

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kardiyovasküler Hastalık Riskini Gösteren Kronik İnflamatuar Belirteçlerin HOMA-IR ile İlişkisi

The Relationship Between Chronic Inflammatory Indicators That Shows the Risk of Cardiovascular Disease and HOMA-IR in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Uz.Dr. Güneş GÜNDÜZ,^a
Uz.Dr. Erhan KARAALP,^b
Doç.Dr. Necdet SÜER^b

^aKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
Tokat Nıksar Devlet Hastanesi, Tokat
^bKadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 31.10.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 16.02.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Erhan KARAALP
İstanbul Medeniyet Üniversitesi
Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
drerhankaraalp@hotmail.com

ÖZET Amaç: Kardiyovasküler hastalık gelişim riskini öngörmeye yararlı olabilen C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen değerlerini üreme çağındaki polikistik over sendromlu hastalarda inceleyip, bu belirteçler ile insülin direnci arasındaki muhtemel ilişkiyi ortaya koymak. **Gereçler ve Yöntemler:** Çalışmada, Rotterdam 2003 kriterlerine göre polikistik over sendromu tanısı almış, yaşları 18-45 arasında değişen 60 hasta kadın ve kontrol grubu olarak da aynı yaş grubundan 45 sağlıklı kadın yer aldı. İnsülin direnci belirlenmesinde "Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)" yöntemi kullanıldı. Sistemik, inflamatuar hastalığı olan veya herhangi bir nedenle medikal tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Venöz kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben sabah 09-10 saatleri arasında alındı. Açlık kan glukozu, açlık insülini, CRP, fibrinojen değerleri kaydedildi. İnsülin direncinin tespiti için glukoz/insülin oranı ve HOMA-IR kullanıldı. HOMA-IR hesabı için; $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Kan Glukozu (mg/dL)} \times \text{İnsülin (}\mu\text{IU/mL)}}{405}$ formülü kullanıldı. HOMA-IR testinde bu çalışmada 2,7 ve üzerindeki değerler insülin direnci açısından değerli kabul edildi. **Bulgular:** Polikistik over sendromu grubunda, CRP değerleri kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı. Polikistik over sendromu grubunda CRP ve fibrinojen değerleri arttıkça insülin direncinin de arttığı saptandı. Bu durum kontrol grubu için geçerli değildi. **Sonuç:** Diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar gibi uzun dönem sağlık sorunlarına zemin hazırlayan polikistik over sendromunun erken yaşlarda bu hastalıklar açısından risk durumlarının belirlenebilmesi için, CRP ve fibrinojen iyi belirteçler gibi gözükmemektedir. CRP için çalışmalarda daha kesin sonuçlara ulaşılırken, fibrinojen ile ilgili çelişkili sonuçlar içeren çalışmaların mevcudiyeti, fibrinojen için ek çalışmaların gerekliliğini göstermektedir. CRP ve fibrinojen yüksekliğinin saptandığı tüm polikistik over sendromu hastaları insülin direnci yönünden araştırılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; C-reaktif protein; fibrinojen; insülin direnci; kardiyoloji

ABSTRACT Objective: The aim of this trial is to assess the serum C-reactive protein (CRP) and fibrinogen concentrations that might be useful to predict the risk of cardiovascular disease in females with polycystic ovary syndrome at reproductive age and to prove the possible correlations between these indicators and insulin resistance. **Material and Methods:** 60 female patients between the ages of 18-45 who were diagnosed to be polycystic ovary syndrome in accordance with diagnosis criteria of Rotterdam 2003 and as control group 45 healthy women from similar age group were enrolled in this trial. The patients with any systemic and inflammatory disease and on medication were not included in this trial. Venous blood samples were taken from all patients following a fast of one night between the hours 09-10 am. Fasting blood glucose, fasting insulin, CRP, fibrinogen values were recorded. To detect insulin resistance glucose/insulin ratio and "Homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-IR)" were used. For calculating HOMA-IR; the formula $HOMA-IR = \frac{\text{Fasting blood glucose (mg/dL)} \times \text{insulin (}\mu\text{IU/mL)}}{405}$ was used. In this trial, for HOMA-IR test, 2,7 and bigger values were evaluated significant for insulin resistance. **Results:** Polycystic ovary syndrome group patients had a significant level of higher CRP levels in comparison with control group. In polycystic ovary syndrome group insulin resistance had also increased with increasing of CRP and fibrinogen values, but it was not valid for control group. **Conclusion:** In order to identify risk situations of polycystic ovary syndrome predisposing long-term health problems such as diabetes and cardiovascular disease, CRP and fibrinogen seem better markers. While more specific results are taken in cases for CRP, the presence of cases including contradictory results shows necessity of further studies for fibrinojen. In polycystic ovary syndrome patients with elevated levels of CRP and fibrinogen have to be investigated for insulin resistance.

Key Words: Polycystic ovary syndrome; C-reactive protein; fibrinogen; insulin resistance; cardiology

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınların yaklaşık %4-12'sinde görülmekte ve kadınların en sık görülen reproduktif endokrinopatisi olarak kabul edilmektedir.¹ Genellikle prepubertal dönemden itibaren başlayan menstruel düzensizlikler (oligo-amenore, disfonksiyonel uterus kanaması), hiperandrojenizm bulguları (hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi) ve infertilite ile karşımıza çıkmaktadır.²

PKOS hastalarının %50-60'ı obezdir. %35-45'inde insülin direnci ve %7-10'unda insülin bağımsız diyabet mevcuttur.³

Literatürdeki birçok çalışmada; obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, tromboza eğilim ve subklinik aterosklerozun, PKOS'lu hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu saptanmıştır.^{2,3}

PKOS'lu hastalarda ateroskleroz ve kronik inflamasyonun belirteçleri olan akut faz proteinleri, kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı bulgular ortaya çıkmadan daha önce gösterebilmektedir. Bu çalışmada özellikle C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojen incelenmiştir. CRP ve fibrinojen gibi akut faz proteinleri aterosklerozun subklinik fazını göstermede faydalı biyokimyasal belirteçler arasındadır. Aterosklerozun her aşamasında inflamasyon vardır. Dolayısı ile bu inflamatuvar değişikliklerin PKOS'da ortaya çıkması, muhtemel aterosklerotik değişikliklerin başladığından şüphe etmede faydalı olacaktır. "Women's Health Study" tarafından CRP'nin kadınlarda kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiştir. CRP, inflamasyon göstergesi olan, dolaşımdaki sitokin fonksiyonlarını yansıtan bir proteindir. Geçtiğimiz on yılda artmış CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıkların önemli bir prediktörü olduğu ve aterosklerozun temelinde yatan esas mekanizmanın da kronik inflamasyon olduğu yolunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda PKOS'lu hastalarda CRP düzeyleri yüksek olarak bulunmuş, bu da PKOS'ta diyabet riski artışının kronik inflamasyonu aktive etmek yoluyla olduğu hipotezini desteklemektedir denmiştir.⁴ Serum CRP düzeyleri,

PKOS'ta sıklıkla görülen obezite ve insülin direnci ile de ilişkili bulunmuştur.⁵

Fibrinojen de ateroskleroz oluşumunda etkili olduğu bilinen bir akut faz proteindir ve yüksek değerleri kardiyovasküler hastalık oluşumuna sebep olabilir. Fibrinojen, proaterojenik etkilerini platelet agregasyonunu arttırarak, plazma vizkozitesini yükselterek ve düz kas oluşumunu arttırarak oluşturabilir. Fibrinojen, platelet reseptörleriyle (glikoprotein kompleks IIb/IIIa) reaksiyona girmek yoluyla platelet agregasyonunu etkiler. Bu ise trombus oluşumunda anahtar reaksiyondur.⁶

Tüm bu bilgiler ışığında bu çalışmada, üreme çağındaki PKOS'lu hastalar ve sağlıklı kadınlar arasındaki CRP ve fibrinojen değerleri karşılaştırılmış ve kardiyovasküler hastalık belirteçleri olan CRP ve fibrinojen düzeylerinin, PKOS'lu grupta insülin direnci ile ilişkisi incelenmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine, Ağustos 2010-Şubat 2011 tarihleri arasında başvuran 2003 Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı konmuş, 18-41 yaş arası (ortalama yaş 24,52±5,25) 60 kadın hasta ve benzer yaş grubundan (ortalama yaş 26,36±5,13) 45 sağlıklı kadın çalışma kapsamına alındı.

PKOS tanısı, "European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)" ve "American Society for Reproductive Medicine (ASRM)" tarafından 2003 yılında Rotterdam kentinde belirlenen tanı kriterlerine göre kondu. Bu tanı kriterleri: oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve polikistik overlerdir. Bu üç kriterden en az ikisinin varlığında, oligo-anovulasyon ve hiperandrojenizm neden olan PKOS dışı diğer nedenler ekarte edildikten sonra hasta PKOS hasta grubuna alındı. Diğer nedenlerle hiperandrojenizmi bulunan hastaların (konjenital adrenal hiperplazi, androjen sekrete eden over ve adrenal tümörler, Cushing sendromu vs.) ayırıcı tanısını yapmak ve ayrıca hiperandrojenemi parametreleri olarak total testos-

teron, DHEAS ve 17-alfa hidroksiprogesteron değerleri bakıldı. Bu durumdaki kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Aktif enfeksiyonu olan ve yakın geçmişinde herhangi bir enfeksiyon anamnezi bulunan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Ayrıca sistemik, romatolojik akut veya kronik hastalık anamnezi bulunan, diyabetik olan, steroid preparatı kullanan, doğum kontrol hapı kullanan, herhangi bir sistemik (karaciğer, böbrek, kalp) hastalığı olan, herhangi bir nedenle insülin direncini etkileyen ilaçları kullanan hastalar ve sigara içenler de çalışmaya alınmadı.

BIYOKİMYASAL ÖLÇÜMLERİ

Hastalardan bir gecelik açlığı takiben sabah saat 09:00-10:00 arası istirahat halinde biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelere bakıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm olgularda açlık kan glukozu, açlık insülini, CRP, fibrinojen, ölçümleri yapıldı.

İnsülin direncinin tespiti için glukoz/insülin oranı ve “Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR)” kullanıldı. HOMA-IR hesabı için; $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık Kan Glukozu (mg/dL)} \times \text{İnsülin } (\mu\text{IU/mL})}{405}$ formülü kullanıldı. HOMA-IR testinde direnç gelişimini göstermesi açısından değişik değerler alınmakla birlikte bu çalışmada 2,7 ve üzerindeki değerleri insülin direnci açısından değerli kabul edildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için “Number Cruncher Statistical System (NCSS) 2007&PASS 2008 Statistical Software (Utah, ABD)” programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma Ağustos 2010-Şubat 2011 tarihlerinde toplam 105 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 41 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması $25,92 \pm 5,88$ yıldır.

PKOS grubunun CRP düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$). PKOS grubunun fibrinojen düzeyi de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$) (Tablo 1).

Kontrol grubunun açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyi PKOS grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,05$) (Tablo 2).

PKOS grubunun da insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$).

Kontrol grubunun AKŞ düzeyi PKOS grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,05$). PKOS grubunun da insülin ve HOMA-IR düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir ($p < 0,01$) (Tablo 3).

TABLO 1: PKOS ve kontrol gruplarına göre fibrinojen ve CRP değerlendirmesi.

	PKOS (+) (n=60) Ort±SD (Medyan)	Kontrol (n=45) Ort±SD (Medyan)	p
^a Fibrinojen	316,88±73,81	279,73±44,35	0,002**
^b CRP	0,45±0,43 (0,24)	0,24±0,22 (0,18)	0,005**

CRP: C-Reaktif protein.

^aStudent t test kullanıldı.

^bMann Whitney U test.

** $p < 0,01$.

TABLO 2: PKOS ve kontrol gruplarına göre AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerlendirmesi.

	PKOS (+) Ort±SD	Kontrol Ort±SD	p
AKŞ	86,16±6,65	88,98±6,50	0,031*
İnsülin	10,66±4,41	8,12±2,38	0,001**
HOMA-IR	2,27±0,96	1,78±0,57	0,002**

AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance. Student t test kullanıldı.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

TABLO 3: PKOS ve kontrol gruplarına göre AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerlendirmesi.

	PKOS (+) (n=60)	Kontrol (n=45)	p
	Ort±SD	Ort±SD	
AKŞ	86,16±6,65	88,98±6,50	0,031*
İnsülin	10,66±4,41	8,12±2,38	0,001**
HOMA-IR	2,27±0,96	1,78±0,57	0,002**

AKŞ: Açlık kan şekeri; HOMA-IR: Homeostasis model assessment for insulin resistance. Student t test kullanıldı.

*p<0,05; **p<0,01.

PKOS grubunda; insülin direnci görülen olguların fibrinojen düzeyleri, insülin direnci görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,01). PKOS grubunda; insülin direnci görülen olguların CRP düzeyleri de insülin direnci görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksektir (p<0,05). Kontrol grubunda; insülin direnci görülen olgular ile insülin direnci görülmeyen olgular arasında fibrinojen ve CRP düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bütün bu bulguların sonucunda, ciddi sistemik rahatsızlıklara predispozisyon oluşturan PKOS hasta grubunda, yüksek risk altındaki genç PKOS'lu kadınlarda ateroskleroz gelişimini erken dönemde ortaya koyup, önleyebilmek için bu gelişimi erken dönemde gösterebilen belirteçlerin bulunmasının faydalı olabileceği düşünülmüş ve erken dönem belirteçlerin araştırılması önemli hale gelmiştir.

Obezite, diyabet, insülin direnci, dislipidemi, plazmin aktivator inhibitör seviyesinin yüksekliği, ultrasonda artmış karotid arter intima media kalınlığının artması gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörlerinin PKOS'ta artmış olduğu bilinmektedir.

PKOS'ta kardiyovasküler hastalık riskini klinik olarak gösterebilmek için, Guzick ve ark., 1996 yılında PKOS grubu ve kontrol grubu hastalarının karotid ultrasonografilerini karşılaştırdılar. Sonuç olarak kardiyovasküler hastalıklar ile doğrudan ilişkili karotid intima media kalınlığının PKOS grubunda kontrollere göre önemli derecede artmış olduğunu saptadılar. Ayrıca aterosklerotik plak formasyonunu PKOS grubunda iki kat daha fazla saptadılar.⁷ Benzer başka bir çalışmada, B-mod ultrasonografi ile yapılan karotid intima media duvar kalınlığı araştırıldığında, 30-44 yaş arası PKOS'lu kadınlarla, aynı yaş sağlıklı kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterilememiş olup, 45 yaş üzerindeki grupta ise PKOS grubunun karotid intima-media duvar kalınlığının, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede fazla olduğu bulundu.^{2,7}

PKOS'ta CRP yüksekliğini ilk olarak 2001 yılında Kelly ve ark. göstermiştir. PKOS grubunda sağlıklı kontrollere oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek CRP düzeyleri olduğunu bildirmişler ve tip 2 diyabet riski içerebileceğini belirtmişlerdir.⁵ Buna rağmen Bickerton ve ark.'nın 2005 yılında 11 PKOS'lu hastada yaptıkları çalışmada CRP ve fibrinojen düzeyleri açısından kontrol grubu ile arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.⁸

TABLO 4: PKOS ve kontrol gruplarında insülin direncine göre fibrinojen ve CRP düzeylerinin değerlendirmesi.

		HOMA-IR		p
		Normal Ort±SD	İnsülin Direnci Ort±SD	
PKOS (+) (n=60)	^a Fibrinojen	297,44±71,16	353,00±65,90	0,004**
	^b CRP	0,39±0,43 (0,20)	0,56±0,43 (0,35)	0,025*
Kontrol (n=45)	^b Fibrinojen	282,70±42,96	256,00±53,39	0,368
	^b CRP	0,22±0,21 (0,14)	0,41±0,29 (0,35)	0,148

^aStudent t test kullanıldı.

^bMann Whitney U test.

*p<0,05; **p<0,01.

1998 yılında Atiomo ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, fibrinojen değerleri PKOS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur.⁹ Bu çalışmanın tam tersi sonuçlar ise 1994 yılında yapılan başka bir çalışmada elde edilmiş olup, kontrol grubunda fibrinojen düzeyleri daha yüksek bulunmuştur.¹⁰

2002 yılında Kelly ve ark.nın yaptığı çalışmada PKOS ve kontrol grubu fibrinojen değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹¹

Bizim çalışmamızda PKOS grubunda, CRP ve fibrinojen değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (Tablo 1). Kelly ve ark.nın çalışmaları ile bizim çalışmamızda uyumlu sonuçlar elde edilmiş fakat PKOS ve kontrol grubu fibrinojen değerleri arasında farklılıklar saptanmıştır.

PKOS olan kadınlar, etkilenmemiş kadınlara kıyasla daha yüksek derecelerde insülin direnci ve kompensatuar hiperinsülinemi gösterirler.¹²

İnsülin direnci; Tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve kardiyovasküler hastalık gibi birçok bozuklukta artış ile ilişkilidir. Obezitenin insülin direncini şiddetlendirdiği bilinse de klasik bir çalışma, PKOS'lu hem zayıf hem de obez kadınlarda insülin direnci ve tip 2 diyabetin, kilo olarak eşleştirilmiş PKOS olmayan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arttığını göstermiştir.^{11,12} 2010 yılında Zhao Y ve ark.nın 167 PKOS hastası ile yaptığı çalışmada obezite, hiperandrojenizm ve insülin direnci kontrol grubuna kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı.¹³

Çakal E. ve ark.nın 2010 yılında yaptığı çalışmada insülin direncinin değerlendirilmesi için HOMA-IR metodu kullanılmış ve bu çalışma sonucunda, PKOS'lu hastalarda artmış CRP ve HOMA-IR düzeyleri, artmış diyabetojenik ve aterojenik riski gösterebilir denmiştir.¹⁴ Mohamadın

ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada, PKOS'lu kadınların, kontrol gruplarına kıyasla, anlamlı oranda yüksek açlık insülin, HOMA-IR seviyesine sahip olduğunu saptadılar.¹⁵

Cho LW ve ark.nın 2011 yılında yaptığı bir çalışmada, anovuluar ve ovuluar PKOS'lu kadınlarda HOMA-IR ile değerlendirilen insülin direnci incelenmiş ve anovuluar PKOS'lu kadınlarda insülin direnci ovuluar PKOS'lu kadınlardan daha fazla saptanmıştır. Kontrol grubuna kıyasla ise PKOS grubunda insülin direnci daha yüksektir.¹⁶

Bizim çalışmamızda PKOS ve kontrol gruplarında AKŞ, insülin ve HOMA-IR değerlerine bakıldı. PKOS grubunda ortalama kan glukozu $86,16 \pm 6,65$, ortalama insülin $10,66 \pm 4,41$, HOMA-IR $2,27 \pm 0,96$ olarak saptandı. Tüm bu değerler kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek saptandı. HOMA-IR değerlerine göre insülin direnci saptanan ve saptanmayan, PKOS ve kontrol olguları karşılaştırıldığında ise, PKOS grubunda insülin direnci görülen olgularda CRP ve fibrinojen, görülmeyenlere oranla anlamlı yüksek bulundu, kontrol grubunda ise CRP ve fibrinojen değerleri arasında insülin direnci görülüp görülmemesine göre anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

SONUÇ

Sonuç olarak; PKOS'un, erken yaşlarda ciddi sistemik ve kardiyovasküler hastalıklar açısından risk durumlarının belirlenebilmesi için, CRP ve fibrinojen iyi belirteçler gibi gözükmetedir. CRP için çalışmalarda daha kesin sonuçlara ulaşılırken, fibrinojen ile ilgili çelişkili sonuçlar içeren çalışmaların mevcudiyeti, fibrinojen için ek çalışmaların gerekliliğini göstermektedir. CRP ve fibrinojen yüksekliğinin saptandığı tüm PKOS hastaları insülin direnci yönünden araştırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Keleştimur F, Karaca Z. [Polycystic ovary syndrome: diagnosis and etiopathogenesis]. *Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics* 2009;2(2):17-22.
2. Guzick DS, Talbott EO, Sutton-Tyrrell K, Herzog HC, Kuller LH, Wolfson SK Jr. Carotid atherosclerosis in women with polycystic ovary syndrome: initial results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(4):1224-9.
3. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *South Med J* 2001;94(2):190-6.
4. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347(20):1557-65.
5. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(6):2453-5.
6. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000;102(1):42-7.
7. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2414-21.
8. Bickerton AS, Clark N, Meeking D, Shaw KM, Crook M, Lumb P, et al. Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Clin Pathol* 2005;58(2):151-4.
9. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;69(2):236-41.
10. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G, Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994;61(3):455-60.
11. Kelly CJ, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Rumley A, et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(7):3287-90.
12. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992;41(10):1257-66.
13. Zhao Y, Xu JJ, Zhu MW, Lin JF. [Clinical features, reproductive endocrine and metabolic abnormalities of adolescent girls with polycystic ovary syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2010;90(25):1729-34.
14. Cakal E, Ustun Y, Engin-Ustun Y, Ozkaya M, Kiliç M. Serum vaspin and C-reactive protein levels in women with polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011;27(7):491-5.
15. Mohamadin AM, Habib FA, Al-Saggaf AA. Cardiovascular disease markers in women with polycystic ovary syndrome with emphasis on asymmetric dimethylarginine and homocysteine. *Ann Saudi Med* 2010;30(4):278-83.
16. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, Jayagopal V, Coady AM, Rigby AS, et al. Insulin resistance variability in women with anovulatory and ovulatory polycystic ovary syndrome, and normal controls. *Horm Metab Res* 2011;43(2):141-5.