, D., Hill, M., Stanicka, S., Dvorakova¹, K., Cibula, D., Kvasnickova, H., Vondra, K., & Bendlova, B. (2005). Intercellular adhesion molecule 1, ICAM-1, in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance or obesity. *Endocrine Abstracts*, 9, 76.
- WANG, X. C., Sun, W. T., Yu, C. M., Pun, S. H., Underwood, M. J., He, G. W., & Yang, Q. (2015). ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis*. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021>
- WHITE, R. E., Gerrity, R., Barman, S. A., & Han, G. (2010). Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2009.12.007>
- WILD, R. A., & Bartholomew, M. J. (1988). The influence of body weight on lipoprotein lipids in patients with polycystic ovary syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(88\)80099-1](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(88)80099-1)
- WILD, R. A., Carmina, E., Diamanti-Kandarakis, E., Dokras, A., Escobar-Morreale, H. F., Futterweit, W., Lobo, R., Norman, R. J., Talbott, E., & Dumesic, D. A. (2010). 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. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2724>
- WILD, R. A., Painter, P. C., Coulson, P. B., Carruth, K. B., & Ranney, G. B. (1985).

- Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. <https://doi.org/10.1210/jcem-61-5-946>
- WILD, S., Pierpoint, T., McKeigue, P., & Jacobs, H. (2000). Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long- term follow-up: A retrospective cohort study. *Clinical Endocrinology*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2000.01000.x>
- WITASP, A., Carrero, J. J., Michaëlsson, K., Ahlström, H., Kullberg, J., Adamsson, V., Risérus, U., Larsson, A., Helmersson-Karlqvist, J., Lind, L., Stenvinkel, P., & Arnlöv, J. (2014). Inflammatory biomarker pentraxin 3 (PTX3) in relation to obesity, body fat depots and weight loss. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 22(5), 1373–1379. <https://doi.org/10.1002/oby.20695>
- WYKSIĐIA, K., Franik, G., Choreża, P., Pohl, N., Markuszewski, L., Owczarek, A., Madej, P., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2020). Pentraxin 3 Levels in Young Women with and without Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in relation to the Nutritional Status and Systemic Inflammation. *International Journal of Endocrinology*. <https://doi.org/10.1155/2020/1380176>
- WYSKIĐIA, K., Franik, G., Pohl, N., Markuszewski, L., Owczarek, A., Madej, P., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2019). Pentraxin 3 as a marker of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1637535>
- YAU, T. T. L., Ng, N. Y. H., Cheung, L. P., & Ma, R. C. W. (2017). Polycystic ovary syndrome: A common reproductive syndrome with long-term metabolic

- consequences. İçinde *Hong Kong Medical Journal*.
<https://doi.org/10.12809/hkmj176308>
- YILDIZ, B. O., Yarali, H., Oguz, H., & Bayraktar, M. (2003). Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.
<https://doi.org/10.1210/jc.2002-021499>
- YILDIRIM, H. A., & Memişoğulları, R. (2011). Biochemical Disturbances Seen in Polycystic Over Syndrome. *Konuralp Tıp Dergisi*, 3(1), 42–48.
- YOON, M. H., Reriani, M., Mario, G., Rihal, C., Gulati, R., Lennon, R., Tilford, J. M., Lerman, L. O., & Lerman, A. (2013). Long-term endothelin receptor antagonism attenuates coronary plaque progression in patients with early atherosclerosis. *International Journal of Cardiology*. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.12.001>
- YOUNG, B., Gleeson, M., & Cripps, A. W. (1991). C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. <https://doi.org/10.3109/00313029109060809>
- ZEYBEK, S. (2015). *Tekrarlayan gebelik kaybı olan vakalarda Pentraxin 3 ekspresyon profilinin belirlenmesi*. Pamukkale Üniveristesi.
- ZHANG, C., Cai, Y., Adachi, M. T., Oshiro, S., Aso, T., Kaufman, R. J., & Kitajima, S. (2001). Homocysteine Induces Programmed Cell Death in Human Vascular Endothelial Cells through Activation of the Unfolded Protein Response. *Journal of Biological Chemistry*. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100747200>
- ZWEİG, S. B., Tolentino, M. C., Strizhevsky, M., & Poretsky, L. (2010). Polycystic ovary syndrome. İçinde *Principles of Diabetes Mellitus*.
<https://doi.org/10.1007/978-0-387-09841-8-33>

EKLER

EK-1

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırmacının/Hekimin Açıklaması

Bilime katkı sağlamak amacıyla bir bilimsel araştırma yapmayı planlamaktayız. Yapılması planlan araştırmanın ismi “Polikistik over sendromlu hastalarda endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde serum pentraksin-3 düzeylerinin klinik önemi” dir.

PCOS tanısı konan ve/veya PCOS nedeniyle klinik takibi yapılan hastalar üzerinde uygulanacak olan bu çalışmaya, tıbbi durumunuz bu koşullara uyduğu için sizi de davet ediyoruz. Ancak hemen belirtilmelidir ki araştırmaya katılıp katılmamak gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilimsel çalışmaya katılma kararını tamamen hür iradeniz ile vermelisiniz. Bu kararı verirken hiç kimse tarafından size telkin ve baskıda bulunulamaz.

Kararınızdan önce söz konusu bilimsel araştırma ve bu araştırmaya katılmayı kabul etmeniz durumunda yapılacak işlemler hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra bu bilimsel araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bilimsel çalışma hakkında bilgiler

Araştırmaya davet edilmenizin nedeni, 18-35.yaş aralığında PCOS tanısı konmuş bir birey veya PCOS hastalığı ve sistemik herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı bir birey olmanızdır. Bu araştırma Gaziosmanpaşa üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, Amasya üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Amasya Şerafettin Sabuncuoğlu Eğitim Araştırma Hastanesi ve GOP üniversitesi Biyokimya Laboratuvarı işbirliği ile gerçekleştirilecektir.

Bu araştırmada araştırılacak olan Pentraksin 3 ve diğer parametreler.. insan organizmasında birçok fonksiyonu yerine getiren bir molekül/elementtir. Bu molekül/element, kalp damar hastalıklarında önemli rolü olan bir maddedir.

Bu amaçla tasarlanan bu projede insan vücudunda bu molekül/elementin ne düzeyde olduğunu araştırılacak ve buna göre kalp damar hastalıkları açısından erken tedbirler alınabilecek ve tedavi yöntemleri uygulanabilecektir.

İnsan vücudundaki söz konusu molekül/elementin düzeyi, kan/serum üzerinde yapılacak analizler ile ortaya konmaktadır.

Çalışma için sizden kan alınacak mı?*

Hayır.

Eğer araştırmayı kabul ederseniz sizden söz konusu çalışma için ilave kan alınmayacaktır. Bu çalışmaya davet edilmenize neden olan tıbbi durumunuz nedeniyle sizden rutin tetkik işlemleri nedeniyle alınacak ya da alınmış olan kandan artan kalan miktar üzerinde söz konusu analizler gerçekleştirilecektir. Hiçbir şekilde sizden bilimsel çalışma için kan alınmayacaktır.

****Çalışma, kan üzerinde analiz gerektiren bir çalışma değil ise bu kısmı onam formundan çıkartınız***

Gen polimorfizm çalışmaları için açıklama**

Tıbbi durumunuz nedeniyle yapılmasını önerdiğimiz gen polimorfizm analizi için sizden daha önceden alınmış olan ya da tıbbi durumunuz nedeniyle rutin poliklinik kontrollerinizde sizden alınacak olan kan numunelerinden artan miktar üzerinde analizler gerçekleştirilecektir. Bu analizler için sizden kesinlikle ilave, rutin dışı bir kan alma işlemi olmayacaktır. Yukarıda belirtildiği gibi rutin tetkik kapsamında alınmış ya da alınacak olan kan numunelerinden genetik materyaliniz izole edilecek ve bu materyal üzerinde söz konusu analizler yapılacaktır. Söz konusu genetik materyal uzun süreler için uygun koşullarda saklanabilir ve gelecekteki bilimsel çalışmalar için de kullanılabilir. İzole edilen genetik materyalinizin bu çalışma dışında gelecekteki bilimsel çalışmalar için de kullanılabilmesi tamamen sizin vereceğiniz onaya bağlıdır.

*****Çalışma gen polimorfizm çalışması ise bu kısım onam formunda olmalıdır. Değilse bu bölümü çıkartınız***

Çalışma kapsamında bilinmesi gereken durumlar ve araştırmacılar ile gönüllülerin uyması gereken kurallar

Araştırmaya katılmanız durumunda;

1. Sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.
2. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır.
3. Hekim ile aranızda kalması gereken size ait bilgilerin gizliliğine büyük özen ve saygı gösterilecektir.
4. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgileriniz çok büyük bir hassasiyetle korunacaktır.
5. Çalışma sırasında meydana gelebilecek sağlınız ile ilgili ve diğer olumsuzlukların sorumluluğu araştırmacılara aittir.
6. Gönüllü olarak katıldığınız çalışmanın herhangi bir aşamasında araştırmadan ayrılabilirsiniz. Ancak ayrılmadan önce araştırmacılara bu durumu bildirmeniz önemlidir.
7. Çalışmaya katılmayı kabul etmemeniz durumunda tedavinizde ve klinik izlemlerinizde hiçbir değişiklik olmayacak, her zaman olduğu gibi aynı özen ve ihtimam ile hastalığınızın tedavisi sürdürülecektir.

Katılımcının (Gönüllü) / Hastanın Beyanı

Sayın Dr..Pervin KARLI...tarafından,Amasya.Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum.Anabilim Dalı, GOP. Üniversitesi Tıp Fakültesi BİYOKİMYA Anabilim Dalı, GOP Üniversitesi Sağlık bilimleri Enstitüsü ve Amasya.Üniversitesi TIP Fakültesi Şerafettin Sabuncuoğlu eğitim Araştırma hastanesi Laboratuvarı işbirliği ile bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler tarafıma aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam, hekim ile aramda kalması gereken, bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı gösterileceği, araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı kesin ve net bir şekilde belirtilmiştir.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Benden herhangi bir ücret talep edilmeyeceği ve bana da herhangi bir ödeme yapılmayacağı net ve kesin bir şekilde ifade edilmiştir.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğum bildirilmiştir. Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağının da bilincindeyim. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun, araştırma sürecinde araştırma ile ilgili ortaya çıkabilecek sağlık durumuyla ilgili olumsuzluklarda sorumluluk araştırmacılara ait olup parasal bir yük altına girmeyeceğim.

Araştırma sırasında araştırma ile ilgili bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; günün herhangi bir saatinde Dr.Pervin Karlı.,03582184000 numaralı telefonlardan ulaşarak danışabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı herhangi bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (gönüllü) olarak yer alma kararını tamamen hür iradem ile almış bulunuyorum. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllük içerisinde kabul ediyorum.

İzole edilen genetik materyalin gelecekteki bilimsel çalışmalarda da kullanılmasına onay

Katılımcı “.....” kısmı “**veriyorum**” ya da “**vermiyorum**” şeklinde kendisi, vasisi veya görüşme tanığının el yazısı ile yazılması suretiyle yanıtlayacak ve yanına paraf atılacaktır.

Not; Çalışma gen polimorfizm çalışması değil ise bu kutuyu ve içindeki açıklamayı formu bastırmadan önce kaldırınız.

Tarih

Katılımcı (Gönüllü)

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Görüşme Tanığı

Adı, Soyadı :
Adres :
Telefon :
İmza :

Katılımcı (Gönüllü) ile Görüşen Araştırmacı

Adı, Soyadı, Ünvanı :
Adres :
Telefon :
İmza :

(Tüm sayfaları imzalı bu formun bir kopyası katılımcıya verilecektir)