

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA SERUM DİPEPTİDİL  
PEPTİDAZ-4 (DPP-4), ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)  
AKTİVİTELERİ VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Seda KAHRAMAN**

**ANKARA**  
**OCAK 2017**

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

**POLİKİSTİK OVER SENDROMU'NDA SERUM DİPEPTİDİL  
PEPTİDAZ-4 (DPP-4), ADENOSİN DEAMİNAZ (ADA)  
AKTİVİTELERİ VE OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Seda KAHRAMAN**

**TEZ DANIŞMANI**  
**Doç. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA**

**ANKARA**  
**OCAK 2017**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**TEZ SINAV TUTANAĞI**

|                                             |                                              |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Adı ve Soyadı                               | Seda KAHRAMAN                                |
| Baba Adı                                    | Ali                                          |
| Doğum Yeri/Tarihi                           | İstanbul / 20.06.1986                        |
| Diploma Tarihi / Diploma No                 | 2010 / 28042/31510                           |
| Mezun Olduğu Fakülte                        | İstanbul Üniveristesi İstanbul Tıp Fakültesi |
| İhtisas Yaptığı<br>Anabilim Dalı/Bilim Dalı | İç Hastalıkları Anabilim Dalı                |
| İhtisas Süresi                              | 4 yıl                                        |
| Sınav Yapılmasını İsteyen Makam             | Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı    |

**UZMANLIK TEZİNİN ADI:** Polikistik Over Sendromu'nda serum dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), adenoazin deaminaz (ADA) aktiviteleri ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi

**TEZ SAVUNMA TARİHİ:** 18.01.2017

**JÜRİ KARARI:** İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi doktor olarak çalışmakta olan Seda KAHRAMAN'ın ; 'Polikistik Over Sendromu'nda serum dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4), adenoazin deaminaz (ADA) aktiviteleri ve oksidatif stres belirteçlerinin değerlendirilmesi' isimli tezi, komisyonumuzda incelenmiş ve yapılan tez sınavında başarılı bulunmuştur.

**JÜRİ ÜYELERİ**

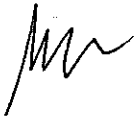
**TEZ DANIŞMANI**

Doç. Dr. Alev EROĞLU ALTINOVA



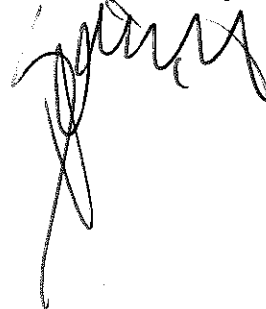
**ÜYE**

Prof. Dr. Müjde AKTÜRK



**ÜYE**

Prof. Dr. Mustafa Şahin



## TEŞEKKÜR

‘Gazili olmak bir ayrıcalıktır’ nosyonunu ilk gördüğümde fark edebilecek tecrübeye değildim ancak şimdi aldığım eğitimin beni güçlü bir doktor olarak yetiştirdiği gururunu taşıyorum.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları eğitimim süresince ve tez çalışmamın her aşamasındaki katkıları ve ayrıca harika kişiliği ile her türlü desteği sebebiyle tez danışmanım **Doç. Dr. Alev Eroğlu ALTINOVA**’ya,

Asistanlık eğitimim süresince, mesleki ve bilimsel anlamda gelişmemi sağlayan, üzerimde emekleri bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı başkanı **Prof. Dr. Musa BALI** ve tüm öğretim üyelerine,

Asistanlık eğitimi boyunca desteklerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma ve personele,

Tez çalışmam süresince değerli katkılarından dolayı tez jürimdeki hocalarım **Prof. Dr. Müjde Y. AKTÜRK**’e ve **Prof. Dr. Mustafa ŞAHİN**’e,

Çalışmanın biyokimyasal parametrelerinin analizine olan katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD öğretim görevlisi **Serenay E. ÜLKAR**’a, istatistiksel verilerin analizinde yardımları sebebiyle Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik AD öğretim görevlisi **Sevilay KARAHAN**’a saygılarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayat boyu en büyük destekçim, her konuda bana güvenmiş ve beni yüceltmış olan çok sevgili annem **Ayşe Kayacan**’a ve ailemin tüm fertlerine ve özlemini çekmeyi bile sevdiğim çocuğumun babası, eşim **Orhan Kahraman**’ a hayatımda oldukları için çok teşekkür ederim.

**Dr. Seda Kahraman**  
**ANKARA, Ocak 2017**

## İÇİNDEKİLER

|                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------|----|
| TEŞEKKÜR .....                                               | i  |
| İÇİNDEKİLER.....                                             | ii |
| KISALTMALAR .....                                            | iv |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                                         | v  |
| TABLolar DİZİNİ .....                                        | vi |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                       | 1  |
| 2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS) .....                     | 3  |
| 2.1. PATOFİZYOLOJİ.....                                      | 5  |
| 2.1.1. Hipotalamo-Hipofizer Etkileşim.....                   | 5  |
| 2.1.2. Ovaryan Bozukluk .....                                | 7  |
| 2.1.3. Adrenal Fonksiyon.....                                | 9  |
| 2.1.4. İnsülin Direnci.....                                  | 10 |
| 2.1.5.Genetik Faktörler .....                                | 12 |
| 2.2. KLİNİK.....                                             | 12 |
| 2.3. TANI.....                                               | 15 |
| 2.4. DEĞERLENDİRME .....                                     | 18 |
| 2.4.1. Laboratuvar Değerlendirme .....                       | 18 |
| 2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri .....                          | 21 |
| 2.5. TEDAVİ .....                                            | 21 |
| 2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolü.....      | 22 |
| 2.5.2. Kombine Oral Kontraseptifler .....                    | 22 |
| 2.5.3. Hiperandrojenizm tedavisi .....                       | 23 |
| 2.5.4. Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi .....  | 23 |
| 2.5.5. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar .....         | 24 |
| 2.6. UZUN DÖNEM SONUÇLAR .....                               | 25 |
| 2.6.1. Obezite .....                                         | 25 |
| 2.6.2. İnsülin Direnci ve Anormal Glukoz Metabolizması ..... | 26 |
| 2.6.3. Hipertansiyon .....                                   | 26 |

|                                                                                                     |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.4. Dislipidemi.....                                                                             | 27 |
| 2.6.5. Kardiyovasküler Hastalık.....                                                                | 27 |
| 2.6.6. Endometrial Kanseri ve Meme Kanseri Riski.....                                               | 28 |
| 3. DPP-4 ve ADA.....                                                                                | 28 |
| 4. NO ve NOS .....                                                                                  | 30 |
| 5. HASTALAR VE YÖNTEM .....                                                                         | 34 |
| 5.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması.....                                                      | 34 |
| 5.2. İstatistiksel Yöntem .....                                                                     | 37 |
| 6. BULGULAR.....                                                                                    | 37 |
| 6.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri .....                               | 37 |
| 6.2. Hasta ve Kontrol Grubunun DPP-4, ADA, NO ve NOS Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....           | 40 |
| 6.3. Obez Hasta ve Obez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik, Biyokimyasal Özellikleri .....       | 41 |
| 6.4. Nonobez Hasta ve Nonobez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik, Biyokimyasal Özellikleri ..... | 43 |
| 6.5. Korelasyon ve Regresyon Analiz Sonuçları .....                                                 | 45 |
| 7. TARTIŞMA .....                                                                                   | 61 |
| 8. SONUÇLAR .....                                                                                   | 71 |
| 9. KAYNAKLAR .....                                                                                  | 73 |
| 10. ÖZET.....                                                                                       | 86 |
| 11. SUMMARY .....                                                                                   | 88 |
| 12. ÖZGEÇMİŞ.....                                                                                   | 91 |

## KISALTMALAR

**ACTH:** Adrenokortikotropik hormon  
**ADA:** Adenozin Deaminaz  
**AES:** Androgen Excess and PCOS Society  
**AMH:** anti-müllerian hormon  
**BKİ:** beden kitle indeksi  
**CRH:** kortikotropin salgılatıcı hormon  
**DHEA-S:** dehidroepiandrosteron sülfat  
**DM:** diabetes mellitus  
**DPP-4:** Dipeptidil Peptidaz-4  
**E2:** östradiol  
**FSH:** follikül stimulan hormon  
**GDM:** gestasyonel diabetes mellitus  
**GNRH:** gonadotropin salgılatıcı hormon  
**HOMA-IR:** homeostasis model insülin direnci indeksi  
**HBA1C:** glikozile hemoglobin  
**IFG:** Bozulmuş Açlık Glukozu  
**IGF-1:** İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1  
**IGT:** bozulmuş glukoz toleransı  
**KAH:** konjenital adrenal hiperplazi  
**LH:** lüteinize edici hormon  
**mFG:** modifiye Ferriman-Gallwey  
**NAFLD:** non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı  
**NIH:** Ulusal Sağlık Enstitüleri  
**NO:** Nitrik oksit  
**NOS:** Nitrik oksit sentaz  
**iNOS:** indüklenebilir NOS  
**OK:** oral kontraseptif  
**PKOS:** Polikistik over sendromu  
**RNS:** Reaktif Nitrojen Ürünleri  
**TG:** trigliserid  
**T. kol:** total kolesterol  
**TSH:** tiroid stimulan hormon  
**17 OH P:** 17-hidroksiprogesteron

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1. mFG skarlama sistemi .....                                  | 13 |
| Şekil 2. PKOS'ta oksidatif stres gelişimi .....                      | 33 |
| Şekil 3. PKOS grubunda, DPP-4'ün ADA ile negatif korelasyonu.....    | 57 |
| Şekil 4. PKOS grubunda, NO'nun BKİ ile pozitif korelasyonu .....     | 57 |
| Şekil 5. PKOS grubunda, NO'nun HOMA-IR ile pozitif korelasyonu ..... | 58 |





## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1. PKOS için önerilen tanı kriterleri.....                                                       | 16 |
| Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri .....                | 39 |
| Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun serum DPP-4, ADA, NO ve NOS düzeyleri .....                         | 40 |
| Tablo 4. Obez hasta ve obez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri .....      | 42 |
| Tablo 5. Nonobez hasta ve nonobez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri..... | 44 |
| Tablo 6. Total grupta DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi.....                              | 45 |
| Tablo 7. Total grupta ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi.....                                | 46 |
| Tablo 8. Total grupta NO düzeylerinin korelasyon analizi.....                                          | 47 |
| Tablo 9. Total grupta NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi.....                                | 48 |
| Tablo 10. Hasta grubunda DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi .....                          | 49 |
| Tablo 11. Kontrol grubunda DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi .....                        | 50 |
| Tablo 12. Hasta grubunda ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi .....                            | 51 |
| Tablo 13. Kontrol grubunda ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi .....                          | 52 |
| Tablo 14. Hasta grubunda NO düzeylerinin korelasyon analizi .....                                      | 53 |
| Tablo 15. Kontrol grubunda NO düzeylerinin korelasyon analizi.....                                     | 54 |
| Tablo 16. Hasta grubunda NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi .....                            | 55 |
| Tablo 17. Kontrol grubunda NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi.....                           | 56 |
| Tablo 18. DPP-4 için çoklu regresyon analizi sonuçları.....                                            | 59 |
| Tablo 19. ADA için çoklu regresyon analizi sonuçları.....                                              | 59 |
| Tablo 20. NO için çoklu regresyon analizi sonuçları.....                                               | 60 |
| Tablo 21. NOS için çoklu regresyon analizi sonuçları .....                                             | 60 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS) doğurganlık çağındaki kadınlarda % 5-10 oranında görülen bir endokrinopatidir. Oligo-anovülasyon, hiperandrojenizm ve polikistik over görünümü gibi karakteristik bulguları olmasına rağmen, semptom ve bulguların heterojenliği ve zaman içinde değişim göstermesi ve tanı kriterleriyle ilgili tartışmaların devam etmesi PKOS tanısını zorlaştırmaktadır [1].

PKOS, doğurganlık çağındaki etkilerinin yanında obezite, insülin direnci ve artmış kardiyometabolik risk ile ilişkilendirilen bir durumdur. PKOS'lu kadınlarda ayrıca obeziteden kısmen bağımsız görünen subklinik vasküler hastalık (bozulmuş endotelial fonksiyon, artmış karotis intima-media kalınlığı ve yüksek koroner arter kalsiyum skorları gibi) rapor edilmiştir [2, 3].

PKOS'un patogenezinde insülin direncinin ve beta-hücre disfonksiyonunun önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir [4]. İnsülin direncinin neticesi olarak ortaya çıkan hiperinsülineminin, ovaryan androjen yapımının yanı sıra PKOS'lu olgularda uzun dönem içerisinde diabetes mellitus (DM) ve dislipidemi gelişme riskini arttırdığı düşünülmektedir [5, 6]. Hiperandrojenizm ve dislipideminin de kardiyovasküler hastalık gelişimine zemin hazırladığı iddia edilmiştir [7, 8]. PKOS'lu hastalarda görülen abdominal obezitenin insülin direnci ile olan ilişkisi bugün yaygın olarak kabul gören bir bilgidir [9, 10]. Bunların yanı sıra PKOS'lu hastalarda hücre ve dokulardaki moleküler hasarın ana nedenlerinden birisi olarak kabul edilen oksidatif stres artarken, antioksidan kapasitede azalma gözlenmiştir [11, 12].

PKOS'ta gözlenen abdominal obezite, insülin direnci, hiperandrojenizm, dislipidemi, artmış oksidatif strese bağlı hücre/doku hasarı ve bunların neticesi olarak meydana gelen kronik düşük düzey inflamasyon sürecinin, uzun dönem komplikasyonların gelişimine zemin hazırladığı ileri sürülmektedir [13-16].

T hücre aktivasyon antijeni (CD26) ya da Adenozin Deaminaz (ADA) bağlayıcı protein olarak bilinen Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4); kemokinler, nöropeptidler ve peptid hormonlar gibi polipeptidlerin N terminalinden X-prolin dipeptidlerini ayıran, çeşitli hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan, S9B protein ailesinden bir eksopeptidazdır [17]. DPP-4 ayrıca ADA enzimiyle bağlanmaktadır. ADA ile DPP-4'ün etkileşimi ve hücre membranında ADA'nın yeniden düzenlenmesi, T hücre proliferasyonunda artış ve sitokin sentezi ile sonuçlanmaktadır [18-20]. Çalışmalarda tip 2 DM, metabolik sendrom, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gibi temelinde insülin direnci olan metabolik hastalıklarda yüksek ADA ve DPP-4 aktivitelerinin; hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi ve sistemik inflamasyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkili olabilecekleri öne sürülmüştür.

Oksidatif stres, insan vücudunda sınırlı antioksidan savunması varlığında oksidanların aşırı oluşumundan kaynaklanan bir dengesizlik olarak tanımlanır [21]. Nitrik oksit (NO), insan vücudunda düz kas tonusu ve kan basıncının düzenlenmesi, trombosit aktivasyonu ve vasküler hücre sinyal iletimi gibi çeşitli sinyal yollarında merkezi bir rol oynayan önemli bir vazodilatör serbest radikaldir [22]. Normal koşullarda L-argininden Nitrik Oksit Sentaz (NOS) adı verilen

katalitik enzim yoluyla sentezlenir [22]. Reaktif Nitrojen Ürünleri (RNS) ise, NO'nun süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan bir kimyasal bileşik ailesidir [22]. Son dönemde oksidatif stres; diabetes mellitus, ateroskleroz, obezite ve insülin direnci gibi çeşitli patolojik koşulların ve yaşlanma sürecinin başlıca etiyolojik mekanizması olarak vurgulanmaktadır. PKOS, oksidatif stresin patofizyolojide rol oynayabildiği düşünülen hastalıklardan biri olarak görülmektedir [23, 24].

PKOS temelinde insülin direnci olan, insülin direnci temelinde de subklinik düzeyde inflamasyonun rolü olduğu düşünülen bir hastalıktır. PKOS'lu hasta grubunda insülin direnci, subklinik inflamasyon ve oksidatif stres ile ilişkili olabilecek tüm bu parametrelerin bir arada değerlendirildiği bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda PKOS'lu hastalarda serum DPP-4 ve ADA aktivitelerinin, NO düzeyinin ve NOS aktivitesinin ölçümünü, PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olup olmadığının gösterilmesini amaçladık. Ayrıca DPP-4, ADA, NO ve NOS düzeylerinin metabolik parametreler ile ilişkilerini inceledik.

## **2. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)**

PKOS, Stein ve Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, obezite, hirsutizm ve karakteristik polikistik over görünümleri olan 7 kadında tanımlanmış kompleks bir endokrinopatidir [1].

PKOS prevalansı tanı için kullanılan kriterlere göre değişim göstermektedir. Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) kriterlerine göre prevalans %7-8,7 [25] iken, Rotterdam kriterlerine göre bu oran %18, Androgen Excess and PCOS Society (AES) kriterlerine göre %12 civarındadır [26].

PKOS için başlangıç yaşı sıklıkla adölesan dönem olmasına, hatta bazı semptomların menarş ile başlamasına rağmen; semptomların çoğunluğunun 20'li 30'lu yaşlara kadar belirgin olmaması sebebiyle sıklıkla tanı sıklıkla 3. ya da 4. dekadlarda koyulmaktadır [5].

PKOS; lüteinize edici hormonun (LH) fazla salgılanması, hiperandrojenizm, polikistik overler, insülin direnci ve infertilite gibi metabolik ve üreme disfonksiyonunu kapsayan heterojen bir sendromdur. Oligomenore, hirsutizm, akne, saç dökülmesi gibi klinik bulguların yanında, PKOS'lu kadınların follikül morfolojisi, sayısı, gelişimi ve olgunlaşmasında da anormallikler bulunmaktadır.

PKOS'un klinik ve biyokimyasal özellikleri iki ana kategoride toplanabilir: 1. Oligo-amenoreyi içeren üreme özellikleri (düzensiz, seyrek menstrüasyon ya da menstrüasyon yokluğu), 2. Hirsutizm, akne, androjenik alopesiyi içeren hiperandrojenik özellikler (testosteron gibi androjenlerin yükselmiş serum seviyeleri). Bu klinik ve biyokimyasal özelliklere ek olarak ultrasonla gösterilen polikistik ovaryan morfoloji PKOS'un yaygın radyolojik özelliğidir.

Burada özetlenen üç kardinal özellik (üreme, hiperandrojenik ve polikistik ovaryan morfoloji özellikleri) 'Rotterdam Kriterleri' olarak bilinen, PKOS için

uluslararası kabul görmüş bir görüş birliği tanı kriterleri temelini oluşturmaktadır. Bu temelde, PKOS'u taklit diğer durumların (konjenital adrenal hiperplazi, over ve adrenal androjen salgılayan tümörler de dahil olmak üzere) dışlanması nedeniyle bu temel özelliklerin en az ikisini taşıyan kadınlar PKOS tanısı alabilmektedir. Ayrıca, PKOS obezite, insülin direnci ve kardiyometabolik risk ile ilişkilendiren bir durumdur, ancak bu özellikler PKOS için tanı kriterlerinin bir parçası değildir. PKOS'lu kadınlarda ayrıca obeziteden kısmen bağımsız görünen subklinik vasküler hastalık (bozulmuş endotelial fonksiyon, artmış karotis intima-media kalınlığı ve yüksek koroner arter kalsiyum skorları gibi) rapor edilmiştir [2, 3].

## **2.1. PATOFİZYOLOJİ**

Kompleks semptom ve bulguları olan PKOS'un patofizyolojisini açıklayabilecek tek bir mekanizma yoktur. Sendromun patofizyolojisinde gonadotropin dinamiğinde değişiklikler, steroidogenez defektleri, insülin salınım ve etki bozuklukları ve genetik faktörler ön plana çıkmaktadır.

### **2.1.1. Hipotalamo-Hipofizer Etkileşim**

PKOS'lu kadınlarda LH'nın frekans ve amplitüdünde, 24 saat ortalama serum konsantrasyonlarında ve gonadotropin salgılatıcı hormona (GnRH) yanıtında artış söz konusudur [27-29]. PKOS'lu hastaların %40-60'ında LH yüksekliği görülmektedir [30]. Artmış LH salınımı ile ilgili mekanizmalar henüz

tam olarak aydınlatılamamıştır. Sürekli artmış haldeki GnRH frekansı, LH üretimini FSH (follikül stimulan hormon)'ya göre daha fazla arttırır [31].

LH konsantrasyonunun artması overlerde androjen sentezinin artmasına neden olur. LH'nın bu etkisi hücre içi sinyal yollarından olan mitojenle aktiflenen protein kinaz 1'in (MAP2K1) inhibe olmasıyla gerçekleşir [32]. LH yüksekliğine rölatif FSH eksikliğinin eklenmesi, aromataz aktivitesinin azalmasına, overlerin tercihen androjen üretime yönelmesine, follikül maturasyonu ve ovülasyonda bozulmaya neden olur [29].

Hiperandrojenizm de PKOS'taki LH artışının sorumlularından biri olarak düşünülmektedir. Yakın tarihli çalışmalarda aşırı androjen üretiminin PKOS'lu hastalarda LH salınım frekansı üzerinde derin etkisinin olduğu gösterilmiştir. Daha önceden progesteronun tek başına ya da östrojenle kombine olarak verildiğinde hem PKOS'lu hem de normal kadınlarda ortalama serum LH düzeyini düşürdüğü, LH salınım frekanslarını azalttığı gösterilmiştir [33]. Fakat LH'nın bu baskılanmasının PKOS olmayan kadınlarda daha belirgin olduğu saptanmıştır. Daha sonra yapılan birçok çalışmada androjen bloke edici ilaç kullanımı ile ön tedavi almış olan PKOS'lu kadınlara midluteal düzeylerde östrojen ve progesteron verilmiş ve LH salınım frekansının normal kadınlardaki düzeylere indiği gözlenmiştir [34]. Tüm bu bulgular artmış serum androjen düzeyinin, östrojen ve progesteronun LH salınım frekansı üzerine olan negatif geribesleme etkisini önlediğini göstermektedir.

PKOS'ta LH'nın aksine FSH salınımında, normal kadınlarla karşılaştırıldığında menstrüel siklusun erken folliküler fazında belirgin düşüş

tespit edilmiştir [27]. Ayrıca bir kısım hastada GnRH uyarımlı FSH yanıtları da azalmıştır [35-37]. Azalmış FSH düzeylerinin kesin mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte kronik karşılanmamış östrojen salınımının negatif geribesleme etkisinin buna yol açtığı düşünülmektedir [38]. 2 hafta boyunca östradiol benzoat tedavisi alan PKOS'lu kadınlar ile yapılan bir çalışma bunu desteklemiştir [39]. Ayrıca artmış GnRH pulsatilitesinin LH $\beta$  gen ekspresyonunun FSH $\beta$  gen ekspresyonuna göre daha fazla arttırması da patogeneizde rol oynadığı düşünülen diğer bir mekanizmadır [40].

### **2.1.2. Ovaryan Bozukluk**

PKOS'ta görülen biyokimyasal ve klinik hiperandrojenizm over ve adrenal kaynaklı olup hastaların %60-80'inde görülür [41]. Ovaryan hiperandrojenizm daha çok teka hücrelerindeki doğuştan olan steroidojenik defektten kaynaklanır [42]. Bununla ilgili olarak PKOS'lu hastaların teka hücrelerinde androjen sentezinde aktif rol oynayan 17 $\alpha$ -hidroksilaz/17,20-liyaz (CYP17A1), 3- $\beta$ -hidroksisteroid dehidrogenaz tip II (HSD3B2) ve kolesterol desmolaz (CYP11A1) enzimlerinde artmış aktivite saptanmıştır [43]. Teka hücrelerindeki bu anomaliyi artan LH ve insülin düzeyleriyle, rölatif olarak azalan FSH düzeyleri ve intraovaryan faktörler daha da belirgin hale getirmektedir.

Polikistik overde hiperplastik teka hücreleri ile çevrili çok sayıda antral follikül yeralır. Anormal LH salınımı bu teka hücrelerinden aşırı androjen salınımına neden olur. Bununla beraber teka hücrelerinin LH'ya duyarlılığının artmış olması ve lokal ko-gonadotropik faktörlerin de varlığı androjen üretiminin



artışına katkı sağlamaktadır. Bu faktörlerden en önemli olanları ‘İnsülin’ ve ‘İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü 1 (IGF-1)’dir. Overlerde teka hücrelerinde insülin, IGF-1 ve IGF-2 için reseptörler vardır. İn vitro çalışmalarda yüksek konsantrasyonlarda insülinin, IGF-1 reseptörü üzerinden IGF-1 etkisini taklit edebildiği gösterilmiş olup [44, 45], bunun da insülin aracılı hiperandrojenizmin mekanizması olduğu ileri sürülmüştür [46, 47]. Ancak bu etkiler in vivo çalışmalarda gösterilememiştir.

İnsanlarda in vivo olarak insülinin steroidogenez üzerindeki etkilerini göstermek daha zor olmuştur çünkü diyabetik olmayanlara uzun süreli periyotlarda insülin uygulamak mümkün değildir [48-50]. Öte yandan insülin seviyelerinin uzun süreli periyotlarda düşürüldüğü çalışmalar çok daha bilgilendirici olmuştur. Bu çalışmalarda, insülin sekresyonunu azaltan diazoksit [51] ya da somatostatin [52] gibi ajanların verildiği veya metformin [53] ya da troglitazon [54] gibi insülin duyarlılaştırıcı ajanlar ile tedavi edilen PKOS’lu hastalarda hiperinsülinemideki iyileşme, androjen seviyelerini belirgin olarak düşürmüştür.

İntraovaryan faktörlerden de granüloza hücresi kökenli anti-müllerian hormon (AMH) ve inhibin, teka hücrelerinden androjen sentezini arttıran faktörler arasındadır. AMH, preantral ve küçük antral folliküllerden sentezlenen transforming growth faktör  $\beta$  (TGF-  $\beta$ ) süper ailesine ait bir glikoproteindir [55]. AMH, parakrin etkiyle androjen sentezini arttırır [56]. Ayrıca FSH ve aromataz aktivitesini baskılayarak da androjen üretimine katkıda bulunur [57]. İnhibin de benzer şekilde teka hücreleri üzerindeki reseptörleri aracılığıyla parakrin etki

göstererek androjen sentezini stimüle eder [58]. İntraovaryan androjen yüksekliği, folliküler atreziye neden olarak anovülasyona zemin hazırlar [59].

### 2.1.3. Adrenal Fonksiyon

PKOS'lu kadınların yaklaşık % 20-30 kadarında adrenal bezin retiküler tabakasının aşırı androjen üretimine işaret eden, artmış serum dehidroepiandrosteron sülfat (DHEA-S; %97-99 adrenokortikal kaynaklıdır) seviyeleri izlenir [60]. Serum bazal Adrenokortikotropik hormon (ACTH) düzeyleri ve sirkadiyen değişimi ise normal kadınlar ile benzerdir [61]. Endojen veya eksojen kortikotropin salgılatıcı hormona (CRH) PKOS'lu kadınlarda ACTH yanıtı da normaldir [62]. Bu bulgular adrenal hiperandrojeneminin ACTH'ya artmış duyarlılık ile ilişkili olabileceğini ya da adrenal bezin ACTH dışı bir mekanizma ile uyarıldığını desteklemektedir.

PKOS'lu kadınlarda belirgin nöroendokrin disfonksiyonun, birincil bir hadise mi yoksa pubertal gelişim öncesi ya da sırasında yüksek düzeyde androjen maruziyetine ikincil mi olduğu kesinlik kazanmamıştır.

PKOS'taki nöroendokrin disfonksiyonun pubertal dönemde erkenden ortaya çıktığına dair kanıtlar mevcuttur. Bir çalışmada PKOS'lu hastaların kız çocuklarının puberte başlangıcında bazal ve uyarılmış DHEA-S seviyelerinin daha yüksek ölçüldüğü ve yaklaşık %30'unun abartılı adrenarş gösterdiği belirtilmiştir [63].

Artmış adrenal androjenler periferde ekstraglandüler olarak östrojene dönüşür [64, 65], artan östrojen pubertede hipofizin endojen GnRH'ya

duyarlılığını artırır. Bu da LH'ya bağımlı androjen yapımını artırır. Pubertede fizyolojik olarak insülin direnci gelişir; IGF-1 ve IGFBP-1 sekresyonlarında düşüş meydana gelir. İnsülin direnci ilişkili kompensatuvar hiperinsülineminin de yeterli LH varlığında ovaryan androjen üretimini uyardığı düşünülmektedir [66]. Pubertal insülin direnci hiperandrojenizmin adrenalden overe taşınmasına yardım ediyor gibi yorumlanabilir.

Sonuçta abartılı adrenarş ve fizyolojik insülin direncinin PKOS gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Bir kez PKOS tablosu oluştuktan sonra olguların %50'sinde adrenal androjenler yüksek olarak devam eder.

#### **2.1.4. İnsülin Direnci**

PKOS'lu hastalarda artmış insülin direnci ve bunun sonucu olarak hiperinsülinemi söz konusudur ve prevalansı %50-70 olarak bulunmuştur [67]. PKOS'ta insülin direnci mekanizmasının post-reseptör sinyalizasyon bozukluğu ile ilgili olduğu düşünülmektedir [5]. Ayrıca  $\beta$  hücre disfonksiyonu da insülin direncine katkıda bulunan bir faktördür [68]. İnsülin direnci nedeniyle serum insülin konsantrasyonu artar. İnsülin, PKOS'lu hastaların doğuştan olan teka hücre disregülasyonunu arttıran faktörlerden biridir. LH ile birlikte teka hücrelerinden androjen sentezini stimüle eder [69]. İnsülin ile artan lokal ovaryan hiperandrojenemi, folliküler atreziye ve anovülasyona neden olur [70].

Hiperinsülinizm ve hiperandrojenizm ilişkisinde hangisinin primer olduğu tartışma konusu olsa da hiperinsülinizmin primer, hiperandrojenizmin sekonder olduğu düşünülmektedir.

Hiperinsülinemi, birkaç farklı mekanizmayla hiperandrojenizme yol açmaktadır.

- 1) İnsülin in vitro olarak kendi reseptörü veya IGF-1 reseptörü aracılığıyla ovaryan androjen üretimini uyarır [71]. İn vivo, insülinin 17-alfa hidroksilaz, 17-20 dezmolaz, enzim sisteminde (p450c17) stimülasyona yol açtığı düşünülmektedir [72].
- 2) İnsülin androjen düzeylerini direkt olarak arttırabilir. Bu durum insülinin gonadotropinler üzerinden etkisiyle (artmış LH) olabilir [73]. Hiperinsülinizmin bu indirekt etkisi henüz kesinlik kazanmamıştır.
- 3) Diğer bir mekanizma ise insülinin SHBG'in karaciğerdeki üretimini azaltmasıdır [74]. Bunun sonucunda total serum testosteron konsantrasyonu normalin üst sınırında ya da hafif artarken serbest androjenlerin serum miktarı sıklıkla yükselmiştir. İnsülin ayrıca ovaryan IGF-1 bağlanmasını arttırırken, IGFBP-1'in hepatik üretimini azaltır. IGF-1, LH'nın ovaryan androjen üretimindeki etkisini indirekt olarak kuvvetlendirirken kendisi de bu üretimi direkt etkiyle stimüle eder [75].

PKOS'ta obezite insülin direncini potansiyelize eden bir faktördür. Çalışmalar obezitenin başlangıçta bulunan ve zamanla bozulan glukoz toleransı üzerindeki sinerjistik etkisini vurgulamıştır [1, 76]. Ayrıca, PKOS'lu kadınların bozulmuş glukoz toleransı (IGT) ve diabetes mellitus ile ilişkili ek risk faktörleri olabilir. Bu faktörler oral kontraseptif (OK) kullanımı, ileri yaş, ailede diabetes mellitus öyküsü ve düzensiz menstrüasyondur [77].

### **2.1.5.Genetik Faktörler**

PKOS hastalarında ailesel kümelenmenin olması genetik özelliklerin araştırılmasına neden olmuştur. Genetik faktörler sendromun gerek reproduktif gerekse metabolik fenotiplerinin gelişmesinde önemli katkıda bulunmaktadır. PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstrüel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır [78]. Ayrıca, tüm birinci derece yakınlarda insülin direnci ve değişik derecelerde glukoz homeostaz bozukluklarının görülme riski, yaş ve beden kitle indeksi (BKİ) eşleştirilmiş sağlıklı kontrollere göre artmıştır [78]. PKOS gelişiminde rol oynayabilecek olası genetik defektlerin incelendiği değişik çalışmalar, sendromun kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir [79].

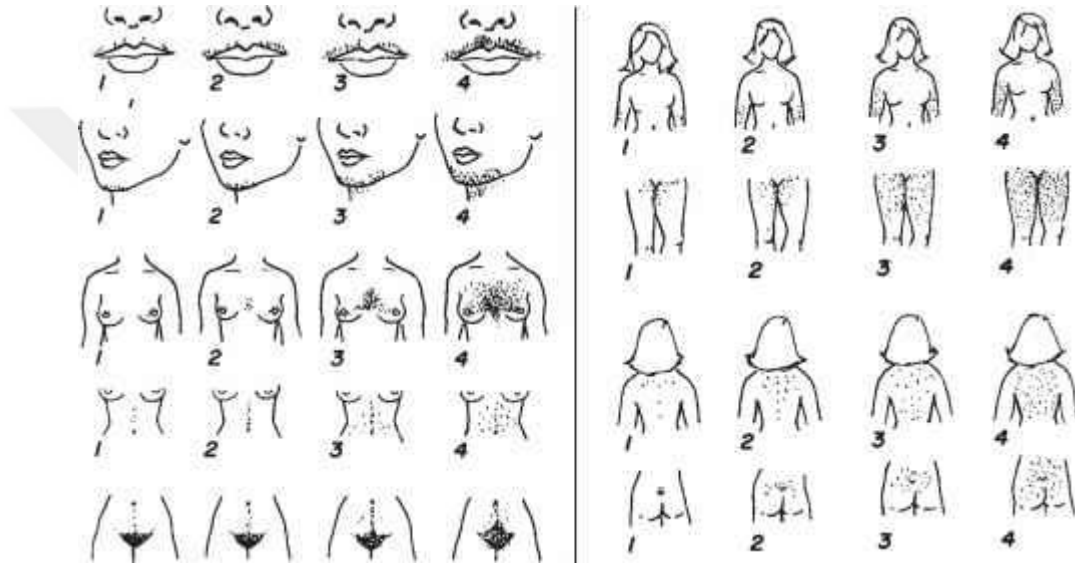
### **2.2. KLİNİK**

PKOS genellikle peripubertal dönemden itibaren başlayan menstrüel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır [80]. Hiperandrojenizm kendisini hirsutizm, akne ve alopesi ile gösterir. Hiperandrojenemi, PKOS'lu hastaların %60-80'inde gözlenir [81].

Hirsutizm, hiperandrojenizmin en sık karşılaşılan klinik görünümüdür [82]. PKOS'u olanlarda %70, olmayanlarda %10 civarında görülür [83]. Hirsutizmin değerlendirilmesinde subjektifliği ortadan kaldırmak adına modifiye Ferriman-Gallwey (mFG) skorlama sistemi geliştirilmiştir (Şekil 1). Bu skorlamaya göre androjenlere duyarlı olan 9 bölge (üst dudak, çene, göğüs, sırt,

bel, üst kol, üst karın, alt karın ve uyluk) değerlendirilir ve kıllanmanın derecesine göre her bölge için 1 ile 4 arasında puan verilir. Bu 9 bölgedeki toplam puanın 8 ve üzerinde olması hirsutizm olarak kabul edilir.

**Şekil 1. mFG skortlama sistemi**



Akne; daha çok genç PKOS'lu kadınlarda üçte bir oranında görülür. Androjenler yağ üretiminin artırılması ve bu sayede bakteriyel kolonizasyona zemin hazırlayarak akne oluşumuna katkıda bulunur. Alopesi de androjen ilişkili bir süreç olmasının yanında; demir eksikliği, yaşlanma gibi nedenlerle de kadınlarda görülebilir [84]. Akne ve alopesi, PKOS'lu kadınlarda daha sık görülmesine rağmen, özellikle tek başlarına olduklarında hiperandrojenizm için güvenilir bulgular değildir [81].

Yaklaşık %20 oranda amenore görülürken, %5-10 vakada da adetler düzenlidir. Ayrıca bilinmeyen nedenlerden dolayı PKOS'lu hastaların geç

reproduktif dönemlerinde adetleri düzenli hale gelebilmektedir [85]. Menstrüel bozukluklar PKOS'ta birincil olarak anovülasyonun sonucudur. Ancak düzenli adetler anovülasyonu dışlayamaz. Bu nedenle menstrüel hikaye, anovülasyon için yeterli kanıt sunamaz. Bu açıdan yapılmış bir çalışmada, %15-30 hastada düzenli uterin kanamalara rağmen oligo-anovülasyon dökümanate edilmiştir [86]. Ovülasyon, progesteron ölçümü ile takip edilebilir. Progesteronun midluteal fazda (adetin 21. günü) >3 ng/ml olması ovülasyonu destekler [87].

PKOS kadınlarda en sık görülen hormonal bozukluk olup anovülatuar infertilitesi olan kadınların da yaklaşık %80 ini karşılamaktadır [88]. PKOS'ta çeşitli faktörler ovaryan fonksiyonları etkilemekte ve fertilité; aşırı kilolu olmak, hiperandrojenizm varlığı ve serum yüksek LH düzeyleri ile negatif yönde etkilenmektedir [89, 90]. Bir Fin çalışmasında PKOS'lu kadınlarda gebe kalınmasının daha uzun sürebildiği, ancak yaşam boyu fertilitenin bozulmadığı ve infertil ovülatuar kadınlarla kıyaslandığında ilerleyen yaş ile süreklilik gösteren fertilitéye sahip de olabildikleri gösterilmiştir [91, 92].

Ancak anovülatuar infertilite kliniği gösteren PKOS'lu kadınlarda amaç ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) ve çoğul gebelik riskini minimize ederek düzenli unifoliküler ovülasyonun indüklenmesidir [93].

### 2.3. TANI

En yaygın olarak kullanılan tanı kriterleri, 1990 yılında Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından düzenlenmiş bir konferansta oluşturulmuştur. Buna göre, PKOS tanısı için klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile kronik anovülasyon bulunması ve Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, klasik olmayan konjenital adrenal hiperplazi (KAH) gibi PKOS benzeri kliniğe yol açabilecek diğer nedenlerin ekarte edilmesi gereklidir [94]. 2003 yılında düzenlenen bir uzman toplantısında ise 1990 NIH kriterleri yeniden gözden geçirilmiş ve öncekine benzer şekilde diğer etiyolojik nedenler ekarte edildikten sonra PKOS tanısının aşağıdaki üç kriterden ikisinin birlikteliği ile koyulması önerilmiştir [95].

1. Oligo-anovülasyon,
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları,
3. Ultrasonografide polikistik overler.

2006 yılında AES tarafından yeni tanı kriterleri oluşturulmuştur [96]. Buna göre androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler ekarte edildikten sonra aşağıdaki kriterlerin her ikisine de sahip hastalar PKOS olarak kabul edilmiştir.

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

PKOS için önerilen tanı kriterleri Tablo 1’de özetlenmiştir.



**Tablo 1. PKOS için önerilen tanı kriterleri**

**2016 UpToDate®**

| NIH consensus kriterleri<br>1990 <sup>93</sup><br>(hepsi gerekli)                       | Rotterdam kriterleri<br>2003 <sup>94</sup><br>(3 kriterden en az ikisi<br>gerekli) | AES tanımlaması 2008 <sup>95</sup><br>(hepsi gerekli)                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Oligo-anovülasyona bağlı<br>menstrüel düzensizlik                                       | Oligo-anovülasyon                                                                  | Klinik ve/veya<br>biyokimyasal<br>hiperandrojenizm<br>bulguları           |
| Klinik ve/veya<br>biyokimyasal<br>hiperandrojenizm bulguları                            | Klinik ve/veya<br>biyokimyasal<br>hiperandrojenizm<br>bulguları                    | Ovaryan disfonksiyon –<br>Oligo-anovülasyon<br>ve/veya polikistik overler |
| Diğer nedenlerin ekarte<br>edilmesi: non-klasik KAH,<br>androjen salgılayan<br>tümörler | Ultrasonografide<br>polikistik overler                                             | Diğer androjen fazlalığı<br>ya da ovülatuvar<br>patolojilerin ekartasyonu |

NIH: National Institutes of Health; AES: Androgen Excess Society.

PKOS bir dışlama tanısıdır [1]. Androjen yüksekliği ve menstrüel bozukluğu açıklayabilecek diğer nedenler açısından da ayrıntılı inceleme gerekir.

**AYIRICI TANI:**

1. Klasik olmayan KAH
2. Cushing Sendromu
3. Androjen üreten tümörler (over veya adrenal kökenli)

Konjenital adrenal hiperplazinin alt tipleri arasında klinik olarak PKOS'u en iyi taklit eden 21-hidroksilaz eksikliğinin inkomplet formu olan klasik olmayan KAH'tır. KAH'ın bu formunda aşırı 17-hidroksiprogesteron (17 OH P) birikimi olur ve menstruel siklusun foliküler fazındaki 17 OH P düzeyi normal değerinden oldukça yüksektir. 17 OH P bir androjen prekürsörü olduğu için bu defektin var olması artmış androstenedion, testosteron seviyelerine ve sonuçta hiperandrojenizme yol açar.

Cushing Sendromu'nun klinik görünümü adrenal bezlerin aşırı kortizol salgılaması sonucunda oluşur. PKOS kliniğini hatırlatan obezite, hirsutizm, akne ve menstrüel düzensizlikler görülebilir. Aydede yüzü, buffalo hörgücü, hipertansiyon, proksimal kas güçsüzlüğü, abdominal menekşe-mor renkli stria ve osteoporoz gibi ilave belirti ve bulgular kortizol aşırı salınımını işaret eder. Dolaşımdaki androjen düzeyleri yüksek olup anormal kortizol sekresyonunun gösterilmesi gerekmektedir.

Androjen üreten tümörler over veya adrenal kökenli olabilir. Klinik tablo neoplastik durumlarda oldukça hızlı ve şiddetli gelişebilir. Şiddetli hiperandrojenizm belirtilerine rağmen, bu tümörlerin erken dönemleri PKOS kliniği ile karışabilir.

Oligomenore ve amenore sebebi olabilecek gebelik, hiperprolaktinemi, hipotiroidizm, ovaryan yetmezlik ve hipogonadotropik hipogonadizm (örneğin, fonksiyonel hipotalamik amenore) dışlanmalıdır. Bu klinik durumlar tipik olarak kayda değer hiperandrojenizme neden olmamaktadır.

## 2.4. DEĞERLENDİRME

### 2.4.1. Laboratuvar Değerlendirme

Klasik olarak, PKOS olduğundan şüphelenilen hastalarda serum total testosteron ya da serbest testosteron, DHEA-S ve 17 OH P bakılması önerilir. Bunların dolaşımdaki düzeyleri diüurnal ritm gösterdiği için ölçümler sabah saatlerinde yapılmalıdır. Testosteron ve DHEA-S ölçümlerinin asıl amacı over ve adrenal kaynaklı androjen üreten tümör olasılığının ekarte edilmesidir. Testosteron için 200 ng/dl ve DHEA-S için 700 µg/dl'nin üzerindeki değerler maligniteyi düşündürür. Bu durumda ultrason ve magnetik rezonans görüntüleme gibi görüntüleme yöntemlerine başvurulur.

17 OH P tayini 21-hidroksilaz eksikliğine bağlı KAH taraması için kullanılır. Anovülatuvar kadınlarda herhangi bir zamanda veya düzenli menstruel siklusu olan kadınlarda folliküler fazda alınan kandaki 3 ng/ml'nin altındaki değerler KAH'ı ekarte ettirir. Yüksek değerler ise ACTH stimülasyon testiyle daha ileri değerlendirme gerektirir. Bir gece açlığı takiben, 250 mikrogram sentetik ACTH intravenöz olarak enjekte edilir. ACTH enjeksiyonundan önce ve bir saat sonra serum 17 OH P düzeyleri bakılır ve 10 ng/ml'nin üzerindeki bir artış 21 hidroksilaz enzim defektini gösterir [97].

Cushing sendromlu kadınlar aynı zamanda, PKOS ile benzer kliniğe sahip olabilir. Düşük doz deksametazon supresyon testi, 24 saatlik idrarda serbest kortizol tayini ve kortizolün diüurnal ritminin değerlendirilmesi Cushing sendromu tanısında kullanılan testlerdir. Bu testlerdeki anormal değerler artmış kortizol

üretimine yol açan mekanizma ve lezyonun lokalizasyonuna yönelik daha ileri testler gerektir [98].

Anovülasyona bağlı gelişen oligomenoreyi değerlendirmeye yönelik prolaktin ve tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyleri de bakılmalıdır. PKOS'ta %20-40 hastada kronik östrojen maruziyetinin laktotrop hücreleri uyarmasına bağlı olduğu düşünülen genellikle hafif düzeyde prolaktin yüksekliği bildirilmiştir [99]. Prolaktinoma ve PKOS'un birlikte bulunduğu durumlar nadirdir. Serum LH ve FSH ölçümleri pratikte yaygın olarak yapılmasına rağmen, gerçekte PKOS tanısına önemli bir katkı sağlamaz. Artmış pitüiter LH sekresyonu, serum konsantrasyonunun ölçümü ile her zaman belirlenemeyebilir. Hastaların yaklaşık üçte birinde LH seviyeleri normal aralıklardadır. Benzer olarak, LH/FSH oranının da tanıda katkısı azdır [100].

PKOS'lu kadınlarda insülin direncini belirlemek için açlık glukoz ve açlık insülin düzeylerine dayanan indeksler kullanılmaktadır. İnsülin direncinin belirlenmesinde altın standart kabul edilen hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği klinik uygulama ve epidemiyolojik çalışmalar için elverişsizdir. Bonora ve ark. tarafınca yapılan çalışmada, hiperinsülinemik öglisemik klemp tekniği ile insülin direncinin saptanması için kullanılabilecek indirekt bir metod olan homeostasis model insülin direnci indeksi (HOMA-IR) sonuçları arasında yüksek korelasyon bulunmuştur [101]. Bu nedenle HOMA-IR geniş popülasyon çalışmalarında periferik insülin direncini temsil eden geçerli bir indeks olarak kullanılmaktadır. İnsülin direnci PKOS'ta hem reproduktif hem de metabolik bozuklukları kötüleştirdiğinden [102, 103], bu popülasyonda insülin direnci

prevalansının ve derecesinin uygun HOMA-IR cutoff değeri ortaya koyulması klinik anlamda önemlidir.

Açlık glukoz seviyesi, glukoz intoleransı veya diyabeti ayırt etmede kullanılabilir ve yükselmiş açlık insülin seviyesi insülin direncine işaret eder. Ancak bir çok çalışma, PKOS'lu kadınlarda bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus tanısında açlık glukozunun duyarlı bir ölçüm olmadığını göstermektedir.

Amerikan Diyabet Derneği diyabet veya prediyabet taraması için glikozile hemoglobin (HbA1c), açlık plazma glukozu veya 75 gr glukoz ile 2 saatlik OGTT uygulanmasını önermektedir [104]. 2003 yılında Rotterdam PCOS Consensus Workshop Group ise BKİ>27 kg/m<sup>2</sup> kadınlar için OGTT kullanılmasını önermiştir [95]. 2007 yılında Androgen Society, tüm PKOS'lu kadınlar için bozulmuş glukoz toleransı taramasında OGTT kullanılmasını önermiştir. Yalnızca birkaç üye OGTT'nin yalnızca BKİ>30 kg/m<sup>2</sup> olan hastalar için ya da zayıf hastalarda ek risk faktörü varlığında uygulanmasını tavsiye etmiştir [105]. Endocrine Society 2013 kılavuzu ise bu öneriyi değiştirmemiştir [106].

Obezite ve santral obezitenin yanında, ailede DM öyküsü, düzensiz menstrüasyon, oral kontraseptif kullanımı, ileri yaş ve Afro-Amerikan, Karayip, İspanyol ya da Güney Asya ırkından olmak gibi faktörlerin PKOS'lu kadınlar için prediyabet gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir [77].

#### 2.4.2. Görüntüleme Yöntemleri

Ultrasonografik incelemede PKOS'lu kadınların overlerinde bilateral büyüme, sayıca artmış periferik yerleşimli kistler ve artmış santral stroma izlenir. Bu ultrasonografik bulgular sendroma özgü olduğundan, ultrason bulguları olan anovülasyonlu ve hiperandrojenemili kadınlarda tanı rahatça konulur.

1986'da 10 ya da daha fazla, çapları 2-10 mm arasında, periferik yerleşimli antral foliküllerle birlikte %25 ve üzerinde merkezi stroma artışı olan overler, 'Polikistik Over' olarak tanımlanmaktaydı. 2004'te ise tanım 'Her bir overde 12'den daha fazla follikül izlenmesi ya da over volümünün 10 mL üzerinde olması' şeklinde modifiye edildi [95]. Polikistik ovaryan morfoloji, PKOS'lu popülasyonda %75 oranında görülmektedir [81].

Bunun dışında kronik östrojen maruziyetinin endometriuma etkisi ultrasonografi ile izlenebilir.

#### 2.5. TEDAVİ

PKOS'un etiyopatogenezi net olarak bilinmediği için günümüzde mevcut tedavi seçenekleri de genellikle semptomlara yöneliktir. Tedavi hedefleri; hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrüel disfonksiyonun düzeltilmesi ve fertilitenin sağlanması şeklinde kategorize edilebilir. Son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisinin olduğu anlaşıldıktan sonra, insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar tedavi seçenekleri içinde yerini almıştır [107]. Tedavi modalitelerinin yanı sıra uzun dönem sağlık risklerine yönelik yaşam tarzı değişiklikleri de önemlidir.

### **2.5.1. Yaşam tarzı değişiklikleri ve kilo kontrolü**

Yaşam tarzı değişikliklerinin over fonksiyonunun düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kalori ve yağ alımının kısıtlanması ve düzenli egzersiz ile kiloda %5'lik küçük bir azalmayla bile menstrüel siklusların düzenlenmesinde ve fertilitede olumlu etkiler gözlenmiştir [108]. Obezite PKOS'lu kadınların %35-60'ında görülen ve tedaviye yanıtı zorlaştıran bir durumdur [109]. Obezitenin anovülasyon, düşük ve gebelik komplikasyonları (GDM, preeklampsi vs) ile birlikteliği gösterilmiştir [110]. PKOS hastalarında ideal bir kilo kaybı yaklaşımı önermek için halen yeterli kanıt olmamakla birlikte, fazla kilolu veya obez PKOS'lu kadınlarda ( $BKİ > 25$  olanlara) total vücut ağırlığının %2-10'u olacak şekilde orta derecede bir kilo veriminin ovülasyonu geri kazandırdığı, reproduktif hormonal profili düzelttiği, insülin direncinde düzelmeye yardımcı olduğu ve kardiyovasküler risk faktörlerinde iyileşme sağladığı gösterilmiştir [111-115].

### **2.5.2. Kombine Oral Kontraseptifler**

Kombine oral kontraseptifler, gebelik isteği olmayan PKOS'lu kadınlarda oligo-anovülasyon ve hirsutizm tedavisinde kullanılan etkin ajanlardır [116]. Bu ajanlar, sentetik östrojen ve progestin içerirler. İçerdiği hormonların direkt etkisiyle GnRH salınımını inhibe ederler, östrojenin FSH'yı baskılayıcı etkisiyle follikül gelişimini baskırlar ve progestinlerin LH'yı baskılayıcı etkisiyle ovülasyona engel olurlar [117]. Baskılanmış LH nedeniyle ovaryan androjen üretimi azalırken, östrojenin karaciğerdeki etkisiyle SHBG düzeyleri artar ve serbest androjen düzeyleri düşer [107]. Muhtemelen ACTH düzeylerini düşürerek

adrenal androjen üretimini (özellikle DHEA-S), albümin düzeylerinde düşme yaparak da albümine sıkı bağlanan DHEA-S düzeylerini azaltırlar [118, 119]. Ayrıca 5- $\alpha$  redüktaz inhibisyonu ile periferik androjen üretiminin azalmasına katkıda bulunurlar [120].

OK kullanımı hakkında, özellikle günde 15'ten fazla sigara içen kadınların venöz tromboembolizm yönünden daha yüksek risk taşıdığı ve bu riskin 35 yaş üstü kadınlarda önemli ölçüde arttığı unutulmamalıdır [121].

### **2.5.3. Hiperandrojenizm tedavisi**

Androjen baskılayıcı tedavide oral kontraseptif ajanlar, uzun etkili GnRH analogları ve insülin duyarlılığını arttırıcı ajanlar kullanılabilir. Oral kontraseptif ajan kullanımında androjenik etkisi olmayan progestinleri içeren kombine preparatların kullanılması önemlidir. Androjenlerin periferik blokajını sağlayan ajanların androjen baskılayıcı tedaviye ek olarak kullanılması optimal tedavi cevabının alınmasını kolaylaştırır. Bu grupta androjen reseptör blokerleri (spironolakton, siproteron asetat ve flutamid) ve 5 alfa-redüktaz inhibitörü finasterid yer almaktadır.

### **2.5.4. Menstrüel Disfonksiyon ve İnfertilite Tedavisi**

Oral kontraseptiflerin mevcut faydaları dismenore, menoraji ve anemide azalma, akne ve hirsutizmde iyileşme, osteoporoz ve ektopik gebelik sıklığında azalma şeklinde sıralanabilir. Ayrıca uzun dönem oral kontraseptif kullanımı, over ve endometrium kanserinde azalmaya neden olur [122].



Gebelik isteği olan infertil hastalarda kanıta dayalı tıp perspektifinde bir tedavi algoritması olmamakla birlikte, düşük maliyetli, invaziv olmayan tedavi seçenekleriyle başlanması ve cevap alınamazsa invaziv tıbbi ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olacaktır. Ovülasyon indüksiyonunda ilk seçenek klomifen sitrattır. Bu ajanla hastaların %80'inde ovülasyon, %40'ında gebelik sağlanır. Klomifen sitrata yanıtıız hastalarda ikinci basamak tedavide ekzojen gonadotropinler kullanılabilirler [123].

#### **2.5.5. İnsülin Duyarlılığını Arttırıcı Ajanlar**

İnsülin direnci ile PKOS arasındaki kuvvetli ilişki ve hiperinsülinemisinin hiperandrojenizm ve bozulmuş follikülojeneiz üzerine etkisi, insülin direncini azaltan ajanların PKOS tedavisinde kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Bunlardan PKOS'ta en sık kullanılan, en kabul görmüş ve güvenli olanı metformindir [124]. Metformin kilo kaybı, visseral obezitede ve insülin direncinde azalma ile metabolik ve hormonal profilde iyileşme sağlar. Ayrıca insülin direncini azaltıp bu sayede androjen üretimini baskılaması yanında ovaryen teka hücrelerine direkt etkiyle androjen üretimini baskılar [125]. Menstrüel bozukluklar ve hirsutizm tedavisinde birinci sıra tedavi olmamasına rağmen her ikisinde de iyileşme sağlar [126].

Tiazolidinedionlar, "Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR-γ)"ya bağlanarak insülin duyarlılığını arttırır. Glitazon tedavileri ile yapılan ilk çalışmalar, metformin ile elde edilen etkilerle benzer etkilerin görüldüğünü vurgulamaktadır. Pioglitazonla yapılmış çalışmalarda, bu ajanların

PKOS'ta hiperandrojenizm ve ovülatuar disfonksiyon üzerine olumlu etkisi olduğunu gösterilmiştir [107, 127]. Ödem, anemi, konjestif kalp yetersizliği (özellikle yoğun insülin tedavisi ile birlikte kullanıldığında), sıvı retansiyonu, kilo artışı, LDL-kolesterol artışı, transaminazlarda yükselme, kardiyovasküler olay (fatal ve nonfatal miyokard infarktüsü riskinde artış yönünden bu grup ilaçlar halen sorgulanmaktadır) gibi yan etkiler açısından dikkatli olunmalıdır. Graves oftalmopatisi olan hastalarda Tiazolidinedion grubu ilaçlar oftalmopatiyi alevlendirebilir. Postmenopozal kadınlarda kırık riskinde artışa ve ileri yaştaki erkeklerde kemik kitlesinde azalmaya yol açtıkları bildirilmiştir.

## **2.6. UZUN DÖNEM SONUÇLAR**

Kronik anovülatuar infertilitenin en sık nedeni olan PKOS, multisistemik reproduktif-metabolik bir sendrom olarak tip 2 diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve endometriyal karsinoma gibi uzun dönem sağlık riskleri taşıması nedeniyle günümüzde bir halk sağlığı problemi olarak da ön plana çıkmaktadır. Bu konuyla ilgili obezite, insülin direnci ve glukoz intoleransı, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık ve kanser riskinden bahsedilebilir.

### **2.6.1. Obezite**

Obezite PKOS'lu kadınların yaklaşık olarak %50'sinde görülen bir durumdur [95, 128]. Visseral obezite hiperandrojenemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişkilidir [129]. Visseral obezite diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili de önemli bir belirteçtir [130]. PKOS'da

diyabet açısından yaklaşık 2 kat artmış risk gözlenirken, buna obezitenin eklenmesi söz konusu riski 4 kata çıkarır [131].

### **2.6.2. İnsülin Direnci ve Anormal Glukoz Metabolizması**

PKOS'ta insülin direncinin iskelet kası ve adipositlerdeki insülin sinyal yolağında defekt ve  $\beta$  hücre disfonksiyonu nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [5]. İnsülin direnci, PKOS'lu kadınların %50-80'ini etkiler ve bu durum fazla kilolu ve obezlerde daha ciddi seyreder [67]. PKOS'lu kadınların 4. dekatta %30-40'ının bozulmuş glukoz toleransı, %10'unun diyabet geliştireceği düşünülmektedir [68]. Başlangıçta normal glukoz metabolizmasına sahip olan PKOS'luların %25'inde 3 yıl içinde anormal glukoz metabolizması geliştiği gösterilmiştir [132].

Obez ve obez olmayan PKOS'lu hastalar benzer yaş ve ağırlıkta kontrollerle karşılaştırıldıklarında insülin dirençlerinin ve hiperinsülinemilerinin daha fazla olduğu görülmüştür [133]. Bu durum PKOS olgularında insülin direncinin obeziteden bağımsız olduğunu telkin etmektedir [134].

### **2.6.3. Hipertansiyon**

PKOS'lu kadınlarda oluşan hipertansiyonda endotelin-1 düzeylerinde ve aldosteron düzeylerindeki yüksekliğin etkin olduğu düşünülmüştür. Cascella ve ark. çalışmasında PKOS'lu grupta sağlıklı kontrollere kıyasla aldosteron seviyesi anlamlı yüksek ve aldosteron seviyelerinin yüksek kan basıncı ile korele olduğu gösterilmiştir [135]. Epidemiyolojik çalışmalar PKOS'lu hastalarda özellikle

sistolik hipertansiyonun sık olduğunu [136], gün içinde oynak kan basıncı değerleri olduğunu ve gece normalde olması gereken kan basıncı düşmesinin bu hastalarda yaşanmadığını belirtmektedir [137].

#### **2.6.4. Dislipidemi**

PKOS'lu hastalarda %70'e kadar varabilen sıklıkta trigliserid (TG) ve LDL kolesterol yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünün eşlik ettiği aterojenik lipid profili saptanmıştır [138]. Bu profilin etiyolojisinde obezite, insülin direnci ve androjen yüksekliği suçlanmaktadır. Dislipidemi paterni zayıf ve obez tüm PKOS hastalarında görülebilmektedir [139].

#### **2.6.5. Kardiyovasküler Hastalık**

PKOS'lu kadınlarda kardiyovasküler hastalık riski teşkil eden obezite, insülin direnci, dislipidemi, arteriyel hipertansiyon, hiperandrojenizm gibi birden çok risk faktörü bulunabilmesine rağmen bu hastalarda kardiyovasküler olayların arttığına ilişkin kesin veriler bulunamamıştır. Yapılan birçok çalışmada PKOS'lu hastalarda karotis intima-mediada kalınlaşma tespit edilmiştir [140, 141]. Androjen fazlalığı [142] ve menstrüel bozuklukların kendisinin de kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir [143].

### **2.6.6. Endometrial Kanseri ve Meme Kanseri Riski**

PKOS hastaları, kronik anovülasyon ve karşılanmamış östrojen nedeniyle endometrial hiperplazi ve endometrial kanser açısından artmış risk taşır [144]. Bu açıdan yapılan bir çalışmada, PKOS'lu kadınlarda çoğunluğu 50 yaşından önce olmak üzere endometrial kanser oranı 3-4 kat artmış olarak bulunmuştur [145]. Bu risk obez olmayanlarda daha düşüktür.

PKOS ve meme kanseri arasındaki muhtemel ilişkiyi değerlendiren daha önceki çalışmalarda, risk artışı [146], riski azaltma [147] ve ilişkisizlik içeren çelişkili sonuçlar rapor edilmiştir [148-150]. Geç menarş, geç yaşta ilk doğum ya da nulliparite PKOS'un tipik klinik bulgularıdır [151, 152] ve bunlar meme kanseri için belirlenmiş risk faktörleridir [153-155]. Ayrıca, artmış androjen ve insülin düzeylerinin de meme kanseri riski ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir [156]. OK kullanımı da ılımlı düzeyde de olsa premenopazal meme ca ile tutarlı bir ilişki göstermektedir [157].

### **3. DPP-4 ve ADA**

T hücre aktivasyon antijeni (CD26) ya da Adenozin Deaminaz (ADA) bağlayıcı protein olarak bilinen Dipeptidil Peptidaz-4 (DPP-4); kemokinler, nöropeptidler ve peptid hormonlar gibi polipeptidlerin N terminalinden X-prolin dipeptidlerini ayıran, çeşitli hücrelerin apikal yüzeyinde bulunan, S9B protein ailesinden bir eksopeptidazdır [17]. Membran formuna ilave olarak, DPP-4'ün ekstraselüler parçası olduğu ve hücre yüzeyinden ayrıldığı düşünülen

soluble/plazmada çözülmüş formu bulunmaktadır [17]. Dolaşan DPP-4'ün immün sistem hücreleri ve farklılaşmış adiposit kaynaklı olduğu çalışmalarla gösterilmiştir, ancak soluble DPP-4'ün ana kaynağı ve nasıl regüle edildiği henüz netlik kazanmamıştır [158]. DPP-4 enziminin metabolik ve inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir [159, 160]. Yakın tarihte yapılan çalışmalar dolaşan DPP-4 protein düzeylerinin insülin direnci ve metabolik sendrom komponentleri ile belirgin ilişkili olduğunu telkin etmektedir [158]. NAFLD'li hastalar ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, NAFLD hastalarında DPP-4 düzeyleri ile GGT, ALT düzeyleri ve HOMA-IR arasında korelasyon bulunmuştur [161].

DPP-4 ayrıca ADA enzimiyle bağlanmaktadır. Çalışmalarda, birçok organda yaygın bulunmasına rağmen; lenfoid doku, yağ dokusu, karaciğer, iskelet kası ve kalpte en yüksek ADA aktivitesi varlığı gösterilmiştir [162, 163]. ADA ile DPP-4'ün etkileşimi ve hücre membranında ADA'nın yeniden düzenlenmesi, T hücre proliferasyonunda artış ve sitokin sentezi ile sonuçlanmaktadır [18-20].

ADA, geri dönüşümsüz deaminasyon reaksiyonu ile adenzini inozine çeviren bir enzimdir [164]. Adenzin, dokulara glukoz alımını arttırmakta ve T hücre proliferasyonu ve sitokin sentezini azaltmaktadır. Bu nedenle ADA aktivitesinin artması halinde, azalan adenzin düzeyleri ile birlikte insülin direnci, hücre proliferasyonu, inflamasyonun indükleneyeceği öngörülmektedir. Bu sebeple artmış ADA aktivitesinin metabolik sendroma da yol açabileceği düşünülmektedir [165]. Benzer mekanizma dolayısı ile Prakash ve ark. çalışmalarında diyabetik kişilerde artmış ADA aktivitesinin sebebi olarak diyabetik erişkinlerde değişen

insülin seviyelerine bağlı T lenfosit fonksiyonunu ileri sürmüştür [166]. ADA aktivitesinin diyabetik hastalarda normal bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğu birkaç yayında rapor edilmiştir [166-170]. GDM’de de normal sağlıklı gebelere kıyasla yüksek ADA seviyeleri gösterilmiştir [167, 171].

Sonuç olarak yapılan çalışmalarla tip 2 DM, metabolik sendrom, NAFLD ve GDM gibi temelinde insülin direnci olan metabolik hastalıklarda yüksek ADA ve DPP-4 aktivitelerinin; hiperinsülinemi, obezite, dislipidemi ve sistemik inflamasyon gibi birçok metabolik bozuklukla ilişkili olabilecekleri öne sürülmüştür.

PKOS da temelinde insülin direnci olan, insülin direnci temelinde de subklinik düzeyde inflamasyonun rolü olduğu düşünülen bir hastalıktır [172-174]. Çalışmamızda PKOS’lu hastalarda DPP-4, ADA aktivite düzeylerinin ölçümü ile; PKOS’lu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olup olmadığının gösterilmesini ve DPP-4, ADA aktivite düzeylerinin metabolik parametreler ile ilişkilerini göstermeyi hedefledik.

#### **4. NO ve NOS**

Nitrik oksit (NO), insan vücudunda düz kas tonusu ve kan basıncının düzenlenmesi, trombosit aktivasyonu ve vasküler hücre sinyal iletimi gibi çeşitli sinyal yollarında merkezi bir rol oynayan önemli bir vazodilatör serbest radikaldir [22]. Normal koşullarda L-argininden Nitrik Oksit Sentaz (NOS) adı verilen katalitik enzim yoluyla sentezlenir [22]. Reaktif Nitrojen Ürünleri (RNS), NO’nun

süperoksit anyonu ile reaksiyonu sonucu oluşan bir kimyasal bileşik ailesidir [22]. NO, süperoksit anyonu ile reaksiyona girerek peroksinitratı oluşturur [175, 176]. Peroksinitrat, lipid peroksidasyonunu ve tirozin kalıntılarının nitroso bileşiklerine dönüşümünü indükleyebilen, normal sinyal iletimi mediatörleri gibi davranan, insan vücudundaki en reaktif RNS'lerden biridir. Ayrıca belirli koşullar altında nitrojen dioksit, dinitrojen trioksit gibi diğer RNS'ler de üretilebilir [175].

NO üretimi yapan üç farklı NOS izoformu bulunmaktadır [177]. NOS3 (eNOS, endotelial NOS olarak da adlandırılmaktadır), görece vasküler endotelde ağırlıklı olarak eksprese edilmekle birlikte nöronlarda, epitel hücreleri, kalp kası hücrelerinde, adipositlerde ve hepatositlerde de gösterilmiştir. Görece olarak düşük düzeyde NO üretir. NOS1 (nNOS, nöronal NOS) N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör agonistleri tarafından aktive edilebilir ve nöron, iskelet kası ve epitelyal hücrelerde eksprese edilir. NOS2 (indüklenabilir NOS/ iNOS olarak da adlandırılır) NO üretmek için en yüksek kapasiteye sahiptir ve inflamatuvar uyarana yanıt olarak bir çok hücre tipinde eksprese olabilir [178]. iNOS tarafından üretilen NO ve RNS'ler, ayrıca sistemik metabolizmayı regüle edebilmektedir, en bilineni de insülin direnci üzerine olan etkileridir [179]. Obez farelerin iskelet kasında ve karaciğerde iNOS aşırı ekspresyonunun insülin direnci, hiperglisemi ve hiperinsülinemiye neden olduğu gösterilmiştir [180-182].

Oksidatif stres, insan vücudunda sınırlı antioksidan savunması varlığında oksidanların aşırı oluşumundan kaynaklanan bir dengesizlik olarak tanımlanır [21]. Proteinlerin, lipidlerin ve DNA'nın, bozulmuş hücre fonksiyonuna yol açan geri dönüşümsüz hasarıyla karakterizedir [183]. Son dönemde oksidatif stres;



diabetes mellitus, ateroskleroz, obezite ve insülin direnci gibi çeşitli patolojik koşulların ve yaşlanma sürecinin başlıca etiyolojik mekanizması olarak vurgulanmaktadır.

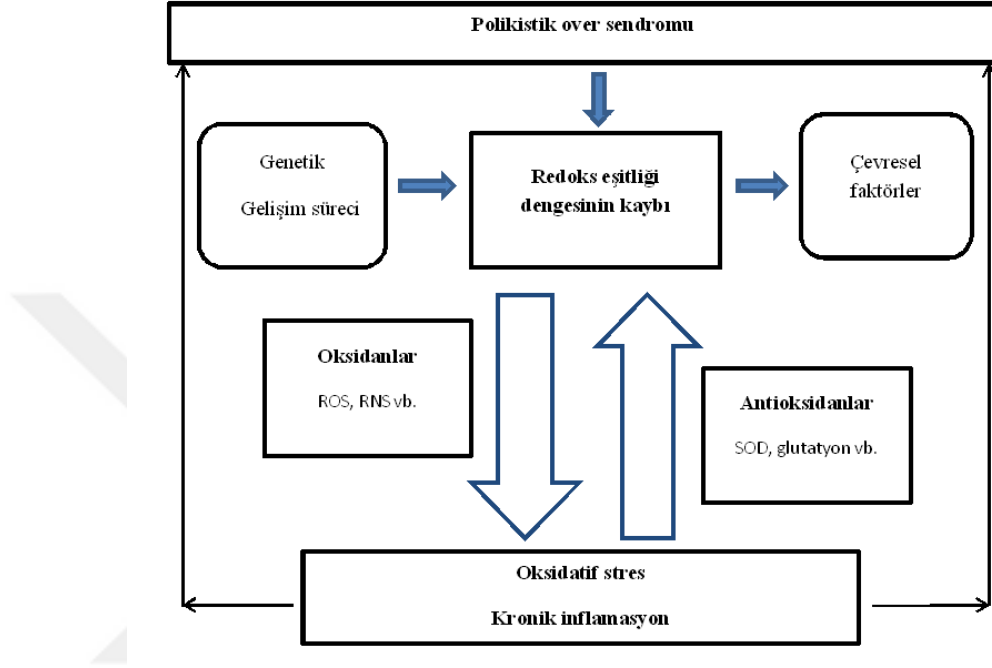
Metabolik sendromlu hastalarda endotelial NOS inhibisyonu ve indüklenebilir NOS aşırı ekspresyonuna bağlı olduğu düşünülen artmış serum NO metabolitleri saptanmıştır [184]. Bunun sebebinin, oksidatif strese ve hiperinsülinemiye kompensatuvar bir cevap olarak endotel hücrelerinden NO salınımindaki artış olabileceği ileri sürülmüştür [184, 185].

PKOS, oksidatif stresin patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen başka bir hastalık olarak görülmektedir [23, 24].

Şekil 2’de bahsedildiği üzere; PKOS’ta oksidatif stres gelişiminin, sendromun kendisi gibi multifaktöriyel olduğu öngörülmektedir. Genetik anormallikler, sendromun gelişim seyri sırasındaki epigenetik değişiklikler ve ayrıca çevresel faktörlerin kardinal katkısı; sendromun klasik özelliklerini daha da şiddetlendiren olumsuz bir redoks durumuna neden olur ve PKOS’lu kadınları üreme ve metabolik komplikasyonlar için artan bir riske maruz bırakır. Bununla birlikte, oksidatif stresin PKOS etiyolojisiyle olan olası ilişkisi net ortaya koyulmuş değildir [24].

## Şekil 2. PKOS'ta oksidatif stres gelişimi

Current Pharmaceutical Design, 2016,



Murri ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği, PKOS'lu kadınlar ile kontrol grubunda dolaşımdaki oksidatif stres belirteçlerini rapor eden çalışmaların meta-analizinde; PKOS'lu kadınlarda kilo fazlalığından bağımsız olarak oksidatif stresin dolaşımdaki belirteçlerinin anormal olduğu sonucuna varılmıştır [186]. Bu bulgu, oksidatif stresin bu yaygın hastalığın patofizyolojisine katılabileceğini düşündürmektedir. Biz de bu bilgiler ışığında PKOS'lu hastalarda inflamasyon, oksidatif stres ile ilişkisi olan, ayrıca insülin direnci patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülen NO düzeyi ve NOS aktivitesi düzeylerinin ölçümünü, PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kontrol grubu arasında fark olup olmadığının gösterilmesini amaçladık.

## 5. HASTALAR VE YÖNTEM

### 5.1. Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniklerine adet düzensizliği ve/veya tüylenme artışı şikayeti ile başvuran başvuran, Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı almış ve tedavi almayan kadın hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubu ise sağlık kontrolü amaçlı Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniklerine başvuran, PKOS'u ve ek sistemik hastalığı olmayan, adetleri düzenli ve hormonal tetkikleri yapılmış kişilerden seçilmiştir. Kriterlere uyan 52 hasta ve 41 kontrol çalışmaya alınmıştır.

Hastaların menstrüel öyküsü, boy, vücut ağırlığı, BKİ, bel çevreleri, kan basıncı, mFG skorlaması kayıt edilmiştir. Olguların 35 (%37,6) 'inde hafif, 4 (%4,3)'ünde orta-ağır hirsutizm gözlenmiştir. Açlık kan şekeri, açlık insülin, açlık total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid değerleri, folliküler fazda FSH, LH, östradiol (E2), total testosteron, DHEA-S, androstenedion, 17 OH P düzeyleri ölçülmüştür. PKOS grubundaki hastaların 26 hastaya (%50) 75 gr glukoz ile 0., 30., 60., 90. ve 120. dk'lık oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmıştır. 5 hastada Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG), 3 hastada Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT) ve 1 hastada IFG+IGT saptanmıştır. Hastaların hiçbirine Diabetes Mellitus tanısı koyulmamıştır.

KAH tanısını ekarte etmek amacıyla foliküler fazda hastalara serumda 17 OH progesteron seviyeleri bakılmıştır ve 3 ng/ml'nin üzeri ise ACTH ile uyarı testi yapılmıştır.

Serum DPP-4 ve ADA aktiviteleri, NO düzeyi ve NOS aktivitesi Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Bilim Dalı Laboratuvarında çalışılmıştır.

#### **ADA Ölçüm Yöntemi**

Serum ADA aktivitesi, adenzinin ADA kataliziyle inozine hidrolizi sırasında açığa çıkan amonyanın Berthelot reaksiyonuyla kolorimetrik olarak ölçülmesine dayanır. Enzim aktivitesi IU/l olarak ifade edilmiştir [187].

#### **DPP-4 Ölçüm yöntemi**

Serum DPP-4 enzim aktivitesi glisil-prolil-paranitroanilid hidrolizinin spektrofotometrik olarak belirlenmesine dayanır. Sonuçlar IU/l olarak verilmiştir [188].

#### **NO Ölçüm Yöntemi**

Serum NO ölçüm yöntemi, metalik kadmiyum kullanılarak nitratın nitrite dönüşümü ve ardından nitritin Griess reaksiyonuyla verdiği renkli azo bileşiğinin 540 nm.de kolorimetrik olarak ölçülmesi prensibine dayanır. Sonuçlar  $\mu\text{mol/l}$  olarak verilmiştir [189].

#### **NOS ölçüm yöntemi**

Serum total NOS aktivite ölçüm yöntemi, numunenin ilk aşamada argininle inkübasyonu dışında NO ölçüm yöntemiyle aynıdır. Standart olarak

sodyum nitroprussid (25 mmol/l) kullanılır. Sonuçlar IU/ml ( $\mu$ mol nitrit/ml/dak) olarak verilmiştir [190].

Tüm yöntemler için absorbans okumaları Shimadzu UVmini-1240 (UV-VIS spectrophotometers, Shimadzu Corporation, Kyoto, Japan) cihazında yapılmıştır.

Diğer biyokimyasal ölçümler, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Bilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda çalışılmıştır. FSH, LH, E2, insülin, total testesteron, DHEA-S, androstenedion ve 17 OH P hormon laboratuvarında kemilüminesans immunolojik test yöntemiyle; glukoz, HDL, trigliserid (TG), total kolesterol (T. kol) biyokimya laboratuvarında standard enzimatik-kolorimetrik metod kullanılarak çalışılmıştır. LDL ise Friedwald formülü ile hesaplanmıştır.

BKİ ve HOMA-IR aşağıdaki formüller kullanılarak yapılmıştır.

BKİ:  $\text{Vücut ağırlığı (kg)} / \text{boy}^2 (\text{m}^2)$

HOMA-IR:  $[\text{Açlık kan şekeri (mg/dl)} \times \text{Açlık insulin } (\mu\text{IU/ml})] / 405$

Çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Ayrıca çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara “Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu” ile yapılacaklar hakkında bilgi verilmiştir ve gönüllü olduklarına ilişkin sözlü izinleri alınmıştır.

## 5.2. İstatistiksel Yöntem

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 20.0 sürümü ile bilgisayar ortamında incelenmiştir. Sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma veya median (minimum-maksimum) şeklinde verilmiştir.

Sayısal verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arası ilişki Spearman veya Pearson korelasyon katsayısı ile verilmiştir. Sayısal değişkenleri etkileyen faktörler çoklu doğrusal regresyon analizi (adımsal yöntemle) ile araştırılmıştır. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık sınırı  $p < 0,05$  olarak kabul edilmiştir.

## 6. BULGULAR

### 6.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Bilim Dalı polikliniklerine başvuran 52 PKOS hastası ve yaş, BKİ yönünden hasta grubuyla eşleşecek şekilde 41 sağlıklı kontrol grubu dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan toplam olgu sayısı 93 idi.

Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

PKOS'lu hastaların yaş ortalaması  $24,38 \pm 4,45$  yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $25,19 \pm 3,19$  yıl olarak tespit edildi. PKOS tanılı hasta ve kontrol grubu yaş ve BKİ açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. ( $p=0,328$  ve  $p=0,191$ ).

Grupların bel çevresi ölçümleri karşılaştırıldığında, PKOS'lu grupta ortalama bel çevresi  $85,81 \pm 15,23$  cm iken kontrol grubunda  $82,02 \pm 15,18$  cm. bulundu ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,236$ ).

PKOS tanılı hasta ve kontrol grubunda sistolik ve diyastolik kan basınçları açısından istatistiksel fark saptanmadı ( $p=0,634$  ve  $p=0,183$ ).

Biyokimyasal değerlendirmelerde PKOS grubunda AKŞ  $87,52 \pm 9,23$  mg/dl, T. kol 179 (135-288) mg/dl, LDL 100 (65-183) mg/dl ve HDL 48 (29-91) mg/dl; kontrol grubunda grubunda AKŞ  $85,39 \pm 8,59$  mg/dl, T. kol 172 (124-235) mg/dl, LDL 101 (64-161) mg/dl ve HDL 51 (35-94) mg/dl tespit edildi. AKŞ, T. kol, LDL, HDL açısından iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla  $p=0,258$ ,  $p=0,237$ ,  $p=0,969$  ve  $p=0,146$ ).

PKOS'lu hastalarda trigliserid (TG) düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu (97 (42-530) ve 70 (39-223) mg/dl;  $p=0,005$ ).

PKOS'lu hastalarda ortanca HOMA-IR 2,8 (0,77-8,20) bulunurken, kontrol grubundaki değeri 1,86 (0,63-5,30) idi ve hasta grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p=0,001$ ).

PKOS'lu hastalarda LH düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu (8,99 (0,57-22,0) ve 5,29 (2,66-11,99) mIU/ml; p=0,006).

PKOS'lu hastalarda DHEA-S düzeyleri, kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulundu (357,88 ± 184,48 ve 273,27 ± 89,09 µg/dl; p=0,012).

PKOS ve kontrol grubu arasında androstenedion ve 17 OH progesteron seviyeleri açısından istatistiksel anlamda fark tespit edilmedi (p=0,191 ve p=0,154).

**Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri**

|                              | PKOS             | Kontrol           | P değeri         |
|------------------------------|------------------|-------------------|------------------|
| N                            | 52               | 41                |                  |
| Yaş (yıl)                    | 24,38 ± 4,45     | 25,19 ± 3,19      | 0,328            |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 27,58 ± 6,05     | 25,97 ± 5,58      | 0,191            |
| Bel çevresi (cm)             | 85,81 ± 15,23    | 82,02 ± 15,18     | 0,236            |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)  | 120 (90-136)     | 115 (110-130)     | 0,634            |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 80 (60-90)       | 80 (80-85)        | 0,183            |
| AKŞ (mg/dl)                  | 87,52 ± 9,23     | 85,39 ± 8,59      | 0,258            |
| HOMA-IR                      | 2,8 (0,77-8,20)  | 1,86 (0,63-5,30)  | <b>0,001</b>     |
| Total kolesterol (mg/dl)     | 179 (135-288)    | 172 (124-235)     | 0,237            |
| LDL kolesterol (mg/dl)       | 100 (65-183)     | 101 (64-161)      | 0,969            |
| HDL kolesterol (mg/dl)       | 48 (29-91,40)    | 51 (35-94)        | 0,146            |
| Trigliserid (mg/dl)          | 97 (42-530)      | 70 (39-223)       | <b>0,005</b>     |
| FSH (IU/l)                   | 5,46 (1,20-9,35) | 5,79 (3,62-13,48) | <b>0,034</b>     |
| LH (IU/l)                    | 8,99 (0,57-22,0) | 5,29 (2,66-11,99) | <b>0,006</b>     |
| Total testosteron (ng/ml)    | 0,60 (0,13-2,42) | 0,28 (0,13-0,99)  | <b>&lt;0,001</b> |
| Androstenedion (ng/ml)       | 1,0 (0,55-6,30)  | 0,59 (0,53-1,20)  | 0,191            |
| DHEA-S (µg/dl)               | 357,88 ± 184,48  | 273,27 ± 89,09    | <b>0,012</b>     |
| 17 OH P (ng/ml)              | 1,50 ± 0,71      | 1,27 ± 0,56       | 0,154            |

Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.



## 6.2. Hasta ve Kontrol Grubunun DPP-4, ADA, NO ve NOS Düzeylerinin

### Değerlendirilmesi

PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum DPP-4, ADA, NO ve NOS düzeyleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

**Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun serum DPP-4, ADA, NO ve NOS düzeyleri**

|              | PKOS              | Kontrol           | P değeri         |
|--------------|-------------------|-------------------|------------------|
| N            | 52                | 41                |                  |
| DPP-4 (IU/l) | 19,54 ± 7,01      | 18,24 ± 6,73      | 0,369            |
| ADA (IU/l)   | 0,33 (0,17-0,67)  | 0,26 (0,12-0,60)  | <b>0,006</b>     |
| NO (μmol/l)  | 24,50 (13,25-58)  | 12,2500 (6-24,50) | <b>&lt;0,001</b> |
| NOS (IU/ml)  | 5,46 (3,38-12,71) | 4,54 (2,55-10,13) | <b>&lt;0,001</b> |

Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi (19,54 ± 7,01 ve 18,24 ± 6,73 IU/l; p=0,369).

Serum ADA aktivite düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (0,33 (0,17-0,67) ve 0,26 (0,12-0,60) IU/l; p=0,006).

Serum NO düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (24,5 (13,25-58) ve 12,25 (6-24,50) μmol/l; p<0,001).

Serum NOS aktivite düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (5,46 (3,38-12,71) ve 4,54 (2,55-10,13) IU/ml;  $p<0,001$ ).

PKOS ve kontrol grubu ayrıca kendi içinde fazla kilolu ( $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) olanlar obez;  $BKİ < 25$  olanlar nonobez şeklinde altgruplara ayrıldı. 31 obez PKOS'lu hasta, 24 obez kontrol ve 21 nonobez PKOS'lu hasta, 17 nonobez kontrol mevcuttu.

### **6.3. Obez Hasta ve Obez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik, Biyokimyasal Özellikleri**

Obez hasta ve obez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir.

Obez PKOS grubunda HOMA-IR, total testosteron, DHEA-S düzeyleri, obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p=0.002$ ,  $p<0,001$  ve  $p=0,035$ ).

Obez PKOS'lu hasta ve obez kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $20,61 \pm 7,11$  ve  $18,82 \pm 6,95$  IU/l;  $p=0,356$ ).

Serum ADA aktivite düzeyleri obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (0,34 (0,21-0,62) ve 0,27 (0,12-0,60) IU/l;  $p=0,044$ ).

Serum NO düzeyleri obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (25,25 (13,25-47) ve 12,25 (6-24,50)  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p < 0,001$ ).

Serum NOS aktivite düzeyleri obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (5,40 (3,45-11,89) ve 4,65 (2,55-10,13) IU/ml;  $p < 0,001$ ).

Obez PKOS grubunda FSH ve HDL düzeyleri ise, obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p=0,015$  ve  $p=0,047$ ).

**Tablo 4. Obez hasta ve obez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri**

|                             | Obez PKOS           | Obez Kontrol       | P değeri         |
|-----------------------------|---------------------|--------------------|------------------|
| N                           | 31                  | 24                 |                  |
| Yaş (yıl)                   | 24,13 $\pm$ 4,84    | 24,37 $\pm$ 3,22   | 0,831            |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | 31,48 $\pm$ 4,47    | 29,69 $\pm$ 4,25   | 0,138            |
| Bel çevresi (cm)            | 94,39 $\pm$ 12,60   | 90,95 $\pm$ 13,62  | 0,338            |
| AKŞ (mg/dl)                 | 89,77 $\pm$ 8,87    | 86,42 $\pm$ 7,56   | 0,144            |
| HOMA-IR                     | 3,81 (1,29-8,20)    | 2,30 (0,93-5,30)   | <b>0,002</b>     |
| Total kolesterol (mg/dl)    | 185 (135-280)       | 170 (124-235)      | 0,183            |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | 100 (65-178)        | 101 (64-161)       | 0,855            |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | 44 (29-71)          | 48 (35-74)         | <b>0,047</b>     |
| Trigliserid (mg/dl)         | 113,60 (46-530)     | 78,15 (39-223)     | <b>0,001</b>     |
| FSH (IU/l)                  | 5,21 (1,47-6,56)    | 5,80 (3,62-8,80)   | <b>0,015</b>     |
| LH (IU/l)                   | 6,85 (1,10-22)      | 5,16 (3,5-11,99)   | 0,225            |
| Total testosteron (ng/ml)   | 0,63 (0,16-2,42)    | 0,28 (0,13-0,5)    | <b>&lt;0,001</b> |
| Androstenedion (ng/ml)      | 1,05 (0,62-6,3)     | 0,59 (0,53-1,2)    | 0,122            |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | 350,02 $\pm$ 194,12 | 250,19 $\pm$ 71,69 | <b>0,035</b>     |
| 17 OH P (ng/ml)             | 1,36 $\pm$ 0,73     | 1,31 $\pm$ 0,60    | 0,620            |
| DPP-4 (IU/l)                | 20,61 $\pm$ 7,11    | 18,82 $\pm$ 6,95   | 0,356            |
| ADA (IU/l)                  | 0,34 (0,21-0,62)    | 0,27 (0,12-0,60)   | <b>0,044</b>     |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | 25,25(13,25-47)     | 12,25 (6-24,50)    | <b>&lt;0,001</b> |
| NOS (IU/ml)                 | 5,40(3,45-11,89)    | 4,65(2,55-10,13)   | <b>0,002</b>     |

Parametrik veriler mean  $\pm$  SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

#### **6.4. Nonobez Hasta ve Nonobez Kontrol Grubunun Demografik ve Klinik, Biyokimyasal Özellikleri**

Nonobez hasta ve nonobez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 5'te gösterilmiştir.

Nonobez PKOS grubunda HOMA-IR, total testosteron ve LH düzeyleri nonobez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,039$ ,  $p=0,003$  ve  $p=0,005$ ).

Nonobez PKOS'lu hasta ve nonobez kontrol grubunun serum DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $17,98 \pm 6,71$  ve  $17,43 \pm 6,51$  IU/l;  $p=0,802$ ).

Nonobez PKOS'lu hasta ve nonobez kontrol grubunun serum ADA aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $0,28$  ( $0,17-0,67$ ) ve  $0,24$  ( $0,18-0,46$ ) IU/L;  $p=0,128$ ).

Serum NO düzeyleri nonobez PKOS grubunda, nonobez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $23,50$  ( $16-58$ )  $\mu\text{mol/L}$  ve  $14,50$  ( $7-23,75$ )  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,001$ ).

Serum NOS aktivite düzeyleri nonobez PKOS grubunda, nonobez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $5,63$  ( $3,38-12,71$ ) ve  $4,54$  ( $2,85-6,41$ ) IU/ml;  $p=0,006$ ).

**Tablo 5. Nonobez hasta ve nonobez kontrol grubunun demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri**

|                           | Nonobez PKOS       | Nonobez Kontrol   | P değeri         |
|---------------------------|--------------------|-------------------|------------------|
| N                         | 21                 | 17                |                  |
| Yaş (yıl)                 | 24,76 ± 3,88       | 26,35 ± 2,84      | 0,168            |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )  | 21,82 ± 2,24       | 20,72 ± 1,36      | 0,086            |
| Bel çevresi (cm)          | 73,14 ± 8,44       | 69,41 ± 4,55      | 0,111            |
| AKŞ (mg/dl)               | 84,19 ± 8,93       | 83,94 ± 9,93      | 0,936            |
| HOMA-IR                   | 1,9 (0,77-5,18)    | 1,06 (0,63-3,9)   | <b>0,039</b>     |
| Total kolesterol (mg/dl)  | 177 (140-288)      | 174 (141-220)     | 0,862            |
| LDL kolesterol (mg/dl)    | 98 (76-183)        | 100 (80-140)      | 0,816            |
| HDL kolesterol (mg/dl)    | 56 (29-91)         | 52 (47-94)        | 0,728            |
| Trigliserid (mg/dl)       | 71 (42-159)        | 60 (42-150)       | 0,642            |
| FSH (IU/l)                | 6,0 (1,20-9,35)    | 5,79 (4,07-13,48) | 0,581            |
| LH (IU/l)                 | 11,38 (0,57-17,70) | 6,15 (2,66-9,77)  | <b>0,005</b>     |
| Total testosteron (ng/ml) | 0,56 (0,13-1,75)   | 0,28 (0,15-0,99)  | <b>0,003</b>     |
| 17 OH P (ng/ml)           | 1,68 ± 0,66        | 1,15 ± 0,43       | 0,057            |
| DHEA-S (µg/dl)            | 366,86 ± 177,15    | 350,23 ± 104,50   | 0,830            |
| DPP-4 (IU/l)              | 17,98 ± 6,71       | 17,43 ± 6,51      | 0,802            |
| ADA (IU/l)                | 0,28 (0,17-0,67)   | 0,24 (0,18-0,46)  | 0,128            |
| NO (µmol/l)               | 23,50 (16-58)      | 14,50 (7-23,75)   | <b>&lt;0,001</b> |
| NOS (IU/ml)               | 5,63 (3,38-12,71)  | 4,54 (2,85-6,41)  | <b>0,006</b>     |

Parametrik veriler mean ± SD, nonparametrik veriler median (min-max) olarak verilmiştir.

### 6.5. Korelasyon ve Regresyon Analiz Sonuçları

**Total grupta değerlendirildiğinde,** DPP-4 aktivite düzeylerinin diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon ( $r = -0,282$ ,  $p = 0,036$ ) gösterdiği saptandı. DPP-4 ile diğer değişkenlerin korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 6’da özetlenmiştir.

**Tablo 6. Total grupta DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                               | DPP-4         |              |
|-------------------------------|---------------|--------------|
|                               | r             | P            |
| Yaş (yıl)                     | 0,007         | 0,945        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )       | 0,068         | 0,518        |
| Bel çevresi (cm)              | 0,034         | 0,747        |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)   | -0,180        | 0,183        |
| Diyastolik kan basıncı (mmHg) | <b>-0,282</b> | <b>0,036</b> |
| AKŞ (mg/dl)                   | -0,043        | 0,686        |
| HOMA-IR                       | 0,069         | 0,512        |
| Total kolesterol (mg/dl)      | -0,017        | 0,873        |
| LDL kolesterol (mg/dl)        | 0,000         | 0,997        |
| HDL kolesterol (mg/dl)        | -0,131        | 0,215        |
| Trigliserid (mg/dl)           | 0,061         | 0,561        |
| FSH (IU/l)                    | -0,169        | 0,105        |
| LH (IU/l)                     | 0,061         | 0,560        |
| Total testosteron (ng/ml)     | 0,052         | 0,640        |
| Androstenedion (ng/ml)        | 0,127         | 0,572        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ )   | -0,198        | 0,097        |
| ADA (IU/l)                    | -0,182        | 0,081        |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )      | 0,166         | 0,113        |
| NOS (IU/ml)                   | 0,086         | 0,411        |

**Total grupta değerlendirildiğinde, ADA ile BKİ arasında pozitif**

korelasyon ( $r = 0,237$ ,  $p = 0,022$ ) saptandı.

**Tablo 7. Total grupta ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                              | ADA          |              |
|------------------------------|--------------|--------------|
|                              | r            | P            |
| Yaş (yıl)                    | -0,029       | 0,786        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )      | <b>0,237</b> | <b>0,022</b> |
| Bel çevresi (cm)             | 0,166        | 0,112        |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)  | -0,062       | 0,649        |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | -0,209       | 0,123        |
| AKŞ (mg/dl)                  | -0,031       | 0,769        |
| HOMA-IR                      | 0,096        | 0,360        |
| Total kolesterol (mg/dl)     | -0,065       | 0,536        |
| LDL kolesterol (mg/dl)       | -0,060       | 0,572        |
| HDL kolesterol (mg/dl)       | -0,044       | 0,678        |
| Trigliserid (mg/dl)          | 0,018        | 0,863        |
| FSH (IU/l)                   | 0,040        | 0,707        |
| LH (IU/l)                    | 0,128        | 0,221        |
| Total testosteron (ng/ml)    | 0,045        | 0,686        |
| Androstenedion (ng/ml)       | -0,318       | 0,150        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ )  | -0,012       | 0,919        |
| DPP-4 (IU/l)                 | -0,093       | 0,377        |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )     | 0,086        | 0,413        |
| NOS (IU/ml)                  | 0,158        | 0,131        |

**Total grupta değerlendirildiğinde**, NO düzeylerinin bel çevresi ( $r = 0,215$ ,  $p = 0,039$ ), HOMA-IR ( $r = 0,396$ ,  $p < 0,001$ ), TG ( $r = 0,380$ ,  $p < 0,001$ ), LH ( $r = 0,244$ ,  $p = 0,019$ ), Total testosteron ( $r = 0,573$ ,  $p < 0,001$ ) ve NOS ( $r = 0,396$ ,  $p < 0,001$ ) ile pozitif korelasyon; HDL ile negatif korelasyon ( $r = -0,320$ ,  $p = 0,002$ ) gösterdiği saptandı.

**Tablo 8. Total grupta NO düzeylerinin korelasyon analizi**

|                              | NO            |                  |
|------------------------------|---------------|------------------|
|                              | r             | P                |
| Yaş (yıl)                    | -0,048        | 0,646            |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )      | 0,189         | 0,069            |
| Bel çevresi (cm)             | <b>0,215</b>  | <b>0,039</b>     |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)  | 0,128         | 0,349            |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | 0,062         | 0,653            |
| AKŞ (mg/dl)                  | 0,171         | 0,101            |
| HOMA-IR                      | <b>0,396</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| Total kolesterol (mg/dl)     | 0,193         | 0,066            |
| LDL kolesterol (mg/dl)       | 0,112         | 0,287            |
| HDL kolesterol (mg/dl)       | <b>-0,320</b> | <b>0,002</b>     |
| Trigliserid (mg/dl)          | <b>0,380</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| FSH (IU/l)                   | -0,196        | 0,059            |
| LH (IU/l)                    | <b>0,244</b>  | <b>0,019</b>     |
| Total testosteron (ng/ml)    | <b>0,573</b>  | <b>&lt;0,001</b> |
| Androstenedion (ng/ml)       | 0,326         | 0,139            |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ )  | 0,232         | 0,051            |
| DPP-4 (IU/l)                 | 0,134         | 0,201            |
| ADA (IU/l)                   | 0,086         | 0,413            |
| NOS (IU/ml)                  | <b>0,396</b>  | <b>&lt;0,001</b> |



**Total grupta değerlendirildiğinde,** NOS aktivite düzeylerinin TG (r = 0,251, p = 0,016) ve NO (r = 0,457, p < 0,001) ile pozitif korelasyon; HDL ile negatif korelasyon (r = -0,266, p = 0,010) gösterdiği saptandı.

**Tablo 9. Total grupta NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                              | NOS           |                  |
|------------------------------|---------------|------------------|
|                              | r             | P                |
| Yaş (yıl)                    | 0,083         | 0,427            |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )     | 0,133         | 0,204            |
| Bel çevresi (cm)             | 0,096         | 0,358            |
| Sistolik kan basıncı (mmHg)  | 0,049         | 0,722            |
| Diastolik kan basıncı (mmHg) | -0,030        | 0,828            |
| AKŞ (mg/dl)                  | 0,094         | 0,370            |
| HOMA-IR                      | 0,185         | 0,076            |
| Total kolesterol (mg/dl)     | -0,017        | 0,871            |
| LDL kolesterol (mg/dl)       | -0,122        | 0,247            |
| HDL kolesterol (mg/dl)       | <b>-0,266</b> | <b>0,010</b>     |
| Trigliserid (mg/dl)          | <b>0,251</b>  | <b>0,016</b>     |
| FSH (IU/l)                   | -0,110        | 0,295            |
| LH (IU/l)                    | 0,186         | 0,075            |
| Total testosteron (ng/ml)    | 0,181         | 0,102            |
| Androstenedion (ng/ml)       | 0,347         | 0,114            |
| DHEA-S (µg/dl)               | 0,168         | 0,162            |
| DPP-4 (IU/l)                 | 0,149         | 0,153            |
| ADA (IU/l)                   | 0,158         | 0,131            |
| NO (µmol/l)                  | <b>0,457</b>  | <b>&lt;0,001</b> |

**PKOS grubunda**, DPP-4 düzeylerinin ADA ile negatif korelasyon ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,047$ ), NOS ile pozitif korelasyon ( $r = 0,274$ ,  $p = 0,049$ ) gösterdiği saptandı. DPP-4 ile diğer değişkenlerin korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 10’da özetlenmiştir.

**Tablo 10. Hasta grubunda DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                             | DPP-4         |              |
|-----------------------------|---------------|--------------|
|                             | r             | P            |
| Yaş (yıl)                   | 0,058         | 0,685        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | 0,072         | 0,613        |
| Bel çevresi (cm)            | 0,055         | 0,733        |
| AKŞ (mg/dl)                 | -0,202        | 0,205        |
| HOMA-IR                     | 0,109         | 0,444        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | 0,011         | 0,941        |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | -0,014        | 0,922        |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | -0,169        | 0,237        |
| Trigliserid (mg/dl)         | 0,052         | 0,719        |
| FSH (IU/l)                  | -0,234        | 0,095        |
| LH (IU/l)                   | 0,024         | 0,867        |
| Total testosteron (ng/ml)   | 0,086         | 0,570        |
| Androstenedion (ng/ml)      | 0,111         | 0,651        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | -0,212        | 0,163        |
| ADA (IU/l)                  | <b>-0,277</b> | <b>0,047</b> |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | 0,202         | 0,151        |
| NOS (IU/ml)                 | <b>0,274</b>  | <b>0,049</b> |

**Kontrol grubunda** ise DPP-4'ün diğer değişkenler ile arasında korelasyon tespit edilmedi. Korelasyon katsayıları ve p değerleri Tablo 11'da özetlenmiştir.

**Tablo 11. Kontrol grubunda DPP-4 aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                           | DPP-4  |       |
|---------------------------|--------|-------|
|                           | r      | P     |
| Yaş (yıl)                 | -0,058 | 0,720 |
| BKİ (kg/m <sup>2</sup> )  | 0,033  | 0,839 |
| Bel çevresi (cm)          | 0,055  | 0,733 |
| AKŞ (mg/dl)               | -0,202 | 0,205 |
| HOMA-IR                   | -0,055 | 0,731 |
| Total kolesterol (mg/dl)  | -0,137 | 0,395 |
| LDL kolesterol (mg/dl)    | -0,045 | 0,781 |
| HDL kolesterol (mg/dl)    | -0,038 | 0,815 |
| Trigliserid (mg/dl)       | 0,082  | 0,612 |
| FSH (IU/l)                | -0,050 | 0,759 |
| LH (IU/l)                 | 0,000  | 0,999 |
| Total testosteron (ng/ml) | 0,044  | 0,794 |
| Androstenedion (ng/ml)    | -0,500 | 0,667 |
| DHEA-S (µg/dl)            | -0,286 | 0,157 |
| ADA (IU/l)                | 0,021  | 0,895 |
| NO (µmol/l)               | -0,108 | 0,501 |
| NOS (IU/ml)               | -0,020 | 0,903 |

ADA düzeylerinin diğer değişkenler ile korelasyonu **PKOS grubunda** değerlendirildiğinde, DPP-4 düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon ( $r = -0,277$ ,  $p = 0,047$ ) saptandı.

**Tablo 12. Hasta grubunda ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                             | ADA           |              |
|-----------------------------|---------------|--------------|
|                             | r             | p            |
| Yaş (yıl)                   | 0,029         | 0,837        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | 0,111         | 0,434        |
| Bel çevresi (cm)            | 0,000         | 1,000        |
| AKŞ (mg/dl)                 | -0,115        | 0,416        |
| HOMA-IR                     | -0,008        | 0,957        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | -0,108        | 0,451        |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | -0,025        | 0,861        |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | 0,057         | 0,693        |
| Trigliserid (mg/dl)         | -0,182        | 0,202        |
| FSH (IU/l)                  | 0,263         | 0,060        |
| LH (IU/l)                   | 0,163         | 0,248        |
| Total testosteron (ng/ml)   | -0,208        | 0,166        |
| Androstenedion (ng/ml)      | -0,269        | 0,265        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | -0,020        | 0,897        |
| DPP-4 (IU/l)                | <b>-0,277</b> | <b>0,047</b> |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | -0,120        | 0,397        |
| NOS (IU/ml)                 | -0,117        | 0,410        |

ADA düzeylerinin diğer değişkenler ile korelasyonu **kontrol grubunda** değerlendirildiğinde, total testosteron ( $r = -0,354$ ,  $p = 0,032$ ) ve NO ( $r = -0,324$ ,  $p = 0,039$ ) düzeyleri ile negatif korelasyon saptandı.

**Tablo 13. Kontrol grubunda ADA aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

|                             | ADA           |              |
|-----------------------------|---------------|--------------|
|                             | r             | P            |
| Yaş (yıl)                   | 0,012         | 0,940        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | 0,284         | 0,072        |
| Bel çevresi (cm)            | 0,268         | 0,090        |
| AKŞ (mg/dl)                 | -0,072        | 0,656        |
| HOMA-IR                     | -0,013        | 0,935        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | -0,091        | 0,573        |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | -0,054        | 0,736        |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | 0,022         | 0,893        |
| Trigliserid (mg/dl)         | 0,066         | 0,681        |
| FSH (IU/l)                  | -0,072        | 0,655        |
| LH (IU/l)                   | -0,062        | 0,702        |
| Total testosteron (ng/ml)   | <b>-0,354</b> | <b>0,032</b> |
| Androstenedion (ng/ml)      | -0,500        | 0,667        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | -0,204        | 0,318        |
| DPP-4 (IU/l)                | 0,021         | 0,895        |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | <b>-0,324</b> | <b>0,039</b> |
| NOS (IU/ml)                 | 0,222         | 0,163        |

NO'nun diğer değişkenler ile korelasyonu **PKOS hasta grubunda** değerlendirildiğinde; BKİ ( $r = 0,279$ ,  $p = 0,046$ ), bel çevresi ( $r = 0,293$ ,  $p = 0,035$ ), HOMA-IR ( $r = 0,333$ ,  $p = 0,016$ ), LDL ( $r = 0,279$ ,  $p = 0,047$ ), trigliserid ( $r = 0,447$ ,  $p = 0,001$ ), total testosteron ( $r = 0,294$ ,  $p = 0,047$ ) ve NOS ( $r = 0,294$ ,  $p = 0,034$ ) düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. HDL düzeyleri ile negatif korelasyonu saptandı ( $r = -0,489$ ,  $p < 0,001$ ).

**Tablo 14. Hasta grubunda NO düzeylerinin korelasyon analizi**

|                             | NO            |                  |
|-----------------------------|---------------|------------------|
|                             | r             | P                |
| Yaş (yıl)                   | 0,109         | 0,442            |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | <b>0,279</b>  | <b>0,046</b>     |
| Bel çevresi (cm)            | <b>0,293</b>  | <b>0,035</b>     |
| AKŞ (mg/dl)                 | 0,109         | 0,440            |
| HOMA-IR                     | <b>0,333</b>  | <b>0,016</b>     |
| Total kolesterol (mg/dl)    | 0,229         | 0,107            |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | <b>0,279</b>  | <b>0,047</b>     |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | <b>-0,489</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| Trigliserid (mg/dl)         | <b>0,447</b>  | <b>0,001</b>     |
| FSH (IU/l)                  | -0,061        | 0,665            |
| LH (IU/l)                   | 0,109         | 0,441            |
| Total testosteron (ng/ml)   | <b>0,294</b>  | <b>0,047</b>     |
| Androstenedion (ng/ml)      | 0,184         | 0,451            |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | 0,037         | 0,811            |
| DPP-4 (IU/l)                | 0,202         | 0,151            |
| ADA (IU/l)                  | -0,120        | 0,397            |
| NOS (IU/ml)                 | <b>0,294</b>  | <b>0,034</b>     |

NO'nun diğer değişkenler ile korelasyonu **kontrol grubunda** değerlendirildiğinde, ADA düzeyleri ile negatif korelasyon ( $r = -0,324$ ,  $p = 0,039$ ) tespit edildi.

**Tablo 15. Kontrol grubunda NO düzeylerinin korelasyon analizi**

|                             | NO            |              |
|-----------------------------|---------------|--------------|
|                             | r             | P            |
| Yaş (yıl)                   | 0,003         | 0,987        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | -0,096        | 0,549        |
| Bel çevresi (cm)            | -0,059        | 0,712        |
| AKŞ (mg/dl)                 | 0,186         | 0,245        |
| HOMA-IR                     | 0,073         | 0,650        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | 0,004         | 0,978        |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | -0,038        | 0,815        |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | -0,073        | 0,650        |
| Trigliserid (mg/dl)         | -0,063        | 0,696        |
| FSH (IU/l)                  | -0,030        | 0,851        |
| LH (IU/l)                   | -0,076        | 0,635        |
| Total testosteron (ng/ml)   | 0,262         | 0,117        |
| Androstenedion (ng/ml)      | 0,500         | 0,667        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | 0,380         | 0,056        |
| DPP-4 (IU/l)                | -0,108        | 0,501        |
| ADA (IU/l)                  | <b>-0,324</b> | <b>0,039</b> |
| NOS (IU/ml)                 | 0,180         | 0,259        |

NOS'un diğ er değ işkenler ile korelasyonu **PKOS hasta grubunda** değ erlendirildiğ inde; DPP-4 ile ( $r = 0,274$ ,  $p = 0,049$ ) ve NO ile ( $r = 0,294$ ,  $p = 0,034$ ) pozitif korelasyon saptandı.

**Tablo 16. Hasta grubunda NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

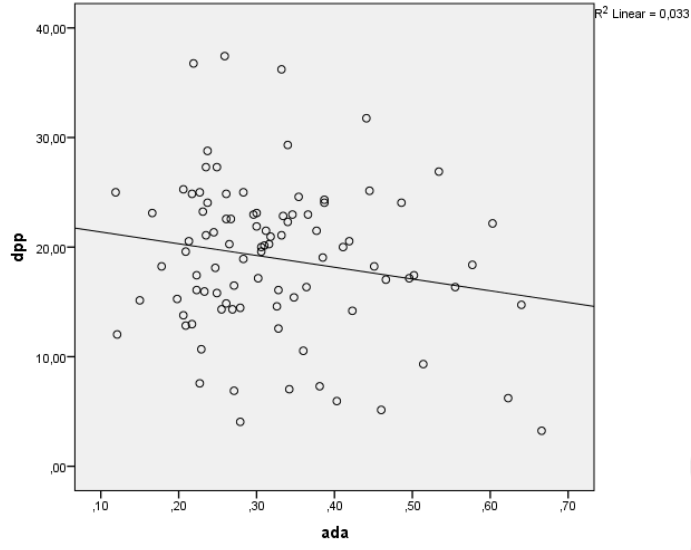
|                             | NOS          |              |
|-----------------------------|--------------|--------------|
|                             | r            | P            |
| Yaş (yıl)                   | 0,130        | 0,356        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | -0,006       | 0,968        |
| Bel çevresi (cm)            | -0,045       | 0,753        |
| AKŞ (mg/dl)                 | 0,110        | 0,437        |
| HOMA-IR                     | 0,027        | 0,847        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | 0,107        | 0,456        |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | 0,023        | 0,875        |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | -0,239       | 0,091        |
| Trigliserid (mg/dl)         | 0,263        | 0,063        |
| FSH (IU/l)                  | -0,092       | 0,515        |
| LH (IU/l)                   | 0,085        | 0,547        |
| Total testosteron (ng/ml)   | 0,043        | 0,775        |
| Androstenedion (ng/ml)      | 0,288        | 0,232        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | 0,244        | 0,106        |
| DPP-4 (IU/l)                | <b>0,274</b> | <b>0,049</b> |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | <b>0,294</b> | <b>0,034</b> |
| ADA (IU/l)                  | -0,117       | 0,410        |



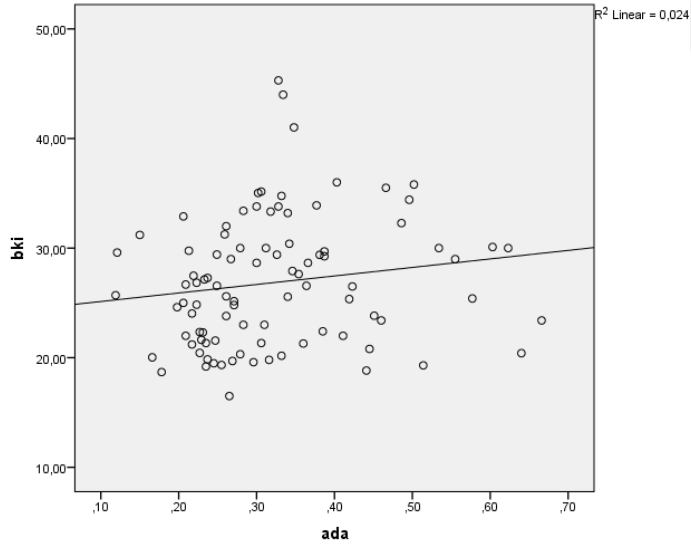
NOS'un diğer değişkenler ile korelasyonu **kontrol grubunda** değerlendirildiğinde; total kolesterol ( $r = -0,364$ ,  $p = 0,019$ ), LDL ( $r = -0,317$ ,  $p = 0,044$ ) ve total testosteron ( $r = -0,404$ ,  $p = 0,013$ ) düzeyleri ile negatif korelasyon tespit edildi.

**Tablo 17. Kontrol grubunda NOS aktivite düzeylerinin korelasyon analizi**

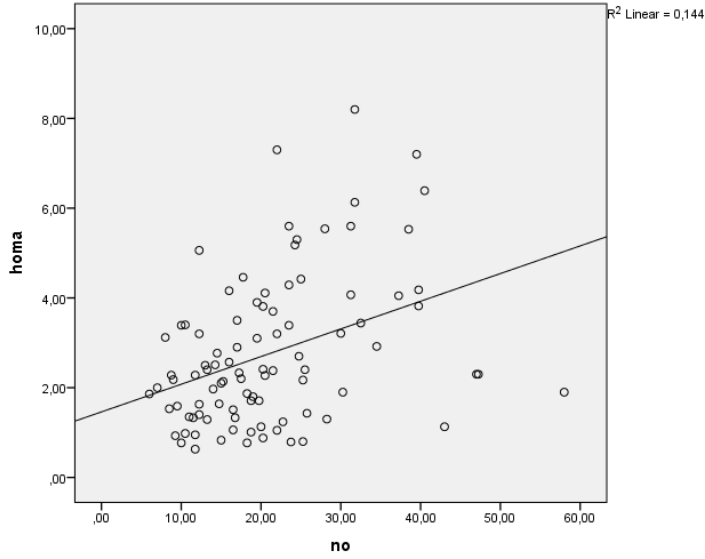
|                             | NOS           |              |
|-----------------------------|---------------|--------------|
|                             | r             | P            |
| Yaş (yıl)                   | 0,200         | 0,210        |
| BKİ ( $\text{kg/m}^2$ )     | 0,181         | 0,256        |
| Bel çevresi (cm)            | 0,075         | 0,642        |
| AKŞ (mg/dl)                 | -0,068        | 0,672        |
| HOMA-IR                     | 0,055         | 0,732        |
| Total kolesterol (mg/dl)    | <b>-0,364</b> | <b>0,019</b> |
| LDL kolesterol (mg/dl)      | <b>-0,317</b> | <b>0,044</b> |
| HDL kolesterol (mg/dl)      | -0,255        | 0,107        |
| Trigliserid (mg/dl)         | 0,068         | 0,674        |
| FSH (IU/l)                  | 0,063         | 0,694        |
| LH (IU/l)                   | -0,158        | 0,322        |
| Total testosteron (ng/ml)   | <b>-0,404</b> | <b>0,013</b> |
| Androstenedion (ng/ml)      | 0,500         | 0,667        |
| DHEA-S ( $\mu\text{g/dl}$ ) | -0,170        | 0,407        |
| DPP-4 (IU/l)                | -0,020        | 0,903        |
| NO ( $\mu\text{mol/l}$ )    | 0,180         | 0,259        |
| ADA (IU/l)                  | 0,222         | 0,163        |



**Şekil 3. PKOS grubunda, DPP-4'ün ADA ile negatif korelasyonu**



**Şekil 4. PKOS grubunda, NO'nun BKİ ile pozitif korelasyonu**



**Şekil 5. PKOS grubunda, NO'nun HOMA-IR ile pozitif korelasyonu**

### **Çoklu Regresyon Analizleri**

Tüm gruptaki univariate korelasyonlar göz önüne alınarak; DPP-4 ve ADA aktivitelerini, NO ve NOS düzeylerini etkileyen en önemli faktörleri ortaya koyabilmek için çoklu lineer regresyon analizi yapılmıştır.

Bağımlı değişkenin DPP-4 aktivitesi; bağımsız değişkenlerin BKİ, FSH, diyastolik tansiyon, ADA ve PKOS varlığının olduğu regresyon modelinde, DPP-4 için belirleyici faktörlerin diyastolik tansiyon, ADA ve PKOS varlığı olduğu bulunmuştur ( $R^2 = 0,344$ ,  $F = 9.079$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 18).

**Tablo 18. DPP-4 için çoklu regresyon analizi sonuçları**

| <b>DPP-4</b>        | Beta katsayısı | P            |
|---------------------|----------------|--------------|
| BKİ                 | 0,209          | 0,074        |
| FSH                 | -0,157         | 0,190        |
| Diyastolik Tansiyon | -0,346         | <b>0,001</b> |
| ADA                 | -23,429        | <b>0,001</b> |
| PKOS varlığı        | 7,107          | <b>0,028</b> |

Bağımlı değişkenin ADA aktivitesi; bağımsız değişkenlerin DPP-4, NO, total testosteron ve PKOS varlığının olduğu regresyon modelinde, ADA için belirleyici faktörlerin DPP-4 ve PKOS varlığı olduğu tespit edilmiştir ( $R^2 = 0,123$ ,  $F = 6,302$ ,  $p = 0,003$ ) (Tablo19).

**Tablo 19. ADA için çoklu regresyon analizi sonuçları**

| <b>ADA</b>   | Beta katsayısı | P            |
|--------------|----------------|--------------|
| Bel çevresi  | 0,065          | 0,517        |
| BKİ          | 0,130          | 0,193        |
| DPP-4        | 0,070          | <b>0,003</b> |
| PKOS varlığı | -0,004         | <b>0,037</b> |

Bağımlı değişkenin NO düzeyi; bağımsız değişkenlerin BKİ, bel çevresi, total testosteron, FSH, LH, androstenedion, DHEAS, total kolesterol, HDL, Tg, HOMA-IR ve PKOS varlığının olduğu regresyon modelinde, NO düzeyi için belirleyici faktörlerin PKOS varlığı, total testosteron ve HOMA-IR olarak saptanmıştır ( $R^2 = 0,839$ ,  $F = 26,055$ ,  $p < 0,001$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. NO için çoklu regresyon analizi sonuçları**

| NO                | Beta katsayısı | P                |
|-------------------|----------------|------------------|
| BKİ               | -0,170         | 0,306            |
| Bel çevresi       | 0,008          | 0,966            |
| Total kolesterol  | 0,118          | 0,288            |
| HDL               | -0,068         | 0,608            |
| Tg                | 0,220          | 0,127            |
| FSH               | 0,205          | 0,085            |
| LH                | 0,173          | 0,115            |
| DHEAS             | -0,075         | 0,502            |
| Androstenedion    | -0,120         | 0,324            |
| Total testosteron | 6,742          | <b>&lt;0,001</b> |
| PKOS varlığı      | 10,107         | <b>0,001</b>     |
| HOMA-IR           | 1,686          | <b>0,003</b>     |

Bağımlı değişkenin NOS düzeyi; bağımsız değişkenlerin BKİ, HOMA-IR, HDL, Tg, LH, total testosteron, DHEAS, DPP-4 ve PKOS varlığının olduğu regresyon modelinde, NOS düzeyi için belirleyici faktörün PKOS varlığı olduğu bulunmuştur ( $R^2 = 0,081$ ,  $F = 5,755$ ,  $p = 0,019$ ) (Tablo 21).

**Tablo 21. NOS için çoklu regresyon analizi sonuçları**

| NOS               | Beta katsayısı | P            |
|-------------------|----------------|--------------|
| BKİ               | 0,158          | 0,187        |
| HOMA-IR           | 0,095          | 0,436        |
| HDL               | -0,121         | 0,314        |
| Tg                | 0,040          | 0,742        |
| LH                | 0,164          | 0,219        |
| Total testosteron | 0,056          | 0,673        |
| DHEAS             | 0,216          | 0,079        |
| DPP-4             | -0,012         | 0,918        |
| PKOS varlığı      | 1,054          | <b>0,019</b> |

## 7. TARTIŞMA

Çalışmamızda serum ADA aktivitesi PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Literatürde PKOS'lu kadınlarda ADA aktivitesinin incelendiği iki çalışmadan birinde, Salehabadi ve ark. serum total ADA katalitik aktivitesini PKOS'lu hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha düşük bulmuştur [191]. Bir diğer çalışma ise Kurdoğlu ve ark. yaptığı çalışma olup, çalışmada PKOS grubu ile sağlıklı kontroller arasında serum ADA aktivitesinin anlamlı farklılık göstermediği saptanmıştır [192]. ADA, geri dönüşümsüz deaminasyon reaksiyonu ile adenozini inozine çeviren bir enzimdir [164]. Adenozin, dokulara glukoz alımını arttırmakta ve T hücre proliferasyonu ve sitokin sentezini azaltmaktadır. Bu nedenle ADA aktivitesinin artması halinde, azalan adenozin düzeyleri ile birlikte insülin direnci, hücre proliferasyonu ve inflamasyonun indükleneyeceği öngörülmektedir [165, 193]. Prakash ve ark. çalışmalarında tip 2 diyabetik kişilerde plazmada ADA aktivitesinde artış saptamışlardır ve bunun sebebi olarak anormal T lenfosit yanıtı ya da proliferasyonu varlığı ve diyabetik erişkinlerde değişen insülin seviyelerine bağlı T lenfosit fonksiyonunu ileri sürmüşlerdir [166]. Yine Lee J.G. ve ark. da tip 2 diyabetik hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksek serum ADA aktivitesi tespit etmişlerdir [169]. Mokhtari ve ark.'nın yaptığı çalışma GDM ve normal gebe kadınlarda, gebe olmayanlara göre anlamlı yüksek serum ADA düzeylerinin bulunduğu ilk çalışma olup; sonrasında Khosrowbeygi A. ve ark. çalışmasında da serum ADA aktivitesinin GDM'lu gebe grubunda, normal gebelere kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir [167, 171]. Ayrıca Nwankwo

ve ark.'nın ADA'nın metabolik sendrom parametreleriyle ilişkisini araştırdığı çalışmada; hem obez tip 2 diyabetik grupta, hem de obez diyabetik olmayan grupta obez olmayanlara göre anlamlı yüksek serum ADA aktivitesinin varlığı gösterilmiştir [165].

PKOS temelinde subklinik düzeyde inflamasyonun rolü olduğu düşünülen bir hastalıktır. Bu nedenle önceki bilgilerimize de dayanarak, çalışmamızda saptadığımız PKOS grubundaki serum ADA aktivitesi yüksekliğinin, temelde yatan subklinik inflamasyon varlığını dolaylı olarak yansıttığını düşünmekteyiz. Özellikle de fazla kilolu ve obez PKOS'lu hastalarda kontrollere göre saptadığımız serum ADA aktivitesindeki artış, obezitenin subklinik inflamasyonu artırarak PKOS'daki metabolik komplikasyonların gelişimine olumsuz etkisini ortaya koymaktadır. Bu nedenle PKOS'a sıklıkla eşlik eden obezitenin inflamatuvar süreçteki aditif etkisi ve mücadele edilmesi gereken klinik bir sorun olduğu akılda tutulmalıdır.

Çalışmamızda serum ADA aktivitesi PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmakla birlikte PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun serum DPP-4 aktivitesi benzer tespit edilmiştir. Ayrıca fazla kilolu ve obez PKOS grubu ile nonobez PKOS grubunda da kontrole göre benzer DPP-4 aktivitesi tespit edilmiştir. DPP-4 inkretin hormonların yıkımını sağlayan bir enzimdir ve son yıllarda glukoz metabolizmasındaki bu görevine ek olarak insülin duyarlılığı ile ilişkili olabileceği de öne sürülmüştür [158, 194, 195]. Lamers ve ark. çalışmalarında göstermiştir ki, DPP-4 farklılaşmış adipozitlerden köken alan bir adipokin olup otokrin ve parakrin etki ile insülin direncine yol açabilmektedir.

Ayrıca obez kişilerde visseral yağ dokudan salınan DPP-4 ile serum DPP-4 aktivite düzeylerinin, adipozit büyüklüğü ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir [158]. Önemli sayıda literatür derlemesi, tip 1 diyabetik hastalarda da belirli bir derecede insülin direnci bulunduğunu düşündürmektedir [196, 197]. Blaslov K. ve ark.'nın çalışması, tip 1 DM'li hastalarda serum DPP-4 aktivitesinin insülin direnciyle ilişkisini göstermiş ve DPP-4'ün patofizyolojide önemli rol oynayabileceğini öne sürmüştür [196]. Mannucci E. ve arkadaşları ise çalışmalarında kronik hipergliseminin tip 1 ve tip 2 DM'de DPP-4 aktivitesini indüklediği sonucuna varmışlardır [198]. Fadini ve ark. da tip 2 DM'li hastalarda plazma DPP-4 aktivitesinin kontrollere göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [199]. Ottobelli ve ark. ise genç erişkinlerde yaptığı 2 ayrı çalışmanın birinde serumda, diğerinde tükürük salgısında obez olguların, normal kilolu erişkinlere kıyasla daha yüksek ADA ve DPP-4 aktivitesi gösterdiklerini saptamışlardır [200, 201]. Araştırdığımız kadarıyla, literatürde şimdiye kadar PKOS ve DPP-4 ilişkisinin gösterildiği bir çalışma ise bulunmamaktadır. Çalışmamızda 2 grup arasında DPP-4 aktivitesi açısından fark saptamamamız, PKOS'lu hastalarda serum DPP-4 aktivitesinde belirgin değişiklik olmadığını göstermektedir. Bu durum DPP-4 aktivitesi ile ilişkili fakat çalışmamızda gösteremediğimiz bir takım faktörlerin etkisinden kaynaklanmış olabilir. Bununla birlikte çoklu regresyon analizinde saptadığımız, PKOS varlığının DPP-4 aktivitesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi daha fazla hasta sayısına sahip ileri çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceğini düşündürmektedir. Öte yandan iki grup arasında DPP-4 aktivitesinin düzeyleri arasında fark



bulunmamasının sebebi olarak, hastalardan alınan serum örneklerinin sabah saatlerinde açken alınmış olması bir etken olabilir. Şöyleki, DPP-4 inkretin hormonların yıkımını sağlayan bir enzimdir. İnkretin hormonlar da gıda alımıyla birlikte barsaktan salgılanırlar. Bu nedenle standart bir öğün sonrası postprandiyal dönemde serum DPP-4 düzeylerinin incelenmesi açlıktaki düzeylerine göre farklı sonuçlar yaratabilir.

Bu çalışmada ilk kez PKOS'lu kadınlar ile yaş, BKİ ve belçevresi gibi antropometrik yönlerden de benzer sağlıklı kadın kontrol grubunun ADA ve DPP-4 aktivite düzeyleri bir arada ölçülmüş ve metabolik parametreler ile ilişkileri incelenmiştir. Literatürde tip 2 diyabetik hastalarda yüksek ADA ve DPP-4'ün, HOMA-IR ve açlık kan şekeri/insülin seviyeleri ile pozitif korelasyon gösterdikleri tespit edilmiştir [202-205]. Ancak çalışmamızda hiç diyabetik olgu olmaması ya da olguların yalnızca kadınlardan oluşması, sonuçların farklı çıkmasında etkili olmuş olabilir.

Araştırdığımız kadarıyla serum ADA ve DPP-4 aktivite düzeylerinin hem PKOS ile ilişkisinin hem de birbiri arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışma literatürde mevcut değildir. Çalışmamızda DPP-4 ve ADA arasında negatif korelasyon saptanmıştır. De Bona ve ark.'nın serum ADA ve DPP-4 aktivite düzeylerini metabolik sendromlu olgularda değerlendirdiği çalışmasında, kontrol grubuna kıyasla anlamlı fark saptamamış ve ADA ile DPP-4 arasında da korelasyon bulamamışlardır [202]. Ancak benzer bir diğer çalışmalarında metabolik sendromlu olguların lenfositik ADA ve DPP-4 aktivitelerinin, kontrollerinkine göre anlamlı yüksek olup birbirleri ile pozitif korele olduklarını

göstermişlerdir [206]. İnsülin direncinin patofizyolojide temel rol oynadığı çeşitli metabolik bozukluklarda ADA ve DPP-4 enzimleri arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymak için doku düzeyinde ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda serum NO ve NOS aktivitesi düzeyleri, PKOS grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. NO; ateroskleroz patogenezinde rol oynamakta olan trombosit ve lökosit adhezyonunu, hücre göçünü ve çoğalmasını inhibe eden potent bir vazodilatör olup, kardiyovasküler fonksiyonları korumaktadır [207]. NO'nun bu kardiyoprotektif rolüne rağmen, artmış aterojenik risk ilişkili hastalıklar olan metabolik sendrom ve tip 2 diyabeti olan hastalarda yüksek NO seviyelerinin bulunduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur [208, 209]. Zahedi ve ark. ve Ghasemi ve ark. çalışmalarında metabolik sendromlu olgularda belirgin yüksek serum NO düzeyleri saptamışlardır [184, 210]. Zahedi ve ark. çalışmalarındaki yüksek NO düzeylerinin sebebi olarak, hiperinsülineminin endotelden NO üretimini artırması olarak belirtmişlerdir [184, 211, 212]. İnsülin direnci ve tip 2 diyabet, pro-aterogenez ve subklinik inflamasyonun geliştiği, artan sitokinlerin iNOS indüksiyonuna yol açtığı klinik durumlar olarak görülmektedir [213]. iNOS indüksiyonunun da kastaki insülin rezistansı gelişimi ile ilişkili olabileceği öne sürülmektedir [185]. Bu nedenle metabolik sendromlu hastalarda saptadıkları artmış serum NO metabolitleri düzeylerinin, endotelial NOS inhibisyonu ve indüklenebilir NOS aşırı ekspresyonuna bağlı olabileceği ve oksidatif strese ve hiperinsülinemiye kompensatuvar bir cevap olarak endotel hücrelerinden NO salınımındaki artış olabileceği ileri sürülmüştür [184, 185].

Yapılan çalışmalarda PKOS'un patofizyolojisinde oksidatif stresin önemli rolü olabileceği yönünde bulgular ortaya konmuştur [23, 24]. Paradisi ve ark. çalışmalarında PKOS'un endotel disfonksiyonu ve insülinin vazodilatör etkisine direnç ile karakterize bir hastalık olduğunu; saptadıkları endotel disfonksiyonunun ise hem artmış androjen seviyeleri, hem de obezite ve insülin direnci ile ilişkili görüldüğünü belirtmişlerdir [214]. Yine Bayram ve ark. çalışmalarında serbest testosteron seviyeleri ile malondialdehit (MDA) düzeyleri arasında korelasyon bulmuşlar ve PKOS'ta oksidatif stres ile androjen yüksekliğinin ilişkisine vurgu yapmışlardır [215]. Ancak bu konuda literatür tarandığında karışık sonuçlar da görülmektedir; Nacul ve ark. PKOS'lu hastalar ile idiyopatik hirsutizmli (İH) kadınları kıyasladıkları çalışmada NO düzeylerinin PKOS'lu grup ile İH'li kadınlar arasında benzer olduğu, NO düzeylerinin de yine iki grup için değerlendirildiğinde androjen seviyeleri ile korelasyon göstermediğini saptamışlardır [216]. Çalışmada kıyas grubunun İH'li kadınlar olması sonuçların farklı çıkmasındaki faktör olabilir.

Fujita ve ark. da çalışmasında yaş, cinsiyet, bel çevresi, cilt altı yağ doku ve insülin direnci yönünden benzer iki grupta obez olguların, non-obezlere göre belirgin yüksek serum NO metaboliti düzeylerine sahip olduklarını göstermişlerdir [217]. Ayrıca, visseral yağ hücrelerinin NOS eksprese ederek, insülin, leptin, and angiotensin II gibi obezite ilişkili hormonların uyarısıyla NO üretebildiklerini göstermişlerdir. İnsan yağ doku hücre kültürlerinde iNOS varlığını göstermişlerdir. Bu sonuçların, artmış serum NO düzeylerinin de çoğunluğunun visseral yağdan üretildiğini göstermekte olduğunu öne

sürmüşlerdir. Biz de çalışmamızda NO düzeylerinin BKİ ve belçevresi ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit ettik.

NO'nun PKOS patofizyolojisinde rol oynadığı düşünülmesine rağmen, çalışmalarda saptanan NO düzeyleri tartışmalıdır. Çalışmamıza benzer şekilde PKOS grubunda kontrollere göre NO seviyesinin yüksek bulunduğu Karabulut ve ark.'nın çalışmasının yanında [218]; azalmış [215], benzerlik gösteren [216] sonuçların olduğu yayınlar mevcuttur. Yine Murri ve ark. nın yapmış olduğu meta-analiz çalışmasının sonucunda NO düzeylerinin PKOS'ta değişmediği belirtilmiştir [186].

Çalışmamızda NO düzeylerinin PKOS'lu hasta grubunda LDL ve TG düzeyleri ile pozitif, HDL düzeyleri ile negatif korelasyon göstermesi; oksidatif stres ile dislipidemi birlikteliği ile PKOS'ta metabolik komplikasyonların gelişiminde sinerjik etki doğabileceğini telkin etmektedir.

Bayram ve ark. nın çalışmasında NO düzeyleri PKOS grubunda kontrollere kıyasla daha düşük saptanmış olmakla birlikte, MDA düzeyleri anlamlı şekilde daha yüksek saptanmış ve MDA düzeyleri ile serbest testosteron, TG, LDL ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir [215]. Biz de çalışmamızda NO düzeyleri ile total testosteron, TG, LDL ve HOMA-IR arasında pozitif korelasyon saptadık. Burada NO seviyelerindeki zıt bulguya rağmen, çalışmamıza benzer şekilde PKOS'ta olası oksidatif stres varlığının metabolik parametreler (insülin direnci ve dislipidemi) ve androjen yüksekliğiyle ilişkisini telkin etmektedir.

Çalışmamızda serum NO düzeyleri nonobez PKOS grubunda, nonobez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu. Nonobez kontrol grubunda NO ile bu metabolik parametreler arasında korelasyon saptamamış oluşumuz da aynı bilgiyi destekler vasıftadır.

Kuşçu ve ark., genç ve zayıf olgulardan oluşan çalışmalarında NO düzeylerini benzer, oksidan MDA düzeylerinin ve antioksidan bir enzim olan Süperoksit Dismutaz (SOD) seviyelerinde PKOS'lu grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır [219]. Bu durumu oksidatif stresin kompanse edilmesine yönelik genç hastaların radikal üretimiyle mücadele edebilme kapasitesine sahip olabileceği görüşüyle açıklamışlardır. Sabuncu ve ark. ise daha ileri yaş ve obez olgularda yaptığı çalışmada benzer şekilde PKOS'lu grupta kontrollere göre daha yüksek MDA ve SOD düzeyleri saptayarak artmış oksidan duruma kompanse gelişen antioksidan savunma olarak değerlendirmişlerdir [220]. Ancak Fenkci ve ark. ise yine genç ve nonobez olgularla çalışmalarının sonucunda artan oksidatif stres ve azalmış total antioksidan kapasite saptamış ve bu durumun PKOS'lu kadınlarda artmış kardiyovasküler hastalık riskine katkıda bulunabileceğini belirtmişlerdir [11]. Sonuç olarak; oksidatif stres radikallerinin serum düzeylerinin hasta gruplarının çeşitli özelliklerinden etkilenebileceği, hastanın çalışma sırasında bu kronik prosesin hangi aşamasında olduğunun da sonuçları etkileyebilme olasılığını akla getirmektedir. Araştırmamızda obeziteden bağımsız şekilde PKOS olgularında daha yüksek saptadığımız NO ve NOS düzeylerinin, subklinik inflamasyonun

herhangi bir sürecinde oksidatif strese yönelik kompensatuvar bir mekanizma sonucu geliştiğini düşünmekteyiz.

NO'nun açlık düzeylerinin stabil olduğu ancak özellikle diyetten çok fazla etkilendiği ve yemek sonrası 2. saatte belirgin yükseldiği gösterilmiştir [217]. Belirli gıdaların, özellikle de işlenmiş etlerin NO düzeylerini artırdığı bilinmektedir [221]. Çalışmamızda olgulardan sabah açken almış olduğumuz serum örneklerinde çalışılmış olması dolayısıyla NO sonuçlarının diyetten etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Araştırdığımız kadarıyla Fujita ve ark.'nın insan yağ doku hücre kültürlerinde iNOS varlığını gösterdiği çalışma dışında PKOS'da serum NOS aktivitesinin incelendiği bir çalışma bulunmamaktadır. Serumda NOS aktivitesinin oksidatif stresin yansıması olarak ölçüldüğü bir çalışma olarak literatürde Çubukçu ve ark.'nın Parkinson hastaları ve kontrol grubunu kıyasladığı çalışması mevcuttur. Bu çalışmada serum NOS aktiviteleri iki grup arasında benzer saptanmış olup, parkinsonlu rat beyinde artmış NOS aktivitesinin gösterilmiş olmasına karşın seruma yansımamış olabileceği yorumu yapılmıştır [222]. Ayrıca Mordwinkin ve ark. da GDM'lu kadınlarda ve fetal kord kanında eNOS mRNA ekspresyonunun artmış olduğunu saptamışlardır [223]. PKOS ile ilgili olarak, Tepavcevic ve ark. dihidrotestosteron tedavisiyle PKOS modeli oluşturdukları dişi ratlarda kardiyak endotelial NOS (eNOS) protein düzeyinin anlamlı olarak düşük, iNOS protein seviyesinin ise anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir [224]. Figueroa ve ark.'nın PKOS rat modelinde, makrofaj salgısının ovaryan apoptozis üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında

görüldüğü kadarıyla; makrofaj salgısının uygulanmadan önceki bazal koşullarda polikistik ovaryan morfoloji gösteren over homojenatında, kontrol over homojenatına kıyasla daha yüksek NO salınımı ve iNOS protein seviyesinin varlığı dikkati çekmektedir [225]. Chan ve ark. çalışmalarında ratlarda total serum NOS düzeylerinin vasküler endotel bağımlı relaksasyonu arasında anlamlı pozitif korelasyon göstermiş olup; serum NOS ölçümünün, vasküler hastalıkların teşhis edilmesi ve ilaçların vasküler sistem üzerindeki etkinliğinin değerlendirilmesi açısından kost-efektif bir alternatif yöntem olabileceğini ileri sürmüşlerdir [226]. Normal koşullarda ve çalışmalarındaki gibi hiperkolesterolemik koşullarda ön planda eNOS izoformunun, inflamasyonda ise iNOS izoformunun ekspresyonunun belirgin olarak arttığını belirtmişler; inflamasyon altında serum NOS seviyeleri ile vasküler reaktivite arasındaki korelasyonun, iNOS aşırı ekspresyonundan etkilenebileceğini öne sürmüşlerdir. Biz de literatür bilgisi desteğiyle çalışmamızda saptamış olduğumuz total NOS aktivite artışının ön planda artan iNOS artışının seruma yansması olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonucunda PKOS'lu kadınlarda DPP-4 aktivitesinde belirgin bir değişiklik olmadığını, bununla birlikte ADA aktivitesinin obeziteyle ilişkili bir şekilde arttığını saptadık. Bu bulgunun PKOS'un temelinde yatan subklinik inflamasyon varlığını dolaylı olarak yansıttığını düşünmekteyiz. Artmış NO düzeyi ve NOS aktivitesini ise obeziteden bağımsız bir şekilde PKOS ile ilişkili bulduk. Bunun da subklinik inflamasyonun herhangi bir sürecinde oksidatif strese yönelik kompensatuvar bir mekanizma sonucu geliştiğini düşünmekteyiz.

## 8. SONUÇLAR

1. PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi. Serum ADA aktivite düzeyleri, NO düzeyleri, NOS aktivite düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.
2. Obez PKOS grubunda HOMA-IR, total testosteron, DHEA-S düzeyleri, obez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
3. Obez PKOS'lu hasta ve obez kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edilmiştir. Serum ADA aktivite düzeyleri, NO düzeyleri, NOS aktivite düzeyleri obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. ADA için belirleyici faktörlerin DPP-4 ve PKOS varlığı olduğu; DPP-4 için belirleyici faktörlerin diyastolik tansiyon, ADA ve PKOS varlığı olduğu tespit edilmiştir.
4. Nonobez PKOS grubunda HOMA-IR, total testosteron ve LH düzeyleri nonobez kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
5. Nonobez PKOS'lu hasta ve nonobez kontrol grubunun serum DPP-4 ve ADA aktivite düzeyleri benzer tespit edilmiştir.
6. Serum NO düzeyleri ve NOS aktivite düzeyleri nonobez PKOS grubunda, nonobez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.



7. Total grupta değerlendirildiğinde, DPP-4 aktivite düzeylerinin diyastolik kan basıncı ile negatif korelasyon; ADA ile BKİ arasında pozitif korelasyon; NO düzeylerinin bel evresi, HOMA-IR, TG, LH, Total testosteron ve NOS ile pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon; NOS aktivite düzeylerinin TG ve NO ile pozitif korelasyon, HDL ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.
8. PKOS grubunda, DPP-4 düzeylerinin ADA ile negatif korelasyon, NOS ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
9. NO'nun diğer değişkenler ile korelasyonu PKOS hasta grubunda değerlendirildiğinde; BKİ, bel evresi, HOMA-IR, LDL, trigliserid, total testosteron ve NOS düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. HDL düzeyleri ile negatif korelasyonu saptandı. Regresyon analizinde NO düzeyi için belirleyici faktörlerin PKOS varlığı, total testosteron ve HOMA-IR olduğu saptanmıştır.
10. NOS'un diğer değişkenler ile korelasyonu PKOS hasta grubunda değerlendirildiğinde; DPP-4 ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı. Regresyon analizinde NOS düzeyi için belirleyici faktörün PKOS varlığı olduğu saptanmıştır.

## 9. KAYNAKLAR

1. Ehrmann, D.A., *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 2005. **352**(12): p. 1223-36.
2. Dumesic, D.A., et al., *Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome*. Endocr Rev, 2015. **36**(5): p. 487-525.
3. Wild, R.A., et al., *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): p. 2038-49.
4. Echiburu, B., et al., *Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life*. Metabolism, 2016. **65**(5): p. 776-82.
5. Dunaif, A., *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev, 1997. **18**(6): p. 774-800.
6. Csenteri, O.K., et al., *The role of hyperinsulinemia as a cardiometabolic risk factor independent of obesity in polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2016: p. 1-5.
7. DeFronzo, R.A. and E. Ferrannini, *Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease*. Diabetes Care, 1991. **14**(3): p. 173-94.
8. Wild, R.A., et al., *Clinical signs of androgen excess as risk factors for coronary artery disease*. Fertil Steril, 1990. **54**(2): p. 255-9.
9. Moran, L.J., et al., *Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2011(2): p. CD007506.
10. Villa, J. and R.E. Pratley, *Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome*. Curr Diab Rep, 2011. **11**(3): p. 179-84.
11. Fenkci, V., et al., *Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease*. Fertil Steril, 2003. **80**(1): p. 123-7.
12. Giugliano, D., A. Ceriello, and G. Paolisso, *Oxidative stress and diabetic vascular complications*. Diabetes Care, 1996. **19**(3): p. 257-67.
13. Farrell, K. and M.H. Antoni, *Insulin resistance, obesity, inflammation, and depression in polycystic ovary syndrome: biobehavioral mechanisms and interventions*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1565-74.
14. Repaci, A., A. Gambineri, and R. Pasquali, *The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2011. **335**(1): p. 30-41.
15. Sathyapalan, T. and S.L. Atkin, *Mediators of inflammation in polycystic ovary syndrome in relation to adiposity*. Mediators Inflamm, 2010. **2010**: p. 758656.
16. Escobar-Morreale, H.F., M. Luque-Ramirez, and F. Gonzalez, *Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis*. Fertil Steril, 2011. **95**(3): p. 1048-58 e1-2.
17. Matteucci, E. and O. Giampietro, *Dipeptidyl peptidase-4 (CD26): knowing the function before inhibiting the enzyme*. Curr Med Chem, 2009. **16**(23): p. 2943-51.
18. Kameoka, J., et al., *Direct association of adenosine deaminase with a T cell activation antigen, CD26*. Science, 1993. **261**(5120): p. 466-9.

19. Jeanfavre, D.D., et al., *Effect of deoxycoformycin and Val-boroPro on the associated catalytic activities of lymphocyte CD26 and ecto-adenosine deaminase*. *Biochem Pharmacol*, 1996. **52**(11): p. 1757-65.
20. Morimoto, C. and S.F. Schlossman, *The structure and function of CD26 in the T-cell immune response*. *Immunol Rev*, 1998. **161**: p. 55-70.
21. Turrens, J.F., *Mitochondrial formation of reactive oxygen species*. *J Physiol*, 2003. **552**(Pt 2): p. 335-44.
22. Rosselli, M., P.J. Keller, and R.K. Dubey, *Role of nitric oxide in the biology, physiology and pathophysiology of reproduction*. *Hum Reprod Update*, 1998. **4**(1): p. 3-24.
23. Hyderali, B.N. and K. Mala, *Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2015. **191**: p. 15-22.
24. Papalou, O., V.M. Victor, and E. Diamanti-Kandarakis, *Oxidative Stress in Polycystic Ovary Syndrome*. *Curr Pharm Des*, 2016. **22**(18): p. 2709-22.
25. Broekmans, F.J., et al., *PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors*. *BJOG*, 2006. **113**(10): p. 1210-7.
26. March, W.A., et al., *The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria*. *Hum Reprod*, 2010. **25**(2): p. 544-51.
27. Rebar, R., et al., *Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome*. *J Clin Invest*, 1976. **57**(5): p. 1320-9.
28. Baird, D.T., et al., *Pituitary-ovarian relationships in polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1977. **45**(4): p. 798-801.
29. Waldstreicher, J., et al., *Hyperfunction of the hypothalamic-pituitary axis in women with polycystic ovarian disease: indirect evidence for partial gonadotroph desensitization*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1988. **66**(1): p. 165-72.
30. Balen, A.H., et al., *Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients*. *Hum Reprod*, 1995. **10**(8): p. 2107-11.
31. Marshall, J.C., et al., *Gonadotropin-releasing hormone pulses: regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles*. *Recent Prog Horm Res*, 1991. **47**: p. 155-87; discussion 188-9.
32. Nelson-Degrave, V.L., et al., *Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome*. *Mol Endocrinol*, 2005. **19**(2): p. 379-90.
33. Pastor, C.L., et al., *Polycystic ovary syndrome: evidence for reduced sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998. **83**(2): p. 582-90.
34. Eagleson, C.A., et al., *Polycystic ovarian syndrome: evidence that flutamide restores sensitivity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator to inhibition by estradiol and progesterone*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. **85**(11): p. 4047-52.
35. Barnes, R. and R.L. Rosenfield, *The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment*. *Ann Intern Med*, 1989. **110**(5): p. 386-99.

36. Mortimer, R.H., et al., *Pituitary response to bolus and continuous intravenous infusion of luteinizing hormone-releasing factor in normal women and women with polycystic ovarian syndrome*. Am J Obstet Gynecol, 1978. **130**(6): p. 630-4.
37. Cheung, A.P. and R.J. Chang, *Pituitary responsiveness to gonadotrophin-releasing hormone agonist stimulation: a dose-response comparison of luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome and normal women*. Hum Reprod, 1995. **10**(5): p. 1054-9.
38. Yen, S.S., *The polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 1980. **12**(2): p. 177-207.
39. Chang, R.J., et al., *Enhanced disparity of gonadotropin secretion by estrone in women with polycystic ovarian disease*. J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(3): p. 490-4.
40. Wierman, M.E., J.E. Rivier, and C. Wang, *Gonadotropin-releasing hormone-dependent regulation of gonadotropin subunit messenger ribonucleic acid levels in the rat*. Endocrinology, 1989. **124**(1): p. 272-8.
41. Franks, S., *Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 786-9.
42. Nelson, V.L., et al., *Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries*. Mol Endocrinol, 1999. **13**(6): p. 946-57.
43. Wood, J.R., et al., *The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling*. J Reprod Immunol, 2004. **63**(1): p. 51-60.
44. Froesch, E.R. and J. Zapf, *Insulin-like growth factors and insulin: comparative aspects*. Diabetologia, 1985. **28**(8): p. 485-93.
45. LeRoith, D., et al., *Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor I receptor*. Endocr Rev, 1995. **16**(2): p. 143-63.
46. Barbieri, R.L. and K.J. Ryan, *Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features*. Am J Obstet Gynecol, 1983. **147**(1): p. 90-101.
47. Poretsky, L. and M.F. Kalin, *The gonadotropic function of insulin*. Endocr Rev, 1987. **8**(2): p. 132-41.
48. Fox, J.H., et al., *Differential effects of oral glucose-mediated versus intravenous hyperinsulinemia on circulating androgen levels in women*. Fertil Steril, 1993. **60**(6): p. 994-1000.
49. Dunaif, A. and M. Graf, *Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome*. J Clin Invest, 1989. **83**(1): p. 23-9.
50. Micic, D., et al., *Androgen levels during sequential insulin euglycemic clamp studies in patients with polycystic ovary disease*. J Steroid Biochem, 1988. **31**(6): p. 995-9.
51. Nestler, J.E., et al., *Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1989. **68**(6): p. 1027-32.

52. Prelevic, G.M., et al., *Inhibitory effect of sandostatin on secretion of luteinising hormone and ovarian steroids in polycystic ovary syndrome*. Lancet, 1990. **336**(8720): p. 900-3.
53. Velazquez, E.M., et al., *Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy*. Metabolism, 1994. **43**(5): p. 647-54.
54. Dunaif, A., et al., *The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(9): p. 3299-306.
55. Durlinger, A.L., J.A. Visser, and A.P. Themmen, *Regulation of ovarian function: the role of anti-Mullerian hormone*. Reproduction, 2002. **124**(5): p. 601-9.
56. Ingraham, H.A., et al., *Autocrine and paracrine Mullerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction*. Recent Prog Horm Res, 2000. **55**: p. 53-67; discussion 67-8.
57. Jonard, S. and D. Dewailly, *The follicular excess in polycystic ovaries, due to intra-ovarian hyperandrogenism, may be the main culprit for the follicular arrest*. Hum Reprod Update, 2004. **10**(2): p. 107-17.
58. MacConell, L.A., A.M. Leal, and W.W. Vale, *The distribution of betaglycan protein and mRNA in rat brain, pituitary, and gonads: implications for a role for betaglycan in inhibin-mediated reproductive functions*. Endocrinology, 2002. **143**(3): p. 1066-75.
59. Uilenbroek, J.T., P.J. Woutersen, and P. van der Schoot, *Atresia of preovulatory follicles: gonadotropin binding and steroidogenic activity*. Biol Reprod, 1980. **23**(1): p. 219-29.
60. Yildiz, B.O. and R. Azziz, *The adrenal and polycystic ovary syndrome*. Rev Endocr Metab Disord, 2007. **8**(4): p. 331-42.
61. Horrocks, P.M., et al., *Acth function in women with the polycystic ovarian syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 1983. **19**(2): p. 143-50.
62. Azziz, R., et al., *Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. J Clin Endocrinol Metab, 1998. **83**(7): p. 2317-23.
63. Maliqueo, M., et al., *Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3282-8.
64. Gabrilove, J.L., *The pathogenesis of the polycystic ovary syndrome: a hypothesis*. Endocr Pract, 2002. **8**(2): p. 127-32.
65. McKenna, T.J., *Pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med, 1988. **318**(9): p. 558-62.
66. Barbieri, R.L., S. Smith, and K.J. Ryan, *The role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of ovarian hyperandrogenism*. Fertil Steril, 1988. **50**(2): p. 197-212.
67. Legro, R.S., V.D. Castracane, and R.P. Kauffman, *Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls*. Obstet Gynecol Surv, 2004. **59**(2): p. 141-54.
68. Legro, R.S., et al., *Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective,*

- controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. **84**(1): p. 165-9.
69. Poretsky, L., et al., *The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease*. *Endocr Rev*, 1999. **20**(4): p. 535-82.
  70. Ben-Shlomo, I., R. Homburg, and E. Shalev, *Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome)--back to the ovary?* *Hum Reprod Update*, 1998. **4**(3): p. 296-300.
  71. Barbieri, R.L., A. Makris, and K.J. Ryan, *Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca*. *Fertil Steril*, 1983. **40**(2): p. 237-41.
  72. Ehrmann, D.A., R.B. Barnes, and R.L. Rosenfield, *Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion*. *Endocr Rev*, 1995. **16**(3): p. 322-53.
  73. Adashi, E.Y., A.J. Hsueh, and S.S. Yen, *Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells*. *Endocrinology*, 1981. **108**(4): p. 1441-9.
  74. Nestler, J.E., et al., *Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome*. *N Engl J Med*, 1999. **340**(17): p. 1314-20.
  75. Cara, J.F. and R.L. Rosenfield, *Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells*. *Endocrinology*, 1988. **123**(2): p. 733-9.
  76. Dunaif, A., et al., *Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome*. *Diabetes*, 1989. **38**(9): p. 1165-74.
  77. Gourgari, E., E. Spanakis, and A.S. Dobs, *Pathophysiology, risk factors, and screening methods for prediabetes in women with polycystic ovary syndrome*. *Int J Womens Health*, 2016. **8**: p. 381-7.
  78. Yildiz, B.O., et al., *Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003. **88**(5): p. 2031-6.
  79. Crosignani, P.G. and A.E. Nicolosi, *Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity*. *Hum Reprod Update*, 2001. **7**(1): p. 3-7.
  80. Goldzieher, J.W. and J.A. Green, *The polycystic ovary. I. Clinical and histologic features*. *J Clin Endocrinol Metab*, 1962. **22**: p. 325-38.
  81. Azziz, R., et al., *Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. **91**(11): p. 4237-45.
  82. Rosenfield, R.L., *Clinical practice. Hirsutism*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(24): p. 2578-88.
  83. Hill, K.M., *Update: The pathogenesis and treatment of PCOS*. *Nurse Pract*, 2003. **28**(7 Pt 1): p. 8-17, 22-3, table of contents; quiz 23-5.
  84. Barth, J.H., E. Yasmin, and A.H. Balen, *The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research*. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2007. **67**(6): p. 811-5.
  85. Elting, M.W., et al., *Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing*. *Hum Reprod*, 2000. **15**(1): p. 24-8.
  86. Azziz, R., et al., *Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama*. *Fertil Steril*, 1998. **70**(2): p. 274-8.

87. Israel, R., et al., *Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation*. 1972. Am J Obstet Gynecol, 1997. **176**(2): p. 490; discussion 491.
88. Thessaloniki, E.A.-S.P.C.W.G., *Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2008. **23**(3): p. 462-77.
89. MacDougall, M.J., et al., *A controlled study comparing patients with and without polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilization*. Hum Reprod, 1993. **8**(2): p. 233-7.
90. Imani, B., et al., *A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility*. Fertil Steril, 2002. **77**(1): p. 91-7.
91. Koivunen, R., et al., *Fecundability and spontaneous abortions in women with self-reported oligo-amenorrhea and/or hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study*. Hum Reprod, 2008. **23**(9): p. 2134-9.
92. Mellembakken, J.R., et al., *Sustained fertility from 22 to 41 years of age in women with polycystic ovarian syndrome*. Hum Reprod, 2011. **26**(9): p. 2499-504.
93. Balen, A.H., *Ovulation induction in the management of anovulatory polycystic ovary syndrome*. Mol Cell Endocrinol, 2013. **373**(1-2): p. 77-82.
94. Zawadzki JK, D.A., *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach*. In: *Polycystic Ovary Syndrome (Current Issues in Endocrinology and Metabolism)*, Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GE (Eds). Blackwell Scientific Publications, 1992: p. 377-84.
95. Rotterdam, E.A.-S.P.c.w.g., *Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)*. Hum Reprod, 2004. **19**(1): p. 41-7.
96. Azziz, R., et al., *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report*. Fertil Steril, 2009. **91**(2): p. 456-88.
97. Azziz, R., D. Dewailly, and D. Owerbach, *Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(4): p. 810-5.
98. Boscaro, M. and G. Arnaldi, *Approach to the patient with possible Cushing's syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(9): p. 3121-31.
99. Corenblum, B. and P.J. Taylor, *The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be an distinct entity*. Fertil Steril, 1982. **38**(5): p. 549-52.
100. Saucedo de la Llata, E., et al., *[LH-FSH ratio and Polycystic Ovary Syndrome: A forgotten test?]*. Ginecol Obstet Mex, 2016. **84**(2): p. 84-94.
101. Bonora, E., et al., *Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity*. Diabetes Care, 2000. **23**(1): p. 57-63.
102. Diamanti-Kandarakis, E. and A. Dunaif, *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications*. Endocr Rev, 2012. **33**(6): p. 981-1030.
103. Moran, L. and H. Teede, *Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod Update, 2009. **15**(4): p. 477-88.
104. Lorenzi, G.M., et al., *Quality Control Measures over 30 Years in a Multicenter Clinical Study: Results from the Diabetes Control and Complications Trial /*

- Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study.* PLoS One, 2015. **10**(11): p. e0141286.
105. Salley, K.E., et al., *Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(12): p. 4546-56.
  106. Legro, R.S., et al., *Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline.* J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(12): p. 4565-92.
  107. Yildiz, B.O., *Recent advances in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Expert Opin Investig Drugs, 2004. **13**(10): p. 1295-305.
  108. Patel, S.M. and J.E. Nestler, *Fertility in polycystic ovary syndrome.* Endocrinol Metab Clin North Am, 2006. **35**(1): p. 137-55, vii.
  109. Gjonnaess, H., *Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Factors affecting the results.* Acta Obstet Gynecol Scand, 1994. **73**(5): p. 407-12.
  110. Boomsma, C.M., et al., *A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update, 2006. **12**(6): p. 673-83.
  111. Crosignani, P.G., et al., *Overweight and obese anovulatory patients with polycystic ovaries: parallel improvements in anthropometric indices, ovarian physiology and fertility rate induced by diet.* Hum Reprod, 2003. **18**(9): p. 1928-32.
  112. Tolino, A., et al., *Evaluation of ovarian functionality after a dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2005. **119**(1): p. 87-93.
  113. Kiddy, D.S., et al., *Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome.* Clin Endocrinol (Oxf), 1992. **36**(1): p. 105-11.
  114. Holte, J., et al., *Restored insulin sensitivity but persistently increased early insulin secretion after weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 1995. **80**(9): p. 2586-93.
  115. Ravn, P., A.G. Haugen, and D. Glintborg, *Overweight in polycystic ovary syndrome. An update on evidence based advice on diet, exercise and metformin use for weight loss.* Minerva Endocrinol, 2013. **38**(1): p. 59-76.
  116. Vrbikova, J. and D. Cibula, *Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod Update, 2005. **11**(3): p. 277-91.
  117. Petitti, D.B., *Clinical practice. Combination estrogen-progestin oral contraceptives.* N Engl J Med, 2003. **349**(15): p. 1443-50.
  118. Burkman, R.T., Jr., *The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders.* Am J Med, 1995. **98**(1A): p. 130S-136S.
  119. Carlstrom, K., R. Karlsson, and B. Von Schoultz, *Diurnal rhythm and effects of oral contraceptives on serum dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) are related to alterations in serum albumin rather than to changes in adrenocortical steroid secretion.* Scand J Clin Lab Invest, 2002. **62**(5): p. 361-8.
  120. Cassidenti, D.L., et al., *Effects of sex steroids on skin 5 alpha-reductase activity in vitro.* Obstet Gynecol, 1991. **78**(1): p. 103-7.
  121. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address, A.a.o. and M. Practice Committee of the American Society



- for Reproductive, *Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline*. Fertil Steril, 2016.
122. Group, E.C.W., *Noncontraceptive health benefits of combined oral contraception*. Hum Reprod Update, 2005. **11**(5): p. 513-25.
  123. Urbanek, M., et al., *Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(15): p. 8573-8.
  124. Nestler, J.E., *Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin?: an enthusiastic endorsement*. Hum Reprod, 2002. **17**(8): p. 1950-3.
  125. Attia, G.R., W.E. Rainey, and B.R. Carr, *Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells*. Fertil Steril, 2001. **76**(3): p. 517-24.
  126. Costello, M.F., et al., *Metformin versus oral contraceptive pill in polycystic ovary syndrome: a Cochrane review*. Hum Reprod, 2007. **22**(5): p. 1200-9.
  127. Stabile, G., et al., *Effects of the insulin sensitizer pioglitazone on menstrual irregularity, insulin resistance and hyperandrogenism in young women with polycystic ovary syndrome*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2014. **27**(3): p. 177-82.
  128. Nestler, J.E., *Obesity, insulin, sex steroids and ovulation*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2000. **24 Suppl 2**: p. S71-3.
  129. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, E. and A. Treatment of High Blood Cholesterol in, *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) final report*. Circulation, 2002. **106**(25): p. 3143-421.
  130. Lord, J., et al., *The central issue? Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome*. BJOG, 2006. **113**(10): p. 1203-9.
  131. Norman, R.J., et al., *Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome*. Hum Reprod, 2001. **16**(9): p. 1995-8.
  132. Pesant, M.H. and J.P. Baillargeon, *Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2011. **95**(1): p. 210-5.
  133. Dunaif, A., et al., *Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome*. Diabetes, 1992. **41**(10): p. 1257-66.
  134. Tsilchorozidou, T., C. Overton, and G.S. Conway, *The pathophysiology of polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2004. **60**(1): p. 1-17.
  135. Cascella, T., et al., *Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(11): p. 4395-400.
  136. Vrbikova, J., et al., *Cardiovascular risk factors in young Czech females with polycystic ovary syndrome*. Hum Reprod, 2003. **18**(5): p. 980-4.
  137. Holte, J., et al., *Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state?* Hum Reprod, 1996. **11**(1): p. 23-8.
  138. Legro, R.S., A.R. Kusanman, and A. Dunaif, *Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome*. Am J Med, 2001. **111**(8): p. 607-13.

139. Glueck, C.J., et al., *Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population*. Metabolism, 2009. **58**(5): p. 714-21.
140. Legro, R.S., *Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?* Endocr Rev, 2003. **24**(3): p. 302-12.
141. Orio, F., S. Palomba, and A. Colao, *Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2006. **86 Suppl 1**: p. S20-1.
142. Rizzo, M., G.B. Rini, and E. Carmina, *Androgen excess and cardiovascular risk*. Minerva Endocrinol, 2007. **32**(1): p. 67-71.
143. Solomon, C.G., et al., *Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(5): p. 2013-7.
144. de Franca Neto, A.H., et al., *Oncological repercussions of polycystic ovary syndrome*. Gynecol Endocrinol, 2010. **26**(10): p. 708-11.
145. Fearnley, E.J., et al., *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): p. 2303-8.
146. Kim, J., et al., *Polycystic ovarian syndrome (PCOS), related symptoms/sequelae, and breast cancer risk in a population-based case-control study*. Cancer Causes Control, 2016. **27**(3): p. 403-14.
147. Gammon, M.D. and W.D. Thompson, *Polycystic ovaries and the risk of breast cancer*. Am J Epidemiol, 1991. **134**(8): p. 818-24.
148. Gottschau, M., et al., *Risk of cancer among women with polycystic ovary syndrome: a Danish cohort study*. Gynecol Oncol, 2015. **136**(1): p. 99-103.
149. Barry, J.A., M.M. Azizia, and P.J. Hardiman, *Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(5): p. 748-58.
150. Chittenden, B.G., et al., *Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review*. Reprod Biomed Online, 2009. **19**(3): p. 398-405.
151. Azziz, R., et al., *The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(6): p. 2745-9.
152. Goldenberg, N. and C. Glueck, *Medical therapy in women with polycystic ovarian syndrome before and during pregnancy and lactation*. Minerva Ginecol, 2008. **60**(1): p. 63-75.
153. *Breast cancer and hormonal contraceptives: further results. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*. Contraception, 1996. **54**(3 Suppl): p. 1S-106S.
154. Willett WC, T.R., Hankinson SE, Hazra A, Eliassen AH, Colditz GA, *Chapter 18: nongenetic factors in the causation*

*of breast cancer. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK (eds) Diseases of the Breast*. Lippincott

Williams & Wilkins, Philadelphia, 2014. **5th edn.**: p. pp 211–267.

155. Anderson, K.N., R.B. Schwab, and M.E. Martinez, *Reproductive risk factors and breast cancer subtypes: a review of the literature*. Breast Cancer Res Treat, 2014. **144**(1): p. 1-10.
156. Gunter, M.J., et al., *Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(1): p. 48-60.

157. Cogliano, V., et al., *Carcinogenicity of combined oestrogen-progestagen contraceptives and menopausal treatment*. Lancet Oncol, 2005. **6**(8): p. 552-3.
158. Lamers, D., et al., *Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome*. Diabetes, 2011. **60**(7): p. 1917-25.
159. Itou, M., et al., *Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(15): p. 2298-306.
160. Zhong, J., X. Rao, and S. Rajagopalan, *An emerging role of dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) beyond glucose control: potential implications in cardiovascular disease*. Atherosclerosis, 2013. **226**(2): p. 305-14.
161. Firneisz, G., et al., *Serum dipeptidyl peptidase-4 activity in insulin resistant patients with non-alcoholic fatty liver disease: a novel liver disease biomarker*. PLoS One, 2010. **5**(8): p. e12226.
162. Ratech, H. and R. Hirschhorn, *Serum adenosine deaminase in normals and in a patient with adenosine deaminase deficient-severe combined immunodeficiency*. Clin Chim Acta, 1981. **115**(3): p. 341-7.
163. Niedzwicki, J.G. and D.R. Abernethy, *Structure-activity relationship of ligands of human plasma adenosine deaminase2*. Biochem Pharmacol, 1991. **41**(11): p. 1615-24.
164. Brady, T., *Adenosine deaminase*. Biochem J, 1942. **36**(5-6): p. 478-84.
165. Nwankwo, A.A., E.E. Osim, and S.A. Bisong, *Contributory role of adenosine deaminase in metabolic syndrome*. Niger J Physiol Sci, 2013. **28**(1): p. 73-6.
166. Prakash MS, C.S., Murthy YS, Anjaiah E, Rao SA, Suresh C, *Altered adenosine deaminase activity in type 2 diabetes mellitus*. JIACM, 2006. **7**: p. 114-7.
167. Mokhtari, M., et al., *Serum adenosine deaminase activity in gestational diabetes mellitus and normal pregnancy*. Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(4): p. 623-6.
168. Kurtul, N., et al., *Adenosine deaminase activity in the serum of type 2 diabetic patients*. Acta Medica (Hradec Kralove), 2004. **47**(1): p. 33-5.
169. Lee, J.G., et al., *Changes in Adenosine Deaminase Activity in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Effect of DPP-4 Inhibitor Treatment on ADA Activity*. Diabetes Metab J, 2011. **35**(2): p. 149-58.
170. Khemka, V.K., et al., *Raised serum adenosine deaminase level in nonobese type 2 diabetes mellitus*. ScientificWorldJournal, 2013. **2013**: p. 404320.
171. Khosrowbeygi, A., N. Shiamizadeh, and N. Taghizadeh, *Maternal circulating levels of some metabolic syndrome biomarkers in gestational diabetes mellitus*. Endocrine, 2016. **51**(2): p. 245-55.
172. Spritzer, P.M., et al., *Adipose tissue dysfunction, adipokines, and low-grade chronic inflammation in polycystic ovary syndrome*. Reproduction, 2015. **149**(5): p. R219-27.
173. Gonzalez, F., *Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction*. Steroids, 2012. **77**(4): p. 300-5.
174. Gonzalez, F., et al., *Inflammation in response to glucose ingestion is independent of excess abdominal adiposity in normal-weight women with polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(11): p. 4071-9.
175. Agarwal, A., et al., *The effects of oxidative stress on female reproduction: a review*. Reprod Biol Endocrinol, 2012. **10**: p. 49.
176. Burton, G.J. and E. Jauniaux, *Oxidative stress*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2011. **25**(3): p. 287-99.

177. Hill, B.G., et al., *What part of NO don't you understand? Some answers to the cardinal questions in nitric oxide biology.* J Biol Chem, 2010. **285**(26): p. 19699-704.
178. Kone, B.C., et al., *Protein interactions with nitric oxide synthases: controlling the right time, the right place, and the right amount of nitric oxide.* Am J Physiol Renal Physiol, 2003. **285**(2): p. F178-90.
179. Sansbury, B.E. and B.G. Hill, *Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide.* Free Radic Biol Med, 2014. **73**: p. 383-99.
180. Carvalho-Filho, M.A., et al., *S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1, and protein kinase B/Akt: a novel mechanism of insulin resistance.* Diabetes, 2005. **54**(4): p. 959-67.
181. Carvalho-Filho, M.A., et al., *Targeted disruption of iNOS prevents LPS-induced S-nitrosation of IRbeta/IRS-1 and Akt and insulin resistance in muscle of mice.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2006. **291**(3): p. E476-82.
182. Shinozaki, S., et al., *Liver-specific inducible nitric-oxide synthase expression is sufficient to cause hepatic insulin resistance and mild hyperglycemia in mice.* J Biol Chem, 2011. **286**(40): p. 34959-75.
183. Farias, J.G., et al., *Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress.* Pharmacol Ther, 2016. **158**: p. 1-23.
184. Zahedi Asl, S., A. Ghasemi, and F. Azizi, *Serum nitric oxide metabolites in subjects with metabolic syndrome.* Clin Biochem, 2008. **41**(16-17): p. 1342-7.
185. Kagota, S., et al., *Disturbances in nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate system in SHR/NDmcr-cp rats, a model of metabolic syndrome.* Life Sci, 2006. **78**(11): p. 1187-96.
186. Murri, M., et al., *Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and meta-analysis.* Hum Reprod Update, 2013. **19**(3): p. 268-88.
187. Giusti G, G.B., *Adenosine deaminase: colorimetric method* In: Bergmeyer UH ed. *Methods of enzymatic analysis.* Weinheim, Verlag Chemie, 1984: p. 315-323.
188. Nagatsu, T., et al., *New chromogenic substrates for X-prolyl dipeptidyl-aminopeptidase.* Anal Biochem, 1976. **74**(2): p. 466-76.
189. Bucala, R., K.J. Tracey, and A. Cerami, *Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes.* J Clin Invest, 1991. **87**(2): p. 432-8.
190. Durak, I., et al., *Effects of isoflurane on nitric oxide metabolism and oxidant status of guinea pig myocardium.* Acta Anaesthesiol Scand, 2001. **45**(1): p. 119-22.
191. Salehabadi, M., et al., *Association of G22A and A4223C ADA1 gene polymorphisms and ADA activity with PCOS.* Syst Biol Reprod Med, 2016. **62**(3): p. 213-22.
192. Kurdoglu, Z., H. Ozkol, and M. Kurdoglu, *Serum myeloperoxidase and adenosine deaminase activities in polycystic ovary syndrome.* Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(2): p. 115-8.
193. Green, A., *Adenosine receptor down-regulation and insulin resistance following prolonged incubation of adipocytes with an A1 adenosine receptor agonist.* J Biol Chem, 1987. **262**(32): p. 15702-7.

194. Lambeir, A.M., et al., *Dipeptidyl-peptidase IV from bench to bedside: an update on structural properties, functions, and clinical aspects of the enzyme DPP IV*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2003. **40**(3): p. 209-94.
195. Kim, W. and J.M. Egan, *The role of incretins in glucose homeostasis and diabetes treatment*. Pharmacol Rev, 2008. **60**(4): p. 470-512.
196. Blaslov, K., T. Bulum, and L. Duvnjak, *Circulating dipeptidyl peptidase-4 activity is associated with insulin resistance in type 1 diabetic patients*. J Diabetes Complications, 2015. **29**(3): p. 390-4.
197. Bacha, F. and S. Klinepeter Bartz, *Insulin resistance, role of metformin and other non-insulin therapies in pediatric type 1 diabetes*. Pediatr Diabetes, 2016. **17**(8): p. 545-558.
198. Mannucci, E., et al., *Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus*. Diabetologia, 2005. **48**(6): p. 1168-72.
199. Fadini, G.P., et al., *The increased dipeptidyl peptidase-4 activity is not counteracted by optimized glucose control in type 2 diabetes, but is lower in metformin-treated patients*. Diabetes Obes Metab, 2012. **14**(6): p. 518-22.
200. Ottobelli Chielle, E., et al., *Adipocytokines, inflammatory and oxidative stress markers of clinical relevance altered in young overweight/obese subjects*. Clin Biochem, 2016. **49**(7-8): p. 548-53.
201. Chielle, E.O., et al., *Adenosine deaminase, dipeptidyl peptidase-IV activities and lipid peroxidation are increased in the saliva of obese young adult*. Clin Chem Lab Med, 2015. **53**(7): p. 1041-7.
202. De Bona, K.S., et al., *Butyrylcholinesterase and gamma-glutamyltransferase activities and oxidative stress markers are altered in metabolic syndrome, but are not affected by body mass index*. Inflammation, 2013. **36**(6): p. 1539-47.
203. Bopp, A., et al., *Syzygium cumini inhibits adenosine deaminase activity and reduces glucose levels in hyperglycemic patients*. Fundam Clin Pharmacol, 2009. **23**(4): p. 501-7.
204. Lee, S.A., et al., *CD26/DPP4 levels in peripheral blood and T cells in patients with type 2 diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(6): p. 2553-61.
205. Zheng, T., et al., *Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 activities are associated with high prevalence of diabetic nephropathy in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cross-sectional study*. Diab Vasc Dis Res, 2016. **13**(2): p. 127-36.
206. De Bona, K.S., et al., *Lymphocytic enzymes and lipid peroxidation in patients with metabolic syndrome*. Clin Biochem, 2012. **45**(13-14): p. 1081-5.
207. Ding, Y., et al., *Effects of simulated hyperglycemia, insulin, and glucagon on endothelial nitric oxide synthase expression*. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2000. **279**(1): p. E11-7.
208. Ueyama, J., et al., *Association of serum NO( x ) level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan*. Environ Health Prev Med, 2008. **13**(1): p. 36-42.
209. Maejima, K., et al., *Increased basal levels of plasma nitric oxide in Type 2 diabetic subjects. Relationship to microvascular complications*. J Diabetes Complications, 2001. **15**(3): p. 135-43.
210. Ghasemi, A., S. Zahediasl, and F. Azizi, *High serum nitric oxide metabolites and incident metabolic syndrome*. Scand J Clin Lab Invest, 2012. **72**(7): p. 523-30.

211. Kim, J.A., et al., *Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms*. Circulation, 2006. **113**(15): p. 1888-904.
212. Baron, A.D. and M.G. Clark, *Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake*. Annu Rev Nutr, 1997. **17**: p. 487-99.
213. Perreault, M. and A. Marette, *Targeted disruption of inducible nitric oxide synthase protects against obesity-linked insulin resistance in muscle*. Nat Med, 2001. **7**(10): p. 1138-43.
214. Paradisi, G., et al., *Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction*. Circulation, 2001. **103**(10): p. 1410-5.
215. Bayram, F., et al., *Evaluation of endothelial dysfunction, lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: relationship of paraoxonase 1 activity, malondialdehyde levels, low-density lipoprotein subfractions, and endothelial dysfunction*. Gynecol Endocrinol, 2012. **28**(7): p. 497-501.
216. Nacul, A.P., et al., *Nitric oxide and fibrinogen in polycystic ovary syndrome: associations with insulin resistance and obesity*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2007. **133**(2): p. 191-6.
217. Fujita, K., et al., *Serum nitric oxide metabolite as a biomarker of visceral fat accumulation: clinical significance of measurement for nitrate/nitrite*. Med Sci Monit, 2011. **17**(3): p. CR123-31.
218. Karabulut AB, C.M., Kiran RT, Sahin I, *Oxidative Stress Status, Metabolic Profile and Cardiovascular Risk Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome*. Med-Science, 2012. **1**: p. 27-34.
219. Kuscu, N.K. and A. Var, *Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2009. **88**(5): p. 612-7.
220. Sabuncu, T., et al., *Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease*. Clin Biochem, 2001. **34**(5): p. 407-13.
221. Wawrzyniak, A., et al., *[Assessment of nitrates and nitrites contents in preschool food rations]*. Rocz Panstw Zakl Hig, 2008. **59**(3): p. 273-81.
222. Cubukcu, H.C., et al., *Oxidative and nitrosative stress in serum of patients with Parkinson's disease*. Neurol Sci, 2016. **37**(11): p. 1793-1798.
223. Mordwinkin, N.M., et al., *Alteration of endothelial function markers in women with gestational diabetes and their fetuses*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(5): p. 507-12.
224. Tepavcevic, S., et al., *Cardiac Nitric Oxide Synthases and Na(+)/K(+)-ATPase in the Rat Model of Polycystic Ovary Syndrome Induced by Dihydrotestosterone*. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2015. **123**(5): p. 303-7.
225. Figueroa, F., et al., *Role of macrophage secretions on rat polycystic ovary: its effect on apoptosis*. Reproduction, 2015. **150**(5): p. 437-48.
226. Chan, E., et al., *Serum nitric oxide synthase activity is a novel predictor of impaired vasorelaxation in rats*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2012. **39**(10): p. 894-6.

## 10. ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), yalnızca reproduktif bir hastalık olmayıp aynı zamanda uzun vadeli sağlık riskleri ile ilişkili görülen heterojen, metabolik bir hastalıktır. İnsülin direncinin ve metabolik bozuklukların yanı sıra, PKOS'lu kadınlarda, kronik düşük dereceli inflamasyon ve artmış oksidatif stres gösterilmiştir. DPP-4 enziminin metabolik ve inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. DPP-4 ayrıca ADA enzimiyle bağlanmaktadır. ADA ile DPP-4'ün etkileşimi, T hücre proliferasyonunda artış ve sitokin sentezi ile sonuçlanmaktadır. ADA aktivitesinin artması halinde, azalan adenosin düzeyleri ile birlikte insülin direnci, hücre proliferasyonu, inflamasyonun indükleneyeceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada, PKOS'lu hastalarda insülin direnci ve inflamasyon ile ilişkili olan DPP-4 ve ADA aktivitelerini, oksidatif stres parametrelerinden serum NO düzeyi ve NOS aktivitesini kontrollerle karşılaştırmalı bir şekilde ölçmeyi, kendi aralarında ve metabolik parametrelerle olası ilişkilerini incelemeyi planladık. Ayrıca obez ve nonobez olarak 2 altgruba ayırdığımız hasta ve kontrol grubunu aynı parametreler açısından araştırdık. Çalışmaya PKOS'lu 52 kadın ve 41 sağlıklı kontrol alındı. PKOS'lu hasta ve kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $19,54 \pm 7,01$  ve  $18,24 \pm 6,73$  IU/l;  $p=0,369$ ). Serum ADA aktivite düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $0,33$  ( $0,17-0,67$ ) ve  $0,26$  ( $0,12-0,60$ ) IU/l;  $p=0,006$ ). Serum NO düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $24,5$  ( $13,25-58$ ) ve  $12,25$  ( $6-24,50$ )  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0,001$ ). Serum

NOS aktivite düzeyleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu (5,46 (3,38-12,71) ve 4,54 (2,55-10,13) IU/ml;  $p<0,001$ ). PKOS ve kontrol grubu ayrıca kendi içinde fazla kilolu ( $BKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) ve obez ( $BKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) olanlar obez;  $BKİ < 25$  olanlar nonobez şeklinde altgruplara ayrıldı. 31 obez PKOS'lu hasta, 24 obez kontrol ve 21 nonobez PKOS'lu hasta, 17 nonobez kontrol mevcuttu. Obez PKOS'lu hasta ve obez kontrol grubunun DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $p=0,356$ ). Serum ADA aktivitesi, NO düzeyleri ve NOS aktivite düzeyleri obez PKOS grubunda, obez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p=0,044$ ,  $p<0,001$  ve  $p<0,001$ ). Nonobez PKOS'lu hasta ve nonobez kontrol grubunun serum ADA ve DPP-4 aktivite düzeyleri benzer tespit edildi ( $p=0,128$  ve  $p=0,802$ ). Serum NO düzeyleri ve NOS aktivite düzeyleri nonobez PKOS grubunda, nonobez kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu ( $p<0,001$  ve  $p=0,006$ ). PKOS grubunda, DPP-4 düzeylerinin ADA ile negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Total grupta değerlendirildiğinde ADA ile BKİ arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. NO'nun diğer değişkenler ile korelasyonu PKOS hasta grubunda değerlendirildiğinde; BKİ, bel çevresi, HOMA-IR, LDL, trigliserid, total testosteron ve NOS düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Regresyon analizinde NO düzeyi için belirleyici faktörlerin PKOS varlığı, total testosteron ve HOMA-IR olduğu; NOS düzeyi için ise belirleyici faktörün PKOS varlığı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonucunda PKOS'lu kadınlarda DPP-4 aktivitesinde belirgin bir değişiklik olmadığını, bununla birlikte ADA



aktivitesinin obeziteyle ilişkili bir şekilde arttığını saptadık. PKOS'lu kadınlarda serum ADA aktivitesinin yükselmesi bu hastalıktaki altta yatan subklinik inflamasyonu dolaylı olarak yansıtabileceğini düşünmekteyiz. Artmış NO düzeyi ve NOS aktivitesini ise obeziteden bağımsız bir şekilde PKOS ile ilişkili bulduk. Bunun da subklinik inflamasyonun herhangi bir sürecinde oksidatif strese yönelik kompensatuvar bir mekanizma sonucu geliştiğini düşünmekteyiz.

## 11. SUMMARY

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a heterogeneous disorder, which is considered not only a reproductive disease but also a metabolic disorder associated with long-term health risks. In addition to insulin resistance and metabolic abnormalities, chronic low-grade inflammation and increased oxidative stress have been shown in women with PCOS. Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) is thought to play a role in the pathophysiology of metabolic and inflammatory diseases. DPP-4 also binds with adenosine deaminase (ADA) enzyme. The interaction of ADA with DPP-4 results in increased T cell proliferation and cytokine synthesis. Increased ADA activity has been suggested to induce insulin resistance, cell proliferation, and inflammation with decreased adenosine levels. In this study, we aimed to investigate DPP-4 and ADA activities associated with insulin resistance and inflammation, serum nitric oxide (NO) level and nitric oxide synthase (NOS) activity which are the oxidative stress parameters in patients with PCOS. We planned to demonstrate their relationships with each

other and metabolic parameters. We divided the patient and control group into two subgroups as obese and nonobese and investigated these subgroups for the same parameters.

Fifty two women with PCOS and 41 healthy women were included in this study. Serum ADA activity (0.33 (0.17-0.67) vs 0.26 (0.12-0.60) IU/l;  $p=0.006$ ), NO level (24.5 (13.25-58) vs 12.25 (6-24.50)  $\mu\text{mol/l}$ ;  $p<0.001$ ) and NOS activity (5.46 (3.38-12.71) vs 4.54 (2.55-10.13) IU/ml;  $p<0.001$ ) were significantly higher in PCOS group while there was no difference in serum DPP-4 activity ( $19.54 \pm 7.01$  and  $18.24 \pm 6.73$  IU/l;  $p=0.369$ ) between the groups. PCOS patients and controls were divided into two subgroups in terms of body mass index (BMI); obese and overweight ( $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) as obese group (31 patients and 24 controls) and  $\text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$  as nonobese group (21 patients and 17 controls). In obese PCOS group; ADA, NO and NOS were significantly higher than obese controls ( $p=0.044$ ,  $p<0.001$  and  $p<0.001$ ), while there was no difference in DPP-4 activity ( $p=0.356$ ) between the groups. In nonobese PCOS group; NO and NOS were significantly higher than nonobese controls ( $p<0.001$  and  $p=0.006$ ), while there were no differences in DPP-4 and ADA activity ( $p=0.802$  and  $p=0.128$ ). There was a negative correlation between ADA and DPP-4 activity in PCOS group. When assessed in the total group, it was shown that there was a positive correlation between ADA and BMI. There were positive correlations between NO and BMI, waist circumference, homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), LDL cholesterol, triglycerides, total testosterone and NOS; negative correlation between NO and HDL cholesterol levels in PCOS

group. Regression analysis showed that the determinants of NO levels were the presence of PCOS, total testosterone and HOMA-IR. The presence of PCOS was the determining factor for NOS activity in the regression analysis.

As a result of our study, we found that there was no significant change in serum DPP-4 activity in women with PCOS. However, we found increased serum ADA activity as well as its association with obesity in PCOS. Elevated serum ADA activity in our PCOS group may indirectly reflect the underlying subclinical inflammation in this disease. Also, our finding that increased NO level and NOS activity in PCOS which is independent of obesity may result from a compensatory mechanism for the oxidative stress at any time during subclinical inflammation in PCOS.

## 12. ÖZGEÇMİŞ

**Adı** : Seda

**Soyadı** : Kahraman

**Doğum yeri ve tarihi** : İstanbul - 20/06/1986

**Eğitimi** : Araştırma Görevlisi Dr.  
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç hastalıkları AD. 2012- Halen  
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,  
2010

**Yabancı dil** : İngilizce

**Üye olduğu bilimsel kuruluşlar** : -

**Bilimsel etkinlikler** : -