

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN  
HASTALARDA FOLİK ASİTİN  
KARDİYOVASKÜLER RİSK  
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

Dr. FİGEN BEŞYAPRAK

UZMANLIK TEZİ

2011-İZMİR

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM  
ANABİLİM DALI

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN  
HASTALARDA FOLİK ASİTİN  
KARDİYOVASKÜLER RİSK  
PARAMETRELERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. FİGEN BEŞYAPRAK

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF. DR. BERRİN ACAR

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı tarafından 2011.KB.SAG.011 sayı ile desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	II
TABLO LİSTESİ .....	III
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR .....	VI
ÖZET .....	1
SUMMARY .....	4
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>7</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>11</b>
2.1. Tanım ve Tarihçe.....	11
2.2. Tanı Kriterleri.....	11
2.3. Etiyopatogenez .....	12
2.3.1. İnsulin Salınım ve Etki Bozuklukları .....	15
2.3.2. Gonadotropin Sekresyon Defekti .....	21
2.3.3. Steroidogenez Değişiklikleri .....	22
2.3.4. Genetik Faktörler .....	22
2.4. Klinik Bulgular .....	22
2.5. Laboratuvar Bulguları .....	25
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>36</b>
3.1. Hasta Seçimi.....	36
3.2. Çalışma Protokolü .....	37
3.3. İstatistik .....	40
3.4. Çalışma Dizaynı Özeti.....	41
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>68</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....</b>	<b>79</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>81</b>

## ÖNSÖZ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, yetişmemde emeği bulunan tüm hocalarıma; Prof. Dr. Oktay ERTEN'e, Prof. Dr. Ata ÖNVURAL'a, Prof. Dr. Berrin ACAR'a, Prof. Dr. Namık DEMİR'e, Prof. Dr. Turhan USLU'ya, Prof. Dr. Bülent GÜLEKLİ'ye, Prof. Dr. Cemal POSACI'ya, Prof. Dr. Yakup ERATA'ya, Prof. Dr. Murat CELİLOĞLU'na, Prof. Dr. Uğur SAYGILI'ya, Prof. Dr. Sabahattin ALTUNYURT'a, Prof. Dr. Serkan GÜÇLÜ'ye, Doç. Dr. Ö. Erbil DOĞAN'a, Uzm. Dr. Bahadır SAATLI'ya, Uzm. Dr. R. Emre OKYAY'a;

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, derin bilgi ve tecrübesinden sıkça yararlandığım, olgun kişiliğiyle örnek aldığım değerli tez hocam Prof. Dr. Berrin ACAR'a;

Zorlu asistanlık sürecini paylaştığım Dr. Didem SOYSAL, Dr. Şafak OLGAN, Dr. Özge PİRİ MANTAR, , Dr. Turab CANBAHİŞOV başta olmak üzere beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı ; Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Mustafa SEÇİL, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Yrd. Doç. Dr. Tuncay KÜME'ye , Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Özer BADAĞ'a;

Fedakarlıklarını hiçbir zaman esirgemeyen, sevgilerini her an yanımda hissettiğim bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan anneme, babama ve kardeşlerime ; hayatın her anını birlikte paylaşmaktan mutluluk duyduğum eşim Serkan BEŞYAPRAK'a teşekkür ederim.

Dr. Figen BEŞYAPRAK

## TABLO LİSTESİ

- Tablo 1.** Konsensusların Tanı Kriterleri
- Tablo 2.** Metabolik sendrom için tanımlanan kriterler
- Tablo 3.** PCOS belirti ve bulguları
- Tablo 4.** PCOS görülen hormon değişiklikleri
- Tablo 5.** PCOS'nun ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler
- Tablo 6.** PCOS ve kontrol gruplarının klinik, hormonal, metabolik özellikleri açısından bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.
- Tablo 7.** PCOS ve kontrol gruplarının kardiyovasküler risk parametreleri açısından bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.
- Tablo 8.** Grup 1'in 0. ay ve 3. ay klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.
- Tablo 9.** Grup 1'in 0. ay ve 3. ay kardiyovasküler risk parametreleri için bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.
- Tablo 10.** Grup 2'nin 0. ay ve 3. Ay klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerlerinin karşılaştırılması.
- Tablo 11.** Grup 2'nin 0. ay ve 3. ay kardiyovasküler risk parametrelerinin karşılaştırılması.
- Tablo 12.** PCOS ve kontrol grubunun insülin rezistansı açısından değerlendirilmesi.
- Tablo 13.** PCOS ve kontrol gruplarının bel-kalça oranına ve bel çevrelerine göre değerlendirilmesi.
- Tablo 14.** Bel-kalça oranına göre gruplandırılan PCOS olgularının insülin rezistansı (İR) ve homosistein  $\geq 11 \mu\text{mol/L}$  düzeyleri açısından değerlendirilmesi.
- Tablo 15.** Bel-kalça oranına göre gruplandırılan PCOS olgularının kardiyovasküler risk parametrelerinin karşılaştırılması
- Tablo 16.** Grup1 ve grup 2'nin HOMA-IR $\geq 2.5$  ile serum açlık insülin değeri  $\geq 20 \mu\text{IU/mL}$  ve HOMA-IR indeksi  $\geq 2.5$  PCOS'lu hasta sayısı ve yüzdeleri.
- Tablo 17.** Grup 1'deki hastaların açlık insülin değerleri ve HOMA-IR indekslerine göre insülin rezistansı saptanan hastaların sayısı ve yüzdesinin 0. ve 3. ay değişiminin değerlendirilmesi.
- Tablo 18.** PCOS olgularında insülin rezistansı olan ve olmayan gruplar arası tüm parametrelerin değerlerinin karşılaştırılması.

- Tablo 19.** İnsülin rezistansı olan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasındaki korelasyon analizleri
- Tablo 20.** İnsülin rezistansı olmayan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasındaki korelasyon analizleri.
- Tablo 21.** İnsülin rezistansı olan Grup 1'deki hastalarının 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırması.
- Tablo 22.** İnsülin rezistansı olmayan Grup 1'deki hastalarının 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırması.
- Tablo 23.** PCOS olgularında homosistein ile korelasyon analiz sonuçları.
- Tablo 24.** Grup 1 olgularının 3. ay folik asit için korelasyon analiz sonuçları.
- Tablo 25.** Grup 1 olgularında 3. ay homosistein için korelasyon analiz sonuçları.
- Tablo 26.** Grup 1'de folik asit alınımları ile insülin rezistansı olan ve olmayan PCOS olgularının 3. ay homosistein değişimleri.

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** PCOS'taki genetik ve çevresel faktörler
- Şekil 2.** Fetal androjen fazlalığının PCOS'un patogenezindeki yeri
- Şekil 3.** Prematür Pubarşın sonuçları
- Şekil 4.** Hipotalamik- Pitüiter-Ovarian Aks ve İnsülinin Rolü
- Şekil 5.** PCOS'ta insülin rezistansının etkileri
- Şekil 6.** İnsülin rezistansının kas hücrelerindeki etkisi
- Şekil 7.** Ferriman Gallwey Skorlaması
- Şekil 8.** Android Tip Obezite
- Şekil 9.** PCOS'un lipid profili üzerine etkisi
- Şekil 10.** Homosistein metabolizması
- Şekil 11.** Homosisteinin vasküler etkisi
- Şekil 12.** Hiperhomosisteinin hücre disfonksiyonunda selüler ve moleküler mekanizması
- Şekil 13.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum folik asit düzeyleri değişiklikleri.
- Şekil 14.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum homosistein düzeyleri değişiklikleri.
- Şekil 15.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay sağ CIMK değişiklikleri.
- Şekil 16.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay sol CIMK değişiklikleri.
- Şekil 17.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum Endotel-1 düzeyleri değişiklikleri.
- Şekil 18.** İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein değerleri ile HOMA-IR değerleri arasındaki regresyon analizi.
- Şekil 19.** İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein ile ET-1 değerleri arasındaki regresyon analizi.

## KISALTMALAR

<b>ACTH</b>	Adrenokortikotropik hormon
<b>APO</b>	Apoprotein
<b>AES</b>	Androjen Excess Society
<b>ASRM</b>	American Society for Reproductive Medicine
<b>BKİ</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>BKO</b>	Bel Kalça Oranı
<b>cAMP</b>	Siklik adenzin monofosfat
<b>CRP</b>	C-reaktif protein
<b>CYP450</b>	Sitokrom p 450
<b>CIMK</b>	Karotis intima media kalınlığı
<b>DHEA-S</b>	Dihidroepiandosteron sülfat
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>ET-1</b>	Endotelin-1
<b>ELISA</b>	Enzyme linked immuno-sorbent assay
<b>ESHRE</b>	European Society for Human Reproduction and Embryology
<b>FGF</b>	Fibroblast büyüme faktörü
<b>FSH</b>	Folikül stimulan hormon
<b>GnRH</b>	Gonadotropin salgılatıcı hormon
<b>HDL</b>	High density lipoprotein
<b>HOMA</b>	Homeostasis model assessment
<b>IDF</b>	İnternational Diabet Federation
<b>IGF</b>	İnsülin like growth factor
<b>IGFBP-1</b>	İnsülin like growth factor binding protein-1
<b>IGT</b>	Bozulmuş glukoz toleransı
<b>IL</b>	İnterlökin
<b>IR</b>	İnsülin direnci
<b>İMA</b>	İskemi modifiye albumin
<b>LDL</b>	Low density lipoprotein
<b>LH</b>	Luteinizan hormon



<b>NIH</b>	National Institutes of Health
<b>NICHHD</b>	National Institute of Child and Human Development
<b>NCEP</b>	National Cholesterol Education Programı
<b>NO</b>	Nitrik Oksit
<b>OAB</b>	Ortalama arter basıncı
<b>OGTT</b>	Oral glukoz tolerans testi
<b>PAI</b>	Plazminojen aktivatör inhibitörü
<b>PCOS</b>	Polikistik over sendromu
<b>PGI<sub>2</sub></b>	Prostasiklin
<b>PKO</b>	Polikistik over
<b>SAH</b>	S-Adenozil Homosistein
<b>SAİ</b>	Serbest androjen indeksi
<b>SAM</b>	S-Adenozil metiyonin
<b>SD</b>	Standart sapma
<b>SHBG</b>	Seks hormonu bağlayan globulin
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör Nekrozis Faktör- $\alpha$
<b>USG</b>	Ultrasonografi
<b>VLDL</b>	Very low density lipoprotein
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## ÖZET

### POLİKİSTİK OVER SENDROMU OLAN HASTALARDA FOLİK ASİTİN KARDİYOVASKÜLER RİSK PARAMETRELERİNE ETKİSİ

**AMAÇ:** Polikistik over sendromlu (PCOS) hastalardan özellikle insülin rezistansı gösterenler uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH) açısından yüksek riskli hasta grubunu oluşturdukları için bu çalışma yapılmış olup, folik asit kullanımının bu hastaların klinik, hormonal, metabolik ve kardiyovasküler risk parametreleri üzerine olumlu etki yapılıp yapılmadığı gösterilmek istenmiştir.

**YÖNTEM:** Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran Rotterdam kriterlerine göre PCOS tanısı konulan 77 hasta ve kontrol grubunu oluşturmak üzere 40 sağlıklı kadın çalışmaya alınmıştır. PCOS hastaları folik asit kullanımlarına göre iki gruba ayrıldı. **Grup 1;** günde 5 mg folik asit kullanan 44 hastadan, **Grup 2;** folik asit kullanmayan 33 hastadan oluşmuştur. Hasta ve kontrol grubundaki olguların antropometrik ve kan basıncı ölçümleri ve Modifiye Ferriman Gallwey skor hesaplamaları yapıldı. Serum açlık glukoz, açlık insülin, C-reaktif protein, folik asit, endotelin-1 (ET-1), iskemi modifiye albümin (IMA), apoprotein B (Apo B), apoprotein A1 (Apo A1), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, total kolesterol, homosistein, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), total testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) seviyeleri ölçüldü. Tüm hastaların LH/FSH ve Apo B/A1 oranları, HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance) indeksi ve serbest androjen indeksi (SAI) hesaplandı. Açlık insülin değerinin  $\geq 20$   $\mu$ IU/mL + HOMA-IR  $\geq 2.5$  olması ve HOMA-IR  $\geq 2.5$  olmak üzere her ikisine göre de hastalar insülin rezistans olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırıldı. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından tüm olguların ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı (CIMK), aort çapı, kol ve abdominal yağ kalınlık ölçümleri yapıldı. Tüm ölçümler 3 ay sonra tekrarlandı.

**BULGULAR:** PCOS'lu olgular kontrol grubu ile yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) açısından farklılık gösteremeyip, her iki grubun da obez olmayan olgulardan oluştuğu saptanmıştır. PCOS'lu olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bel çevresi, bel-kalça oranı ve ultrasonografik bel yağ kalınlık ölçümü, over volümleri, LH/FSH oranları ve HOMA-IR indeksleri, serum insülin, trigliserid, total kolesterol, DHEA-S, homosistein, ET-1 ve IMA değerleri, sağ, sol CIMK ve aort çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptanmıştır. PCOS olgularını gruplandırdığımızda folik asit seviyesi yüksek olan Grup-1'in başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında sağ ve sol CIMK ölçümler, serum homosistein, folik asit ve ET-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Tüm PCOS olgularında homosistein ile sağ ve sol CIMK ölçümleri arasında anlamlı pozitif korelasyonlar olduğu izlenmiştir. İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein düzeyleri ile açlık insülin ve ET-1 değerleri ve HOMA-IR indeksleri arasında güçlü, olumlu korelasyonlar olduğu saptanmıştır. İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olgularda folik asit kullanımı ile homosistein düzeylerinde anlamlı düşme tespit edilmiştir olup, insülin rezistansı olmayan PCOS'lu olgularda folik asit kullanımı ile serum homosistein düzeylerinde hiçbir değişiklik olmadığı bulunmuştur. İnsülin rezistansı olmayan Grup 1 olgularında ise ET-1 seviyeleri 3. ayın sonunda anlamlı olarak düşmüş olup, insülin rezistansı olan Grup 1 olgularında ET-1 seviyeleri folik asit kullanımından etkilenmemiştir. İnsülin rezistansı olan PCOS olgularında ET-1 ile homosistein arasında olumlu, güçlü, anlamlı bir korelasyon gözlemlenmiştir. Grup 1'de 3 ay folik asit kullanımı sonucu folik asit ile sağ ve sol CIMK ve aort ölçümleri ile olumlu yönde korelasyonlar saptanmış olup, 3 ay folik asit kullanımı ile serum homosistein düzeyleri ile serum folik asit değeri arasında negatif korelasyon ve serum glukoz değerleri ile de pozitif korelasyon saptanmıştır. İnsülin rezistansı olmayan PCOS grubunda ise homosistein ile bakılan tüm parametreler arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır.

**SONUÇ:** Bu çalışma, folik asit seviyesinin artmasının obez olmayan PCOS hastalarında ve özellikle de insülin rezistansı olanlarda kardiyovasküler hastalıkların ve damar endotelinin fonksiyon bozukluğu oluşmasında suçlanan homosisteinin seviyesinin azaldığını göstermiştir. Yine kardiyovasküler hastalığın önceden belirlenmesinde kullanılan non invaziv yöntem olan CIMK'ni da azalttığını ortaya koymuştur. PCOS'da insülin rezistansının olup

olmamasına göre folik asitin ET-1 üzerine olan etkisini detaylı bir şekilde izlenmiş ve insülin rezistansı olan PCOS olgularında ET-1 ile homosistein arasında olumlu, güçlü, anlamlı bir korelasyonun olduğu gözlemlenmiştir. Ancak folik asit verilmesi ile insülin rezistansında azalma olmamıştır. Elde edilen sonuçlar, PCOS'lu hastaların erken dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları öngörmeye ve gerekli önlemlerin erken yaşlarda alınmasının gerekliliğini göstermesi açısından önemli verilerdir. PCOS'lu olguların uzun dönemde KVVH gelişme riskini önlemeye folik asit kullanımının rol oynayabileceğini düşünmek için daha çok erken olduğu düşünülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:**

PCOS, Homosistein, İnsülin Rezistansı, Folik Asit, Endotelin-1, İskemi Modifiye Albumin, Karotis İntima Media Kalınlığı, ApoB/A1 Oranı

## SUMMARY

### EFFECT OF FOLIC ACID ON CARDIOVASCULAR RISK PARAMETERS IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

**PURPOSE:** This study has performed for patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) especially with insulin resistance, because they compose the high risk patient group for developing cardiovascular disease over the long term. It is purposed to show positive effect of folic acid usage on clinic, hormonal, metabolic and cardiovascular risk parameters in these patients.

**METHOD:** Seventy seven patients with PCOS diagnosis (according to Rotterdam criteria) and 40 healthy women for control group, who applied to Dokuz Eylul University Hospital Department of Obstetrics and Gynecology, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility Outpatient Clinic were included in this study. Patients with PCOS were divided into two groups according to usage of folic acid. **Group 1** Forty four patients using 5 mg/day folic acid **Group 2** Thirty three patients not using folic acid. Patients in both groups evaluated for antropometric and blood pressure measures and modified Ferriman Gallwey score. Fasting plasma glucose, fasting plasma insulin, C- reactive protein (CRP), folic acid, endothelin-1 (ET-1), ischemia modified albumin (IMA), apoprotein B (Apo B), apoprotein A1 (Apo A1), high density lipoprotein (HDL), low density lipoprotein (LDL), trigliserid, total cholesterol, homocysteine, follicule stimulating hormon (FSH), luteinizing hormon (LH), total testosteron, free testosteron, dehidroepiandrosteron sulfat (DHEAS) levels were measured. All patients' LH / FSH ratio and Apo B/A1 ratio, HOMA-IR (Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance) index and free androgen index (SAI) were calculated. Both of  $\geq 20$   $\mu\text{IU/mL}$  fasting plasma insulin value +  $\geq 2.5$  HOMA-IR and with the inclusion of HOMA-IR  $\geq 2.5$ , for both of two values patients divided into two groups as insülin rezistans positive and negative patients. All patients' carotis intima media thickness (CIMT), aorta diameter, arm and abdominale fat thickness were measured with ultrasonography by Dokuz Eylul University Hospital Radiology Department. All measurements were repeated after 3 months.

**RESULTS:** Age and body mass index (BMI) values were not different in PCOS and control group, both groups consist of patients who were not obese. As compared to control group, istatistically significant differences between waist environment, waist-hip ratio and ultrasonographic waist fat thickness measurement, ovary volumes, LH/FSH ratios and HOMA-IR indexes, plasma insulin, trigliserid, total cholesterol, DHEA-S, homocysteine, ET-1 and IMA values, right-left CIMT and aorta diameter measurements in PCOS group. As we grouped PCOS patients, in group 1 with high folic acid levels, we found istatistically significant differences between beginning values of right and left CIMT measurements, plasma homosistein, folic acid and ET-1 levels as compared to other group. In all PCOS patients, significant positive corelations between homosistein and right-left CIMT measurements were found. In PCOS patients with positive insulin resistance, we confirmed strong, positive corelations between plasma homosistein levels and fasting plasma insulin and ET-1 values and HOMA-IR indexes. In PCOS patients with positive insulin resistance, significant decrease in homosistein levels have found by usage of folic acid. In the other hand, in patients with negative insulin resistance, it was found that there was no difference in plasma homosistein levels by the usage of folic acid. In group 1 patients with negative insulin resistance, ET-1 levels decreased significantly at the end of third month. In group 1 patients with positive insulin resistance, ET-1 levels were not effected by the usage of folic acid. In PCOS patients with positive insulin resistance; strong, positive, significant corelation was found between ET-1 and homosistein. In group 1, after the usage of folic acid for 3 months; we confirmed positive corelations between right-left CIMT and aorta measurements with the result of folic acid usage, negative corelation between plasma homosistein levels and plasma folic acid values, positive corelation with plasma glucose levels. In PCOS patient without insulin resistance, no corelation was found between homocysteine and all parameters are maintained.

**CONCLUSION:** This study was featured that, in PCOS patients who were not obese, especially with positive insulin resistance; homosistein levels decreased by the increased level of folic acid. Homosistein was accused for the developing of cardiovascular diseases and vessel endothelin disfunction. Yet, it was featured that, CIMT decreased either, which was known as the noninvasive method of predicting cardiovascular disease. In PCOS, according to positive or negative insulin resistance, the effect of folic acid on ET-1 followed in detail and

in PCOS patients with positive insulin resistance; strong, positive, significant correlation was found between ET-1 and homosistein. But, there was no decrease in insulin resistance by the usage of folic acid. The results found by this study were important because of predicting cardiovascular and metabolic diseases in early term of PCOS and necessity of needful cautions in early ages. It is yet early for thinking about the effect of folic acid usage for preventing the risk of cardiovascular disease for long term in patients with PCOS.

**Keywords:** PCOS, Homocysteine, Insülin Resistance, Folic Acid, Endothelin-1, Ischemia Modifiye Albumin, Carotid Intima-Media Thickness, , Apo B/A1 Ratio

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Polikistik over sendromu (PCOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %6-8'inde görülen bir hastalıktır (1). PCOS oligomenore, hiperandrojenizm ve ultrasonografide saptanmış polikistik yapıda overlerle karakterize bir patolojidir (2). PCOS'lu hastalarda sıklıkla görülen obezite, hipertansiyon, dislipidemi, metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı bu hastalarda uzun dönemde kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır (3).

PCOS patofizyolojisinde, insülin rezistansı ve sonrasında gelişen hiperinsülineminin önemli bir rolü bulunmaktadır (4). İnsülinin direk olarak overde ve indirek olarak pitüiter bezindeki etkileri ile overlerden androjen üretimini stimüle ettiği gösterilmiştir (5). PCOS patogenezinde önemli yeri olduğu düşünülen insülin direncinin over dışı dokulardaki etkileri bu hastaların uzun dönem yaşam risklerine önemli katkılarda bulunmaktadır. PCOS'lu hastalar için uzun dönemde bekleyen riskler; bozulmuş glukoz toleransı, metabolik sendrom, Tip 2 diyabet, gestasyonel diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, fertilizasyon problemleri, endometrial hiperplazi ve endometrium kanseri olarak sıralanabilir (3). Bunun yanı sıra son çalışmalar PCOS'un obstrüktif uyku apnesi (6), meme ve over kanseri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir (7). İnsülin direncinin patofizyolojisinde temel rol oynadığı bilinen metabolik sendrom, PCOS'lu hastaların % 45'inde saptanmıştır (8).

PCOS'lu hastalarda kardiyovasküler ve metabolik risklerin önceden belirlenmesi uzun dönemde gelişecek komplikasyonları önlemek için önemlidir. Bu sebeple PCOS tanısı almış hastaların değerlendirilmesi birçok parametre ve belirteçleri içermelidir. Hastanın beden kitle indeksi (BMI), bel kalça oranı (BKO), kan basıncı, glukoz, lipid değerleri izlenmelidir. Günümüzde birçok çalışmada bazı belirteçlerin kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi görülmüştür. Bu belirteçler arasında C-reaktif protein (CRP), homosistein, iskemi modifiye albümin (İMA), apoprotein B/A1 oranı, plazminojen aktivatör inhibitör-1, interlökinler, tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) yer almaktadır. Bunun dışında ultrasonografik olarak karotis arterinin intima media kalınlık ölçümü, epikardiyal yağ kalınlık ölçümü, koroner ve aortik



kalsifikasyon, aort çapının ölçümü PCOS'da artmış olarak bulunan kardiyovasküler risk belirteçidir (9,10).

CRP sistemik inflamasyon belirteçidir. Kardiyovasküler hastalıklar dahil birçok kronik hastalıkta seviyelerinin yükseldiği izlenmiştir (11). CRP hücresel adezyondan sorumlu moleküllerin sentezini ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunu artırarak, ateroskleroza zemin hazırlamaktadır.

Homosistein hücrelerin ve dokuların büyümesinde kullanılan esansiyel bir aminoasittir. Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Folik asit ve cobalamin (vitamin B12) homosisteinin remetilasyonundan, pridoksal-5-fosfat (vitamin B6) homosisteinin transülfürasyonundan sorumludur (12). Vücuttaki homosistein transülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur (13). Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Artan plazma homosistein düzeyi, arteriyel ve venöz trombozis, stroke, miyokardiyal infarkt ve kronik renal yetersizlik gibi birçok hastalıklar için önemli risk faktörüdür. Artan homosistein düzeyi folik asit alınımı ile normal seviyelere çekilebilir (14). Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliklerini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombomodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır. Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır (15). Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır. Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiolaktona okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit (hidroksil radikali ile), damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Homosisteinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür (15).

PCOS'lu hastalarda insülin direnci ile homosistein düzeyi arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (16). İnsülin direnci olan PCOS'lu hastalarda görülen azalmış vazodilatasyon, artmış ET-1 seviyelerine bağlı olarak gelişen endotel disfonksiyonu ve artmış serbest oksijen radikalleri, kardiyovasküler hastalıklar için zemin hazırlamaktadır(17). Hiperhomosisteinematik PCOS'lu hastalarda insülin rezistansı olsun veya olmasın folik asit kullanımı hastalarda homosistein düzeylerini kontrol grubuna göre düşürdüğü görülmüştür (18-20). Ancak son yapılan araştırmalarda homosisteindeki bu düşmenin insülin rezistansı olan hastalarda daha az olduğu saptanmıştır (18, 19,20-22).

Kardiyovasküler hastalık riski artan PCOS'lu hastalarda aterosklerotik değişiklikler erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Aterogenezisin en erken basamağını endotel hücre disfonksiyonu oluşturmaktadır. Endotel hasarlanmasında plazmada seviyesi yükselen markerlardan biri ET-1'dir (23). ET-1 vasküler tonus düzenlenmesi, hücre büyümesi, inflamasyon, tromboz hemostazında önemli yeri olan endotel kaynaklı mediatördür (24). Potent vazokonstrüktör bir maddedir. Vasküler disfonksiyon, hipertansiyonda ET-1 düzeyindeki artışlar birçok çalışmada gösterilmiştir (24,25). PCOS'lu hastalarda ET-1 seviyesini yüksek bulan çalışmaların (26) yanı sıra yükselmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (23). PCOS'lu hastalarda ET-1 seviyesinin yükseldiğini gösteren çalışmadan çıkan bir diğer önemli sonuçta normal kiloda, normal lipid seviyesinde ve normal tansiyonda olan PCOS'lu hastalarda endotelin yapı ve fonksiyonun erken dönemde değiştiğidir. (26).

Normal insan albumini peptid yapıda N-terminal bölgesinde çeşitli bağlanma bölgeleri taşıyan aminoasittir. İskemi durumunda N terminal bölgesinde O<sub>2</sub> radikallerinin etkisi ile çeşitli yapısal değişiklikler oluşarak iskemi-modifiye albumin (İMA) oluşur (27). Çalışmaların çoğunda İMA seviyesi genellikle akut kardiyak olaylarda çalışılmıştır. Seviyesi organ infarktüsünden 6-10 dakika öncesi artmakta, 6 saat boyunca saptanabilmektedir (28). Son çalışmalarda bu yeni markerın oksidatif stres ve kronik iskemik durumlarla birlikte giden, glisemik kontrolün iyi olmadığı tip 2 diyabetli hastalar (29) veya hiperinsülinematik PCOS'lu hastalarda da yüksek bulunduğu ifade edilmiştir (30).

Apoprotein A (Apo A), HDL'nin başlıca proteinidir. Apo A1'in asıl görevi karaciğer dışı dokulardan serbest kolesterolü toplamaktır. Apoprotein B (Apo B) HDL dışındaki

lipoproteinlerin önemli fonksiyonel grubudur. ApoB100 karaciğerde sentezlenip şilomikron, VLDL, LDL yapısına katılır. ApoB48 ince barsakta sentezlenip şilomikron yapısına katılmaktadır. ApoB/ApoA1 oranı günümüzde kardiyovasküler hastalıkların belirtecinde daha güçlü bir marker olarak belirlenmiştir (31). Ayrıca hiperlipidemi tedavisinde lipid seviyeleri yerine bu oranın takibinin daha yararlı olduğunu gösteren yayınlar mevcuttur (32).

PCOS, metabolik ve endokrin anormalliklerle karakterize uzun dönemde birçok yaşamsal risk taşıyan heterojen bir sendromdur. Hiperandrojenizm ve hiperinsülineminin over dışındaki dokulardaki metabolik etkileri, bu hastalardaki değerlendirmenin çok erken dönemde başlaması gerektiğini düşündürmektedir. Bizde bu çalışmamızda PCOS'lu hastalarda subklinik olarak artmış olan kardiyovasküler risk belirteçlerinin homosistein seviyesi ve insülin rezistansı ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Tanım ve Tarihçe**

PCOS'u reproduktif dönemdeki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. 1844 yılında Cherau, insan overi üzerinde sklerokistik değişiklikler olduğunu tanımlamıştır. Hiperandrojenizm ve insülin ilişkisine ilk kez 1921 yılında Achard ve Thiers isimli araştırmacılar dikkati çekmiştir. 1935 yılında Irving Stein ve Michael Leventhal tarafından amenore, obezite, hirsutizm ve polikistik overleri olan 7 olgu tanımlanmıştır(33). Araştırmacılar bu hastalara ovarian wedge rezekzyonu yapmışlar ve menstrüel düzenin geri döndüğünü saptamışlardır. Patolojik incelemede ise over korteksinin kalınlaşmış olduğunu ve over boyutlarının normalden 2-4 kat büyüdüğünü rapor etmişlerdir. 1958 yılında ise McArthur, Ingersoll ve Worcester ilk olarak PCOS'lu kadınlarda idrar lüteinizan hormon (LH) seviyelerinin artmış olduğunu ortaya koymuşlardır. 1976 yılında Kahn ve arkadaşları, 1980 yılında Burghen ve arkadaşları insülin direncini göstermiş, 1981 yılında Swanson ve arkadaşları tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adam ve arkadaşları ultrasonografik tanı kriteri olarak tanımlanmıştır (34).

### **2.2. Tanı Kriterleri**

PCOS tanı kriterleri konusunda tam bir fikir birliği sağlanamamış ve tanı için günümüze kadar; National Institute of Health (NIH) 1990 (35), Rotterdam Consensus 2003 (2), Androjen Excess Society (AES) 2006 (36), Androjen Excess Society (AES) ve PCOS society 2009 (37) olmak üzere toplam 4 konsensus bildirilmiştir. Bu konsensusların tanı kriterleri Tablo. 1'de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** Konsensusların Tanı Kriterleri (2,35, 36,37)

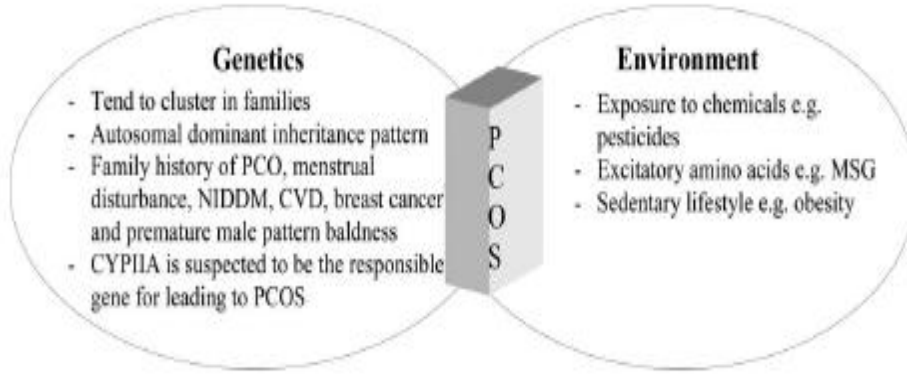
NIH 1990	ROTTERDAM 2003	AES 2006	AES society 2009	+PCOS
<b>İki kriteri de içerir.</b>	$\geq 2$			
<b>Kronik anovulasyon</b>	Oligo-anovulasyon	Hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojenemi)	Hiperandrojenizm (klinik ve/veya biyokimyasal)	
<b>Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri</b>	Hiperandrojenizmin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri	Over disfonksiyonu; oligo-anovulasyon ve/veya polikistik overler	Over disfonksiyonu ve/veya polikistik morfoloji	
	Polikistik overler			
	<i>Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</i>		<i>Diğer ilişkili hastalıkların dışlanması</i>	

Polikistik overin morfolojisi için bir overde 12 veya daha fazla, 2-9 mm çapında folikülün bulunması ve over volümünün >10 ml olması gereklidir ve bu görünümün bir overde olması yeterlidir. Oligo-anovulasyon; yılda 8 veya daha az menstrüasyonu tanımlar (2). PCOS'lu tüm olgularda polikistik over görünümü olmayacağı gibi her polikistik overli olgu PCOS olmayabilir.

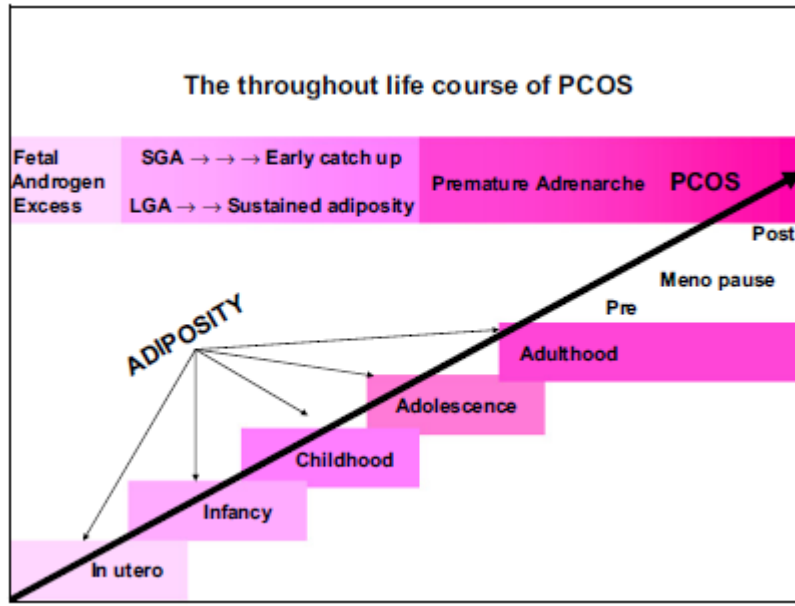
### 2.3. Etyopatogenez

Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte PCOS, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle ortaya çıkan, kompleks bir hastalıktır (Şekil. 1) (38). Fizyopatolojisinde insülin salınım ve etki bozuklukları, steroidogenez defekti, gonadotropin dinamiğinde değişiklikler ile genetik faktörler rol oynamaktadır. PCOS'un oluşmasında rol oynayan genler henüz tanımlanmamış olmasına rağmen çalışmalar sendromun gelişiminde tek bir genden ziyade

multigenik özellik taşıdığı yönündedir (38,39). PCOS ile ilişkili olduğu düşünülen genlerden biri 19 p13.2 kromozomunda lokalize, insülin reseptör genine yakın fibrilin 3 genidir (40). PCOS'da görülen erken folikül gelişimi ve teka hücre oluşumunda rolü olduğu düşünülmektedir (40). Diğer potansiyel genler 17 $\beta$  hidroksterooid dehidrogenaz tip 6, steroid hormon bağlayıcı globulin (SHBG), androjen reseptör ve aromataz genleridir (41). Araştırmaların odağı PCOS'un risk faktörlerini tanımlamada prenatal döneme odaklanmıştır. İntrauterin dönemde yüksek seviyede androjen maruziyeti doğum sonrası androjen düzeyleri normal olsa bile bu hastaların adolesan döneminde PCOS gelişme riskini artırır (42). İntrauterin dönemde aşırı androjene maruz kalmış primatlarda yapılan çalışmada hem hipotalamik-pitüiter-ovarian aksın hemde hipotalamik- pitüiter- adrenal aksın bozulduğu izlenmiştir (43). Ek olarak bu primatlarda androjenin bir diğer etkisi insülin rezistansı gelişine olan katkısıdır. İnsülin rezistansı visseral yağlanma, bozulmuş glukoz metabolizması, dislipidemiye yol açmaktadır (44). Tüm bu gözlemler hem insanlarda hem primatlarda bu sendromun patogenezinde epigenetik ve fetal programın potansiyel rolü olduğunu düşündürmektedir (45). Örneğin intrauterin gelişme geriliği (SGA) veya yüksek doğum ağırlığına yol açacak aşırı nutrisyonel kaynağın PCOS'la sonuçlanacak gelişimsel yolları başlattığı öne sürülmüştür. Doğum sonrası ilk yıl SGA'li bebekteki hızlı kilo alımı veya gestasyonel yaşa göre büyük (LGA)'li bebekteki sürekli yağlanma prematür adrenarşi hızlandıracak ve bu durum PCOS için karakteristik visseral obezite, hiperandrojenizm ve insülin rezistansının habercisi olacaktır. Subkütan yağ dokusunun artması hiperinsülinemi ve hiperinsülinemik androjen fazlalığı ile ilişkilidir (Şekil. 2) (38,46,47). SGA'in prematür pubarş, insülin rezistansı, dislipidemi, over kaynaklı hiperandrojenizmle ilişkisini gösteren çalışmanın yanı sıra (48), farklı populasyonda SGA'in sadece hiperinsülinemi ile ilişkili olduğunu, hiperandrojenizmle ilişkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (46,49).



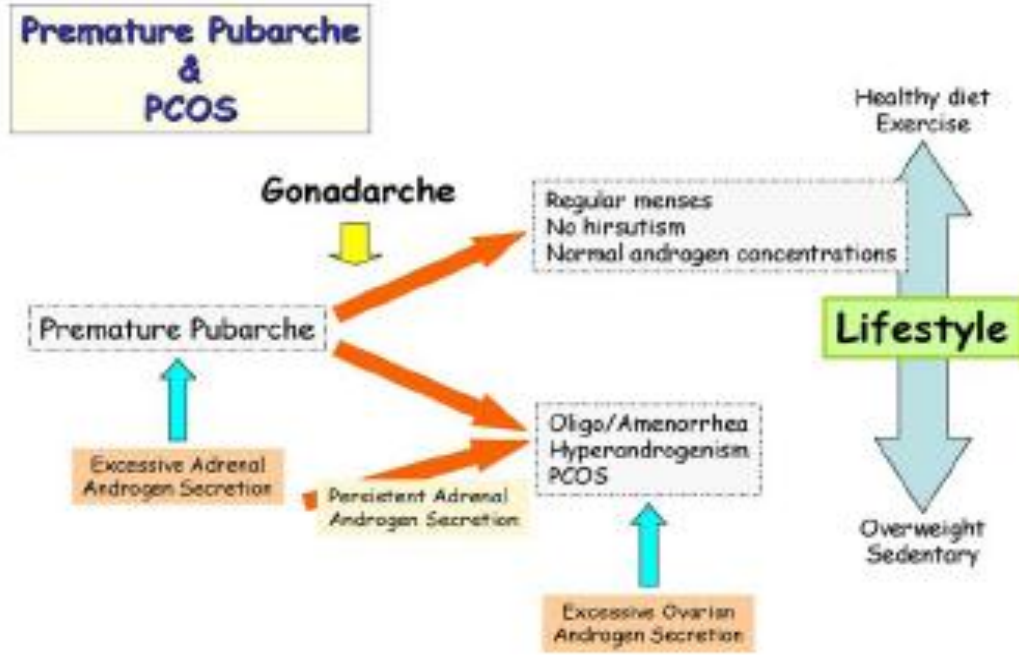
Şekil 1. PCOS'taki genetik ve çevresel faktörler (38,46,47)



Şekil 2. Fetal androjen fazlalığının PCOS'un patogenezindeki yeri (38,46,47)

Prematür pubarş 8 yaşından önce seksüel kıllanmayı ifade eder. Artmış androjen düzeyi ile ilişkilidir (Şekil. 3) (46). Tipik olarak bu dönemde; adrenokortikotropik hormona (ACTH) aşırı adrenal cevap, insülin ve insülin growth faktör-1 (IGF-1) seviyelerinde artış, SHBG'nin sentezinin karaciğerde azalarak serbest testosteronun artması, insülin growth hormon bağlayıcı globulin-1 (IGFBP-1) sentezinde azalarak insülin ve IGF-1'in artmasına yol açmaktadır (45). Dislipidemi, insülin rezistansı, hiperinsülinemi bu sebeple prematür pubarş

ile ilişkilidir. Prematür pubarşlı kızların %15-20'sinde PCOS gelişme riski mevcuttur (38). Her ne kadar moleküler mekanizması ve olayların gelişim sırası tam olarak açıklığa kavuşmasada, persistan hiperandrojenizm ve değişen gonadotropin salgısı kronik anovulasyon ile sonuçlanan LH ile androjen sekresyonundaki senkronizasyonun bozukluğu ile sonuçlanır (46).



Şekil 3. Prematür Pubarşın sonuçları (46)

### 2.3.1. İnsülin Salınım ve Etki Bozuklukları :

İnsülinin karbonhidrat metabolizmasındaki görevi ile hem metabolik hemde mitojenik aktivitesi bulunmaktadır (46). İnsülin direnci karbonhidrat metabolizmasındaki insülin etkisinin azalması olarak tanımlanır. İnsülin direnci, lipidlerin karaciğer, kas dokusu, pankreatik beta hücrelerinde birikime yol açacak, anormal yağ asit metabolizması ile ilişkilidir. Lipidlerin bu ektopik birikimi lipotoksisiteye yol açmaktadır (50).

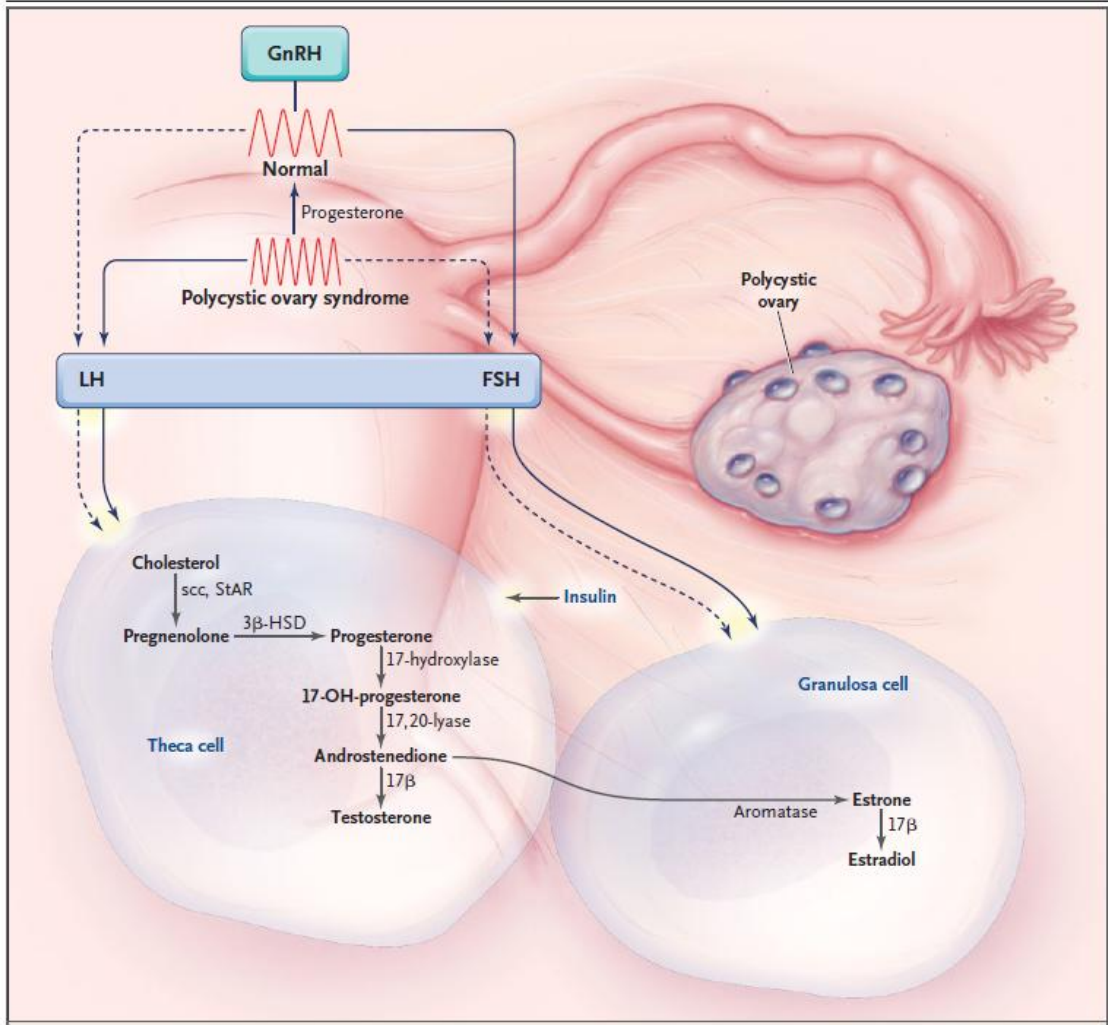
İnsülin direnci ve beraberinde oluşan hiperinsülinemi PCOS'da sık görülen bir bulgudur. PCOS olan hastalarda gelişen insülin direncinin, insülin sensitivitesindeki azalmanın hücre içinde insülin reseptörü bağımlı sinyal iletiminde meydana gelen



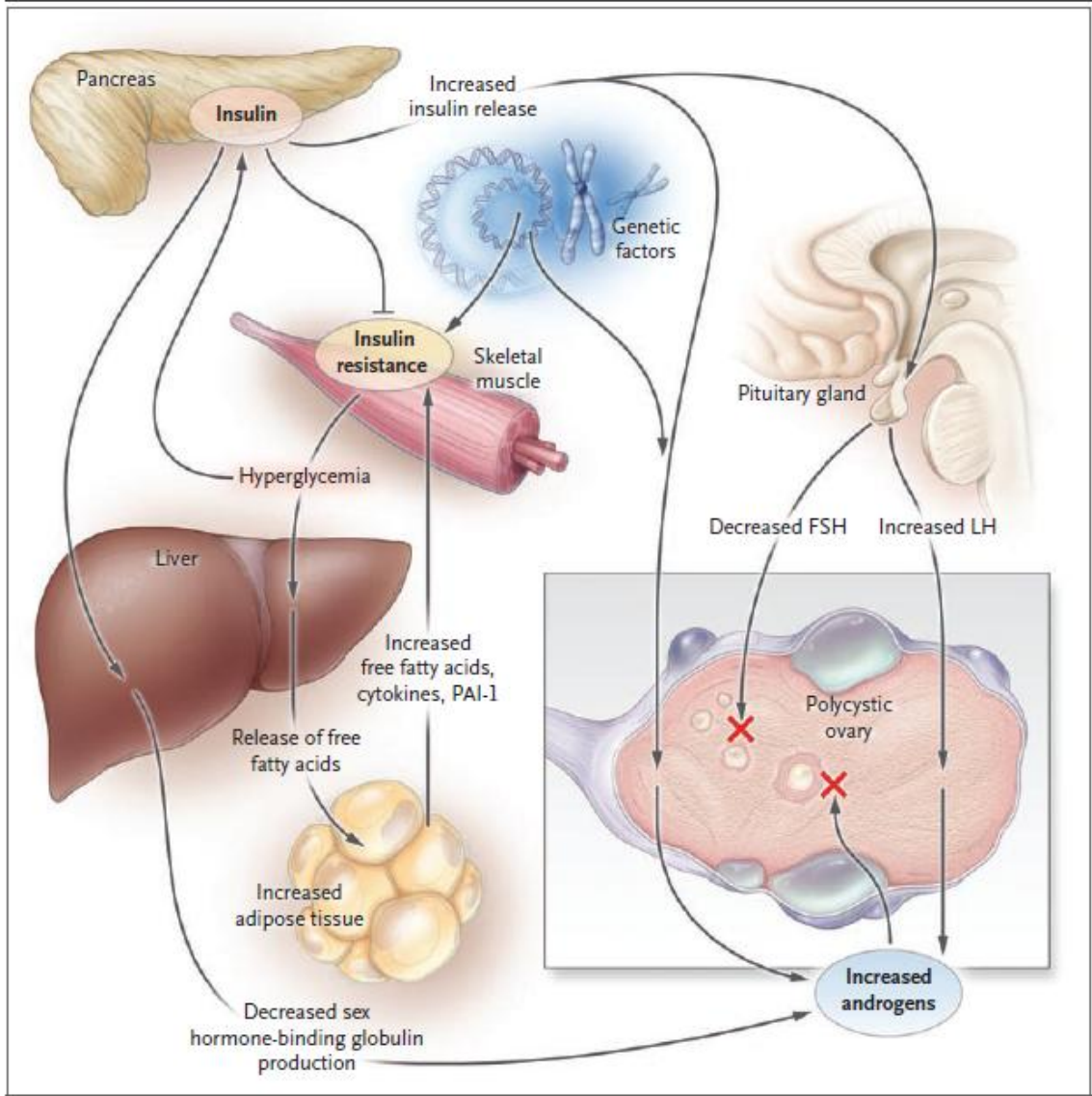
postreseptör defekt nedeniyle oluştuğu bulunmuştur. İnsülin reseptör fosforilasyonundaki intrinsik bir genetik anormallik sonucunda insülin-bağımsız serin fosforilasyonun artış gösterip insülin-bağımlı tirozin fosforilasyonun azalması neticesinde, dokularda insülin duyarlılığı azalmakta ve hiperinsülinemi gelişmektedir (9,51,52).

PCOS'lu hastalardaki insülin rezistansı ve oluşan hiperinsülineminin hiperandrojenizm gelişiminde önemli bir faktördür. İnsülin direncinin endojen androjen artışıdaki etkileri şu şekilde olmaktadır; a) Periferik insülin rezistansı sonrası artan insülin seviyeleri, IGF-1 reseptörlerine bağlanarak LH stimülasyonuna yanıt olarak teka hücrelerinde androjen üretimine yol açmaktadır. b) Hiperinsülinemi, karaciğerde SHBG sentezini azaltarak dolaşımdaki serbest testosteron konsantrasyonunun artmasına yol açar. c) Hiperinsülinemi, hepatik IGFBP-1 sekresyonunu inhibe eder ve foliküler maturasyon ve steroidogeneizde önemli rolü olan IGF seviyesi artar. Artmış olan IGF-1 ve IGF-2 overlerde androjen üretimini artırır. d) İnsülin sitokrom p450c17 alfa enzim aktivitesini artırarak over ve adrenal androjen üretimini artırır (9,53).

PCOS'da hipotalamus-pitüiter-over aksındaki bozulma ve insülinin rolü Şekil 4'de verilmiştir (54). PCOS'un gelişmesinde insülin rezistansı en önemli faktörlerden biri olup, tüm sistemleri de içine alarak kompleks bir durum oluşturmaktadır (Şekil 5) (55).

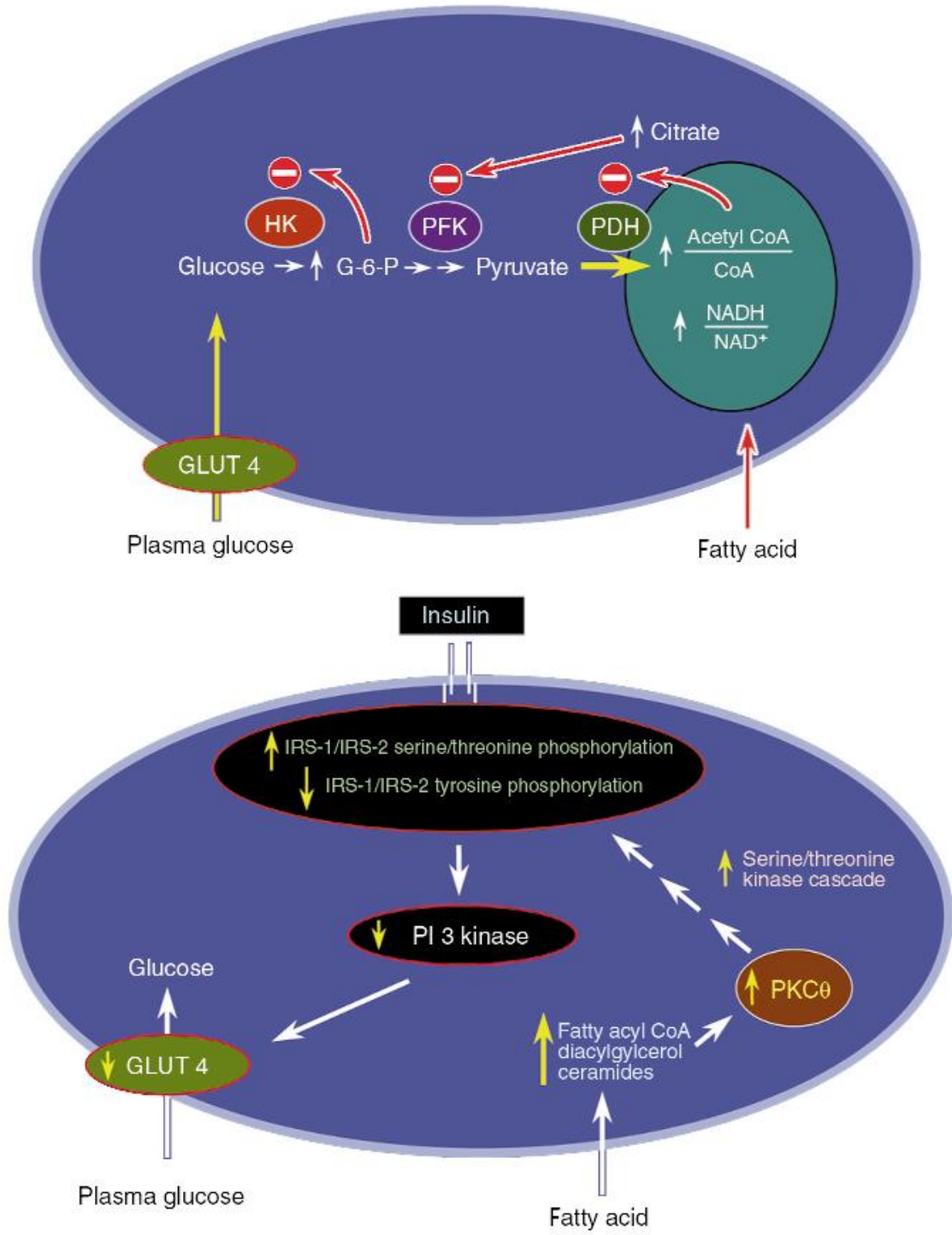


Şekil 4. Hipotalamik- Pitüiter-Ovarian Aks ve İnsülinin Rolü (54)



**Şekil 5.** PCOS'ta insülin rezistansının etkileri (55)

İnsülin rezistansı metabolik sendrom gelişimine de katkıda bulunmaktadır. Metabolik sendroma giden süreçteki temel yönlendiricinin insülin direnci olduğu gibi, insülin direncinin derecesi ile metabolik sendrom sıklığı arasında korelasyon bulunmaktadır (56). Obeziteye değişik ölçülerde insülin direnci eşlik etmekte, fakat metabolik sendrom olgularında obeziteden bağımsız olarak insülin direnci temel patofizyolojiyi oluşturmaktadır.



Şekil 6. İnsülin rezistansının kas hücrelerindeki etkisi (57)

Kas hücrelerinde insülin rezistansının sonucu olarak artan plazma serbest yağ asiti, purivat dehidrogenazın inaktivasyonu sonucu intramitokondriyal Acetyl Coa/Coa ve NADH/NAD oranını arttırmaktadır. Bu da intrasellüler sitrat konsantrasyonunu arttırmaktadır. Bunun sonucunda glikolizde anahtar rol oynayan fosfofruktokinaz enzimi inhibe olmakta ve intrasellüler glukoz seviyesi artmakta, glukozun hücreye girişi azalmaktadır. Artan yağ asidi veya intrasellüler metabolizması azalan yağ asidinin diaçilgliserol, seramid, açıl CoA gibi metabolitleri birikecektir. Bu metabolitler serin/threonin kinaz kaskadını aktive ederek tirozin fosforilasyonunu azaltacak ve PI3 kinaz aktivitesi azalacaktır. Bu GLUT-4'ü negatif yönde etkileyerek glukozun hücre içine girişini azaltacaktır (Şekil 6) (57). Visseral yağ dokusunun artışı ile insülin direnci arasındaki yakın ilişkinin yanı sıra kas hücreleri içindeki yağ birikiminin insülin duyarlılığı değişikliklerinde önemli rolü bulunmaktadır (57).

PCOS'lu hastalarda metabolik sendrom görülme sıklığı normal populusyona göre 4 kat artmıştır (58). Metabolik sendrom komponentlerine sahip olan PCOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık ve diabetes mellitus (DM) prevelansında artış izlenmiştir (59). Metabolik Sendrom tanısı için WHO, IDF, NCEP-ATP III tarafından farklı kriterler bildirilmiştir (Tablo-2) (60). En sık kullanılan 'National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III' (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmıştır (61).

Tanı kriterlerine göre; aşağıdakilerden üç veya daha fazlası tespit edildiğinde hastalarda metabolik sendrom varlığı söz konusudur:

1. **Santral obezite:** Bel ölçüsü erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm.
2. **Yüksek Trigliserid:**  $\geq 150$  mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar
3. **Düşük HDL-Kolesterol:** Erkeklerde <40 mg/dl kadınlarda <50 mg/dl veya lipid anormalliği sebebiyle ilaç tedavisi alanlar
4. **Hipertansiyon:** Sistolik kan basıncı  $\geq 130$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 85$  mmHg veya antihipertansif kullananlar
5. **Yüksek açlık plazma glukozu:**  $\geq 100$  mg/dl

**Tablo 2.** Metabolik sendrom için tanımlanan kriterler (60)

WHO	NCEP ATP III	IDF
Tip2DM, IGT, IR artı ≥2	Artı ≥3	Santral obezite artı ≥2
BMI>30kg/m <sup>2</sup> veya BKO>0.85	Bel Çevresi ≥88 cm	TG≥1.7mmol(>150 mg/dL)
HDL<1 mmol/L veya <40 mg/dL	HDL<1.3mmol / <50mg/dL	HDL<1.3mmol/L <50mg/dL
TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL	TG≥1.7mmol/L veya >150 mg/dL	Açlıkglukoz≥5.6mmol/L 100mg/dL
KB ≥140/90 mmHg	KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı	KB ≥135/85 mmHg veya antihipertansif kullanımı
Microalbuminüri>20 pg/min	Açlık glukoz≥5.6mmol/L(100mg/)	
Albumin/kreatin ≥30 mg/g		

IGT: Bozulmuş glukoz intoleransı, IR: insülin rezistansı, BKO: Bel-kalça oranı KB: kan basıncı.

### 2.3.2. Gonadotropin Sekresyon Defekti:

PCOS'da hipotalamus-pitüiter-over aksının fonksiyonunda bozukluklar tanımlanmıştır. LH pulslarının amplitüdü ve frekansı ile ortalama LH konsantrasyonu artmış olarak tespit edilmektedir. Bu değişikliklere gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulse sıklığının artışı, GnRH'a yanıt artışı ve yüksek östrojen düzeylerinin neden olduğu düşünülmektedir (62,63). PCOS'lu hastalarda LH'nin aksine, pitüiter FSH sekresyonu erken foliküler fazda belirgin düşük olarak tespit edilmektedir. Düşük FSH düzeyinin kronik karşılanmamış östrojenin negatif feedback etkisi ile artmış GnRH pulsatesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması patogeneizde rol oynadığı düşünülen mekanizmadır (Şekil 4) (54, 64).

### 2.3.3. Steroidogenez Değişiklikleri:

Artmış LH düzeyi overlerde cAMP artışı ile steroidogenez androjenlerin üretimi yönünde etkiler. Bu folikül gelişiminde duraklama ile sonuçlanır (55). Teka hücrelerinde insülin, insülin like growth factor -1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörleri bulunmaktadır. Bu reseptörlerin uyarılması overden androjen üretimini arttırmaktadır (65). Hiperinsülineminin düzeltilmesi ile serum androjen düzeylerinin azaldığı izlenmiştir.

### 2.3.4. Genetik Faktörler:

PCOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır ve bunun yanı sıra baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin artmış olduğu izlenmiştir. Olası genetik defektlerin incelenmesi; PCOS'nun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (66).

## 2.4. Klinik Bulgular

PCOS'nun klinik bulguları peripubertal dönemde başlayan menstruel düzensizlikler, hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Menstruel düzensizlikler oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar şeklindedir. Hiperandrojenizmin klinik bulguları ise hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesidir. Tablo 3'de PCOS'nun klinik belirti ve bulguları gösterilmiştir (1, 67).

**Tablo 3.** PCOS belirti ve bulguları (3)

PCOS'da belirti ve bulgular	
Oligomenore	%50-90
Hirsutizm	%60-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25-30

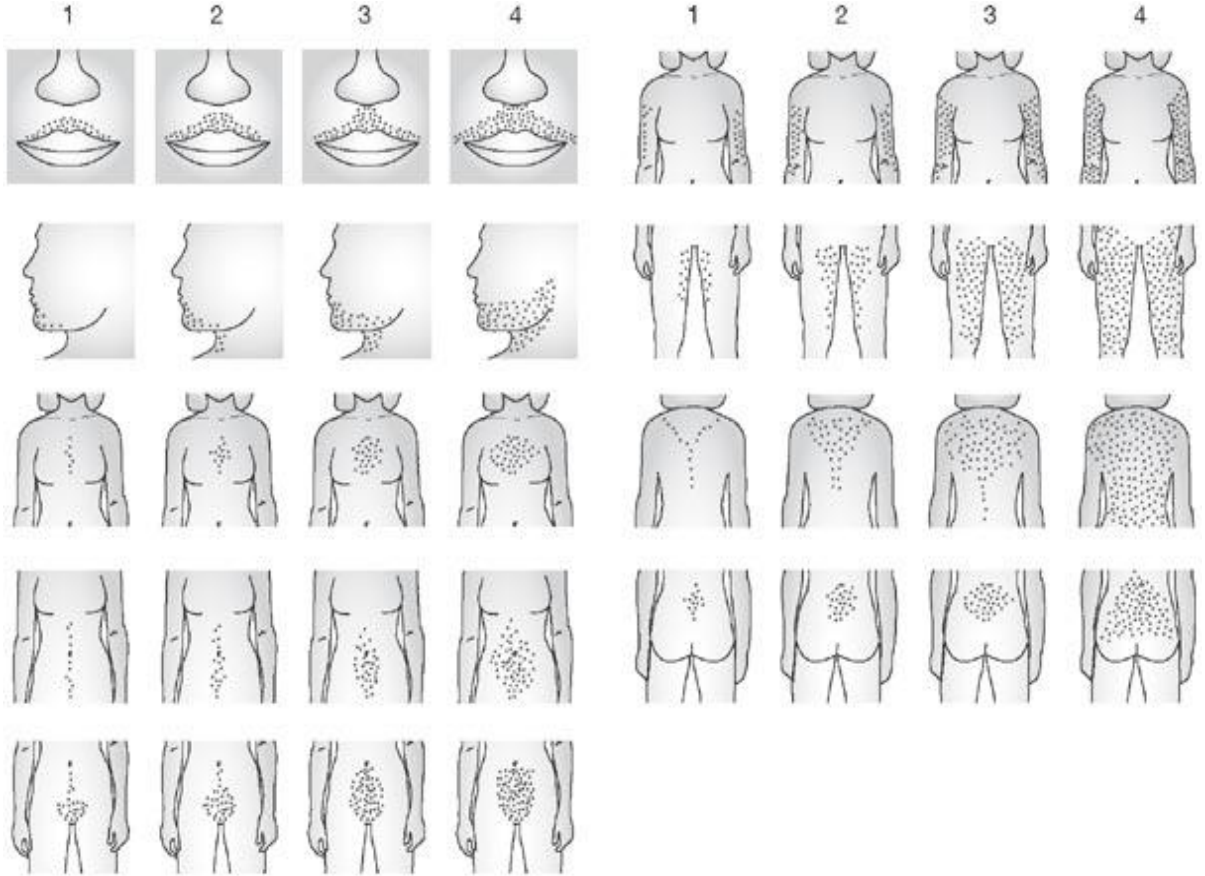
- **Kronik Anovulasyon, Menstruel Düzensizlikler:**

PCOS'lu olguların reproduktif yaşamda en sık semptomu adet düzensizliğidir. Bu olgularda menarş yaşı gecikmemekle birlikte ilk adetler genellikle düzensizdir. PCOS'da görülen anovulasyon peripubertal dönemde başlayan, oligo veya amenore şeklinde görülen bir durumdur. Oligomenore PCOS hastalarının %50-90'ında görülür (67,68).

- **Hirsutizm**

PCOS'nun en belirgin klinik belirtisi hafiften şiddetliye kadar değişen hirsutizmdir. Hirsutizm modifiye Ferriman-Gallwey metodu ile değerlendirilir. Bu metod ile üst dudak, çene, göğüs bölgesi, sırtın alt ve üst kısımları, alt ve üst karın, kol ve bacakların üst kısımları olmak üzere toplam 9 alanda kıl dağılımı 0-4 arasında skorlanarak toplam  $\geq 6$  ise hirsutizm olarak tanımlanır. Akne, ciltte yağlanma ve androjenik alopesi hiperandrojenizmin diğer bulgularıdır (53). Serum total testosteron (TT) düzeyinin ovarian hiperandrojenizm için ve SHBG düzeyinden etkilenmeyeceği için tanısal değeri daha fazladır. dehidroksiepiandrosteron sülfat (DHEA-S) adrenal hiperandrojenizm için bir belirteçtir. Kadınlardaki hirsutizmin %70'inin nedeni PCOS olmasına rağmen hirsutizme yol açabilecek diğer nedenlerin (hipertekozis, klasik olmayan adrenal hiperplazi, Cushing sendromu, tiroid disfonksiyonu, over veya adrenal androjen salgılayan tümörler) ekarte edilmesi zorunludur (3). PCOS'dan şüphelenilen hastalarda serum TT ve DHEA-S ölçümleri over ve adrenal androjen üreten tümör ihtimalini ekarte etmektedir (3).





**Şekil 7.** Ferriman Gallwey Skorlaması (69)

- **İnfertilite:**

Folikülogenezis ve folikül matürasyonu ekstraovarian ve intraovarian faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, folikül sıvısındaki birçok mediatör dengesinin bozulması sonucu anovulasyon veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sorun oluşturmaktadır (70).

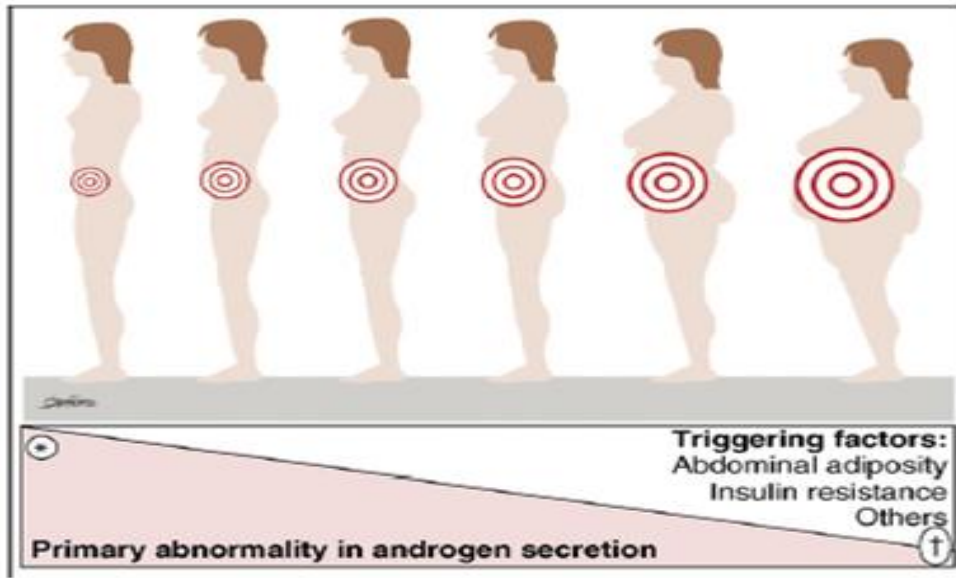
- **Akantozis Nigrikans:**

En sık olarak ense, deri kıvrımları, dirsek ve vulvada görülen koyu, kadifemsi plaklardır. Patolojisinde epidermal hiperkeratozis ve dermal fibroblast proliferasyonu vardır.

Artmış pigmentasyona rağmen melanosit sayısında artma veya melanosit depolanması yoktur. Hiperandrojenizm ve insülin rezistansına eşlik ediyorsa HAİR-AN sendromu olarak adlandırılır (71).

- **Obezite:**

PCOS'da obezitenin görülme sıklığı %40-60 olarak bildirilmektedir (57). Bu obezite tipik olarak bel-kalça oranının arttığı android obezitedir. Hastaların %30-50'si normal kiloda veya zayıftır. İnsülin direnci hem zayıf hem obez PCOS'larda görülebilir ancak obezitenin derecesiyle korelasyon gösterir. PCOS'lu hastaların ağırlıklarının %10-15'ini verdiklerinde adetlerinin başladığı görülmüştür (72).



Şekil 8 Android Tip Obezite (72)

## 2.5. Laboratuvar Bulguları

PCOS'na tek başına tanı koyduracak bir biyokimyasal belirteç bulunmamaktadır. Plazma testosteron düzeyi genellikle yüksek bulunur. SHBG'nin azalmasına bağlı olarak serbest testosteron düzeyi artar. Yüksek LH düzeyi ve normal FSH düzeyi ile LH/FSH >2 olması tanıda yardımcı bir parametredir. Laboratuvar testleri sadece tanı için değil ayırıcı tanı

için de gereklidir. Amenore nedenleri için; beta HCG, prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) değerleri görülmelidir. Hiperandrojenizmin diğer sebepleri için; DHEA-S, androstenedion, 17-OH progesteron düzeylerine bakılmalıdır.

**Tablo 4.** PCOS görülen hormon değişiklikleri (3)

<b>PCOS'daki serum hormon değişiklikleri</b>	
•	<b>Artmış androjenler= Testosteron, Androstenedion, DHEA-S</b>
•	<b>Artmış Lüteinizan Hormon</b>
•	<b>Azalmış Seks Hormon Bağlayıcı Protein</b>
•	<b>Artmış Östradiol</b>
•	<b>Artmış İnsülin</b>

**Tablo 5.** PCOS'nun ayırıcı tanısı için yapılması gereken testler (3)

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

PCOS; multisistemik, reproduktif ve metabolik bir sendromdur. Uzun dönemde Tip II DM, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometrium kanseri gibi önemli riskler taşımaktadır.

- **İnsülin Direnci, Glukoz İntoleransı, Tip II DM**

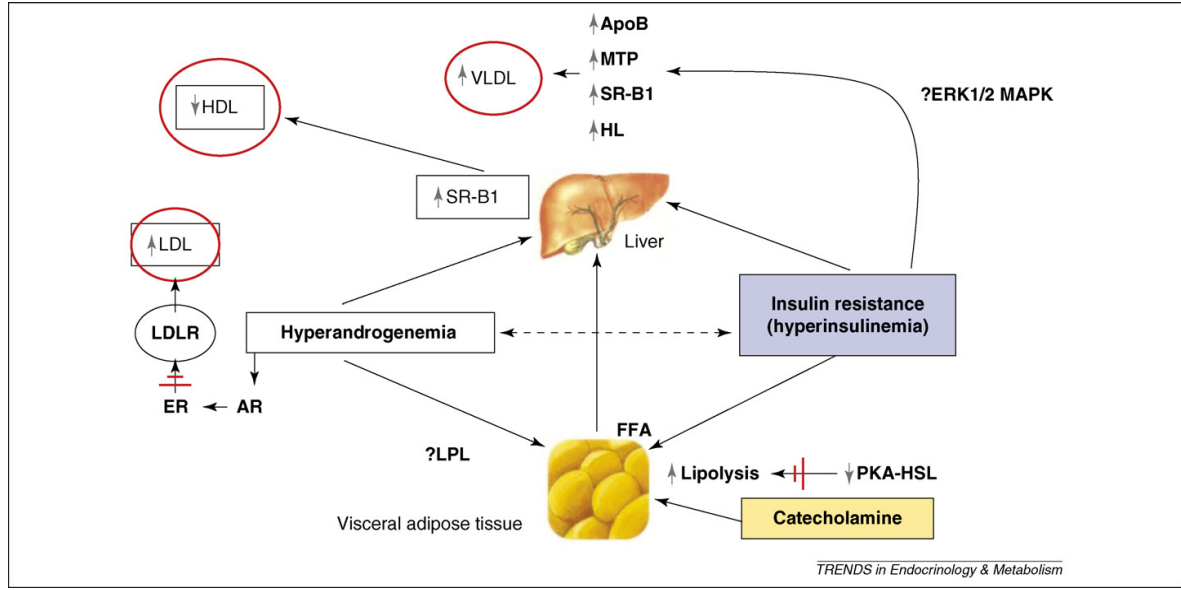
İnsülin direnci PCOS hastalarının % 50-70'ini etkilemektedir (73). İnsülin rezistansı kompleks, multifaktöriyel genetik ve çevresel rolün ortak olduğu bir sonuçtur (59). İnsülin sekresyonundaki azalma, hepatik ekstraksiyonundaki azalma, hepatik glukoneogenezisin supresyonundaki bozulma, insülin reseptör sinyalizasyonundaki bozulma gibi spesifik anormallikler insülin rezistansı sonucunu doğurmaktadır (59). PCOS'da görülen uzun dönem komplikasyonların çoğunun temelinde insülin direnci yatmaktadır. İnsülin rezistansı, lipid metabolizmasını, protein sentezini ve androjen üretimini etkileyerek PCOS'lu hastaların yaşamlarının ileri dönemlerindeki kardiyovasküler hastalıkların daha sık görülmesine neden olacaktır.

İnsülin direnci ve androjen sekresyonu hem obez hemde obez olmayan PCOS'lularda izlenebilir (74). Ancak obez olmayan PCOS ile obez PCOS'lu hastalar karşılaştırıldığında obezlerde açlık glukoz değerinin ve glukoz intoleransının daha yüksek olduğu görülmüştür (75). Yüksek konsantrasyonlarda insülin IGF-1 reseptörlerine bağlanmaktadır. IGF-1'in teka hücrelerinin LH'a karşı androjen cevabını arttırmasından dolayı teka hücrelerinde androjen sentezi artacaktır. Artmış insülinin hiperandrojenemiye olan bir diğer katkısı SHBG ve IGFBP-1 sentezini inhibe etmesidir. PCOS Tip II DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve tüm PCOS hastalarında diyabet yönünden tarama yapılması önerilmektedir. PCOS'lu hastalardaki pankreas  $\beta$  hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı gelişmeden belirlenebilmektedir (76,77).

- **Lipid Profili**

Dislipidemi PCOS'lu hastalarda yaygın görülen metabolik anormalliktir (78). National Cholesterol Education Program'ına (NCEP) göre PCOS'lu hastaların %70'inde lipid profillerinde bozukluk izlenmektedir (79,80). İnsülin rezistansının dislipideminin oluşmasında anahtar rolü bulunmaktadır. Glueck ve arkadaşları (81) yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastaların %45'inde metabolik sendrom saptamışlar, bu subgruptaki hastaların %95 'inde HDL seviyesinde düşüklük, %56'sında trigiserid seviyelerinde yükseklik görülmüştür. PCOS'lu hastalarda çeşitli paternde dislipidemi izlenebilir. Çalışmaların çoğunda en yaygın

patern HDL'nin düşük, trigliserid seviyesinin yüksek olmasıdır (79). 1956-1965 yılları arasında over wedge rezeksiyonu yapılmış PCOS'lu hastaların ileri yaşlarda santral obezite, yüksek serum insülin seviyeleri, DM ve hipertansiyonun kontrollere göre prevalansının daha yüksek olduğu, postmenopozal dönemde myokard infarktüsün 7.4 kat arttığı gösterilmiştir (82).



Şekil-9 PCOS'un lipid profili üzerine etkisi (79)

Apo A, HDL'nin başlıca proteinidir. Apo B ise HDL dışındaki lipoproteinlerin fonksiyonel grubudur. ApoB/A1 oranı günümüzde kardiyovasküler risk belirlemek ve hiperlipidemide hedef tedaviye ulaşmak için kullanılan bir marker olmuştur. Bu oranın 1 ve üzerinde olması yüksek riskli, 0.7-0.9 arasında olması orta risk, 0.7'den düşük olması ise düşük risk olarak belirlenmiştir (83).

PCOS'lu hastalarda Apo A'nın belirgin olarak azaldığı, ApoA1/ApoB oranının azaldığı görülmüştür (84).

- **Kanser:**

PCOS'lu hastalardaki kronik karşılanmamış östrojen sebebiyle endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riski artmıştır. PCOS olmayanlara göre bu risk 4 kat artmıştır (85).

PCOS'lu premenopozal hastalarda saptanan 2 veya daha fazla polipin malignite prevelansının arttığı görülmüş (86). PCOS ile meme ve over kanseri arasındaki ilişki de net olarak gösterilememiştir (87).

- **Kardiyovasküler Risk:**

PCOS'lu hastalar taşıdıkları birçok risk faktörleri sebebiyle kardiyovasküler hastalıklar açısından riskli grubu oluşturmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diyabet gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır. Kardiyovasküler hastalık için tüm bu risk faktörlerini taşıyan PCOS'lu hastalar için doğru tedavi ve yaşam tarzı modifikasyonları ile ileride yaşanabilecek komplikasyonları en aza indirmek mümkündür.

Endotel disfonksiyonu ateroskleroz gelişimi ile ilişkilidir. Bu süreçte birçok mekanizma rol oynamaktadır. İnsülinin endotel hücreleri ve düz kas hücreleri üzerine direk hipertrofik etkisi bulunmaktadır. Özellikle insülinin iskelet kasında hem nitrik oksit (NO) ve hem de ET-1 üzerine etkisi mevcuttur (88).

Endotelden salınan ET-1 kuvvetli vazokonstriktördür ve NO ile etkileşim halindedir. Damar düz kaslarındaki endotelde sentezlenerek parakrin ve otokrin etki gösterir. ET-1 spesifik membran reseptörüne bağlanarak intrasellüler biyokimyasal iletiye yol açar. Bu etkisi ile fosfolipaz-c uyarılır, intrasellüler kalsiyum mobilizasyonu gerçekleşir, intrasellüler kalsiyum artışı proteinkinaz-c'yi aktive eder ve bunun sonucunda düz kas kasılması gerçekleşir. Böylece endotelinin vazokonstriktör etkisi ortaya çıkar. PCOS'lu hastalarda ET-1 seviyelerinin kilodan bağımsız olarak artmış olduğu görülmüştür (89,90,91).

Son çalışmalar CRP'ninde direk olarak aterosklerotik oluşumda endotel hücre inflamasyonuna yol açarak aterotromboza yol açtığını göstermektedir (92). CRP karaciğerde sentezlenen bir akut faz proteini olup, serum veya plazmada normalde 0,3 mg/L'den az bulunur. İnflamatuvar olayları göstermede yararlı olup akut doku hasarını takip eden 24-48 saat içinde artar ve inflamasyonun çözülmesiyle de düşüşe geçer. CRP sentezi sitokinlerle stimüle olup, esas olarak inflame dokudan salınan interlökin-6 (IL-6) ile sentezi arttırılır. CRP ile

inflamasyon ile aterosklerotik hastalığın (koroner arter hastalığı gibi) gelişimi arasındaki ilişki de gösterilmiştir (93). CRP'nin ateroskleroz ve tromboz gelişmesindeki rolü kompleman aktivasyonu ve aktif komplemanın hasarlı hücre membranına bağlanmasıyla ilgilidir. Ayrıca monositlerden doku faktörlerinin üretimini indüklediği de düşünülmektedir. Obez PCOS'lu hastalarda obez olmayanlara göre seviyesinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (94). İnsülin rezistansı ile CRP konsantrasyonları arasında bir korelasyon bulunmaktadır (95). İnsülin sensitivitesindeki azalma, insülinin karaciğerde akut faz proteinleri sentezindeki fizyolojik rolünü engeller. Bu nedenle insülin direnci, CRP gibi akut faz proteinlerinin sentezini arttırır (96).

Hiperinsülinemi ve insülin rezistansının PCOS'lu hastalarda plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) aktivitesi ile direk korelasyonu gösterilmiştir (97). Artmış PAI-1 aktivitesi fibrinolizisi azaltır ve bu durum protombotik ortam yaratır. PCOS'lu hastalardaki hipertansiyonun etyolojisinde de hiperinsülinemi suçlanmıştır. İnsülinin intrasellüler sodyum ve kalsiyumu arttırdığı ve sempatik sinir sisteminin uyarılmasıyla hipertansiyona yol açtığı düşünülmektedir (98).

Ultrasonografi ile karotis damar kalınlığının ölçümü ve bilgisayar tomografi ile koroner veya aortik kalsifikasyon saptanması prematür aterosklerotik hastalıkların saptanmasında kullanılan tanı yöntemleridir. PCOS'lu hastalarda yapılan karotis arterin intima media kalınlık (CIMK) ölçümü belirgin olarak arttığı saptanmıştır (9). Kontrol grubuyla olan kalınlık farkı özellikle 50 yaşından sonra PCOS'lu hastalarda daha belirgin biçimde artmaktadır. Koroner ve aortik kalsifikasyonların değerlendirildiği başka bir çalışmada koroner arterdeki kalsifikasyonun PCOS'lu hastalarda daha yüksek olduğu saptanmıştır. Aynı sonuç abdominal aorta ölçümlerinde saptanamamıştır (99). Günümüzde polikistik over sendromunun tedavisinde çok sık kullanılan etinil östradiol-ciproteron asetat içeren oral kontraseptiflerin kullanımlarının sonucunda CIMK'da artış görülmüştür (100). Bir diğer çalışmada ise erken aterosklerotik hastalıkları belirlemede kullanılanlabilecek bir yöntem olarak aort çapının renal arter düzeyinden ön arka çapının ölçülmüştür. PCOS'lu hastalarda bu çapın arttığı görülmüştür (101).

American Heart Association PCOS'lu hastalarda obezite, sigara kullanımı, hipertansiyon, dislipidemi, subklinik vasküler hastalık, erken kardiyovasküler hastalık aile öyküsü (erkeklerde 65, kadınlarda 55 yaş öncesi görülen) risklerinden herhangi birini taşıyorsa riskli grupta, metabolik sendrom, tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından biri varsa yüksek riskli grupta değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir (102).

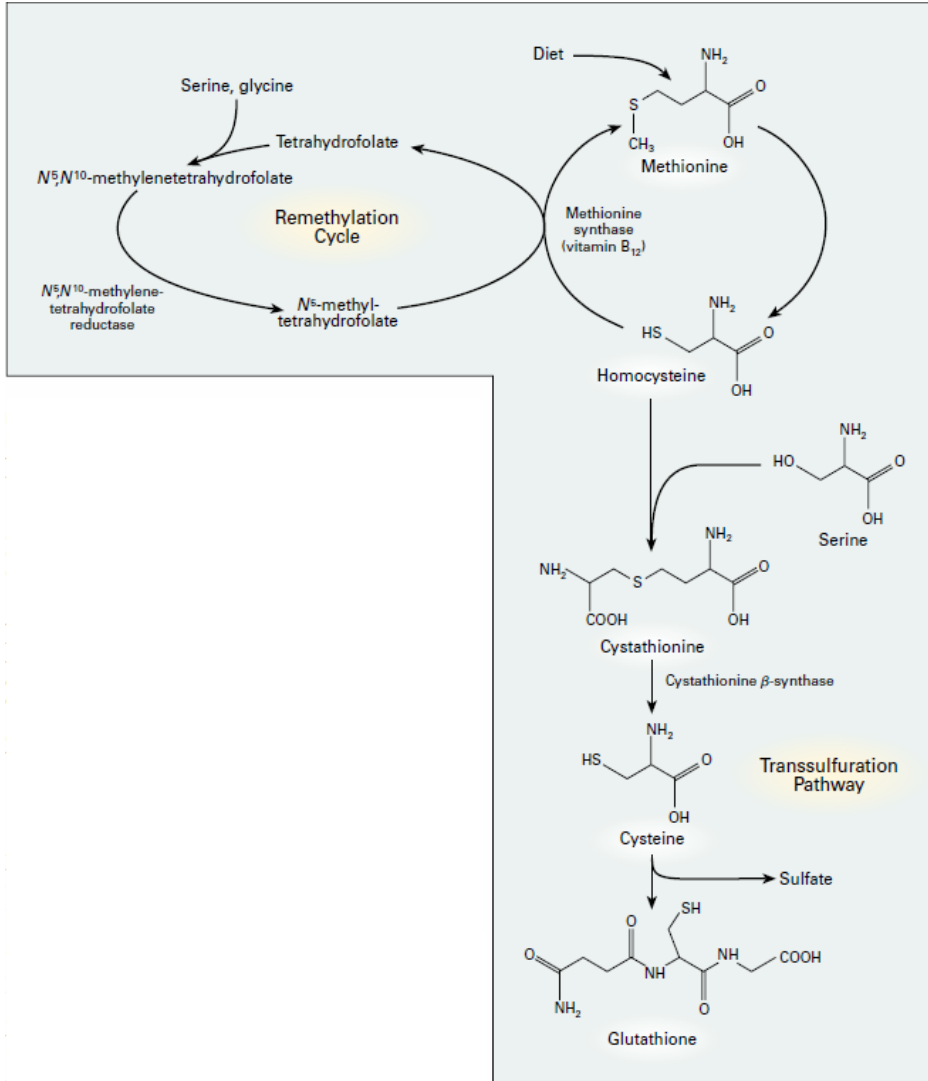
Kardiyovasküler riski belirlemek için günümüzde kullanılan yeni belirteçlerden biri İMA'dür. İnsan serum albumin sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Bir çok çalışmada primer olarak kobalt, bakır ve nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>, O<sub>2</sub><sup>-</sup>) oluşması gereklidir (103). İskeminin dışında asidoz, serbest superoksit radikalleri N-terminal bölgesindeki oluşturduğu değişiklik ile metal iyonlarının bu bölgeye bağlanmasını engeller (104). İntrauterin patolojiler, sistemik sklerozis gibi durumlarda da kronik olarak İMA'nın yükseldiği görülmüştür (105,106).

Yüksek İMA seviyesi saptanan bir diğer grupta Tip 2 DM olgularıdır. Özellikle glisemik kontrolün kötü olduğu DM hastalarında İMA seviyesinin glisemik kontrolü iyi olan DM hastalarına göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (107). PCOS'lu hastalarda İMA seviyesi belirgin olarak kontrollere göre artmış bulunmuştur (108,109).

PCOS'lu hastalarda kronik inflamasyonun, kardiyovasküler riski arttıran bir diğer sonucu seviyesi yükselmiş homosistein değeridir (110). Homosistein proteinlerin yapısına katılmayan, metiyonin metabolizmasının ara ürünü olan ve sülfür içeren bir amino asittir. Metiyonin esansiyel bir aminoasit olup, ya diyetle alınır, ya endojen proteinlerin bozulması sonucu ya da homosisteinin remetilasyonu ile oluşur. Metiyonin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP yardımı ile enzimatik olarak bir sülfonium bileşiği olan S-adenozil metiyonin (SAM)'e de dönüşebilir SAM'ın metil grubu DNA metiltransferaz aracılığıyla koparılarak, S-adenozil homosisteine (SAH) dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur Vücuttaki homosistein transsülfürasyon veya remetilasyon yollarından birini kullanarak metabolize olur. Normal plazma düzeyi 5-15

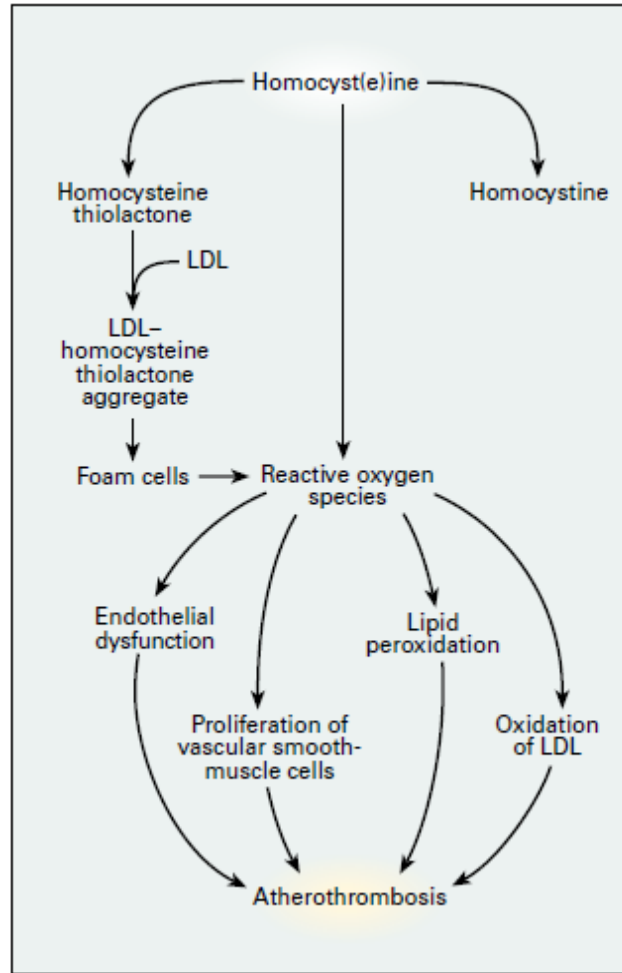


$\mu\text{mol/L}$ 'dir.  $15\text{-}30\mu\text{mol/L}$  hafif yükseklik,  $30\text{-}100\mu\text{mol/L}$  orta yükseklik,  $100\mu\text{mol/L}$  üzeri ciddi yükseklik olarak sınıflandırılır. Homosistein seviyesini yükselten birçok sebep bulunmaktadır. Homosistein metabolizmasındaki enzim defektleri, nutrisyonel sebepler, folat veya B6 vitamin antagonisti kullanmak (metotreksat, karbamazepin, oral kontraseptifler), ileri yaş, erkek cinsiyet, postmenopozal dönem gibi birçok sebep hiperhomosisteinemiye yol açmaktadır (111).



**Şekil 10.** Homosistein metabolizması (111)

Hiperhomosisteineminin etkilediği aterojenik mekanizmalar, damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, endotelial hücrelerin kopmasının zorlaşması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonu, homosistein oksidasyonu sırasında oluşan oksidatif hasarın artması örnek olarak verilebilir (111).

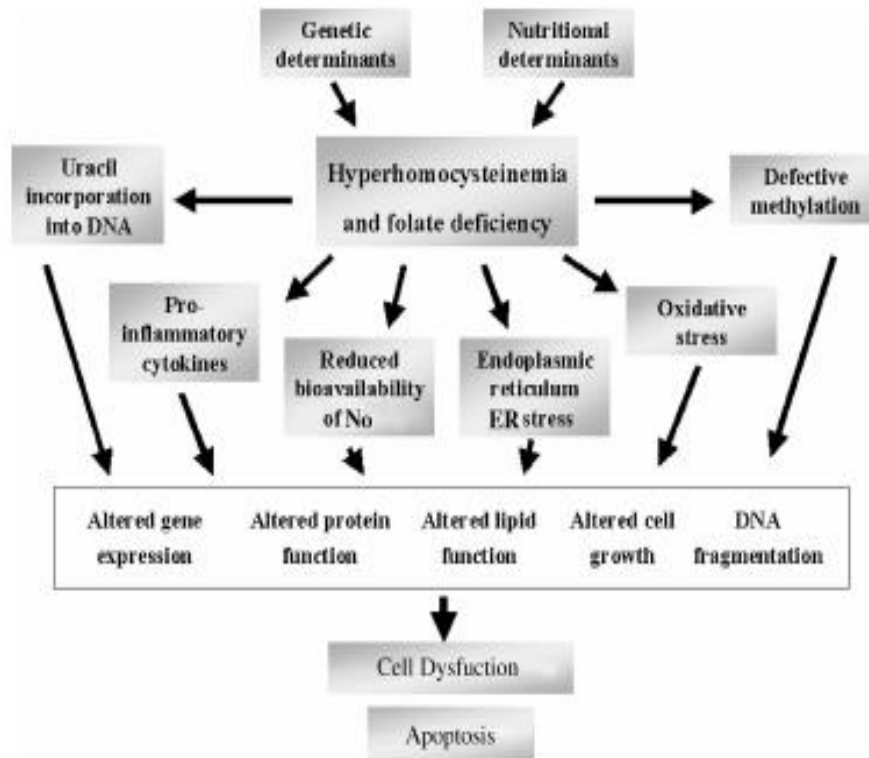


**Şekil-11** Homosisteinin vasküler etkisi (111)

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, homosisteinin çeşitli düzeylerde damar endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu kabul edilmektedir. Homosistein, faktör V, X ve XII'nin aktivitelerini hızlandırıp, protein C'nin aktivasyonunu baskılayarak, endotelin normal antitrombotik özelliğini değiştirir. Aynı zamanda, endotelde trombomodulin ve heparin sülfat salınımını baskılayarak, doku plazminojen aktivatörleri salınımını uyarır.

Böylece protrombotik bir ortam yaratarak trombin oluşumunu hızlandırır. Bunlara ilaveten homosisteinin etkilerini oksidatif hasar yaratarak gösterdiğini ortaya koyan kanıtlar da giderek artmaktadır.

Homosistein plazmaya katılınca hızlıca disülfid homosistein veya homosistein tiyolaktone okside olur. Bu reaksiyon sırasında hidrojen peroksit ve süperoksit radikali gibi reaktif oksijen ürünleri oluşur. Oluşan hidrojen peroksit, damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikalleri de, hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır. Normal endotel hücreleri, homosisteinin toksik etkilerini ortadan kaldırmak için homosisteini bağlayan NO salgılar. NO'nun bu koruyucu etkisi, endotelin uzun dönemli hiperhomosisteinemiye maruz kalması sonucunda bozulur. Çünkü homosistein, lipid peroksidasyonuna neden olarak endotelial NO sentetaz salınımını azaltır. Sonuçta, NO'nun endotelial üretimindeki bozulma, endotelial homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyon bozukluğu ortaya çıkar (111,112).



**Şekil 12.** Hiperhomosisteinin hücre disfonksiyonunda selüler ve moleküler mekanizması (113)

PCOS'lu hastalarda homosistein düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (16,112,114). İnsülin rezistansı ve oluşan kompensatuar hiperinsülineminin, homosisteinin yükselmesinde ana rol oynadığı düşünülmektedir (16,114,115). Bu mekanizma hiperinsülineminin, hepatik sistatyon sentazı inhibe ederek, homosistein metabolizmasındaki transsülfürasyon yolun inhibisyonu ve bu şekilde homosistein seviyesinin artması şeklinde açıklanmaktadır (115). Artan homosistein direk olarak ve oluşan reaktif oksijen radikalleri ile indirek olarak vasküler sisteme verdiği hasar PCOS'lu hastalardaki artan kardiyovasküler risklere katkı sağlamaktadır.

Homosistein düzeyi yüksek saptanan hastalarda serum folat ve vitamin B12 düzeyleri de ölçülmelidir. Eğer serum B12 ve folat düzeyi eksikliği varsa, yüksek plasma homosistein konsantrasyonu; folik asit, biotin, vitamin B12 ve vitamin B6 verilmesi ile azaltılabilmektedir (116,117). Folik asit suda eriyen bir vitamindir. Folik asit, pterik asit (para-aminobenzoik asit ve pteridinden oluşur) ve L-glutamik asidin birleşmesi ile oluşur. Folik asitin aktif formu, pteril monoglutamatın dihidrofolat redüktaz enzimi tarafından indirgenmesi ile oluşur ve tetrahidrofolik asit ismini alır. Rol aldığı önemli metabolik reaksiyonlar: pürin, timidilat, metiyonin sentezi, serin-glisin dönüşümü ve histidin yıkımıdır. Bu reaksiyonlarda tek karbon birimlerini taşır. Memeliler vitaminin bütün bileşenlerini sentezleyebilmesine rağmen, pterin ile para-aminobenzoik asit arasındaki bağı oluşturamazlar. Bu sebeple dışarıdan alınması gerekir. Folat ve vitamin B12 homosisteinin metiyonine çevrilmesinde rol alır ve aynı zamanda B6 vitamini ile birlikte homosisteini sistatyonine çevirir. Bu üç vitaminin alımı homosistein konsantrasyonu ile ters orantılıdır (118).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Eylül 2010 – Mayıs 2011 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda ki Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite Bilim Dalı polikliniğine başvuran hastalardan polikistik over sendromu (PCOS) tanısı alan 77 ve hiçbir patoloji saptanmayan, regüler mensli ve ovulatuvar olduğu saptanan 40 olgu da kontrol grubu olmak üzere toplam 117 olgu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya Üniversite Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı. Hastalardan çalışmaya alınmadan önce yazılı ve sözlü onamlar alındı. Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklendi.

Çalışmamızda PCOS grubunda 77 ve kontrol grubunda 40 olmak üzere toplam 117 olgu değerlendirildi. PCOS grubundaki 77 hasta gebelik istemi veya başka sebeplerden dolayı folik asit kullanım özelliklerine göre iki gruba ayrıldı. Grup 1, 44 hasta folik asit kullanan (5 mg folik asit/gün) , Grup 2, 33 hasta folik asit kullanmayan olgular tarafından oluşturuldu. 3 ay sonra olgular tekrar değerlendirildi.

PCOS tanısı Rotterdam Consensus tanı kriterleri kullanılarak konuldu (2). Aşağıdaki tanı kriterlerinden üç tanesinden iki tanesini taşıyan hastalar PCOS olarak tanımlandı:

1. Oligoovulasyon veya anovulasyon,
2. Hiperandrojenizmin klinik veya laboratuvar olarak kanıtlanması,
3. Ultrasonografik olarak tanımlanmış polikistik over görüntüsü

Çalışmaya alınmama kriterleri ise aşağıda sıralanmıştır:

1. <17 yaş, >40 yaş
2. Gebelik
3. Hipotiroidi ve hipertiroidi
4. Hiperprolaktinemi

5. Cushing Sendromu
6. Konjenital adrenal hiperplazi
7. Androjen salgılayan tümörler
8. Son 6 ay içinde oral kontraseptif, veya son 1 ayda glukokortikoid, antiandrojen, ovulasyon indüksiyon ajanı, dopaminerjik ajanlar, antidiyabetik ilaçlar, antihiperlipidemik veya diğer hormonal ilaç kullananlar
9. Neoplastik, metabolik, kardiyovasküler, diğer medikal (diyabet, böbrek hastalığı, karaciğer hastalığı, tiroid hastalığı, otoimmün hastalık, serebrovasküler hastalık ve iskemik kalp hastalığı) hastalığı olanlar
10. Sigara kullanımı

### 3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya alınan tüm olguların; obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel düzen, hirsutizm, reproduktif geçmiş, medikal hastalık özgeçmişleri ve ilaç kullanım öyküleri kaydedildi. Ardından tüm olgular sırası ile aşağıdaki prosedürlerden geçirilmiştir:

1. Antropometrik ölçümler; kilo, boy, vücut kitle indeksi ( $\text{kg/m}^2$ ), bel ölçüsü (lateral iliak crest ve normal ekspirasyonda en alttaki kostanın alt kenarı hizası arasındaki mesafenin orta noktasından ölçüldü), kalça ölçüsü (majör trochanterler hizasındaki en geniş seviye ölçüldü), bel-kalça oranı kaydedildi (119,120).
2. Ferriman-Gallwey skoru klinik değerlendirmesi (69), sistolik ve diastolik kan basıncı belirlenip, ortalama arter basınçları hesaplandı, kaydedildi. Ortalama arter basıncı; Diastolik Kan Basıncı + (Sistolik Kan Basıncı - Diastolik Kan Basıncı) / 3 formülü ile hesaplandı (121).
3. Fizik muayeneyi takiben olgulara aynı çalışmacı tarafından ultrasonografi (USG) yapıldı. Uygun olgular transvaginal ultrasonografi (Medison SonoAce X6, NER4-9ES, NEV4-9ES nolu prob) ile virgin olgular transabdominal ultrasonografi (Medison SonoAce X6 C3-7EP, C2-8 nolu prob) ile değerlendirildi. Her bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması polikistik over olarak kaydedildi. Tüm

olguların bilateral over volümleri hesaplandı. İliopsoas kası komşuluğunda, iliak arter ve venin medialinde over görüntülenerek longitudinal boyu ve transvers çapı ölçüldü. Transduseri 90° çevirerek en kalın yerde anterior-posterior çapı ölçüldü. Volüm hesabı yapılırken transvers çapı x longitudinal boy x anterior-posterior çapı x 0.52 formülü kullanıldı (122).

4. Tüm hastalara ilk görüşmede ve 3 ay sonra radyoloji anabilim dalı tarafından aynı çalışmacı tarafından ultrasonografi ile karotis intima media kalınlığı, aort çapı, abdomen cilt altı yağ kalınlığı ve üst kol cilt altı yağ kalınlığı ölçüldü. CIMK'nı ölçmek için ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik bir segment belirlendi. Bu görüntüden uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak, ele alınan segmentin en üst ve alt değerleri saptandı. Ölçüm her iki ana karotis arter için de uygulandı (123). Aort çapı ölçümü, abdominal uzun eksen kesitinde renal arterin aortadan ayrıldığı düzeyden yapıldı (124,125). Kol yağ kalınlığı ölçümü için sol kol dirsekten 90° açı olacak şekilde büküldü. Akromion ile olecrenon çıkıntılarının arasının tam orta noktası olacak şekilde USG probu yerleştirilir. Oluşturulan görüntüdeki yağ dokusunun en alt ve üst kısımlarına kaliperler yerleştirilerek ölçüm alındı(126). Abdomen cilt altı yağ kalınlığı için prob, lateral iliak crest ve en alttaki kostanın alt kenarı hizası arasındaki mesafenin orta noktasından umblikus hizasına yerleştirildi. Oluşturulan görüntüdeki yağ dokusunun en alt ve üst kısımlarına kaliperler yerleştirilerek ölçüm alındı (127).

5. Hasta ve kontrol grubundaki olgularda açlık kan şekeri, apoprotein B, apoprotein A1, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid (TG), total kolesterol, açlık insülini, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize edici hormon (LH), total testosteron, serbest testosteron, dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), prolaktin, tiroid stimulan hormon (TSH) ve 17- hidroksi progesteron plazma düzeyleri saptandı. Aynı ölçümler 3. ayda tekrarlandı. İskemi modifiye albumin, ET-1, folik asit, homosistein, CRP değerleri için tüm olgulardan venöz kan örnekleri alındı. Gece açlığı sonrası sabah saatlerinde brakial venler aracılığıyla düz kan ve EDTA'lı tüplere yaklaşık 10 cc kan alındı. Alınan kan örneğinin soğuk bir ortamda muhafaza edilmesinin ardından 3000 devirde 10 dk santrifügasyon sonrası üstte kalan plazma kısmı biyokimyasal ölçümler için eppandorf tüplerine konularak -80 °C'de analize kadar dondurularak saklandı.

Glukoz, LDL, HDL, total kolesterol, trigliserid kemoüminesans yöntemi ile Abbott Architect C 1600 analizöründe orijinal Abbott kitleri kullanılarak ölçüldü (Abbott Laboratories, Illinois, USA) (128). Serbest testosteron, radioimmunoassay yöntemi ile İmmulite 2000 xp analizöründe orijinal beekman couite kitleri kullanılarak ölçüldü (129). TSH, prolaktin, DHEAS, insülin kemoiminesans yöntemi ile İmmulite 2000 xp cihazı immulite 2000 kitleri kullanılarak ölçüm yapıldı. Serum CRP ve folik asit seviyeleri, Architect c16200 (Abbott Diagnostics, USA) otoanalizöründe orijinal ticari reaktif kitleri kullanılarak sırasıyla “immunoturbidimetry” (130) ve "Chemiluminescent microparticle immunassay (CMIA)" yöntemle ölçüldü (128). Plazma homosistein “High-performance liquid chromatography (HPLC)” yöntemiyle analiz yapıldı (131).

Serum ET-1 (EDN1) seviyeleri, “competitive inhibition enzyme immunoassay” (katalog no: E90482Hu, USCN, Çin) yöntemiyle ölçüldü. Örnekler ve endotelin içeren standartlar; solid faza immobilize edilmiş, insan EDN1 karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlarla oda sıcaklığında 37°C’de 1 saat inkübe edilerek biotin işaretli EDN1 ve örnekten gelen işaretli EDN1 yarıştılar. Bağlanmayanlar yıkama ile uzaklaştırıldılar. Yakalanan işaretli EDN1, avidinle bağlı alt peroksidaz kompleksiyle bağlanır ve eklenen kromojenik substratın dönüşümü plate reader’da 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ölçüldü. Serum iskemi IMA seviyeleri, “sandwich enzyme immunoassay” (katalog no: E90482Hu, USCN, Çin) yöntemiyle ölçüldü. Örnekler ve endotelin içeren standartlar; solid faza immobilize edilmiş, insan IMA karşı oluşturulmuş monoklonal antikorlarla oda sıcaklığında 37°C’de 2 saat inkübasyonla, daha sonra IMA oluşturulmuş biotin bağlı poliklonal antikorlarla inkübasyonla bağlanırlar. Bağlanan IMA, avidinle bağlı at peroksidaz kompleksiyle bağlanır ve böylece eklenen kromojenik substratın dönüşümü plate reader’da 450 nm dalga boyunda optik dansitesi ile değerlendirildi (132,133).

6. Çalışmaya alınan olguların Homeostasis model değerlendirmesi; açlık serum insülin ( $\mu\text{U/ml}$ ) x açlık plazma glukoz ( $\text{mmol/l}$ ) / 450 formülü uygulanarak yapıldı (134).

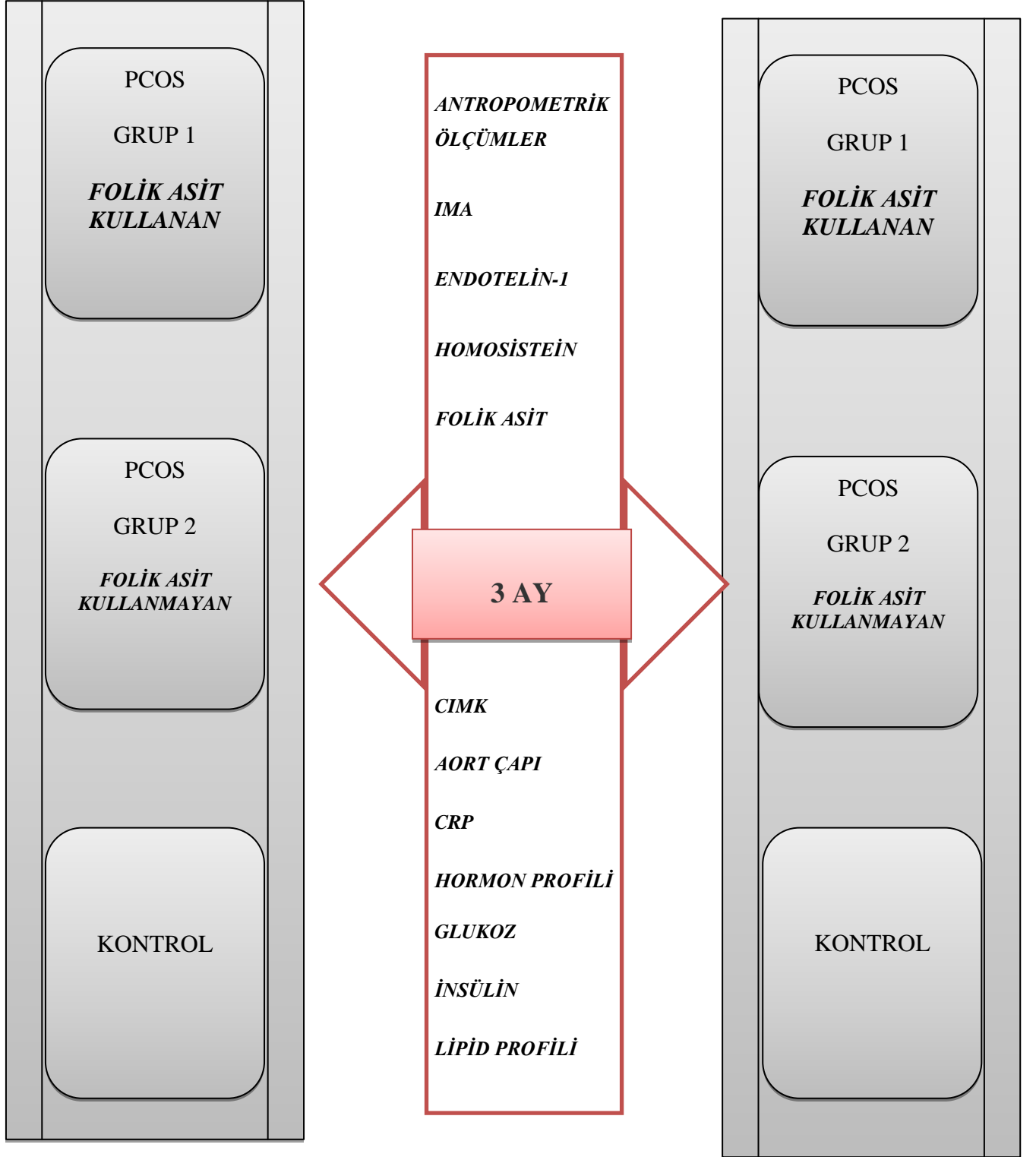


7. Çalışmaya alınan olguların serbest androjen indeksleri hesaplandı. Serbest Androjen indeksi (Total testosteronun / SHBG) x10 formülü ile hesaplandı. Aynı ölçüm 3 ay sonra tekrarlandı (135).
8. Çalışmaya alınan olguların insülin rezistansları değerlendirildi. HOMA-IR indeksi  $\geq 2.5$  ve açlık insülini  $\geq 20$  olan olgular insülin rezistansı pozitif olarak değerlendirildi (18,112).

### 3.3. İstatistik

İstatistiksel analiz için The Statistical Program for Social Sciences (SPSS, version 15) programı kullanıldı. Veriler, ortalama  $\pm$  SD ( $\pm$  Standart Deviasyon) değerler şeklinde bildirildi. Gruplar arası farkların istatistiksel analizleri Independent *t*-test, Mann Whitney-U kullanılarak yapıldı. Bağımlı gruplardaki eşdeğer veriler için paired *t* test kullanıldı. Değişkenlerin birbirleriyle olan ilişkileri Pearson's ve Spearman bivariate correlation test, linear regression ile saptandı.  $P < 0,05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3.4. Çalışma Dizaynı Özeti



#### 4. BULGULAR

Olguların yaşları 17-35 arasında olup, ortalama yaş PCOS grubu için  $23.81 \pm 4.39$  ve kontrol grubu için  $24.03 \pm 4.25$  olarak saptanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları Tablo 6'da gösterilmiş olup, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $P > 0.05$ ). Hasta ve kontrol grubunun ortalama BMI değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir. Her iki grubun BMI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ( $P > 0.05$ ). PCOS grubu için ortalama BMI  $23.61 \pm 4.85$  olup, kontrol grubu için bu değer  $24.81 \pm 3.50 \text{ kg/m}^2$  olarak saptanmıştır.

PCOS olguların ortalama arter basıncı değeri  $84.96 \pm 7.75 \text{ mmHg}$ , bel çevresi değeri  $92.77 \pm 11.77 \text{ cm}$ , bel kalça oranı değeri  $0.89 \pm 0.10$ , bel yağ kalınlığının ultrasonografik ölçümü  $26.95 \pm 6.62 \text{ mm}$ , kol yağ kalınlığının ultrasonografik ölçümü  $16.71 \pm 4.42 \text{ mm}$ , FSH değeri  $5.32 \pm 1.97 \text{ mIU/mL}$ , LH değeri  $7.71 \pm 5.26 \text{ mIU/mL}$ , LH/FSH oranı  $1.45 \pm 0.78$ , prolaktin değeri  $12.10 \pm 6.81 \text{ ng/mL}$ , 17-OH progesteron değeri  $1.16 \pm 0.55 \text{ ng/mL}$ , DHEAS değeri  $215.44 \pm 98.36 \text{ } \mu\text{g/dl}$ , total testosteron değeri  $47.12 \pm 24.94 \text{ ng/ml}$ , serbest testosteron değeri  $2.45 \pm 1.21 \text{ pg/ml}$ , SHBG değeri  $50.55 \pm 22.24 \text{ nmol/L}$ , LDL değeri  $102.79 \pm 26.96 \text{ mg/dl}$ , HDL değeri  $52.33 \pm 13.05 \text{ mg/dl}$ , total kolesterol değeri  $182.59 \pm 39.00 \text{ mg/dl}$ , trigliserid değeri  $116.45 \pm 52.22 \text{ mg/dl}$ , Apo A1 değeri  $153.95 \pm 36.54 \text{ mg/dL}$ , Apo B değeri  $91.11 \pm 19.71 \text{ mg/dL}$ , ApoB/A1 oranı  $0.59 \pm 0.13$ , serbest androjen indeksi  $13.84 \pm 15.02$ , açlık glükoz değeri  $85.94 \pm 9.47 \text{ mg/dL}$ , açlık insülin değeri  $12.66 \pm 11.05 \text{ } \mu\text{IU/mL}$ , HOMO indeksi  $5.00 \pm 4.19$  olarak saptanmış olup her iki grubun ortalama değerleri ve aradaki farklılıklar Tablo 6'da gösterilmiştir.

**Tablo 6.** PCOS ve kontrol gruplarının klinik, hormonal, metabolik özellikleri açısından bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.

	PCOS (n=77) Ort±SD	Kontrol (n=40) Ort±SD	<sup>a</sup> P
Yaş	23.81 ± 4.39	24.03 ± 4.25	0.796
*BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.61 ± 4.85	24.81 ± 3.50	0.166
Bel çevresi (cm)	92.77 ± 11.77	85.13 ± 15.40	<b>0.003</b>
Kalça çevresi (cm)	104.0 ± 10.80	109.0 ± 9.41	<b>0.015</b>
#BKO	0.89 ± 0.10	0.78 ± 0.13	<b>0.000</b>
Bel yağ kalınlığı USG (mm)	26.95 ± 6.62	21.97 ± 7.86	<b>0.000</b>
Kol yağ kalınlığı USG ( mm)	16.71 ± 4.42	15.89 ± 4.72	0.354
<sup>λ</sup> ROV	10.56 ± 1.99	6.85 ± 1.76	<b>0.000</b>
<sup>λ</sup> LOV	10.46 ± 7.33	7.33 ± 2.04	<b>0.000</b>
FSH (mIU/mL)	5.32 ± 1.97	5.65 ± 5.12	0.132
LH (mIU/mL)	7.71 ± 5.26	6.17 ± 6.7	0.061
LH/FSH oranı	1.45 ± 0.78	1.07 ± 0.57	<b>0.003</b>
Prolaktin (ng/mL)	12.10 ± 6.81	10.45 ± 4.47	0.118
17-OH Progesteron (ng/mL)	1.16 ± 0.55	0.58 ± 0.24	0.051
Serbest testosteron (pg/mL)	2.45 ± 1.21	2.15 ± 0.988	0.155
Total testosteron (ng/dL)	47.12 ± 24.94	48.59 ± 20.53	0.751
DHEA-SO <sub>4</sub> (µg/dL)	215.44 ± 98.36	252.13 ± 61.7	<b>0.015</b>
SHBG (nmol/L)	50.55 ± 22.24	61.50 ± 42.95	0.072
Açlık Glukoz (mg/dL)	85.94 ± 9.47	83.43 ± 7.25	0.145
Açlık insülin (µIU/mL)	12.66 ± 11.05	8.22 ± 6.32	<b>0.007</b>
HOMA-IR indeksi	2.52 ± 2.31	1.51 ± 1.15	<b>0.002</b>
ApoA1 (mg/dL)	153.95 ± 36.54	159.34 ± 32.08	0.353
Apo B (mg/dL)	91.11 ± 19.71	94.52 ± 51.69	0.564
ApoB/A1 oranı	0.59 ± 0.13	0.57 ± 0.22	0.478
Trigliserid (mg/dL)	116.45 ± 52.22	84.98 ± 17.26	<b>0.000</b>
Total kolesterol (mg/dL)	182.59 ± 39.00	162.15 ± 27.21	<b>0.004</b>
LDL (mg/dL)	102.79 ± 26.96	106.45 ± 30.07	0.520
HDL ( mg/dL)	52.33 ± 13.05	53.35 ± 13.36	0.693
♦OAB ( mmHg)	84.96 ± 7.75	85.93 ± 8.34	0.532
δSAİ	10.84 ± 15.02	11.38 ± 7.22	0.234

Veriler; ortalama ± SD şeklinde verilmiştir. \* BMI, Beden kitle indeksi; #BKO, Bel kalça oranı; <sup>λ</sup>ROV, Sağ over volümü; <sup>λ</sup>SOV, sol over volümü; ♦OAB, Ortalama arter basıncı; δSAİ, Serbest androjen indeksi; <sup>a</sup>P, Independent t test.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCOS grubunda bel çevresi (P=0,003) ve kalça çevresi ölçümleri (0.015), BKO değeri (P=0.000), ultrasonografik bel yağ kalınlık ölçümü (P=0.000), over volümlerin değerleri (P=0.000), LH/FSH oran değeri (P=0.03), serum DHEA-S (P=0.015), açlık insülin (P=0.007), trigliserid (P=0.000) ve total kolesterol (P=0.004) değerleri, HOMA-IR indeksi (P=0.002) için anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır (Tablo 6).

PCOS ve kontrol gruplarının kardiyovasküler risk parametrelerinin ortalamaları ve aradaki farklılıklar Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** PCOS ve kontrol gruplarının kardiyovasküler risk parametreleri açısından bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.

	PCOS (n=77) Ort±SD	Kontrol (n=40) Ort±SD	<sup>a</sup> P
*Sağ CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.41 ± 0.01	<b>0.000</b>
*Sol CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.41 ± 0.00	<b>0.000</b>
Aort çapı (mm)	15.54 ± 1.85	13.93 ± 1.56	<b>0.000</b>
Homosistein (µmol/L)	10.60 ±2.55	7.90 ±2.96	<b>0.001</b>
Folik asit (ng/mL)	7.07 ± 2.70	6.22 ± 1.24	0.230
#CRP (mg/L)	3.58 ± 2.88	3.17 ± 2.20	0.539
ET-1 (pg/mL)	1.88 ± 0.50	0.89 ± 0.45	<b>0.000</b>
IMA (mcg/L)	8.42 ± 4.63	6.44 ± 4.55	<b>0.030</b>

\*CIMK, Karotis intima media kalınlığı; #CRP, C-reaktif protein; <sup>a</sup>P, Independent t test.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PCOS grubunda kardiyovasküler risk parametreleri olan sağ ve sol CIMK (P=0.000) ve aort çapı ölçümleri (P= 0.000), serum homosistein (P=0.001), ET-1 (P=0.000), iskemi modifiye albümin (P=0.030) değerleri arasında anlamlı farklılıklar olduğu saptanmıştır. Serum CRP (P=0.539) ve folik asit değerleri (P=0.230) arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (Tablo 7).

Folik asit verilen Grup 1’de 0. ay ile 3. ay arasındaki klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalamalar ve bulunan farklılıklar Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** Grup 1’in 0. ay ve 3. ay klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.

Grup 1 ( n=44)	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
*BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22.86 ± 4.19	22.61 ± 3.75	0.655
Bel çevresi ( cm)	92.00 ± 10.26	91.43 ± 10.55	0.559
Kalça çevresi (cm)	103.07 ± 9.02	103.68 ± 9.11	0.131
#BKO	0.89 ± 0.10	0.88 ± 0.07	0.905
Bel yağ kalınlığı USG (mm)	25.94 ± 6.97	26.01 ± 6.99	0.938
Kol yağ kalınlığı USG (mm)	15.92 ± 3.69	16.28 ± 4.65	0.398
FSH (mIU/mL)	5.51 ± 1.89	5.49 ± 1.84	0.936
LH (mIU/mL)	7.07 ± 4.51	7.51 ± 4.76	0.589
LH/FSH oranı	1.30 ± 0.83	1.41 ± 0.84	0.410
Serbest testosteron (pg/mL)	2.33 ± 1.26	2.51 ± 1.31	0.336
Total testosteron (ng/dL)	44.40 ± 24.08	41.60 ± 18.68	0.411
DHEA-SO <sub>4</sub> (µg/dL)	236.06 ± 109.50	187.17 ± 83.12	<b>0.001</b>
SHBG (nmol/L)	49.12 ± 2.24	51.25 ± 54.18	0.581
Açlık Glukoz (mg/dL)	84.82 ± 8.25	86.84 ± 9.54	0.119
Açlık insülin (µIU/mL)	13.30 ± 11.73	11.98 ± 11.14	0.171
HOMA-IR indeksi	2.68 ± 2.55	2.30 ± 2.14	0.075
Apo A1 (mg/dL)	150.58 ± 39.79	154.42 ± 36.89	0.265
Apo B (mg/dL)	90.93 ± 21.92	90.79 ± 23.50	0.833
ApoB/A1 oranı	0.59 ± 0.14	0.58 ± 0.18	0.496
Trigliserid (mg/dL)	112.03 ± 55.46	114.43 ± 76.75	0.811
Total kolesterol (mg/dL)	181.95 ± 38.97	169.61 ± 48.52	0.068
LDL (mg/dL)	104.11 ± 27.88	97.11 ± 30.06	0.076
HDL (mg/dL)	53.33 ± 13.90	56.13 ± 11.84	0.071
♦OAB (mmHg)	84.71 ± 7.06	86.12 ± 5.75	0.209
°SAİ	10.74 ± 11.29	10.23 ± 13.97	0.681

Veriler; ortalama ± SD şeklinde verildi. \*BMI, Beden kitle indeksi; #BKO, Bel kalça oranı; ♦OAB, Ortalama arter basıncı; °SAİ, Serbest androjen indeksi; <sup>a</sup>P, paired samples test.

Grup 1'in 0. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında DHEAS (P=0.001) değerleri arasında anlamlı fark bulunmuş olup, diğer değerler için hiçbir anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (Tablo 8).

Folik asit verilen Grup 1'de 0. ay ile 3. ay kardiyovasküler risk faktörleri için bulunan ortalama değerler ve aradaki farklılıklar Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9.** Grup 1'in 0. ay ve 3. ay kardiyovasküler risk parametreleri için bulunan ortalama değerlerin karşılaştırılması.

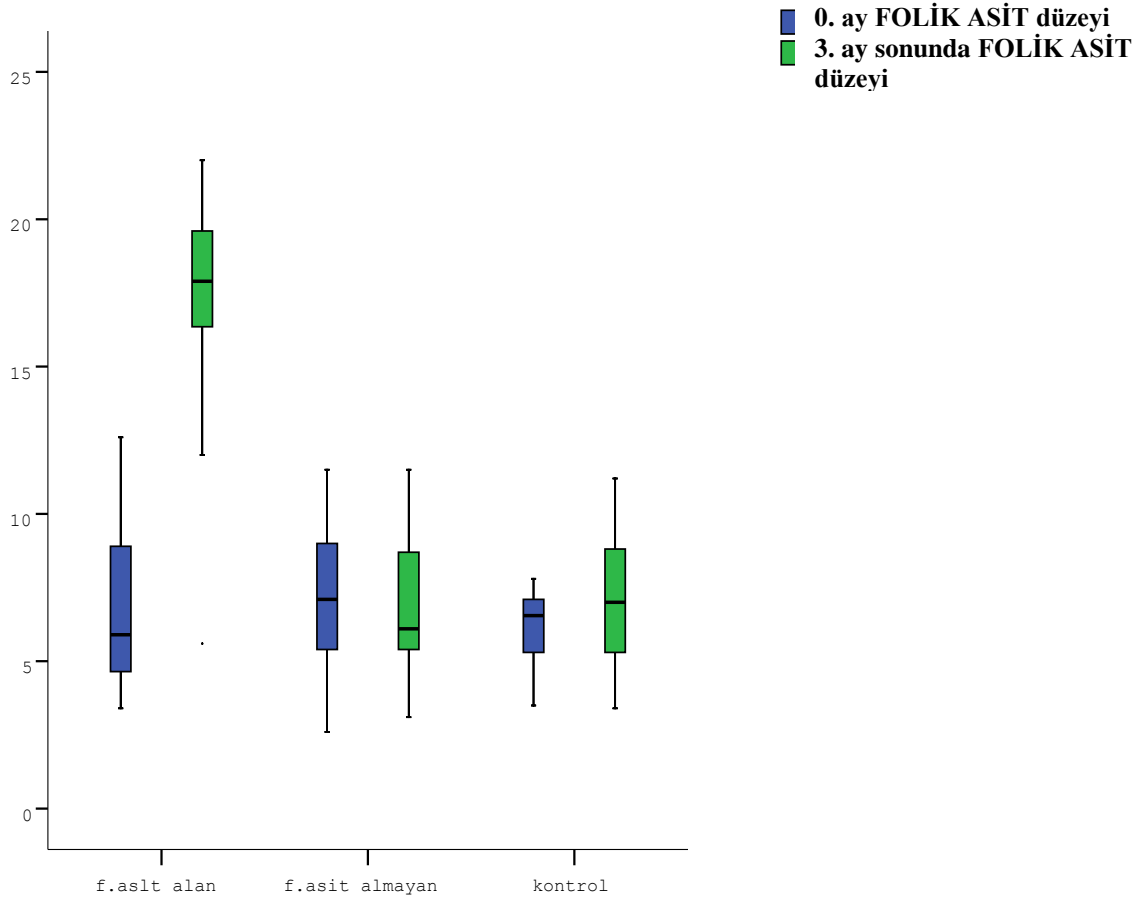
	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
*Sağ CIMK (mm)	0.47 ± 0.02	0.45 ± 0.02	<b>0.000</b>
*Sol CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.45 ± 0.02	<b>0.000</b>
Aort apı (mm)	15.79 ± 1.85	15.74 ± 1.60	0.693
Homosistein (μmol/L)	10.98 ± 2.85	9.92 ± 2.39	<b>0.003</b>
Folik asit (ng/mL)	6.84 ± 2.76	17.06 ± 3.50	<b>0.000</b>
CRP (mg/L)	2.76 ± 2.71	2.46 ± 2.01	0.497
ET-1 (pg/mL)	1.92 ± 0.45	1.74 ± 0.40	<b>0.026</b>
İMA (mcg/L)	8.05 ± 4.19	7.41 ± 4.39	0.487

Veriler; ortalama ± SD şeklinde verildi. \*CIMK, Karotis intima media kalınlığı; <sup>a</sup>P, paired samples test.

Grup 1'in kardiyovasküler risk parametreleri 0. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında saę ve sol CIMK değerleri (P=0.000), serum homosistein (P=0.003), folik asit (P=0.000) ve ET-1 (P=0.026) değerleri arasında anlamlı farklılıklar izlenmiştir. İskemi modifiye albumin düzeyinde dūřme olduğu gözlemlenmiş, ancak istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır (P=0.487) (Tablo 9).

Aşağıda verilen Şekil 13’de grupların serum folik asit değerlerinin 0. ay ve 3. ay değişimlerinin tanımlayıcı grafiği görülmektedir. Grup 1 için folik asit 0. ay değeri  $6.84 \pm 2.76$ , 3. ay değeri  $17.06 \pm 3.50$  ( $P^*=0.000$ ), Grup 2 için folik asit 0. ay değeri  $7.36 \pm 2.64$ , 3. ay değeri  $7.08 \pm 3.05$  ( $P^*=0.420$ ), Kontrol grubu için folik asit 0. ay değeri  $6.22 \pm 1.24$ , 3. ay değeri  $7.11 \pm 2.44$  ( $P^*=0.380$ )’dür ( $\diamond$ Ortalama  $\pm$  SD ng/mL,  $P^*$  paired t test).

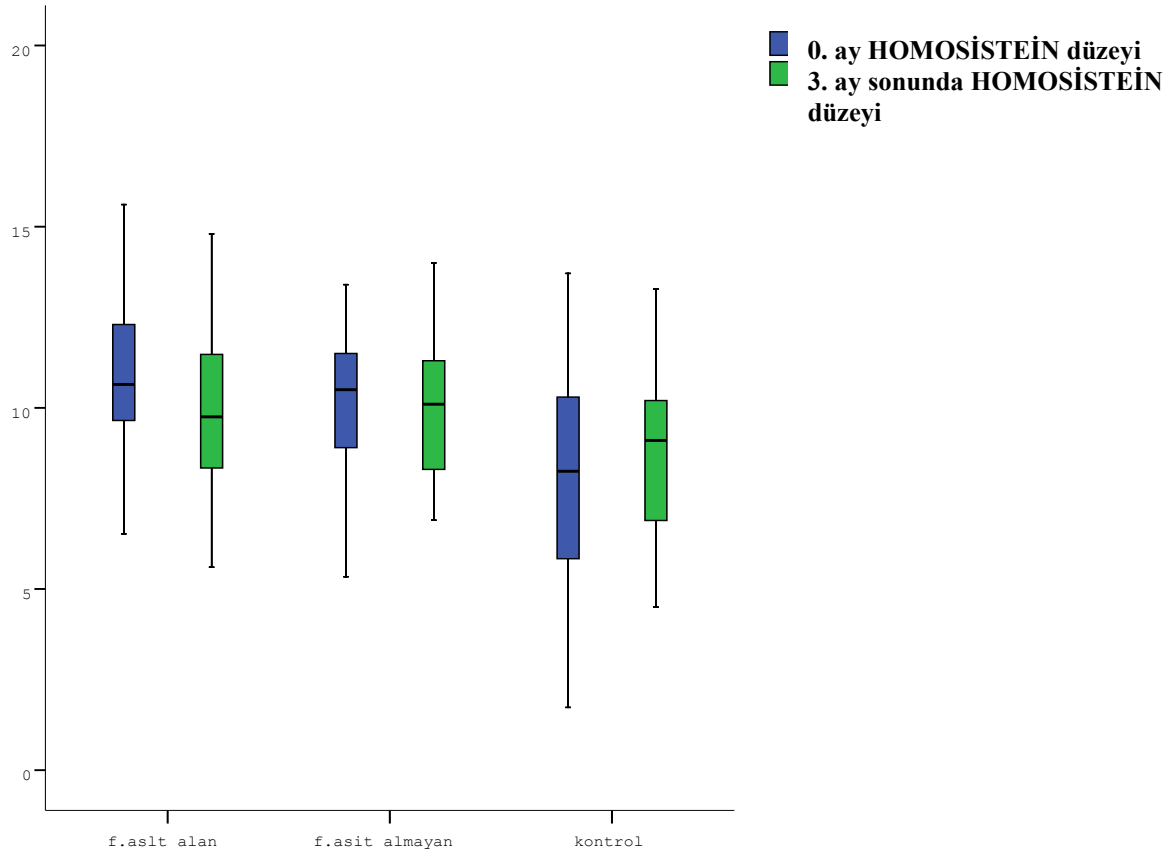
Şekil 13’de Grup 1 olgularında folik asit kullanımına bağlı olarak anlamlı olarak 2.51 katlık artış saptanmıştır.



**Şekil 13.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum folik asit düzeyleri değişiklikleri.

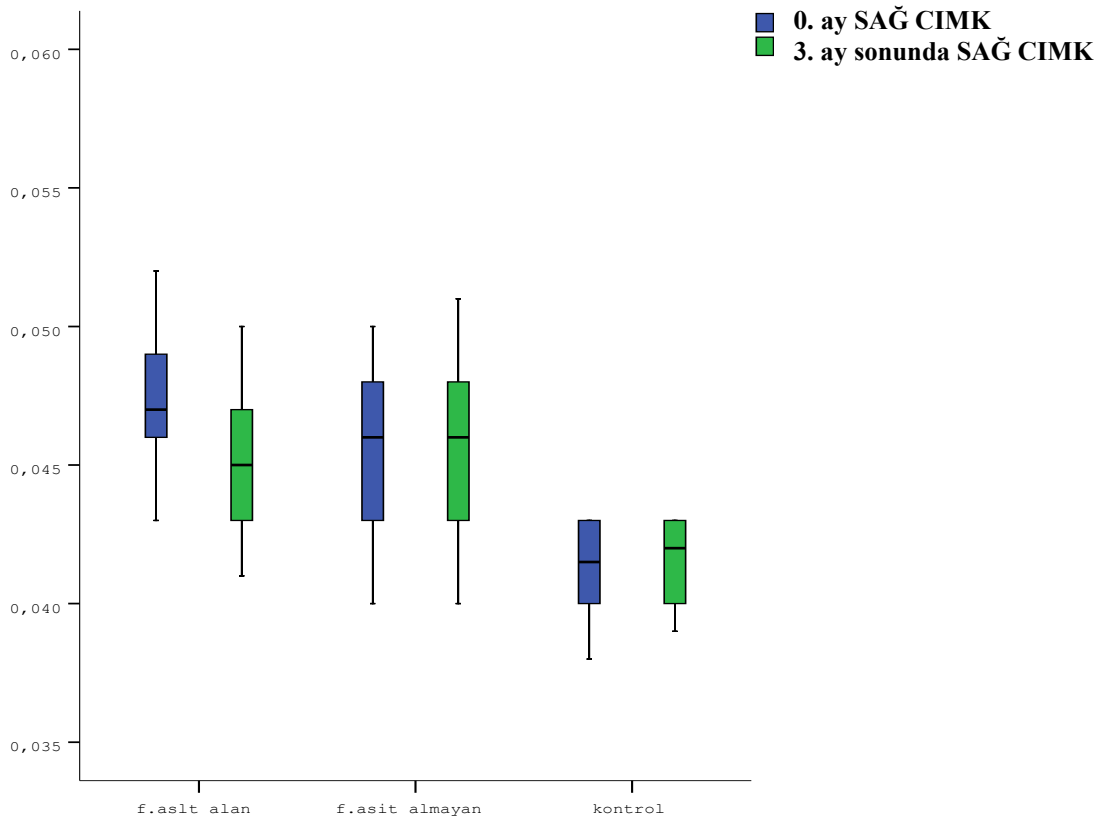


Aşağıda verilen Şekil 14’de grupların serum homosistein değerlerinin 0. ay ve 3. ay değişimlerinin tanımlayıcı grafiği görülmektedir. Grup 1 için homosistein 0. ay değeri  $10.98 \pm 2.85$ , 3. ay değeri  $9.92 \pm 2.39$  ( $P^*=0.003$ ), Grup 2 için homosistein 0. ay değeri  $10.09 \pm 2.03$ , 3. ay değeri  $10.06 \pm 1.93$  ( $P^*=0.864$ ), Kontrol grubu için homosistein 0. ay değeri  $7.90 \pm 2.96$ , 3. ay değeri  $8.63 \pm 2.12$  ( $P^*=0.122$ )’dir (  $\diamond$ Ortalama  $\pm$  SD  $\mu\text{mol/L}$ ,  $P^*$  paired t test).



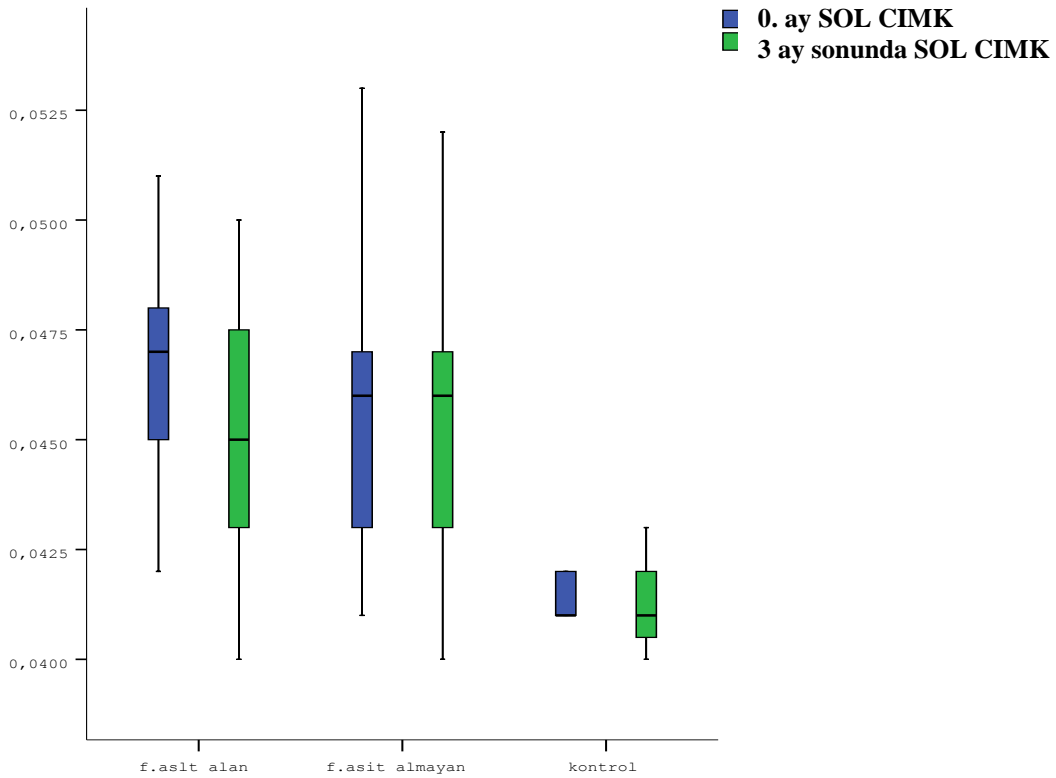
**Şekil 14.** Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum homosistein düzeyleri değişiklikleri.

Aşağıda verilen Şekil 15’de grupların sağ karotis intima media kalınlıklarının 0. ay ve 3. ay değişimlerinin tanımlayıcı grafiği görülmektedir. Grup 1 için sağ CIMK 0. ay değeri  $0.47 \pm 0.02$ , 3. ay değeri  $0.45 \pm 0.02$  ( $P^*=0.00$ ), Grup 2 için CIMK sağ 0. ay değeri  $0.46 \pm 0.02$ , 3. ay değeri  $0.45 \pm 0.02$  ( $P^*=0.00$ ), Kontrol grubu için CIMK sağ 0. ay değeri  $0.41 \pm 0.01$ , 3. ay değeri  $0.41 \pm 0.01$  ( $P^*=0.934$ )’dir (  $\diamond$  Ortalama  $\pm$  SD mm,  $P^*$  paired t test).



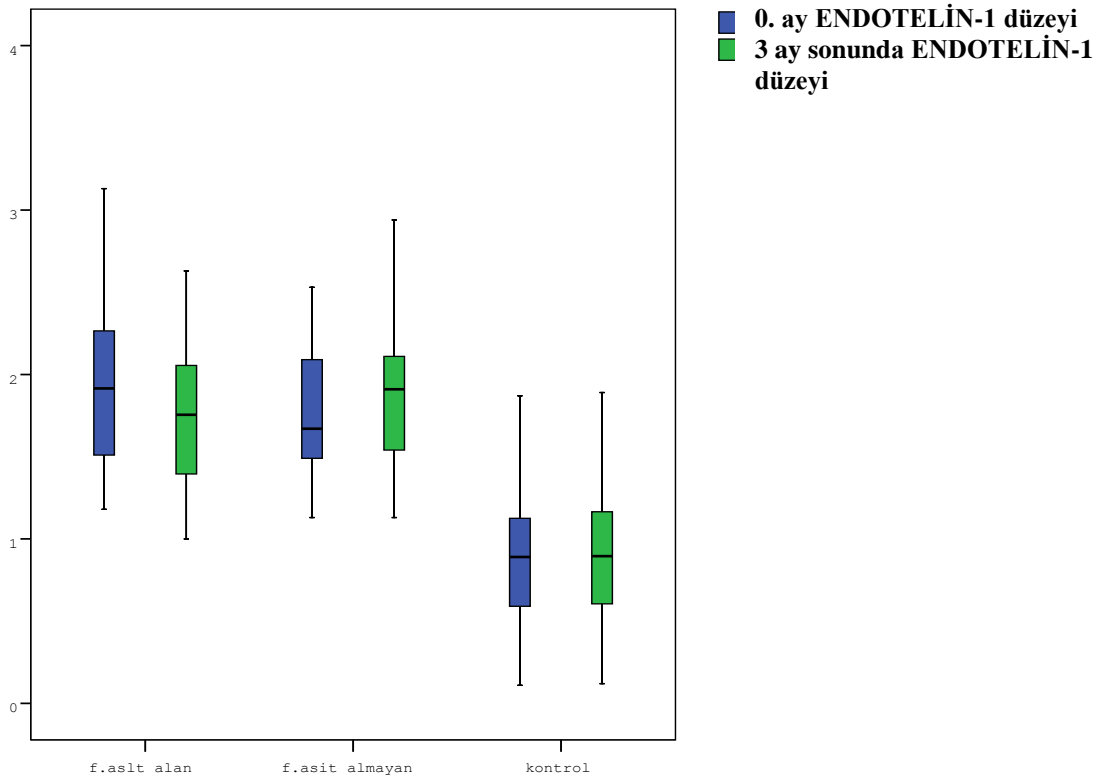
Şekil 15. Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay sağ CIMK değişiklikleri.

Aşağıda verilen Şekil 16’da grupların sol karotis intima media kalınlıklarının 0. ay ve 3. ay değişimlerinin tanımlayıcı grafiği görülmektedir. Grup 1 için sol CIMK 0. ay değeri  $0.46 \pm 0.02$ , 3. ay değeri  $0.45 \pm 0.02$  ( $P^*=0.00$ ), Grup 2 için CIMK sol 0. ay değeri  $0.45 \pm 0.02$ , 3. ay değeri  $0.45 \pm 0.02$  ( $P^*=0.702$ ), Kontrol grubu için CIMK sol 0. ay değeri  $0.41 \pm 0.00$ , 3. ay değeri  $0.41 \pm 0.00$  ( $P^*=0.578$ )’dir ( $\diamond$ Ortalama  $\pm$  SD mm,  $P^*$  paired t test).



Şekil 16. Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay sol CIMK değişiklikleri.

Aşağıda verilen Şekil 17’de grupların serum ET-1 değerlerinin 0. ay ve 3. ay değişimlerinin tanımlayıcı grafiği görülmektedir. Grup 1 için 0. ay değeri  $\diamond 1.92 \pm 0.45$ , 3. ay değeri  $1.74 \pm 0.40$  ( $P^*=0.02$ ), Grup 2 için 0. ay değeri  $1.83 \pm 0.56$ , 3. ay değeri  $1.97 \pm 0.73$  ( $P^*=0.224$ ), Kontrol grubu için 0. ay değeri  $0.89 \pm 0.45$ , 3. ay değeri  $0.89 \pm 0.46$  ( $P^*=0.858$ )’dir ( $\diamond$ Ortalama  $\pm$  SD pg/mL,  $P^*$  paired t test).



Şekil 17. Grup 1, grup 2 ve kontrol gruplarının 0. ay ve 3. ay serum Endotel-1 düzeyleri değişiklikleri.

Folik asit verilmeyen Grup 2'nin 0. ay ve 3. ay klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerler ve değerler arasında bulunan farklılıklar Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10.** Grup 2'nin 0. ay ve 3. Ay klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerlerinin karşılaştırılması.

Grup 2 (n=33)	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
*BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.60 ± 5.52	25.30 ± 6.85	0.241
Bel çevresi (cm)	93.79 ± 13.61	94.78 ± 15.42	0.162
Kalça çevresi (cm)	105.24 ± 12.85	106.61 ± 15.54	0.169
#BKO	0.89 ± 0.096	0.89 ± 0.094	0.420
Bel yağ kalınlığı USG (mm)	28.29 ± 5.96	28.41 ± 8.58	0.881
Kol yağ kalınlığı USG (mm)	17.76 ± 5.11	18.92 ± 8.46	0.162
FSH (mIU/mL)	5.07 ± 2.08	4.72 ± 2.06	0.347
LH (mIU/mL)	8.56 ± 6.09	8.7 ± 5 4.42	0.808
LH/FSH oranı	1.65 ± 0.66	2.07 ± 1.05	0.096
Serbest testosteron (pg/mL)	2.61 ± 1.14	2.51 ± 1.20	0.534
Total testosteron (ng/dL)	50.76 ± 25.96	53.40 ± 26.75	0.415
DHEA-SO <sub>4</sub> (µg/dL)	187.94 ± 74.18	192.55 ± 65.29	0.603
SHBG (nmol/L)	51.97 ± 38.81	57.43 ± 44.93	0.194
Açlık Glukoz (mg/dL)	87.42 ± 10.86	88.18 ± 11.73	0.700
Açlık insülin ( µIU/mL)	11.82 ± 10.18	14.08 ± 13.06	0.319
HOMA-IR indeksi	2.31 ± 1.97	2.93 ± 3.33	0.265
Apo A1 (mg/dL)	155.11 ± 30.06	153.78 ± 38.81	0.771
Apo B (mg/dL)	92.35 ± 16.64	94.98 ± 18.99	0.399
ApoB/A1 oranı	0.59 ± 0.13	0.58 ± 0.13	0.895
Trigliserid (mg/dL)	122.33 ± 47.76	130.90 ± 58.94	0.248
Total kolesterol (mg/dL)	183.45 ± 39.75	171.33 ± 30.89	0.072
LDL (mg/dL)	101.03 ± 26.04	107.02 ± 27.6	0.173
HDL (mg/dL)	51.0 ± 11.89	53,51 ± 11.46	0.302
♦OAB (mmHg)	85.28 ± 8.69	84.57 ± 4.81	0.607
δSAİ	10.97 ± 18.28	10.49 ± 20.34	0.576

Veriler; ortalama ± SD şeklinde verildi. \*BMI, Beden kitle indeksi; #BKO; Bel kalça oranı;

♦OAB, Ortalama arter basıncı; δSAİ, Serbest Androjen İndeksi; <sup>a</sup>P, paired samples t test.

Yukarıdaki klinik, hormonal ve metabolik açıdan bulunan ortalama değerler arasında hiçbir farklılık saptanmamış olması beklenen sonuç olup, bu çalışmanın tesadüflere dayanmadan yapıldığını göstermek açısından Tablo 10’da yukarıda verilmiştir. Aynı düşünce ile kardiyovasküler risk faktörleri için de Tablo 11 aşağıda verilmiştir.

**Tablo 11.** Grup 2’nin 0. ay ve 3. ay kardiyovasküler risk parametrelerinin karşılaştırılması.

	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
*Sağ CIMK (mm)	0.45 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.244
*Sol CIMK (mm)	0.45 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.702
Aort çapı (mm)	15.74 ± 1.82	15.58 ± 1.42	0.453
Homosistein (µmol/L)	10.09 ± 2.03	10.06 ± 1.93	0.864
Folik asit (ng/mL)	7.36 ± 2.64	7.08 ± 3.05	0.420
CRP (mg/L)	3.67 ± 6.68	2.41 ± 2.00	0.412
ET-1 (pg/mL)	1.83 ± 0.56	1.97 ± 0.73	0.224
İMA (mcg/L)	8.92 ± 5.19	8.37 ± 4.75	0.683

Veriler; ortalama ± SD şeklinde verildi. \*CIMK, Karotis intima media kalınlığı; <sup>a</sup>P, paired samples t test.

PCOS ve kontrol gruplarının insülin rezistansı açısından değerlendirilmesi sayı ve yüzde olarak bulunmuş ve aradaki farklılıklar ile birlikte Tablo 12’de gösterilmiştir.

**Tablo- 12.** PCOS ve kontrol grubunun insülin rezistansı açısından değerlendirilmesi.

	PCOS n=77	KONTROL n=40	<sup>a</sup> P
<b>HOMA-IR ≥ 2.5 +AÇLIK İNSÜLİN</b>	18	2	<b>0.01</b>
<b>≥ 20 (µIU/mL)</b>	%23.4	%5	
<b>HOMA-IR ≥ 2.5</b>	28	7	<b>0.03</b>
	%36.4	%17.5	

<sup>a</sup>P, pearson chi square.

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında PCOS grubunda insülin rezistansı olan hasta sayısının anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir (Tablo 12).

PCOS ve kontrol gruplarının BKO ve Bel çevresi açısından değerlendirilmesi ve karşılaştırılması Tablo 13’de verilmiştir.

**Tablo 13.** PCOS ve kontrol gruplarının bel-kalça oranına ve bel çevrelerine göre değerlendirilmesi

	PCOS n=77	KONTROL n=40	<sup>a</sup> P
<b>*BKO</b>	58	8	<b>0.000</b>
<b>≥0.85</b>	%75.3	%20	
<b>&lt;0.85</b>	19	32	<b>0.000</b>
	%24.7	%80	
<b>**Bel Çevresi</b>	54	20	<b>0.032</b>
<b>≥ 88 (cm)</b>	%70.1	%50	
<b>&lt; 88 (cm)</b>	23	20	<b>0.032</b>
	%29.9	%50	

\*BKO, bel kalça oranı; \*\*BK, Bel kalınlığı; <sup>a</sup>P, pearson chi square.

Bel - kalça oranını (BKO) 0.85 ve üstü olarak ayırdığımızda ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda PCOS grubunda anlamlı olarak BKO’nın 0.85 ve üstü olduğu saptanmıştır (P=0.000). Bel çevre ölçümlerini 88 cm’ye göre ayırdığımızda ve kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda PCOS grubunda anlamlı olarak bel çevresinin 88cm ve üstü olduğu izlenmiştir (P=0.032) (Tablo 13).

Bel-kalça oranına göre göre gruplandırılan PCOS olgularının insülin rezistansı (İR) ve homosistein yüksekliklerinin değerlendirilmesi Tablo 14’de verilmiştir.

**Tablo 14.** Bel-kalça oranına göre gruplandırılan PCOS olgularının insülin rezistansı (İR) ve homosistein  $\geq 11 \mu\text{mol/L}$  düzeyleri açısından değerlendirilmesi.

PCOS	$\geq 0.85$ n=58	$< 0.85$ n=19	<sup>a</sup> P
*İR+	14 %24.1	4 %21.1	0.526
HOMOSİSTEİN $\geq 11$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	20 %52.5	10 %34.5	0.128

\*İR +, insülin rezistansı olanlar; <sup>a</sup>P, pearson chi square.

Tüm PCOS hastalarını bel-kalça oranı  $\geq 0.85$  olacak şekilde gruplandırıp, gruplar arasında insülin rezistansı ve homosistein açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (Tablo 14).

Bel-kalça oranına göre gruplandırılan PCOS olgularının kardiyovasküler risk parametrelerinin değerlendirilmesi Tablo 15’de verilmiştir.

**Tablo 15.** Bel-kalça oranına göre gruplandırılan PCOS olgularının kardiyovasküler risk parametrelerinin karşılaştırılması.

PCOS (n=77)	BKO $\geq 0.85$ n=58	BKO $< 0.85$ n=19	<sup>a</sup> P
*Sağ CIMK (mm)	0.46 $\pm$ 0.03	0.47 $\pm$ 0.02	0.328
*Sol CIMK (mm)	0.46 $\pm$ 0.02	0.46 $\pm$ 0.01	0.509
CRP (mg/L)	3.22 $\pm$ 3.86	1.61 $\pm$ 2.06	<b>0.008</b>
ENDOTELİN-1 (pg/mL)	1.95 $\pm$ 0.52	1.68 $\pm$ 0.36	0.080
İMA (mcg/L)	8.53 $\pm$ 4.69	8.11 $\pm$ 4.55	0.733
HOMOSİSTEİN ( $\mu\text{mol/L}$ )	10.65 $\pm$ 2.57	10.65 $\pm$ 2.58	0.920

\*CIMK, Karotis İntima Media Kalınlığı; <sup>a</sup>P, Mann Whitney-U.

Tüm PCOS hastalarını bel-kalça oranı  $\geq 0.85$  ve  $< 0.85$  olacak şekilde ayırdığımızda serum CRP (P=0.008) düzeyinde anlamlı fark izlenmiş olup, diğer parametreler için anlamlı farklılıklar bulunmamıştır (Tablo 15).



Tablo 16’da Grup 1 ve 2’nin HOMA-IR  $\geq 2.5$  ile serum açlık insülin değeri  $\geq 20\mu\text{IU/mL}$  ve HOMA-IR indeksi  $\geq 2.5$  PCOS’lu hasta sayı ve yüzdeleri verilmiştir

**Tablo 16.** Grup1 ve grup 2’nin HOMA-IR $\geq 2.5$  ile serum açlık insülin değeri $\geq 20\mu\text{IU/mL}$  ve HOMA-IR indeksi  $\geq 2.5$  PCOS’lu hasta sayı ve yüzdeleri.

	GRUP1 N=44	GRUP2 N=33	<sup>a</sup> P
<b>HOMA-IR <math>\geq 2.5</math> + AÇLIK İNSÜLİN<math>\geq 20</math> (<math>\mu\text{IU/mL}</math>)</b>	12 %27.3	6 %18.2	0.351
<b>HOMA-IR <math>\geq 2.5</math></b>	15 %34.1	13 %39.1	0.632

<sup>a</sup>P, pearson chi square.

Grup1 ve grup 2’nin insülin rezistansı olan hasta sayıları karşılaştırıldığında anlamlı fark izlenmemiştir (Tablo 16).

Grup 1’deki hastaların açlık insülin değerleri ve HOMA-IR indekslerine göre insülin rezistansı saptanan hastaların sayı ve yüzdesinin 0. ve 3. ay değişiminin değerlendirilmesi Tablo 17’de verilmiştir.

**Tablo 17.** Grup 1’deki hastaların açlık insülin değerleri ve HOMA-IR indekslerine göre insülin rezistansı saptanan hastaların sayı ve yüzdesinin 0. ve 3. ay değişiminin değerlendirilmesi.

Grup1	0.ay	3.ay	<sup>a</sup> P
<b>HOMA-IR <math>\geq 2.5</math>+AÇLIK İNSÜLİN <math>\geq 20</math> (<math>\mu\text{IU/mL}</math>)</b>	12 %27.3	8 %18.18	0.375
<b>HOMA-IR <math>\geq 2.5</math></b>	15 %34.1	12 %27.27	0.250

<sup>a</sup>P, paired sample t test.

Grup 1’deki insülin rezistansı olan hastaların 0. ay ve 3. ay sayı ve yüzdeleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılıklar izlenmemiştir (Tablo 17).

PCOS olgularında insülin rezistansı olan ve olmayanlar arasında tüm parametrelerin değerlendirilmesi Tablo 18’de verilmiştir.

**Tablo 18.** PCOS olgularında insülin rezistansı olan ve olmayan gruplar arası tüm parametrelerin değerlerinin karşılaştırılması.

PCOS GRUBU	İnsülin rezistansı +	İnsülin Rezistansı -	<sup>a</sup> P
*n	18	59	
#BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.96 ± 5.20	22.45± 3.27	0.680
♦BKO	0.88 ± 0.07	0.89 ± 0.01	0.899
♦Sağ CIMK (mm)	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.03	0.698
♦Sol CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.46 ± 0.02	0.990
Aort Çapı (mm)	15.81 ± 2.00	15.45 ± 1.81	0.423
Folik Asit (ng/mL)	6.69 ± 2.24	7.18 ± 2.84	0.736
CRP (mg/L)	1.95 ± 2.34	2.07 ± 5.35	0.455
ET-1 (pg/mL)	2.09 ± 0.54	1.82 ± 0.47	0.064
Homosistein (µmol/L)	10.89 ± 3.17	10.51 ± 2.36	0.768
İMA (mcg/L)	7.00 ± 3.60	8.86 ± 4.85	0.159
LH/FSH oranı	1.25 ± 0.62	1.51 ± 0.81	0.255
FSH (µIU/mL)	5.34 ± 2.03	5.32 ± 1.98	0.904
LH (µIU/mL)	6.58 ± 3.92	8.05 ± 5.59	0.336
DHEAS (µg/dL)	203.25 ± 102.28	219.15 ± 97.73	0.367
Total Kolesterol (mg/dL)	165.16 ± 29.02	187.91 ± 40.35	0.067
LDL (mg/dL)	93.33 ± 18.97	105.68 ± 28.47	0.067
HDL (mg/dL)	47.48 ± 10.75	53.88 ± 13.37	0.056
TRİGLİSERİD (mg/dL)	116.61 ± 51.87	115.91 ± 54.87	0.990
δSAİ	9.56 ± 8.32	10.15 ± 10.37	0.250
S.Testosteron (pg/mL)	2.50 ± 1.19	2.44 ± 1.23	0.563
Total Testosteron (ng/dL)	40.16 ± 22.26	49.25 ± 25.49	0.097
SHBG (nmol/L)	58.89 ± 40.86	50.05 ± 49.49	0.367
Açlık Glukoz (mg/dL)	85.17 ± 5.80	86.17 ± 10.37	0.890
Açlık İnsülin (µIU/mL)	19.09 ± 8.94	7.65 ± 5.22	<b>0.000</b>
HOMA-IR İndeksi	3.92 ± 2.01	1.48 ± 1.06	<b>0.000</b>
APOB/A1 oranı	0.58 ± 0.11	0.57 ± 0.14	0.129
APO A1 (mg/dL)	155.75 ± 36.64	160.06 ± 36.64	0.131
APO B (mg/dL)	92.43 ± 17.87	93.76 ± 19.62	0.339

\*n, hasta sayısı; #BMI, vücut kitle indeksi; ♦BKO, Bel kalça oranı; ♦CIMK, Karotis intima media kalınlığı; δSAİ, Sebest androjen indeksi, <sup>a</sup>P, MannWhitney-U.

PCOS grubunda insülin rezistansı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında serum açlık insülini değeri (P=0.000) ve HOMA-IR indeksi (P=0.000) dışında hiçbir parametrede anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 18).

İnsülin rezistansı olan PCOS'lu hastalarda serum homosistein değerleri ile tüm parametrelerin korelasyonu Tablo 19'da verilmiştir.

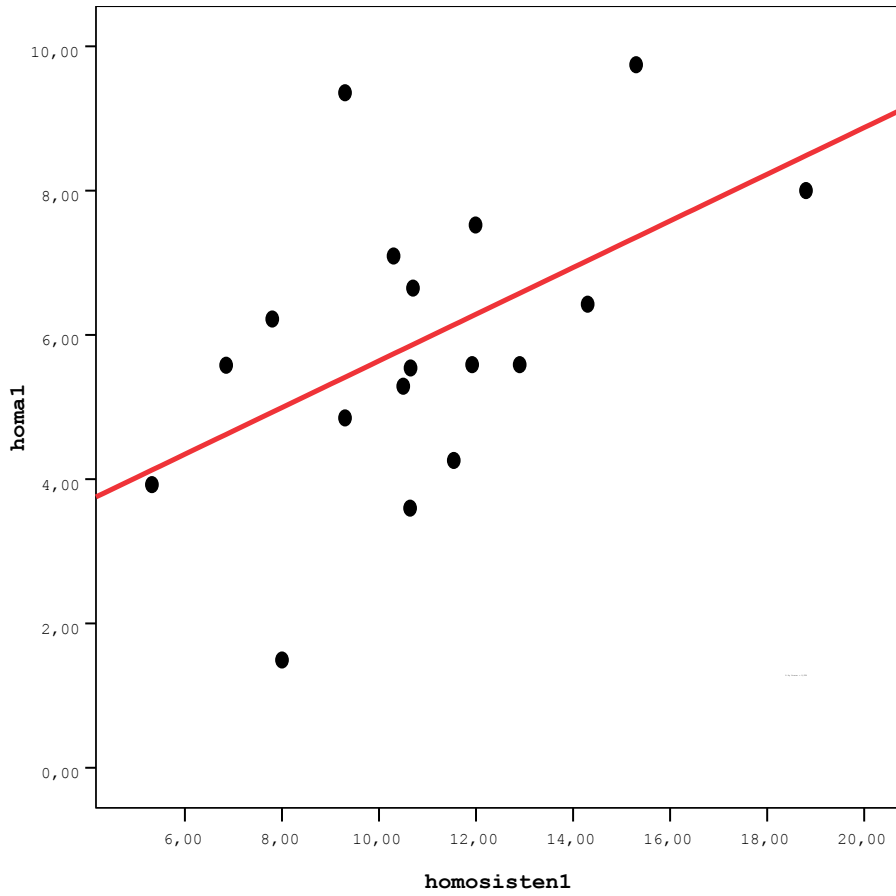
**Tablo 19.** İnsülin rezistansı olan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasındaki korelasyon analizleri.

PCOS İnsülin rezistansı +	HOMOSİSTEİN	
* n=18	R	<sup>a</sup> P
Yaş	0.04	0.866
#Sağ CIMK	0.44	0.065
#Sol CIMK	0.28	0.053
Aort Çapı	0.23	0.353
CRP	0.33	0.171
ET-1	0.56	<b>0.012</b>
İMA	0.08	0.741
♦BMI	0.31	0.201
Bel Yağ Kalınlığı	0.63	0.804
Kol Yağ Kalınlığı	0.07	0.766
ˆBKO	0.09	0.719
S.Testosteron	0.46	0.052
T.Testosteron	0.41	0.083
DHEAS	0.10	0.692
SHBG	0.24	0.332
ApoA1	0.09	0.696
APOB	0.26	0.280
APO B/A1 oranı	0.03	0.295
T.Kolesterol	0.03	0.887
Trigliserid	0.13	0.594
LDL	0.04	0.860
HDL	0.16	0.522
Glukoz	0.05	0.827
İnsülin	0.63	<b>0.050</b>
HOMA-IR	0.49	<b>0.037</b>
Folik Asit	0.21	0.388
LH	0.45	0.063
FSH	0.12	0.630
LH/FSH oranı	0.25	0.305

\* n, hasta sayısı; CIMK, #Karotis intima media kalınlığı; ♦BMI, vücut kitle indeksi; ˆBKO; <sup>a</sup>P, spearman correlation.

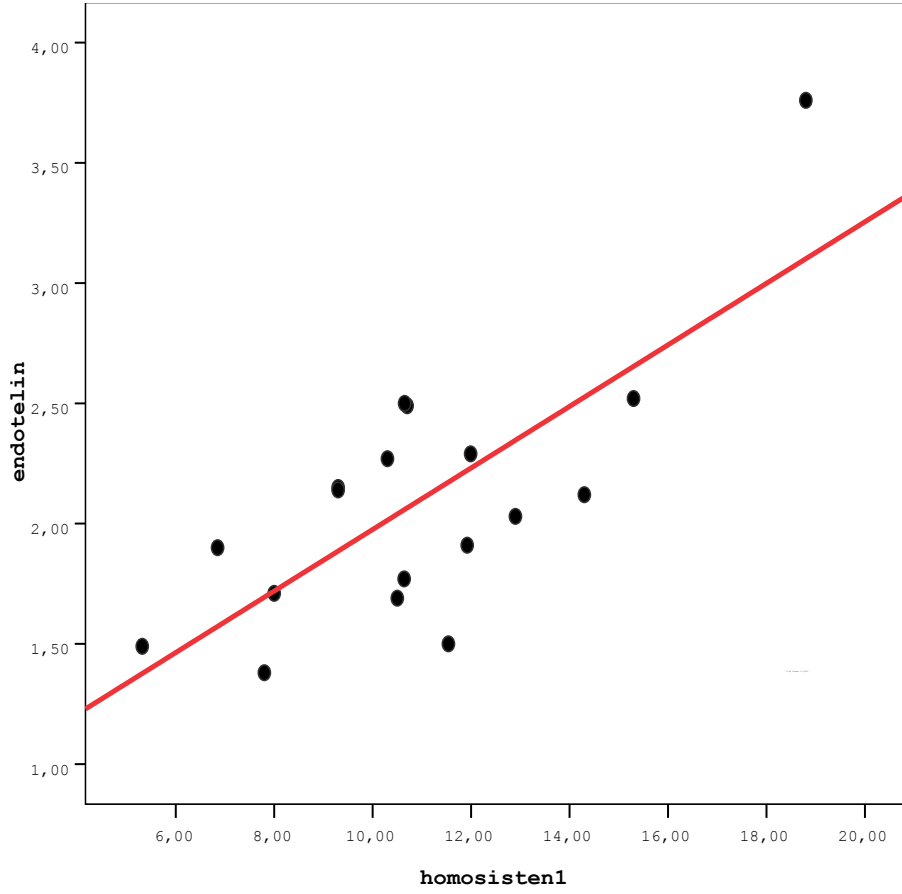
İnsülin rezistansı olan PCOS hastalarında, homosistein ile yapılan korelasyon analizinde ET-1 (R=0.56, P=0.012) ve açlık insülin değerleri (R=0.63, P=0.05) ve HOMA-IR indeksi (R=0.49, P=0.03) ile homosistein arasında pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 19).

Şekil 18'de İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein değerleri ile HOMA-IR değerleri arasındaki regresyon analizi verilmiştir.



Şekil 18. İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein değerleri ile HOMA-IR değerleri arasındaki regresyon analizi ( $r^2=0.258$ ,  $r= 0.508$ ,  $p=0.031$ ).

Şekil 19’da insülin rezistansı olan PCOS’lu olguların serum homosistein ile ET-1 değerleri arasında ki regresyon analizi verilmiştir.



Şekil 19. İnsülin rezistansı olan PCOS’lu olguların serum homosistein ile ET-1 değerleri arasındaki regresyon analizi ( $r^2=0.55$ ,  $r=0.74$ ,  $P=0.00$ ).

Tablo 20’de insülin rezistansı olmayan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasındaki korelasyon analizleri Tablo 20’de verilmiştir.

**Tablo 20.** İnsülin rezistansı olmayan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasındaki korelasyon analizleri.

PKOS IR-	HOMOSİSTEİN	
*n= 59	R	<sup>a</sup> P
Yaş	0.218	0.098
#CIMK sağ	0.143	0.279
#CIMK sol	0.127	0.339
Aort Çapı	0.210	0.111
CRP	0.290	0.290
ENDOTELİN-1	0.455	0.455
İMA	0.108	0.108
♦BMI	0.213	0.106
Bel yağ kalınlığı	0.035	0.791
Kol yağ kalınlığı	0.119	0.369
<sup>λ</sup> BKO	0.615	0.615
S.TESTOSTERON	0.115	0.387
T.TESTOSTERON	0.032	0.808
DHEAS	0.172	0.192
SHBG	0.174	0.189
ApoA1	0.061	0.696
APOB	0.078	0.280
APO B/A1	0.208	0.115
T.KOLESTEROL	0.230	0.079
TRİGLİSERİD	0.044	0.738
LDL	0.080	0.549
HDL	0.218	0.097
GLUKOZ	0.247	0.060
İNSÜLİN	0.117	0.343
HOMA-IR	0.159	0.228
FOLİK ASİT	0.250	0.056
LH	0.230	0.080
FSH	0.118	0.373
LH/FSH	0.123	0.305

\* n, hasta sayısı; #CIMK, Karotis inrtima media kalınlığı; ♦BMI, vücut kitle indeksi; <sup>λ</sup>BKO; <sup>a</sup>P, spearman correlation.

İnsülin rezistansı olmayan PCOS olgularının serum homosistein değerleri ile tüm parametreler arasında hiçbir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 20).

İnsülin rezistansı olan Grup 1'deki hastaların 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırılması Tablo 21'de verilmiştir.

**Tablo 21.** İnsülin rezistansı olan Grup 1'deki hastalarının 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırması.

GRUP1	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
<b>İnsülin rezistansı + (*n=12)</b>			
<sup>#</sup> BMI (kg/m <sup>2</sup> )	21.38 ± 2.47	21.44 ± 2.59	0.722
<sup>♦</sup> BKO	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.07	0.899
<sup>χ</sup> Sağ CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.44 ± 0.02	<b>0.007</b>
<sup>χ</sup> Sol CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.43 ± 0.02	<b>0.003</b>
Aort Çapı (mm)	15.65 ± 2.38	15.62 ± 2.18	0.638
Folik Asit (ng/mL)	6.23 ± 2.20	17.18 ± 3.39	<b>0.002</b>
CRP (mg/mL)	2.55 ± 2.68	2.61 ± 2.87	0.656
ET-1 (pg/ml)	2.08 ± 0.37	1.95 ± 0.37	0.480
Homosistein (µmol/L)	11.08 ± 3.64	9.18 ± 2.67	<b>0.031</b>
İMA (mcg/L)	7.75 ± 3.48	7.33 ± 4.46	0.814
LH/FSH oranı	1.17 ± 0.57	1.39 ± 0.77	0.308
FSH (mIU/mL)	5.56 ± 1.99	5.08 ± 1.59	0.347
LH (mIU/mL)	6.70 ± 4.47	6.68 ± 3.15	0.937
DHEAS (mIU/mL)	232.63 ± 113.62	181.54 ± 70.82	0.139
Total Kolesterol (mIU/mL)	170.41 ± 27.71	154.92 ± 40.54	0.155
LDL (mIU/mL)	95.33 ± 19.04	89.91 ± 17.14	0.195
HDL (mIU/mL)	49.67 ± 8.25	53.75 ± 8.60	0.182
Trigliserid (mIU/mL)	97.44 ± 39.34	93.08 ± 38.44	0.722
<sup>δ</sup> SAİ	8.02 ± 6.41	6.8 ± 6.16	0.322
S.Testosteron	2.40 ± 1.14	2.35 ± 1.13	0.759
Total Testosteron	41.90 ± 26.02	40.00 ± 22.30	0.799
SHBG	72.68 ± 45.07	91.57 ± 58.78	0.625
Açlık Glukoz	84.75± 6.60	84.92 ± 10.42	0.366
Açlık İnsülin	19.83 ± 8.24	17.01 ± 9.58	0.480
HOMA-IR İndeksi	6.25 ± 2.02	5.14 ± 1.95	0.182
APOA1/B	0.57 ± 0.12	0.54 ± 0.19	0.280
APO A1 (mg/dL)	152.87 ± 33.49	151.94 ± 40.32	0.780
APO B (mg/dL)	92.13 ± 18.99	93.30 ± 23.38	0.582

\*n, hasta sayısı; <sup>#</sup>BMI, Vücut kitle indeksi; <sup>♦</sup>BKO, Bel kalça oranı; <sup>χ</sup>CIMK, Karotis intima media kalınlığı; <sup>δ</sup>SAİ, Serbest Androjen indeksi; <sup>a</sup>P, wilcoxon testi.

Grup 1 insülin rezistansı olan olguların 0. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında sağ CIMK (P=0.007), sol CMİK (P=0.003), folik asit (P=0.002) ve homosistein değerleri (P=0.031) arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur (Tablo 21).

İnsülin rezistansı olmayan Grup 1'deki hastalarının 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırması Tablo 22'de verilmiştir.

**Tablo 22.** İnsülin rezistansı olmayan Grup 1'deki hastalarının 0. ay ve 3. ay tüm parametre değerlerinin karşılaştırması.

GRUP 1	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P
<b>İnsülin rezistansı – (* n=32)</b>			
#BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.42 ± 4.58	23.06 ± 4.04	0.636
♦BKO	0.90 ± 0.11	0.88 ± 0.07	0.301
%Sağ CIMK (mm)	0.47 ± 0.02	0.45 ± 0.02	<b>0.000</b>
%Sol CIMK (mm)	0.46 ± 0.02	0.45 ± 0.02	<b>0.000</b>
Aort Çapı (mm)	15.84 ± 1.66	15.79 ± 1.47	0.665
Folik Asit (ng/mL)	7.07 ± 2.95	17.02 ± 3.91	<b>0.000</b>
CRP (mg/mL)	2.83 ± 2.76	2.41 ± 1.63	0.395
ET-1 (pg/mL)	1.86 ± 0.46	1.66 ± 0.9	<b>0.032</b>
Homosistein (µmol/L)	10.95 ± 2.56	10.20 ± 2.25	0.104
İMA (mcg/L)	8.17 ± 4.48	7.44 ± 4.43	0.503
LH/FSH oranı	1.35 ± 0.91	1.42 ± 0.88	0.674
FSH (mIU/mL)	5.50 ± 1.88	5.64 ± 1.93	0.702
LH (mIU/mL)	7.21 ± 4.59	7.83 ± 5.24	0.191
DHEAS (µg/dL)	237.34 ± 109.76	190.29 ± 88.24	0.051
Total Kolesterol (mg/dL)	186.28 ± 41.99	175.12 ± 50.60	0.085
LDL (mg/dL)	107.41 ± 30.15	99.81 ± 33.48	0.139
HDL (mg/dL)	54.71 ± 15.38	57.03 ± 12.85	0.212
Trigliserid (mg/dL)	117.50 ± 60.03	122.43 ± 86.05	0.710
°SAİ	11.76 ± 12.58	11.50 ± 15.85	0.865
S.Testosteron (pg/mL)	2.30 ± 1.32	2.57 ± 1.38	0.219
Total Testosteron (ng/dL)	45.34 ± 23.67	42.19 ± 17.50	0.450
SHBG (nmol/L)	67.13 ± 45.49	77.38 ± 52.81	0.219
Açlık Glukoz (mg/dL)	84.84 ± 8.88	87.56 ± 9.26	0.372
Açlık İnsülin (µIU/mL)	7.10 ± 4.62	6.34 ± 4.39	0.295
HOMA-IR İndeksi	1.35 ± 0.89	1.24 ± 0.87	0.428
APOB/A1 oranı	0.60 ± 0.14	0.59 ± 0.17	0.548
APO A1 (mg/dL)	154.97 ± 41.53	159.10 ± 35.04	0.409
APO B (mg/dL)	94.23 ± 22.30	95.73 ± 22.06	0.383

\* n, hasta sayısı; #BMI, Vücut kitle indeksi; ♦BKO, Bel kalça oranı; %CMİK, karotis intima media kalınlığı; °SAİ, Serbest androjen indeksi; <sup>a</sup>P, paired t-test.



Grup 1 insülin rezistansı olmayan olguların 0. ay ve 3. ay değerleri karşılaştırıldığında sağ CIMK (P=0.000), sol CIMK (P=0.000), folik asit değeri (P=0.000) ve ET-1 değerleri (P=0.032) arasında anlamlı farklılıklar saptanmıştır (Tablo 22).

PCOS hastalarda homosistein ile tüm parametreler arasındaki korelasyonlar Tablo 23’de gösterilmiştir.

**Tablo 23.** PCOS olgularında homosistein ile korelasyon analiz sonuçları.

PCOS	HOMOSİSTEİN	
KORELARYON ANALİZLERİ		
*n=77	R	<sup>a</sup> P
Yaş	0.141	0.222
<sup>δ</sup> Sağ CIMK	0.194	<b>0.045</b>
<sup>δ</sup> Sol CIMK	0.182	<b>0.044</b>
Aort Çapı	0.094	0.405
CRP	0.086	0.455
ET-1	0.071	0.540
İMA	0.102	0.379
<sup>#</sup> BMI	0.133	0.250
Bel Yağ Kalınlığı	0.001	0.995
Kol Yağ Kalınlığı	0.101	0.381
<sup>♦</sup> BKO	0.042	0.715
S.Testosteron	0.030	0.794
T.Testosteron	0.090	0.436
DHEAS	0.059	0.613
SHBG	0.052	0.651
<sup>χ</sup> SAİ	0.017	0.881
ApoA1	0.184	0.110
APOB	0.096	0.407
APO B/A1 oranı	0.069	0.550
T.Kolesterol	0.015	0.194
Trigliserid	0.043	0.708
LDL	0.040	0.730
HDL	0.113	0.327
Folik Asit	0.181	0.181
Glukoz	0.148	0.198
İnsülin	0.148	0.098
HOMA-IR	0.123	0.287
LH	0.131	0.258
FSH	0.132	0.253
LH/FSH oranı	0.220	0.054

\*n, hasta sayısı; <sup>δ</sup>CIMK, Karotis intima media kalınlığı; <sup>#</sup>BMI, vücut kitle indeksi <sup>♦</sup>BKO, Bel kalça oranı; <sup>χ</sup>SAİ, sebest androjen indeksi; <sup>a</sup>P, pearson correlation.

PCOS hastalarında homosistein ile yapılan korelasyon analizinde homosistein ile karotis intima media kalınlıkları arasında pozitif korelasyon saptanmış olup, diğer parametreler ile hiçbir korelasyon saptanmamıştır (sağ CIMK için  $r= 0.194$   $P=0.045$ , sol CIMK için  $r=0.182$   $P=0.044$ ) (Tablo 23).

Grup 1 için 3. ay folik asit değerlerinin tüm parametrelerle korelasyonları Tablo 24’de verilmiştir.

**Tablo 24.** Grup 1 olgularının 3. ay folik asit için korelasyon analiz sonuçları.

GRUP 1		FOLİK ASİT	
3.AY KORELARYON ANALİZLERİ			
*n=44	r	<sup>a</sup> P	
Yaş	0.307	0.054	
<sup>δ</sup> Sağ CIMK	-0.225	<b>0.050</b>	
<sup>δ</sup> Sol CIMK	-0.382	<b>0.043</b>	
Aort Çapı	-0.363	<b>0.015</b>	
CRP	-0.413	0.083	
ET-1	-0.134	0.410	
İMA	0.092	0.572	
#BMI	0.167	0.303	
Bel Yağ Kalınlığı	-0.225	0.164	
Kol Yağ Kalınlığı	0.241	0.134	
♦BKO	0.183	0.259	
S.Testosteron	0.075	0.646	
T.Testosteron	0.241	0.134	
DHEAS	0.059	0.718	
SHBG	0.154	0.257	
ApoA1	-0.183	0.234	
APOB	-0.136	0.134	
APO B/A1 oranı	-0.138	0.254	
T.Kolesterol	0.009	0.956	
Trigliserid	0.132	0.415	
LDL	-0.228	0.158	
HDL	0.127	0.434	
Glukoz	0.003	0.987	
İnsülin	0.004	0.979	
HOMA-IR	-0.041	0.804	
LH	0,190	0.242	
FSH	0.076	0.639	
LH/FSH oranı	0.217	0.178	

\*n, hasta sayısı; <sup>δ</sup>CIMK, Karotis intima media kalınlığı; BMI, Vücut kitle indeksi ♦BKO, Bel kalça oranı, <sup>a</sup>P, pearson correlation.

Grup 1 PCOS olgularının 3. ay sonunda folik asit ile yapılan korelasyon analizinde sağ CIMK ( $r=-0.225$   $P=0.05$ ), sol CMİK ( $r=-0.382$   $P=0.043$ ), ve aort çapı ile ( $r=0.363$   $P=0.015$ ) değişen güçlerde negatif korelasyonlar izlenmiş olup, diğer parametrelerle korelasyon saptanmamıştır (Tablo 24).

Grup 1 için 3. ay homosistein değerlerinin tüm parametrelerle korelasyonları Tablo 25'de verilmiştir.

**Tablo 25.** Grup 1 olgularında 3. ay homosistein için korelasyon analiz sonuçları.

GRUP 1 3.AY KORELARYON HOMOSİSTEİN ANALİZLERİ		
<sup>b</sup> n=44	r	<sup>a</sup> P
Yaş	0.115	0.479
*Sağ CIMK	0.119	0.082
*Sol CIMK	0.141	0.084
Aort Çapı	0.007	0.964
CRP	0.284	0.076
ET-1	0.051	0.755
İMA	0.315	0.488
#BMI	0.001	0.998
Bel Yağ Kalınlığı	0.076	0.642
Kol Yağ Kalınlığı	0.011	0.946
♦BKO	0.140	0.391
S.Testosteron	0.164	0.311
T.Testosteron	0.349	0.281
DHEAS	0.168	0.300
SHBG	0.183	0.257
ApoA1	0.494	0.134
APOB	0.075	0.647
APO B/A1	0.158	0.330
T.Kolesterol	0.131	0.421
Trigliserid	0.239	0.138
LDL	0.458	0.388
HDL	0.096	0.558
Folik Asit	-0.256	<b>0.050</b>
Glukoz	0.318	<b>0.046</b>
İnsülin	0.013	0.937
HOMA-IR	0.068	0.676
LH	0.324	0.042
FSH	0.008	0.963
LH/FSH oranı	0.337	0.335

<sup>b</sup>n, hasta sayısı; \* CIMK, karotis intima media kalınlığı, #BMI, Vücut kitle indeksi; ♦BKO, Bel kalça oranı; <sup>a</sup>P, pearson correlation analizi.

PCOS olgularının 3. ay homosistein düzeyleri tüm parametreler ile yaptığımız korelasyon analizlerinde homosistein ile folik asit arasında negatif korelasyon ( $r = -0.256$   $P = 0.058$ ), glukoz ile arasında pozitif korelasyon ( $r = 0.318$   $P = 0.046$ ) saptanmış olup, diğer parametrelerle hiçbir korelasyon saptanmamıştır (Tablo 25).

Folik asit alan Grup 1 olgularında insülin rezistansı olan ve olmayanlarda ki 3. ayda ki homosistein düzeylerindeki değişimler Tablo 26'da verilmiştir.

**Tablo-26.** Grup 1'de folik asit alınımı ile insülin rezistansı olan ve olmayan PCOS olgularının 3. ay homosistein değişimleri.

Grup1	*IR+			♦IR-			
	<sup>b</sup> n=44	0.AY	3.AY	<sup>a</sup> P	0.AY	3.AY	<sup>b</sup> P
<b>HOMOSİSTEİN</b>	11.08±3.64	9.18±	<b>0.031</b>	10.95±2.56	10.20±2.25	0.104	
		2.67					

<sup>b</sup>n, hasta sayısı; \*IR +, İnsülin rezistansı var; ♦IR -, İnsülin rezistansı yok; <sup>a</sup>P, Wilcoxon testi; <sup>b</sup>P paired, t test.

Folik asit alan Grup 1'deki olgulardan insülin rezistansı olanlarda 3 aylık folik asit alımından sonra homosistein düzeylerinde anlamlı olarak azalma olurken ( $P = 0.031$ ), insülin rezistansı olmayanlarda hiçbir azalma saptanmamıştır ( $P = 0.104$ ) (Tablo 26).

## 5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu, reproduktif anormalliklerin yanısıra obezite, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi metabolik bozukluklarla beraber artmış kardiyovasküler hastalık riski taşımaktadır (21,136). Patogenezinde sorumlu tutulan insülin rezistansı ve hiperinsülineminin overler dışındaki etkileri PCOS hastalarındaki metabolik hastalıkların zeminini oluşturmaktadır (58). Metabolik sendrom komponentlerine sahip olan PCOS'lu hastalarda kardiyovasküler hastalık, DM, hipertansiyon, dislipidemi ve nefropati görülme sıklığı artmaktadır (137,138). Son zamanlarda çalışmalar insülin rezistansının lokal ve sistemik etkileri üzerine yoğunlaşmış durumdadır (16). İnsülin rezistansı hem zayıf hem de obez PCOS hastalarında görülebilmektedir ve hastalığın kısa dönemdeki klinik prezentasyonunda ve uzun dönemdeki metabolik komplikasyonlarında en temel rollerden birini üstlenmektedir. Hastaların uzun dönemde sahip oldukları bu metabolik problemler; hayat kalitesi, morbidite ve mortalite üzerine etki etmektedir (59). Bu nedenle, bu problemlerin erken tespiti ve uygun tedavisi bu hastalardaki öncelikli hedef olmalıdır.

Metabolik sendrom kriterlerinden biri olan santral obezite karın duvarında ve visseral mezenterik bölgelerde yağ toplanmasının bir sonucudur. Özellikle santral obezite (visseral, android, abdominal veya erkek tip obezite olarak da ifade edilir) kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür (139). Periferik obezite ile karşılaştırıldığında, santral obezitede diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, ateroskleroz, insülin rezistansı daha sık görülmektedir (140). Bu yağ dokusu katekoleminlere karşı duyarlı, insüline karşı ise daha duyarsız olduğundan metabolik olarak daha aktiftir (72). Abdominal obezite, PCOS'lu hastaların yaşamlarının erken dönemlerinden itibaren başlayan kronik androjen fazlalığına maruziyetin bir sonucudur. PCOS'lu hastaların omental yağ dokusundan yapılan biyopsi incelemelerindeki genomik analizlerinde anormal gen ekspresyonları, lipid ve glukoz metabolizmasında görevli protein genlerinin ekspresyonlarında değişiklikler, oksidatif stress, adiposit differensiasyonunda farklılıklar olduğu izlenmiştir (72). Çeşitli mediatörlerin, lokal ve sistemik sitokinlerin salınımında değişiklikler ve artmış oksidatif stress görülmektedir. Örneğin TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin seviyelerinde artma, adiponektinde azalma görülmüştür (141). Adipoz dokudan salgılanan IL-6 lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak trigliseridlerin hepatik

salınımını arttırmaktadır. IL-6'nın bir diğer etkisi TNF- $\alpha$ 'yı stimüle etmesidir. Bunun sonucunda TNF- $\alpha$  CRP'i stimüle eder. Sjoholm ve arkadaşlarının (92) yaptıkları çalışmada CRP'nin direk olarak aterosklerotik süreçte promotor rol oynadığı ve endotel hücrelerde oluşan inflamasyonun aterotrombozis oluşturduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$  aynı zamanda lipoprotein lipazı suprese eder. Tüm bu inflamasyon markerlarının artması aterosklerozun temelinde inflamatuvar sürecin olduğunu düşündürmektedir (141). Bazı PCOS çalışmalarında CRP değerlerinde artış olduğu gösterilmiştir (142,143). Bazı çalışmalarda ise PCOS için bulunan serum CRP değerleri kontrol grubundaki değerlerden farklı bulunmamıştır (144,145). Karaer ve arkadaşları (146) PCOS ve kontrol grubu için benzer serum CRP değerlerini saptadıklarını ve PCOS'lu hastalarda serum CRP düzeylerinin insülin rezistansı ile korele olduğunu ve insülin rezistansının hepatik akut faz proteinlerini, örneğin CRP'yi artırdığını bazı çalışmacılar gibi ileri sürmüşlerdir (144,145). Çalışmamızda PCOS ve kontrol grubu için benzer CRP değerleri bulunmuş olup, insülin rezistansı ile korelasyon göstermediği saptanmıştır. Bu çalışmada PCOS'lu hastaları kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda, BMI değerleri arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen olguların bel çevresi ölçümü (P=0,003), BKO'ı değeri (P=0.000) ve ultrasonografik bel yağ kalınlık ölçümü (P=0.000) için anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Bu bulgu PCOS'lu hastalarda görülen santral obezite sonucuyla uyumludur. Buna ek olarak gruplar arasında BMI açısından fark olmamasına rağmen BKO'nı 0.85'e göre kontrol ve PCOS hastaları değerlendirildiğinde PCOS'lu hastaların %75.3 (58/77) oranında BKO'nın 0.85'in üzerinde olduğu saptanmıştır (P=0.000). Karaer ve arkadaşlarının (146) yaptığı çalışmada ise PCOS ve kontrol grupları arasında BMI ve bel çevresi açısından fark bulunmamasına rağmen BKO'ları için oldukça önemli bir farklılık olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada PCOS hastalarını  $\geq 0.85$  ve BKO  $< 0.85$  olarak ayırdığımızda gruplar arasında serum CRP düzeylerinde anlamlı bir fark olduğu saptanmıştır (P= 0.008). Oh ve arkadaşları (147) çalışmalarında PCOS'lu olguların BMI düzeylerinin kontrol grubundan daha fazla olduğunu, PCOS'lu grupta serum CRP düzeylerini daha yüksek bulduklarını ve serum CRP düzeylerinin BMI, bel çevresi ve visseral yağ dokusu kalınlığı ile korelasyonlar gösterdiğini ifade etmişlerdir. Samya ve arkadaşları (17) ise yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastaları BMI değerlerine göre ayırdıklarında (BMI $< 27$  ve BMI $\geq 27$ ) kardiyovasküler hastalıkla ilişkili belirteçlerin değiştiğini tesbit etmişlerdir. IL-6 ve CRP değerlerinin BMI $\geq 27$  olan grupta kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bazı çalışmalarda da PCOS ve kontrol grupları arasında BMI düzeyleri farklı

olmadığı halde PCOS'da serum CRP düzeylerinin arttığı gözlemlenmiştir(148). Arıkan ve arkadaşları (149) da yaptıkları çalışmada PCOS ve kontrol gruplarının BMI değerlerinin benzer olduğunu ve iki grup arasında serum CRP düzeyleri arasında fark olmadığını ifade etmişlerdir.

Hiperinsülineminin önemli bir diğer metabolik etkisi de serum homosistein düzeyleri üzerinedir (112). Serum homosistein düzeyi sigara kullanımı, renal fonksiyon, vitamin B eksiklikleri ve enzim disfonksiyonu gibi birçok parametreden etkilenmektedir. Wijeyaratne ve arkadaşları (150) serum homosistein düzeyinin etnik varyasyon gösterdiğini ilk kez ortaya koyan bir çalışma yapmışlardır. Homosistein ile insülin rezistansı arasında PCOS, Tip 1 DM, Tip 2 DM, preeklampsi ve vasküler hastalığı olan hastalarda, belirgin bir şekilde pozitif korelasyonun olduğu rapor edilmiştir (151,152). Schachter ve arkadaşları (16) infertilite ve PCOS'u olan hastalarda yaptıkları çalışmada insülin rezistansı olan hastaların serumunda homosistein seviyesini daha yüksek bulmuşlardır. Yaralı ve arkadaşları (153) ve Schachter ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmalarda hem obez hem de obez olmayan PCOS hastalarının serum homosistein düzeylerinin yüksek olduğunu saptamışlardır. Schachter ve arkadaşları (16) insülin rezistansını PCOS'lu hastalarda kontrole göre daha yüksek bulunmuşlar ve aynı çalışmada obez ve obez olmayan PCOS'lu hastalar karşılaştırıldığında obez olan grupta insülin rezistansının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bunun yanısıra insülin rezistansı ile homosistein arasında ilişki olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (154,155). Seviyesi artan homosisteinin, artan oksidatif stress ile arteriyel ve venöz tromboz, myokardiyal infarktüs, trombositlerin aktivasyonu gibi birçok kardiyovasküler hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir (110,111,156). PCOS'lu hastalardaki endotel disfonksiyonu, vazodilatasyon yetersizliği (157) ve artmış ET-1, artmış oksidatif stress markerları birçok çalışmada gösterilmiştir (24,158). İnsülin, hepatik sistatyonin  $\beta$  sentaz aktivitesini inhibe ederek ve homosisteinin glomerül filtrasyonunu etkileyerek (152,159) homosistein düzeyini arttırmaktadır (16,114,115). İnsülin rezistansı ile artmış plazma homosisteini doğrulayan pek çok çalışma mevcuttur (18,112,160). İnsülin seviyesi arttıkça, plazma homosistein düzeyi artmakta ve kronik vasküler hastalık ve ateroskleroz için risk oluşturmaktadır (138). Homosisteinin, bozulmuş nitrik oksit salınımı ve superoksit salınımını arttırarak endotel hücreleri üzerine direk olarak toksik etkisi bulunmaktadır (96). PCOS'lu, ovulasyonun indüksiyonu ile gebe kalmış hastalarda erken tekrarlayan gebelik kayıplarında bir risk

faktörüdür. PCOS'lu hastalarda ovulasyon anormallikleri, yükselmiş LH, hiperandrojenizm kontrol altına alınsa bile implantasyon bozuklukları ve abortusun devam etmesi hiperhomosisteineminin etyopatogeneizde rolü olabileceğini düşündürmektedir (96). Homosisteinin endometrial vasküler bütünlüğü bozarak endometrial kan akımını etkiliyerek implantasyonu bozduğu düşünülmektedir (161,162).

Karaer ve arkadaşlarının (146) yaptıkları çalışmada insülin rezistansını değerlendirmede açlık glukoz/insülin oranını kullanmışlardır. Çalışmada PCOS hastalarında kontrol grubuna göre açlık insülin değerini, homosistein, total kolesterol ve LDL seviyelerini anlamlı olarak yüksek saptamışlardır. Glukoz/insülin oranı ile BKO arasında negatif korelasyon izlemişlerdir ( $r = -0.45$   $p = 0.001$ ) (146). Bu çalışmada ise PCOS ve kontrol grupları arasında yaş ve BMI değerleri arasında fark olmayıp, PCOS'lu hastalarda bel çevresinin ( $P=0.003$ ), BKO'nun ( $P=0.000$ ), bel yağ kalınlığının ( $P=0.000$ ), HOMA-IR indeksinin ( $P=0.002$ ), serum açlık insülin ( $P=0.007$ ) trigliserid ( $P=0.000$ ), total kolesterol ( $P=0.004$ ), homosistein ( $P=0.001$ ), ET-1 ( $P=0.000$ ) ve IMA ( $P=0.030$ ) düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda insülin rezistansı iki kritere göre değerlendirilmiştir. Açlık insülinün  $\geq 20$   $\mu\text{IU/mL}$  ve HOMA-IR indeksinin  $\geq 2.5$  olması insülin rezistansı olarak tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda insülin rezistansı olan PCOS grubunda serum homosistein değerleri ile serum açlık insülin değerleri ( $R=0.63$ ,  $P= 0.050$ ), HOMA-IR indeksleri ( $R=0.49$ ,  $P=0.037$ ) ve serum ET-1 değerleri ( $R= 0.56$ ,  $P=0.012$ ) arasında olumlu korelasyonlar saptanmıştır. BKO değeri  $\geq 0.85$  ve  $< 0.85$  olarak hastalarımızı gruplandırdığımızda insülin rezistansı açısından fark saptanmamıştır ( $P=0.526$ ) ve BKO değerleri ile insülin rezistansı arasında korelasyon olmadığı görülmüştür (açlık insülini için  $R=0.006$ ,  $P=0.651$ , HOMA-IR için  $R=0.006$ ,  $P=0.606$  ). Serum homosistein düzeylerini  $\geq 11$   $\mu\text{mol/L}$  olan PCOS'lu hastalar içinde BKO değerinin  $\geq 0.85$  ve  $< 0.85$  olması açısından farklılık saptanmamış olup ( $P= 0.128$ ), serum homosistein düzeyleri ve BKO değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir ( $R=0.042$ ,  $P=0.715$ ). İnsülin rezistansı olmayan PCOS grubunda ise homosistein ile bakılan tüm parametreler arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır.

Yılmaz ve arkadaşları (112) yaptıkları çalışmada toplam 51 PCOS hastasını 43 kontrol hastası ile karşılaştırmışlar ve PCOS hastalarında HOMA-IR indeksinin, açlık glukoz, açlık insülin ve homosistein seviyelerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.



PCOS'lu hastalar insülin rezistansına göre ayrıldığında toplam 51 olgunun 10'nunda insülin rezistansı olduğu gözlenmiş ve insülin rezistansı olmayan 41 PCOS'lu hasta ile karşılaştırıldığında HOMA-IR indeksinin, açlık glukoz ve açlık insülin değerlerinin anlamlı olarak insülin rezistansı olan hastalarda daha yüksek olduğunu saptamışlardır. PCOS'lu hastalardaki homosistein yüksekliğinin androjen fazlalığından değil, insülin yüksekliğinden olduğu sonucuna varmışlardır (112). Bu çalışmada ise 77 PCOS'lu hasta 40 hastadan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmış olup, HOMA-IR indeksleri, açlık insülin ve homosistein değerleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0.002$ ,  $P=0.007$ ,  $P=0.001$ ) Hastaları insülin rezistansı olan ( $n=18$ ) ve olmayan ( $n=59$ ) olarak ayırdığımızda iki grup arasında hem açlık insülin değeri ile birlikte HOMA-IR indeksi için hem de sadece HOMA-IR indeksleri arasında çok anlamlı farklılıklar bulunmuştur ( $P=0.01$ ,  $P=0.03$ ). İnsülin rezistansı olan hastalarda serum homosistein düzeylerinin hem açlık insülin değerleri ile hem de HOMA-IR indeksleri ile pozitif korelasyonlarının saptanmış olması ( $R=0.63$ ,  $P=0.050$ ;  $R=0.49$ ,  $P=0.037$ ) PCOS'lu hastalardaki serum homosistein yüksek değerlerinin androjen fazlalığından değil, insülin rezistansından kaynaklandığı sonucunu desteklemektedir.

Kazerooni ve arkadaşlarının (18) yaptıkları çalışmada homosistein seviyesi  $>11\mu\text{mol/L}$  olan 70 ve homosistein seviyesi  $<11\mu\text{mol/L}$  olan 140 PCOS hasta değerlendirilmiştir. Bu iki grup arasında açlık insülinü ve glukoz/insülin oranı açısından anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İnsülin rezistansını, açlık insülin değerinin  $\geq 20\mu\text{IU/mL}$  ve glukoz/insülin oranı  $<4.5$  olması olarak tanımlamışlardır (18). Hiperhomosisteinemi olan 70 hasta insülin rezistansına göre ayrıldıktan sonra 3 ay süre ile her iki gruba günde 1 mg folik asit verilmiş ve 3. ay sonunda insülin rezistansları tekrar değerlendirilmiştir. Folik asitin insülin rezistansı üzerine etkisi görülmemiştir. Ancak insülin rezistansı olan hastalarda folik asite bağlı olarak homosisteinin düşme seviyesinin, insülin rezistansı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında daha az olduğu bulunmuştur. Bu sonuç folik asitin homosistein seviyesini düşürmede hiperinsülineminin engelleyici bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (18). Bizim çalışmamızda da da folik asit verilmesi ile insülin rezistansında azalma olmamıştır (HOMA-IR  $\geq 2.5$ +Açlık İnsülin  $\geq 20\mu\text{IU/mL}$  için  $P=0.375$ , HOMA-IR  $\geq 2.5$  için  $P=0.250$ ). Ancak bu çalışmacılardan farklı olarak folik asit verilmesi ile sadece insülin rezistansı olan PCOS'lu hastalarda serum homosistein düzeyleri anlamlı olarak düşme göstermiştir ( $P=0.031$ ). Bu farklılığın bulunmasında belki de bizim çalışmamızdaki insülin rezistansı olan PCOS'lu

hastaların sayısının daha az olması rol oynayabilir, ancak hangi sonucun doğru olduğunu saptamak için daha geniş kapsamlı çalışmaların yapılmasının gerekli olduğu da ortada olan bir gerçektir. Folik asit alan grupta serum homosistein ile açlık insülin düzeyleri ( $R=0.013$ ,  $P=0.937$ ) ve HOMA-IR ( $R=0.068$ ,  $P=0.676$ ) arasında hiçbir korelasyon saptanmamış olup, serum homosistein ile folik asit düzeyleri arasında negatif korelasyon ( $R=-0.256$ ,  $P=0.050$ ) ve serum homosistein ile glukoz düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanmıştır ( $R=0.318$ ,  $P=0.046$ ).

Badawy ve arkadaşları (160) yaptıkları çalışmada insülin rezistansını açlık insülin değeri  $\geq 20 \mu\text{IU/mL}$ , glukoz/insülin oranının  $< 0.25$  olarak tanımlamışlardır. Bu çalışmada PCOS'lu hastaları kontrolle karşılaştırdıklarında homosistein seviyesi belirgin olarak PCOS grubunda yüksek saptanmışlardır. Ardından PCOS grubunu homosistein  $11\mu\text{mol/L}$  cut off olacak şekilde ikiye ayırmışlar sonuçta insülin direnci olmayan PCOS'lu hastaların %23'ünde homosistein yüksekliği görülürken, insülin direnci olan PCOS'lu hastalarda bu oran %47 olarak bulmuşlardır. Atamer ve arkadaşları (163) yaptıkları çalışmada homosistein seviyelerinin hem HOMO indeksi ile hemde androstenedion düzeyleri ile pozitif korelasyonunu göstermişlerdir (163). Yine Schachter ve arkadaşları (16) yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastalarda kardiyovasküler riski arttıran homosistein ile HOMA-IR indekslerini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 155 PCOS, 100 kontrol hasta dahil edilmiştir. 155 PCOS hastasının 102 'sinde HOMA-IR indeksi yüksek saptanmış, HOMA-IR indeksi düşük olan grupla karşılaştırıldığında bu grubun homosistein düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Badawy ve arkadaşları (160) çalışmalar arasındaki farklılıkları PCOS'lu olguların tanımlanmasındaki farklılıklar, homosisteinin ve insülin rezistansı için kullanılan parametrelerin cut-off değerlerinin netleşmemesinden ve çalışma grubundaki olguların farklı popülasyonlardan oluşmasına bağlamaktadırlar. Çalışmamızda PCOS olgularını kontrol ile karşılaştırdığımızda HOMA-IR indekslerinin ( $P=0.002$ ) ve homosistein ( $P=0.001$ ) düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olması ve ayrıca insülin rezistansı gösteren PCOS'lu hastalarda açlık insülini ( $r=0.63$  iki yönlü  $p=0.050$ ) ve HOMA-IR indeksi ( $r=0.49$  iki yönlü  $p=0.037$ ) ile homosistein arasında pozitif korelasyonların saptanması yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer sonuçlar aldığımızı göstermektedir ve hiperinsülineminin homosisteini artırarak, kardiyak patolojilere neden olabileceği hipotezini destekler gözükmektedir.

Çalışmamızda olguları insülin rezistansına göre gruplandırdığımızda PCOS hastalarında insülin rezistansının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptadık (18/77, %23.4; 2/40, %5 P=0.01). Grup 1 ve Grup 2 arasında insülin rezistansı açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir (P=351). İnsülin rezistansı olan PCOS olgularında (n=18 %23.4) yapılan korelasyon analizinde homosistein ile insülin arasında olumlu, güçlü düzeyde anlamlı korelasyon ( $r = 0.63$  iki yönlü  $p = 0.050$ ) ve homosistein ile HOMA-IR indeksi arasında olumlu, orta düzeyde, anlamlı korelasyon ( $r = 0.49$  iki yönlü  $p = 0.037$ ) saptanmıştır. Çalışmamızda hastalar metilen tetrahidrofolat redüktaz enzim eksikliği yönünden değerlendirilmemiştir. Genel popülasyonda %5 oranında görülen bu defekt PCOS'lu hastalarda 1.2 kat daha sık görülmektedir. (164).

İnsülin rezistansının bir diğer metabolik etkisi lipid üzerinedir (165). El-Mazyn ve arkadaşları (165) yaptıkları çalışmada PCOS hastalarını insülin rezistansına göre ayırmışlar ve gruplar arası lipid düzeyi, obezite ve metabolik sendrom yönünden değerlendirmişlerdir. İnsülin rezistansı olan grupta hipertrigliseridemi, yüksek LDL, yüksek total kolesterol, düşük HDL düzeyi saptanmış, hipertansiyon, hiperglisemi, obezite ve metabolik sendromun anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlenmiştir (165). Legro ve arkadaşlarının (166) yaptıkları çalışmada obeziteden bağımsız olarak PCOS hastalarında total kolesterolün ve LDL kolesterolün yüksek olduğunu saptamışlardır. National Cholesterol Education Programı PCOS hastalarında anormal serum lipid düzey prevalansını %70'den fazla olarak bildirmiştir (79,166). Birçok çalışmada PCOS'lu hastalarda artmış trigliserid, yükselmiş LDL, azalmış HDL ile karakterize anormal lipid profili saptanmıştır (79). Dislipidemi kardiyovasküler hastalık için risk parametrelerinden biridir ve LDL kolesterol yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskini 3-7 kat artırır (167). Maitra ve arkadaşlarının (84) yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastalarda kontrollere göre trigliserid düzeylerinin yükseldiğini, ApoA1/B oranının ve HDL-kolesterolün anlamlı olarak azaldığını bulmuşlardır (84). Yılmaz ve arkadaşlarının (168) yaptıkları çalışmada ise PCOS'lu hastalarda HDL-kolesterol ve Apo A düzeylerini PCOS'lu hastalarda anlamlı olarak daha düşük saptanmış ancak trigliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, Apo B düzeylerinde fark izlenmemiştir. Bizim çalışmamızda PCOS ile kontrol grubunu karşılaştırdığımızda serum trigliserid (P=0.000) ve total kolesterol (P=0.004) düzeylerinin anlamlı olarak PCOS grubunda yüksek olduğunu, serum ApoA1 ve ApoB düzeylerinde ve ApoB/A1 oranında anlamlı farklılıklar olmadığı saptandı. Folik asit

kullanımının lipid profili üzerine etkisi olmadığı gözlemlendi. İnsülin rezistansı olan PCOS hastaları, insülin rezistansı olmayan PCOS'lu hastalar ile karşılaştırıldığında lipid profili açısından anlamlı farklılıklar bulunmadı.

Folik asit, homosisteinin metiyonine çevrilmesinde rol oynar. Bu vitaminin seviyesi ile homosistein ters orantılıdır (111). Woo ve arkadaşları (116) hiperhomosisteinemi olan asemptomatik olgulara sekiz hafta günde 10 mg folik asit vermişler ve endotel fonksiyonlarında iyileşme olduğunu saptamışlardır. Bunun aksine Woodman ve arkadaşları (169) ise koroner arter hastalık risk faktörleri taşımayan hiperhomosisteinemi hastalara sekiz hafta boyunca 5 mg/gün folik asit vermişler ve homosistein seviyelerinin düştüğünü izlenmişler ancak endotel fonksiyonlarında herhangi bir etki gözlemlememişlerdir (169).

Bizim çalışmamızın temelini folik asit oluşturmaktadır. Folik asitin homosisteinin seviyesini düşürücü etkisinin diğer kardiyovasküler risklere olan etkisini incelemek çalışmamızın ana hedefini oluşturmaktadır. Çalışmamızda folik asit seviyesinin artmasıyla Grup1 olgularının homosistein seviyesi olguların ilk değeri ile karşılaştırıldıklarında anlamlı olarak azaltmıştır (P=0.003). Grup 2 olgularında 3. ay sonunda homosistein değerleri açısından anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (P=0.864 ).

Vasküler endotel disfonksiyonu belirlemek için günümüzde kullanılan noninvaziv yöntemlerinden birisi CIMK'nın ölçümüdür. CIMK ölçümü intima-media kompleksini yani endotel hücrelerini, konnektif dokuyu, düz kas hücrelerini ve plak oluşumu için gerekli olan lipid yoğunluğunu gösterir. Ultrasonografi CIMK'nın incelenmesinde intima ile media ayrımını yapamaz. İMK'nın artışı intima ve/veya media tabakasının kalınlaşması sonucunda olmaktadır. İntimal kalınlaşmadan primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşan ateroskleroz, medianın kalınlaşmasından ise genellikle hipertansiyona bağlı oluşan düz kas hipertrofisi sorumlu tutulmaktadır. CIMK'nın artması kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (170). PCOS'lu hastalarda yaşa bağlı olmayan, tanımlanmış kardiyovasküler hastalık olmadan dahi CIMK'nın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (171). Ciccone ve arkadaşları (10) PCOS'lu hastalarda erken preaterosklerotik değişikliklerden biri olarak infrarenal arter düzeyinde aort çapının arttığını tespit etmişlerdir.

Kardiyovasküler risk belirleyicisi olarak kullanılan yeni bir yöntem epikardiyal yağ kalınlık ölçümüdür (172). Epikardiyal yağ dokusundaki adipositler, daha küçük boyuttadır; farklı yağ asidi bileşenlerine sahiptir. Daha fazla protein içermekte, daha hızlı olarak yağ asidi depolamaktadır. İnsülinin indüklediği lipogenez daha hızlı olarak meydana gelmektedir (173). Rego ve arkadaşları (174) yaptıkları çalışmada epikardiyal yağ dokusu kalınlığını ApoB/A1, CIMK ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. ApoB/ApoA1 oranı ve CIMK ölçümü fazla olan hastaların epikardiyal yağ dokusu kalınlığında fazla olduğu görülmüştür (174). Çalışmamızda PCOS grubunda sağ ve sol CIMK ve aort çapının kontrolle kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür (P=0.000, P=0.000, P=0.000). PCOS'lu hastalarda homosistein ile her iki karotis intima media kalınlıkları arasında olumlu, zayıf düzeyde anlamlı korelasyonların olduğu gözlemlenmiştir ( Sağ CIMK için R =0.194 iki yönlü P=0.045; Sol CIMK için R =0.182 iki yönlü P= 0.044). Folik asit seviyesi yüksek olan Grup1'de CIMK ölçümünün anlamlı olarak ( Sağ CIMK P= 0.000, Sol CIMK P= 0.000) azaldığını ancak aort çapında değişiklik olmadığı saptanmıştır (P=0.693).

PCOS'lu hastalardaki vasküler fonksiyon bozukluğunun nedenini bulmaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Paradisi ve arkadaşları (157) PCOS'da endotel disfonksiyonun göstermişlerdir ve anormal endotel fonksiyonu ile obezite, hiperandrojenemi ve insülin direnci arasında pozitif korelasyonlar saptamışlardır. Endotel disfonksiyonunda NO sentez ve salınımı azaldığını (88), NO'nun endotel hücrelerinden salgılandıktan sonra inaktivasyona uğradığını (175), hasara uğrayan endotel hücrelerinden vazokonstriktör maddelerin salgılanmasında artış olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur (176).

ET-1 vasokonstrüksiyon yaparak endotel hasarına neden olan ürünlerinden biridir. Endotel mitojenik etkilere sahip olup (177), endotel fonksiyon bozukluğunda erken oluşan olaylarında bir rol oynuyor gibi gözüktüğü için anormal vasküler reaktivitesinin bir markeri olarak kullanılmıştır (178). ET-1'in yüksek düzeylerinin saptandığı; obezite (179) , DM (180) ve hipertansiyon (179) ve aynı zamanda ailede DM öyküsü olan ve bozulmuş glukoz tolerans testli normoglisemik bireyler gibi insülin rezistansın söz konusu olduğu bazı durumlarda bildirilmiştir (181).

Reaven ve arkadaşları (182) tarafından endotel hasarının gelişmesinde insülin rezistansının anahtar rol oynadığı ileri sürülmüştür. Birdsall ve arkadaşları (183) PCOS'lu kadınlarda ileri derecede koroner hastalıklarını saptadıklarını belirtmişler ve daha sonra yapılan çalışmalar PCOS'da artmış insülin seviyelerinin kardiyak akımı azalttığını bildirmişlerdir (184).

Diamanti-Kandaris ve arkadaşlarının (91) yaptıkları çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında genç normal kilolu PCOS'lu olgularda ET-1 düzeylerinin yükseldiğini göstermişler ve prematür ateroskleroz için prognostik bir faktör olarak düşünülebileceğini ifade etmişlerdir. Metformin tedavisi ile ET-1 düzeylerinde düşme olduğunu göstermişler ve sonuç olarak insülin rezistansı ile endotelial fonksiyon bozukluğu arasında muhtemel bir ilişki olduğunu ileri sürmüşler ve daha fazla bu tip çalışmaların gerektiğini vurgulamışlardır.

Çalışmamızda ET-1 seviyesi PCOS'lu olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $P=0.000$ ). Folik asit verilen grupta 3. ayın sonunda ET-1 seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir ( $P=0.026$ ). İnsülin rezistansı olmayan Grup 1 olgularında ise ET-1 seviyeleri 3. ayın sonunda anlamlı olarak düşmüş olup ( $P=0.032$ ), insülin rezistansı olan Grup 1 olgularında ET-1 seviyeleri folik asit kullanımından etkilenmemiştir ( $P=0.480$ ). İnsülin rezistansı olan PCOS olgularında ET-1 ile homosistein arasında olumlu, güçlü, anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ( $R=0.56$   $P=0.012$ ). Tüm bu sonuçlarda PCOS'da insülinin rezistansının ET-1 değerlerinde yükselme yapacağını söyleyenlerin düşüncelerini desteklemektedir (91).

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer markerda iskemi modifiye albümin (İMA)'dir. iskemi modifiye albümin; iskemi, asidoz, serbest oksijen radikallerinin olduğu ortamda albüminin yapısını değiştirmesiyle oluşmaktadır (103,104). Çağlar ve arkadaşları (109) yaptıkları çalışmada PCOS'lu hastalarda İMA seviyesini anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Bu yüksekliğin PCOS'lu hastalardaki kronik hipoksi ve oksidatif stres sonucu olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da İMA seviyesi PCOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak folik asit seviyesinin yükselmesi ile İMA seviyeleri üzerinde hiçbir etki izlenmemiştir. Folik asit, homosistein metabolizması üzerine etkisi olduğu için İMA'nın yükselmesini sağlayan homosistein dışında mekanizmalar olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda PCOS olgularının folik asit seviyesi değiştiği takdirde insülin rezistanslarının ve kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerinin nasıl etkilendiğini inceledik. Literatür taramasına göre bu çalışma, birçok kardiyovasküler risk belirtecini aynı çalışmada inceleyen ve insülin rezistansının bu parametrelerle ilişkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Kardiyovasküler risk belirteci olarak değerlendirilen BKO değerlerini, ultrasonografik bel yağ kalınlığı ölçümünü, serum androjenlerinin, lipidlerin, homosisteinin, CRP'nin, ET-1'in, iskemi modifiye albüminün ve açlık insülünün değerlerini, HOMA-IR indekslerini, ApoB/A1 değerlerin yanı sıra ultrasonografik olarak CIMK ve aort çapı ölçümlerini kapsamaktadır.

Sonuç olarak çalışmamızda 3 ay sonunda folik asit değeri yüksek olan grupta (Grup-1) homosistein değerinin anlamlı olarak düştüğü izlenmiştir (P=0.000). CIMK'larının (P=0.000), ET-1 değerlerinin (P=0.023) de anlamlı oranda düştüğü bulunmuştur. İnsülin rezistansı olan PCOS'lu hastalarda yapılan korelasyon analizinde homosistein ile HOMA-IR indeksi (R=0.49 P= 0.037) ve açlık insülin değeri ( R=0.63 P=0.050) arasında değişen güçlerde korelasyonların olduğu saptanmıştır.

Verilerimize dayanarak normal kilolu PCOS'lu olgularda erken dönemde insülin direnci ve hiperinsülineminin varlığının olması bu kişilerin glukoz intoleransı açısından takibini, hastaların bilgilendirilip kardiyovasküler riskler açısından erken dönemde önlem alınmasının önemini göstermektedir.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- ❖ PCOS'lu olgular ile yaş ve BMI uyumlu kontrol grubu arasında; bel çevresi, bel-kalça oranı ve ultrasonografik bel yağ kalınlık ölçümleri, over volümleri, LH/FSH oranları ve HOMA-IR indeksleri, serum insülin, trigliserid, total kolesterol, DHEA-S, homosistein, ET-1 ve IMA değerleri, sağ, sol CIMK ve aort çapı ölçümleri arasında istatistiksel olarak **anlamli farklılıklar** saptanmıştır.
- ❖ PCOS olgularını gruplandırdığımızda **folik asit seviyesi yüksek** olan Grup-1'in başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında sağ ve sol CIMK ölçümleri, serum homosistein, folik asit ve ET-1 değerleri arasında istatistiksel olarak **anlamli farklılıklar** bulunmuştur.
- ❖ **Tüm PCOS olgularında homosistein** ile sağ ve sol CIMK ölçümleri arasında anlamli pozitif korelasyonlar olduğu izlenmiştir.
- ❖ **İnsülin rezistansına göre olguları ayırdığımızda** PCOS'lu hastalarda kontrol grubuna göre anlamli olarak insülin rezistansının yüksek olduğu bulunmuştur. Benzer biçimde bel çevresi ve BKO değerlerinin anlamli olarak PCOS grubunda daha yüksek olduğu izlenmiştir. BKO değeri yüksek olan grubun serum CRP düzeyleri anlamli olarak yüksek saptanmıştır.
- ❖ **İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olguların serum homosistein düzeyleri** ile açlık insülin ve ET-1 değerleri ve HOMA-IR indeksleri arasında güçlü, olumlu korelasyonlar olduğu saptanmıştır. İnsülin rezistansı olan PCOS'lu olgularda folik asit kullanımı ile homosistein düzeylerinde anlamli düşme tespit edilmiştir olup, insülin rezistansı olmayan PCOS'lu olgularda folik asit kullanımı ile serum homosistein düzeylerinde hiçbir değişiklik olmadığı bulunmuştur. İnsülin rezistansı olmayan PCOS grubunda homosistein ile bakılan tüm parametreler arasında hiçbir korelasyon bulunamamıştır.



❖ **İnsülin rezistansı olmayan Grup 1 olgularında** ise ET-1 seviyeleri 3. ayın sonunda anlamlı olarak düşmüş olup, insülin rezistansı olan Grup 1 olgularında ET-1 seviyeleri folik asit kullanımından etkilenmemiştir. İnsülin rezistansı olan PCOS olgularında ET-1 ile homosistein arasında olumlu, güçlü, anlamlı bir korelasyon gözlemlenmiştir.

❖ **Grup 1’de 3 ay folik asit kullanımı sonucu folik asit ile sağ ve sol CIMK ve aort ölçümleri** ile olumlu yönde korelasyonlar saptanmış olup, 3ay folik asit kullanımı ile **serum homosistein düzeyleri** ile serum folik asit değeri arasında negatif korelasyon ve serum glukoz değerleri ile de pozitif korelasyon saptanmıştır.

Bu çalışma, folik asit seviyesinin artmasının obez olmayan PCOS hastalarında ve özellikle de insülin rezistansı olanlarda kardiyovasküler hastalıkların ve damar endotelinin fonksiyon bozukluğu oluşmasında suçlanan homosisteinin seviyesinin azaldığını göstermiştir. Folik asit verilmesi ile insülin rezistansının azalmadığı saptanmıştır. Yine kardiyovasküler hastalığın önceden belirlenmesinde kullanılan non invaziv yöntem olan CIMK’ni azalttığını tespit eden ilk çalışmadır. Yine ilk kez PCOS’da insülin rezistansının olup olmamasına göre folik asitin ET-1 üzerine olan etkisini detaylı vermesi ve insülin rezistansı olan PCOS olgularında ET-1 ile homosistein arasında olumlu, güçlü, anlamlı bir korelasyonun olduğu bu çalışma ile gösterilmiştir.

Bu sonuçlar, PCOS’lu hastaların erken dönemlerinde kardiyovasküler ve metabolik hastalıkları öngörmede ve gerekli önlemlerin erken yaşlarda alınmasının gerekliliğini göstermesi açısından önemli verilerdir.

## KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2745-9.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
3. Farquhar C, Johnson N Understanding polycystic ovary syndrome [www.bpac.org.nz](http://www.bpac.org.nz) keyword:pcos.
4. Mak W, Dokras A. Polycystic ovarian syndrome and the risk of cardiovascular disease and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2009; 35(7): 613-20.
5. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
6. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.
7. Cattrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18(5): 803-12.
8. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1996; 335(9): 617-23.
9. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(11): 2414-21.
10. Ciccone MM, Favale S, Bhuvra A, Scicchitano P, Caragnano V, Lavopa C, De Pergola G, Loverro G. Anteroposterior diameter of the infrarenal abdominal aorta is higher in women with polycystic ovary syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5(3): 561-6.
11. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, Blumenfeld Z. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2160-5.

12. De la Calle M, Usandizga R, Sancha M, Magdaleon F, Herranz A, Carillo E. Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 125–34.
13. Nakhoul F, Abassi Z, Plawner M, Khankin E, Ramadan R, Lanir N, Brenner B, Green J. Comparative study of response to treatment with supraphysiologic doses of B-vitamins in hyperhomocysteinemic hemodialysis patients. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(4): 213-7.
14. Moat SJ, Lang D, McDowell IF, Clarke ZL, Madhavan AK, Lewis MJ, Goodfellow J. Folate, homocysteine, endothelial function and cardiovascular disease. *J Nutr Biochem* 2004; 15(2): 64-79.
15. Sucu M, Karadere A, Toprak N. Homosistein ve kardiyovasküler hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001; 29: 181-90.
16. Schachter M, Raziell A, Friedler S, Strassburger D, Bern O, Ron-El R. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Hum Reprod* 2003; 18(4): 721-7.
17. Samy N, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009; 26(4): 163-70.
18. Kazerooni T, Asadi N, Dehbashi S, Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008; 101(2): 156-60.
19. Nakhoul F, Abassi Z, Plawner M, Khankin E, Ramadan R, Lanir N, Brenner B, Green J. Comparative study of response to treatment with supraphysiologic doses of B-vitamins in hyperhomocysteinemic hemodialysis patients. *Isr Med Assoc J* 2004; 6(4): 213-7.
20. Potter K, Hankey GJ, Green DJ, Eikelboom J, Jamrozik K, Arnolda LF. The effect of long-term homocysteine-lowering on carotid intima-media thickness and flow-mediated vasodilation in stroke patients: a randomized controlled trial and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2008; 8: 24.
21. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, Pavlaki A, Stergianos S, Poulasouchidou M, Tzellos TG, Makedos A, Chourdakis M, Tarlatzis BC. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011 [Epub ahead of print].

22. Palomba S, Falbo A, Giallauria F, Russo T, Tolino A, Zullo F, Colao A, Orio F. Effects of metformin with or without supplementation with folate on homocysteine levels and vascular endothelium of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2010; 33(2): 246-51.
23. Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A, Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B. Selected markers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2011; 62(3): 243-8.
24. E. Diamanti-Kandarakis, G. Spina, C. Kouli and I. Migdalis. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 4666–73.
25. Charitidou C, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonia I, Pegiou T, Karamanis N, Hatzistilianou M, Katsikis I, Panidis D. The administration of estrogens, combined with anti-androgens, has beneficial effects on the hormonal features and asymmetric dimethyl-arginine levels, in women with the polycystic ovary syndrome. *Atherosclerosis*. 2008; 196(2): 958-65.
26. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4588–93.
27. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009 ; 24(4): 333-41.
28. Guven S, Karahan SC, Bayram C, Ucar U, Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(4): 493-500.
29. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus - Preliminary report. *Dis Markers* 2008 ; 24(6): 311-7.
30. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 310-3.
31. Walldius G, Jungner I The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5): 493-519.

32. Andrikoula M, McDowell IF. The contribution of ApoB and ApoA1 measurements to cardiovascular risk assessment. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10(4): 271-8.
33. Goodarzi MO, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006; 20(2): 193-205.
34. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod.* 1996 ;11(1):29-39
35. Zawadzki, JK, Dunaif, A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: *Polycystic Ovary Syndrome*, Dunaif, A, Givens, JR, Haseltine, FP, Merriam, GE (Eds), (Series Ed: Hershman, SM), Current Issues in Endocrinology and Metabolism, Blackwell Scientific Publications, Boston 1992. p.377.
36. Orio F, Azziz R; Androgen Excess Society Annual Meeting Committee; Androgen Excess Society. Report on the Third Annual Meeting of the Androgen Excess Society, San Diego, California, June 3, 2005. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1318-20.
37. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF. Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2): 456-88.
38. Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(10): 634-9
39. Nam Menke M, Strauss JF 3rd. Genetics of polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 188–204.
40. Matzuk MM. Revelations of ovarian follicle biology from gene knockout mice. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 163: 61–6.
41. Xita N, Georgiou I, Lazaros L, Psofaki V, Kolios G, Tsatsoulis A. The role of sex hormone-binding globulin and androgen receptor gene variants in the development of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23: 693–8.
42. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: Evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1660–6.

43. Eisner JR, Dumesic DA, Kemnitz JW, Abbott DH. Timing of prenatal androgen excess determines differential impairment in insulin secretion and action in adult female rhesus monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1206–10.
44. Abbott DH, Bird IM. Nonhuman primates as models for human adrenal androgen production: function and dysfunction. *Rev Endocr Metab Disord* 2009; 10: 33–42.
45. Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord* 2010; 8(5): 375-94.
46. Witchel SF. Puberty and polycystic ovary syndrome *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 254-5:146-53.
47. Ibañez L, Potau N, Viridis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, Carrascosa A, Vicens-Calvet E. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993; 76(6): 1599-603.
48. Bhargava SK, Sachdev HS, Fall CH, Osmond C, Lakshmy R, Barker DJ, Biswas SK, Ramji S, Prabhakaran D, Reddy KS. Relation of serial changes in childhood body-mass index to impaired glucose tolerance in young adulthood. *N Engl J Med*. 2004; 26; 350(9): 865-75.
49. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010; 24(2): 173-83.
50. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Mechanisms of insulin resistance in humans and possible links with inflammation. *Hypertension*. 2005; 45(5): 828-33.
51. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, Dunaif A. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288(5): 1047-54.
52. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, Evans JL. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(9): 4088-93.
53. Pfeifer SM, Kives S. Polycystic ovary syndrome in the adolescent. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36(1): 129-52.
54. Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-3.

55. Nestler JE. Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358(1): 47-54.
56. Garber AJ. The metabolic syndrome. *Med Clin North Am* 2004; 88(4): 837-46.
57. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(2): 171-6.
58. Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BG. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(10): 2352-8.
59. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 45-53.
60. Kandarakis E, Christakou C, Diamanti-Kandarakis E. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome... and vice versa. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2009 Mar;53(2):227-37.
61. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
62. Veldhuis JD, Pincus SM, Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Barontini M. Disruption of the joint synchrony of luteinizing hormone, testosterone, and androstenedione secretion in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(1): 72-9.
63. Barontini M, García-Rudaz MC, Veldhuis JD Mechanisms of hypothalamic-pituitary-gonadal disruption in polycystic ovarian syndrome *Arch Med Res*. 2001; 32(6): 544-52.
64. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1135: 76-84.
65. Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 75-81.
66. Lenarcik A, Bidzińska-Speichert B, Tworowska-Bardzińska U, Krępuła K. Hormonal abnormalities in first-degree relatives of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endokrynol Pol* 2011; 62(2): 129-33.

67. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical Characteristics of Polycystic Ovary Syndrome in Benghazi- Libya; A Retrospective study. *Libyan J Med* 2008; 3(2): 71-4.
68. O'Brien RF, Emans SJ. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2008; 21(3): 119-28.
69. Yildiz B. Assessment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism *Nat Clin Pract End Met* 2008; 4: 294-300.
70. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33.
71. Rager KM, Omar HA. Androgen excess disorders in women: the severe insulin-resistant hyperandrogenic syndrome, HAIR-AN. *Scientific World Journal* 2006; 6: 116-21.
72. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007; 18(7): 266-72.
73. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 141-54.
74. Macut D, Simic T, Lissounov A, Pljesa-Ercegovac M, Bozic I, Djukic T, Bjekic-Macut J, Matic M, Petakov M, Suvakov S, Damjanovic S, Savic-Radojevic A. Insulin resistance in non-obese women with polycystic ovary syndrome: relation to byproducts of oxidative stress. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 201; 119(7): 451-5.
75. Shi YH, Zhao DN, Zhao JL, You L, Liu H, Sun M, Chen ZJ. Characteristics of glucose metabolism in non-obese and obese women with polycystic ovarian syndrome *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010; 45(8): 575-7.
76. Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* 2004; 56(1): 41-51.
77. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(3): 942-7.
78. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607-13.



79. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG, Kandarakis SA, Chrousos GP. Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18(7): 280-5.
80. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation* 2002; 106(25): 3143-421
81. Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism* 2003; 52(7): 908-15.
82. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57(3): 505-13.
83. Walldius G, Jungner I. The apoB/apoA-I ratio: a strong, new risk factor for cardiovascular disease and a target for lipid-lowering therapy--a review of the evidence. *J Intern Med* 2006; 259(5): 493-519.
84. Maitra A, Pingle RR, Menon PS, Naik V, Gokral JS, Meherji PK. Dyslipidemia with particular regard to apolipoprotein profile in association with polycystic ovary syndrome: a study among Indian women. *Int J Fertil Womens Med* 2001; 46(5): 271-7.
85. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM. Australian Ovarian Cancer Study Group and Australian National Endometrial Cancer Study Group. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case-control study. *Cancer Causes Control* 2010; 21(12): 2303-8.
86. Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011; 112(3): 200-3.
87. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19(3): 398-405.

88. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004; 24(6): 998-1005.
89. Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A, Blicharz-Dorniak J, Kos-Kudła B. Selected markers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2011; 62(3): 243-8.
90. Meden-Vrtovec H, Vrtovec B, Osredkar J. Metabolic and cardiovascular changes in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2007; 99(2): 87-90.
91. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Piperi C, Protogerou A, Katsikis I, Paterakis T, Lekakis J, Panidis D. Inflammatory and endothelial markers in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(10): 691-7.
92. Sjöholm A, Nyström T. Endothelial inflammation in insulin resistance. *Lancet.* 2005; 365(9459): 610-2.
93. Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281(6): 1009-14
94. Moradi S, Mollabashi M, Jafarian Kerman SR. Relation between C-reactive protein and body mass index in patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27(7): 480-5.
95. Tosi F, Dorizzi R, Castello R, Maffeis C, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M, Moghetti P. Body fat and insulin resistance independently predict increased serum C-reactive protein in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2009; 161(5): 737-45.
96. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5592-6.
97. Tarkun I, Cantürk Z, Arslan BC, Türemen E, Tarkun P. The plasminogen activator system in young and lean women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004; 51(5): 467-72.
98. Zavaroni I, Coruzzi P, Bonini L, Mossini GL, Musiari L, Gasparini P, Fantuzzi M, Reaven GM. Association between salt sensitivity and insulin concentrations in patients with hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8(8): 855-8.

99. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88(6): 2562-8.
100. Gode F, Karagoz C, Posaci C, Saatli B, Uysal D, Secil M, Akdeniz B. Alteration of cardiovascular risk parameters in women with polycystic ovary syndrome who were prescribed to ethinyl estradiol-cyproterone acetate. *Arch Gynecol Obstet* 2010 [Epub ahead of print].
101. Ciccone MM, Favale S, Bhuvra A, Scicchitano P, Caragnano V, Lavopa C, De Pergola G, Loverro G. Anteroposterior diameter of the infrarenal abdominal aorta is higher in women with polycystic ovary syndrome. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5(3): 561-6.
102. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2038-49.
103. Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P, Kaski JC, Baxter GF. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92(1): 113-4.
104. Gaze DC. Ischemia modified albumin: a novel biomarker for the detection of cardiac ischemia. *Drug Metab Pharmacokin.* 2009; 24(4): 333-41.
105. Prefumo F, Gaze DC, Papageorgiou AT, Collinson PO, Thilaganathan B. First trimester maternal serum ischaemia-modified albumin: a marker of hypoxia-ischaemia-driven early trophoblast development. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 2029-32.
106. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, Cesare Guidi G. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis *Clin Biochem.* 2006; 39(9): 913-7.
107. Piwowar A, Knapik-Kordecka M, Warwas M. Ischemia-modified albumin level in type 2 diabetes mellitus. *Dis Markers* 2008; 24(6): 311-7.
108. Guven S, Karahan SC, Bayram C, Ucar U, Ozeren M. Elevated concentrations of serum ischaemia-modified albumin in PCOS, a novel ischaemia marker of coronary artery disease. *Reprod Biomed Online* 2009 O; 19(4): 493-500.

109. Caglar GS, Oztas E, Karadag D, Pabuccu R, Demirtas S. Ischemia-modified albumin and cardiovascular risk markers in polycystic ovary syndrome with or without insulin resistance. *Fertil Steril* 2011; 95(1): 310-3.
110. Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with polycystic ovary syndrome *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(9): 505-10.
111. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* 1998 ; 338(15): 1042-50.
112. Yilmaz N, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3): 384-91.
113. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodriguez RM, Daval JL, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007; 13(3): 225-38.
114. Kilic-Okman T, Guldiken S, Kucuk M. Relationship between homocysteine and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2004; 51(5): 505-8.
115. McCarty MF. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000; 55(5): 454-5.
116. Woo KS, Chook P, Lolin YI, Sanderson JE, Metreweli C, Celermajer DS. Folic acid improves arterial endothelial function in adults with hyperhomocystinemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(7): 2002-6.
117. Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299(17): 2027-36
118. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(5): 993-1016.
119. Şanlıer N. Gençlerde Biyokimyasal Bulgular, Antropometrik Ölçümler, Vücut Bileşimi, Beslenme ve Fiziksel Aktivite Durumlarının Değerlendirilmesi. *Gazi Eğitim Fakültesi Dergisi* 2005; 25(3); 47-73.

120. Valsamakis G, Chetty R, Anwar A, Banerjee AK, Barnett A, Kumar S. Association of simple anthropometric measures of obesity with visceral fat and the metabolic syndrome in male Caucasian and Indo-Asian subjects. *Diabet Med* 2004; 21: 1339–45.
121. Richard E. *Cardiovascular Physiology Concepts*. Lippincott Williams & Wilkins 2005, p: 195-196.
122. Carol M. Rumack, Stephanie R, Wilson S, William Charboneau. *Diagnostic Ultrasound*. Third edition 2004, p: 554-555.
123. Carol M. Rumack, Stephanie R, Wilson S, William Charboneau. *Diagnostic Ultrasound*. Third Edition 2004, p: 946-947.
124. Schaberle Wilhelm. *Ultrasonography in Vascular Diagnosis Therapy- Oriented Textbook and Atlas* 2005, p:254-256.
125. Brady AR, Fowkes FG, Thompson SG, Powell JT. Aortic aneurysm diameter and risk of cardiovascular mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(7): 1203-7.
126. Stevens-Simon C, Thureen P, Barrett J, Stamm E. Skinfold caliper and ultrasound assessments of change in the distribution of subcutaneous fat during adolescent pregnancy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001 ;25(9):1340-5
127. Roche AF. Anthropometry and ultrasound. In: Roche AF, Heymsfield SB, Lohman TG, eds. *Human body composition*. Champaign, IL: Human Kinetics, 1996:167–89.
128. Schmid RW, Lotz J, Schweigert R, Lackner K, Aimo G, Friese J, Rosiere T, Dickson D, Kenney D, Maine GT. Multi-site analytical evaluation of a chemiluminescent magnetic microparticle immunoassay (CMIA) for sirolimus on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin Biochem* 2009; 42(15): 1543-8.
129. Morley JE, Patrick P, Perry HM 3rd. Evaluation of assays available to measure free testosterone. *Metabolism*. 2002; 51(5): 554-9.
130. Grützmeier S, von Schenck H. Four immunochemical methods for measuring C-reactive protein in plasma compared. *Clin Chem*. 1989; 35(3): 461-3.
131. Chou S-T, Ko L-E, Yang C-S. High performance liquid chromatography with fluorimetric detection for the determination of total homocysteine in human plasma: method and clinical applications. *Analytica Chimica Acta* 2001; 429: 331-6.
132. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21(1): 29-34.

133. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, Branham E, Apple FS, Murakami M, Morris DL. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001; 47(3): 464-70.
134. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.
135. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10): 3666-72.
136. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010; 30; 8: 41.
137. Goldstein B.J., Haffner S.M. and Hsueh WA (2001) Insulin resistance-implications for metabolic and cardiovascular disease. *CME Circle-Diabetes and Endocrinology* [www.medscape.com/CMECircle/Diabetes/2001](http://www.medscape.com/CMECircle/Diabetes/2001)
138. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS. *Endocrine* 2006; 30(1): 45-53.
139. Dalton M, Cameron AJ, Zimmet PZ, Shaw JE, Jolley D, Dunstan DW, Welborn TA. AusDiab Steering Committee. Waist circumference, waist-hip ratio and body mass index and their correlation with cardiovascular disease risk factors in Australian adults. *J Intern Med* 2003; 254(6): 555-63.
140. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162(18): 2074-9.
141. Cho LW, Randeve HS, Atkin SL. Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3(1): 55-63.
142. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and Sterility* 2003; 80: 123-7.

143. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 86:2453–5.
144. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy R, Haffner S. Chronic subclinical inflammation as part of insulin resistance syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
145. Campos SP, Baumann H. Insulin is a prominent modulator of the cytokine-stimulated expression of acute-phase plasma protein genes. *Mol Cell Biol* 1992; 12: 1789–97.
146. Karaer A, Cavkaytar S, Mert I, Büyükkağnıcı U, Batioglu S. Cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(4): 387–392.
147. Ji Young Oh, Ji-Ah Lee, Hyejin Lee, Hyewon Chung, Yeon-Ah Sung. Serum C-Reactive Protein Levels in Normal-Weight Polycystic Ovary Syndrome. *Korean J Intern Med* 2009;24:350-355
148. Kaya C, Erkan AF, Cengiz SD, Dünder I, Demirel OE, Bilgihan A Advanced oxidation protein products are increased in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(4):1372-7.
149. Arikan S, Akay H, Bahceci M, Tuzcu A, Gokalp D. The evaluation of endothelial function with flow-mediated dilatation and carotid intima media thickness in young nonobese polycystic ovary syndrome patients; existence of insulin resistance alone may not represent an adequate condition for deterioration of endothelial function. *Fertil Steril.* 2009;91(2):450-5.
150. Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(5): 560-7.
151. Laivuori H, Kaaja R, Turpeinen U, Viinikka L, Ylikorkala O. Plasma homocysteine levels elevated and inversely related to insulin sensitivity in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1999; 93(4): 489-93.
152. Giltay EJ, Hoogeveen EK, Elbers JM, Gooren LJ, Asscheman H, Stehouwer CD. Insulin resistance is associated with elevated plasma total homocysteine levels in healthy, non-obese subjects. *Atherosclerosis.* 1998; 139(1): 197-8.

153. Yarali H, Yildirim A, Aybar F, Kabakçı G, Bükülmez O, Akgül E, Oto A. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001; 76(3): 511-6.
154. Abbasi F, Facchini F, Humphreys MH, Reaven GM. Plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers are not related to differences in insulin-mediated glucose disposal. *Atherosclerosis*. 1999; 146(1): 175-8.
155. Sills ES, Genton MG, Perloe M, Schattman GL, Bralley JA, Tucker MJ. Plasma homocysteine, fasting insulin, and androgen patterns among women with polycystic ovaries and infertility. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27(3): 163-8.
156. Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3): 243-54.
157. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001; 103(10): 1410-5.
158. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001; 34(5) : 407-13.
159. McCarty MF. Insulin secretion as a potential determinant of homocysteine levels. *Med Hypotheses* 2000; 55(5): 454-5.
160. Badawy A, State O, El Gawad SSh, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 131(1): 68-72.
161. Nelen WLDM, Blom HJ, Steegers EAP, Den Heijer M, Eskes TAKB. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a metaanalysis. *Fertil Steril* 2000; 74: 1196-9.
162. Quere I, Mercier E, Bellet H, Janbon C, Mares P, Gris JC. Vitamin supplementation and pregnancy outcome in women with recurrent pregnancy loss and homocysteinemia. *Fertil Steril* 2001; 75: 823-5.



163. Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkuş Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. *J Int Med Res* 2008; 36(1): 96-105.
164. Tasanedis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, et al. Polycytic ovarian syndrome and trombophilia. *Hum Reprod* 2002; 17 ;314-7.
165. El-Mazny A, Abou-Salem N, El-Sherbiny W, El-Mazny A. Insulin resistance, dyslipidemia, and metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 109(3): 239-41.
166. Legro RS, Kunselman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111(8): 607-13.
167. Austin MA, Breslaw JL, Hennekens CH, Buring JE, Willet WC, Krauss RM, Low-density lipoprotein subclass patterns and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1998; 260: 1917-21.
168. Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2005; 20(5): 258-63.
169. Woodman RJ, Celermajer DE, Thompson PL, Hung J. Folic acid does not improve endothelial function in healthy hyperhomocysteinaemic subjects. *Clin Sci* 2004; 106(4): 353-8.
170. Sibal L, Agarwal SC, Home PD. Carotid intima-media thickness as a surrogate marker of cardiovascular disease in diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2011 19; 4: 23-34.
171. Akgul Ercan E, Ertek S, Is G, Caglar O, Oztas E, Cicero AF, Alhan A, Cehreli S, Tore HF, Erdogan G. Factors Associated With Increased Carotid Intima-Media Thickness and Being Nondipper in Nonobese and Normotensive Young Patients Affected by PCOS *Angiology*. 2011 [Epub ahead of print].
172. Iacobellis G, Ribaldo MC, Assael F, Vecci E, Tiberti C, Zappaterreno A, et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: A new indicator of cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5163 – 8.
173. Rabkin SW. Epicardial fat: properties, function and relationship to obesity. *Obes Rev* 2007; 8: 253-61.

174. Rego JO, Iacobellis G, Sarmientos JC, Mustelier JV, Aquiles EW, Rodríguez VM, Rojas NA. Epicardial fat thickness correlates with ApoB/ApoA1 ratio, coronary calcium and carotid intima media thickness in asymptomatic subjects. *Int J Cardiol* 2011 . [Epub ahead of print].
175. Bitar MS, Wahid S, Mustafa S, Al-Saleh E, Dhaunsi GS, Al-Mulla F. Nitric oxide dynamics and endothelial dysfunction in type II model of genetic diabetes. *Eur J Pharmacol.* 2005; 511(1): 53-64.
176. Bhagat K, Vallance P *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Effects of cytokines on nitric oxide pathways in human vasculature. 1999; 8(1): 89-96.
177. Cleland SJ, Petrie JR, Ueda S, Elliott HL, Connell JM. Insulin as a vascular hormone: implications for the pathophysiology of cardiovascular disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25:175–184.
178. Paradisi G, Steinberg HO, Marguette KS, Hook G, Baron AD. Troglitazonetherapy improves endothelial function to near normal levels in womenwith polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:576–80.
179. Vincent D, Ilany J, Kondo T, Naruse K, Fisher SJ, Kisanuki YY, Bursell S, Yanagisawa M, King GL. The role of endothelial insulin signaling in the regulation of vascular tone and insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 111:1372–80
180. Bernini GP, Sgro' M, Moretti A, Argenio GF, Barlascini CO, Cristofani R, Salvetti A. Endogenous androgens and carotid intimal-medial thickness in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2008–2012
181. Ferri C, Pittoni V, Piccoli A, Laurenti O, Cassone MR, Bellini C, Properzi G, Valesini G, De Mattia G, Santucci A. Insulin stimulates endothelin-1 secretion from human endothelial cells and modulates its circulating levels in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:829–835
182. Reaven GM, Chen YD. Insulin resistance, its consequences and coronary heart Disease must we choose on culprit? *Circulation* 1996; 93:1780–3.
183. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126:32–5
184. Prelevic GM, Beljic T, Balint-Peric L, and Ginsburg J. Cardiac flow velocity in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43:677–681