

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KAROTİS ARTER
İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadircan KARATOPRAK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA KAROTİS ARTER
İNTİMA MEDİA KALINLIĞININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadircan KARATOPRAK

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ

Çanakkale 2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. Kadriye Karabekir'in Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23.11.2020

TEZ KONU BAŞLIĞI
Polikistik Over Sendromlu Hastalarda
Karotis Arter İntima media Kalınlığının
Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILUÇ

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Dr. Dr. Yavuz BEYAZIT

Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILUÇ

Dr. Öğr. Üyesi Mustafa ERGİ

İmzası

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 22.12.2020 tarih ve 1.01.12.4. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan

Dekan

ÖNSÖZ

Öncelikle hayatımın kritik dönemlerinden biri olan, ben dahil birçok arkadaşına ilköğretim dönemimizde maddi, manevi destekte bulunup bugünlere gelmemizde ilk ve belki de en önemli katkıyı sağlayan, emeklerine burada teşekkür etme fırsatı bulmaktan dolayı anlatılmaz mutluluk duyduğum Türkçe öğretmenim Gonca TUNÇ, Sosyal Bilgiler öğretmenim Günay ÇİFTÇİ ve Fen Bilgisi öğretmenim Halil KOCATEKİN'e;

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyerek eğitimime katkıda bulunan ve meslek sevgisi ile bizlere örnek olan başta tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Ersen KARAKILIÇ'a ve Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD ile Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD'deki tüm öğretim üyesi hocalarım ile ihtisasım boyunca güzel bir uyum içerisinde çalıştığım tüm yan dal asistanı arkadaşlarıma;

Birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma;

İyi ki tanışmışız dediğim, ilkokuldan beri her zaman yanımda olup, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen kardeşim Ahmet YALÇIN'a;

Varlığından dolayı heran şükrettiğim, hayatıma girdiğinden itibaren mutluluk getiren, anlayışı, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan, varlığıyla bana güç veren, kıymetli eşim Tuba ELTİMUR KARATOPRAK'a ve biricik tatlı oğlum Tarık Eren KARATOPRAK'a;

Hayatım boyunca her türlü fedakârlığı yapan, binbir emek ve fedakârlıklarla beni bu günlere getiren, dualarını hiçbir zaman esirgemeyen, attığım her adımda beni sonuna kadar destekleyen, bana inanan, güvenen, en büyük destekçilerim ve hayatımın vazgeçilmezleri olan canım annem ve babam Türkan ve Memet Ali KARATOPRAK'a, en iyi dostlarım olan değerli ağabeyim ve kız kardeşlerime;

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kadircan KARATOPRAK
ÇANAKKALE 2019

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromlu (PKOS) hastalarda bazı aterosklerotik risk faktörlerinin arttığı bilinmektedir. Biz de çalışmamızda reproduktif çağıdaki PKOS hastalarında aterosklerozun subklinik belirteçlerinden olan karotis arter intima media kalınlığının (KİMK) artıp artmadığını ve bu hastalarda KİMK'i etkileyebilecek faktörleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18-40 yaş arası, 61 PKOS hastası ve 62 sağlıklı gönüllü alındı. Hastalar 2003 Rotterdam Kriterleri'ne göre PKOS tanısı alan kişilerden seçildi. Kontrol grubu ise benzer yaş grubunda, PKOS tanısı, hiperandrojenizmi ve bilinen sitemik hastalığı olmayan, menstruasyon siklusu düzenli olan kişilerden oluşturuldu. Her iki grubun demografik, antropometrik, klinik verileri kaydedildi ve biyokimyasal verileri retrospektif olarak elde edildi. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin yayınladığı protokole uygun olarak B-mod ultrason ile KİMK değerleri ölçüldü ve tüm verilerin istatistiksel analizi yapıldı.

Bulgular: İki grup arasında VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve boyun çevresi için anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). HDL, LDL, TG, açlık glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, CRP, WBC ve PLT sonuçlarında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$). Fakat total kolesterol, nötrofil-lenfosit oranı ve MPV sonuçlarında anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$). Sağ, sol ve sağ-sol ortalama KİMK sonuçlarında iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$) ve bunların ortalamaları PKOS olanlarda daha yüksekti. KİMK sağ-sol ortalamasının 2003 Rotterdam Konsensus Kriterleri'ne göre alt grup dağılımında PKO görünümü, adet düzensizliği ve hiperandrojenizmi olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$). 123 olgunun verileriyle yapılan korelasyon analizinde KİMK ile VKİ, boyun, bel ve kalça çevresi, bel-kalça oranı, HDL, trigliserit, açlık insülini, HOMA-IR, WBC, PLT ve CRP arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p<0,05$). Sadece PKOS'luların verileriyle yapılan korelasyon analizinde KİMK ile VKİ, kalça çevresi ve CRP arasında anlamlı korelasyon izlendi ($p<0,05$). Fakat sadece kontrol grubu verileriyle yapılan korelasyon analizinde KİMK ile anlamlı korelasyonu olan veri yoktu ($p>0,05$). PKOS'luların verilerinden Backward modeliyle oluşturan en uygun multipl regresyon modeli olan VKİ ve DHEAS modelinde, VKİ bağımsız değişkeni ile KİMK bağımlı değişkeni arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Beta:0,351, $p:0,006$)

Sonuç: Çalışmamızda aterosklerozun erken belirteçlerinden olan KİMK artışının PKOS hastalarında anlamlı şekilde arttığını saptadık. PKOS'lularda CRP, VKİ ve kalça çevresi artışının KİMK ile anlamlı pozitif korele olduğunu gördük. VKİ'nin hem korelasyon hem de regresyon analizinde KİMK üzerinde anlamlı etkisinin olması nedeniyle PKOS'ta diğer faktörlerden bağımsız olarak VKİ'nin KVH'lar için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. KVH ve PKOS ilişkisini anlamamız için, KİMK değerlendirmesinin de olduğu yüksek katılımlı, prospektif ve uzun dönem takipli kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu, karotis arter intima media kalınlığı, subklinik ateroskleroz, endotel disfonksiyonu, kardiyovasküler hastalık

ABSTRACT

Aim: It is a known fact that certain risk factors of atherosclerotic are increased in patients with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). It is targeted to research in this study whether carotid intima media thickness (CIMT), which is one of the subclinical markers of atherosclerosis, is increased or decreased in patients with PCOS and the factors that will affect CIMT in these patients.

Material and Method: 123 patients aged 18 to 40 are admitted to outpatient endocrinology and metabolism clinic of Canakkale 18 Mart University Medical Faculty depending on the age range, medical condition and voluntary basis in total. 61 patients diagnosed with PCOS are determined whereas 62 patients comprise healthy and voluntary individuals. Additionally, the patients diagnosed with PCOS are defined according to 2003 Rotterdam Criteria. The control group is considered as individuals who are similar group of age, have regular menstrual cycles and those who do not present with PCOS, hyperandrogenism or underlying systemic diseases. The data of demographic, anthropometric and clinic features are registered. Likewise, biochemical data is obtained retrospectively. CIMT values are measured with B-mode Ultrasound in accordance with the protocol that American Echocardiography Association published. Statistical analysis of all data is established.

Results: It was a statistical significance between the two groups in terms of BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio and neck circumference ($p < 0.05$). Similarly, it was a considerable difference in the results of HDL, LDL, TG, fasting glucose, fasting insulin, HOMA-IR, CRP, WBC, and PLT ($p < 0.05$). However, there was no related or meaningful discrepancy in the results of total cholesterol, neutrophil lymphocyte rate, and MPV ($p > 0.05$). Right, left and right to left CIMT results between these groups were found meaningful ($p < 0.05$) and the average of these results were higher in those with PCOS. It was not observed any rational difference between those who have PCO appearance, menstrual irregularity and hyperandrogenism and those who do not in the distribution of subgroups based on 2003 Rotterdam Consensus Criteria ($p > 0.05$). In the correlation analysis of 123 cases along with their data, it is noticed a meaningful correlation between CIMT and BMI, neck-waist-hip circumference, waist-to-hip ratio, HDL, TG, fasting insulin, HOMA-IR, WBC, PLT, and CRP ($p < 0.05$). Merely in the correlation analysis of the data of patients with PKOS, it is noted a meaningful correlation between CIMT and BMI, hip circumference, and CRP ($p < 0.05$). Conversely, only in the correlation analysis of the data of the control group, there was no data meaningful with CIMT ($p > 0.05$). In BMI and DHEAS model, which is the most appropriate multiple regression model formed by the data of PCOS by means of Backward Model, it is detected a statistically meaningful difference in the relationship between BMI-dependent variance and CIMT-dependent variance (Beta: 0,351, p: 0.006).

Conclusion: In this study, it is determined that the increase in CIMT, that is known as one of the early markers, has been increased in patients with PCOS. In addition to that, it is also seen that the rise in CRP, BMI, and hip circumference is meaningful and positively correlated with CIMT in patients with PCOS. In the regression and correlation analysis of BMI, BMI is a significant risk factor of CVDs for PCOS independently from other factors as it has a remarkable effect on CIMT. In order to ascertain the relationship between CVD and PCOS, it is needed to have cohort studies with high level of participation, prospective and long-term follow-up.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome, Carotid Artery Intima Media Thickness, Subclinical Atherosclerosis, Endothelial Dysfunction, Cardiovascular Disease

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
RESİMLER LİSTESİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU.....	3
2.2 POLİKİSTİK OVER SENDROMU PREVALANSI	4
2.3 POLİKİSTİK OVER SENDROMU ETYOPATOGENEZİ	4
2.3.1 Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları	5
2.3.2 Steroidogenezis Değişiklikleri	7
2.3.3 İnsülin Etki ve Sekresyon Bozuklukları	9
2.3.4 Obezite	11
2.3.5 İnflamasyon	11
2.3.6 Genetik Faktörler	12
2.3.7 Diğer	13
2.4 SEMPTOM, BULGULAR VE LABORATUVAR	13
2.4.1 Kronik Anovulasyon, Menstrüel Düzensizlikler	14
2.4.2 Hiperandrojenizm	15
2.4.3 İnfertilite	18
2.4.4 Polikistik Over Görünümü	18

2.4.5	Laboratuvar	19
2.5	TANI KRİTERLERİ	21
2.6	AYIRICI TANI	22
2.7	TEDAVİ	23
2.8	POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK BULGULAR VE UZUN DÖNEM RİSK FAKTÖRLERİ	27
2.8.1	Kardiyovasküler Hastalık	27
2.8.1.1	Hipertansiyon.....	28
2.8.1.2	Dislipidemi	28
2.8.1.3	Proinflamatuvar ve Aterojenik Göstergeler	29
2.8.1.4	Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ateroskleroz	29
2.8.2	İnsülin Direnci, Anormal Glukoz Metabolizması ve Diyabet	32
2.8.3	Obezite	33
2.8.4	Kanser	33
2.8.5	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu	34
2.8.6	Psikiyatrik Sorunlar	34
2.8.7	Üreme Ve Gebelik Sorunları.....	34
3.	GEREÇ VE YÖNTEMLER	36
4.	BULGULAR	40
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6.	KAYNAKÇA.....	56

KISALTMALAR

ACTH	:	Adrenokortikotropik Hormon
AE-PCOS	:	Androgen Excess and PCOS Society
AES	:	The Androjen Excess Society
AMH	:	Anti Mülleriyan Hormon
cAMP	:	Siklik Adenozin Monofosfat
CRP	:	C-Reaktif Protein
DHEA	:	Dihidroepiandrostenedion
DHEA-S	:	Dihidroepiandrostenedion Sülfat
DHT	:	Dihidrotestosteron
DKB	:	Diastolik Kan Basıncı
DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
E2	:	Östradiol
FSH	:	Folikül Stimulan Hormon
GnRH	:	Gonadotropin Releasing Hormon
HDL	:	High Density Lipoprotein
HT	:	Hipertansiyon
IGF	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IGF-1	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1
IGF-2	:	İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-2
IL-6	:	İnterlökin-6
IR	:	İnsülin Direnci
KİMK	:	Karotis İntima Media Kalınlığı
KOK	:	Kombine Oral Kontraseptif
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	:	Low Density Lipoprotein
LH	:	Luteinizan Hormon
MCV	:	Ortalama Eritrosit Hacmi
MCH	:	Ortalama Eritrosit Hemoglobini
mFG	:	modifiye Ferriman-Gallway
NIH	:	Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
PAI-1	:	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PKO	:	Polikistik Over
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu
PLT	:	Platelet, trombosit
SHBG	:	Seks Hormon Bağlayıcı Globülin
SKB	:	Sistolik Kan Basıncı
TNF-α	:	Tümör Nekroz Faktör- α
TG	:	Trigliserid
USG	:	Ultrasonografi
WBC	:	White Blood Cell, Beyaz Kan Hücresi
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
WHO	:	Dünya Sağlık Örgütü
17-OHP	:	17-Hidroksi Progesteron

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. PKOS Semptom, Bulgu ve Sıklıkları	14
Tablo 2. PKOS Tanı Kriterleri	22
Tablo 3. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Dağılımı	40
Tablo 4. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı	41
Tablo 5. PKOS Tanısı Alan Hastalarda Bulguların 2003 Rotterdam Konsensus Kriterlerine Göre Dağılımı	41
Tablo 6. Biyokimyasal Ölçümlerin Gruplara Göre Dağılımı	42
Tablo 7. KİMK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı	43
Tablo 8. PKOS Tanısı Olanlarda KİMK Sağ-Sol Ortalamasının 2003 Rotterdam Konsensus Kriterlerine Göre Dağılımı	44
Tablo 9. Tüm Olgulardan Elde Edilen KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi	45
Tablo 10. PKOS Hasta Grubunda KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi.....	46
Tablo 11. Kontrol Grubunda KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi.....	47
Tablo 12. KİMK İle VKİ ve DHEAS Arasındaki İlişkinin Çoklu Regresyon Analizi İle Gösterilmesi	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi [33]	5
Şekil 2. Overyen Steroid Hormon Biyosentez Yolağı [46].....	7
Şekil 3. Adrenal Steroidogenez Yolağı [54]	9
Şekil 4. PKOS Hasta Grubundaki İnsülin Direncinin Etki ve Patofizyolojideki Rolü [62].....	10
Şekil 5. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi	17
Şekil 6. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü – Şematik Görünüm.....	31



RESİMLER LİSTESİ

- Resim 1.** Bilateral Polikistik Overlerin Sonografik Gösterimi: Periferik Dağılımı Olan 10 Veya Daha Fazla Folikül [118]..... 19
- Resim 2.** Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü [176]..... 31



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), menstrual disfonksiyon, hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, süregelen zaman içinde etyopatogenezi netlik kazanamamış olan kronik bir hastalıktır ve reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen jinekolojik bir endokrin hastalıdır [1, 2]. Hastalığın etyopatogenezine yönelik yapılan çalışmalar hastalığın kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle görülen multigenik, multisistemik bir hastalık grubu olduğu ortaya çıkmıştır. PKOS patofizyolojisinde diyet de dâhil olmak üzere gonadotropik hormon salınım defektleri, streoidogenez bozuklukları, insülin salınım ve etki mekanizmasındaki değişiklikler ile bir takım genetik faktörlerin etkili olduğu görülmüştür [2].

PKOS tanı kriterleri açısından tam olarak bir konsensus sağlanamamış olmakla birlikte şimdiye kadar tanımlanmış 4 tanı kriteri grubu bulunmaktadır (Tablo 2) [3, 4, 5, 6]. Sıklıkla kullanılan 2003 Rotterdam tanı kriterlerine göre oligo-anovülasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ile polikistik over görünümü olarak belirlenen üç kriterden ikisinin bulunması ve diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi tanı için yeterli olmaktadır.

PKOS, daha erken yaşlarda menstrüel düzensizlikler, hirsutizm, infertilite, obezite, dislipidemi gibi sorunlara neden olurken, uzun dönemde gebelik komplikasyonları, yaşam kalitesinde bozulma, Tip 2 diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar ve endometriyum ile meme kanser riskinde artış gibi birtakım problemlere neden olabilir [7, 8]. PKOS hasta grubunda izlenen obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve artmış viseral yağ doku varlığı kardiyovasküler hastalık (KVH) görülme riskini artırmaktadır [9]. Ayrıca yine PKOS hastalarında sıklıkla izlenen insülin direnci ve hiperinsülineminin c reaktif protein (CRP), interlökin-6 (IL-6), beyaz küre artışı ve diğer birçok inflamatuvar belirteçleri arttırdığı bilinmekte ve kronik inflamasyona yol açtığı düşünülmektedir [10, 11]. Amerikan Kalp Cemiyeti PKOS hasta grubunda görülen obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, erken kardiyovasküler aile öyküsü (kadınlarda 55, erkeklerde 65 yaş öncesi) gibi risk faktörlerinden birini bile taşıyorsa riskli grupta; metabolik sendrom, tip 2 DM,

vasküler veya renal hastalıklarından birine sahipse yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir [12].

Ateroskleroz; ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilen, uzun bir asemptomatik evresi olan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. KVVH'lar genellikle aterosklozezin ileri dönemlerinde ortaya çıkarken, damar duvar yapısındaki değişiklikler daha ateroskleroz gelişmeden ortaya çıkar. Aterosklozezin bu nedenle subklinik dönemde ortaya konması önem taşımaktadır ki subklinik dönemdeyken birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle tespit edilebilmektedir. Bunlardan biri olan B-mod ultrason (USG) ile de tespit edilen en önemli bulgu endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığındaki (İMİK) artıştır. Arteriyal duvar değişiklikleri yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Karotis arterin yüzeysel, büyük ve hareketsiz olması kolay görüntülenmesini sağlamaktadır. Periferik arter sistemi incelenmesi için karotis arter bu nedenlerle ideal özelliklere sahiptir [13]. Karotis arter intima media kalınlığı (KİMİK)'in aterosklerotik risk faktörleriyle korelasyonunun iyi olması, arteriyel damar değişikliği değerlendirmelerinde ucuz, non-invazif yöntemlerle tespit edilebilir olması subklinik ateroskleroz tayininde tercih sebebidir [14].

Biz de çalışmamızda subklinik aterosklozezin bir göstergesi olan karotis arter intima media kalınlığı ölçümünü PKOS tanısı olan 18-40 yaş grubundaki hastalarda ve aynı yaş grubundaki sağlıklı bireylerde yaparak bunların karşılaştırmasını yapmayı planladık. Bu iki grup arasında elde edilecek KİMİK farklılığınının kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olup olmayacağını, KİMİK artışının PKOS grubunda ilişkili olabileceği durumları tespit etmeyi ve bu sonuçların hastalar için klinik faydalarını ortaya koymayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 POLİKİSTİK OVER SENDROMU

Polikistik over sendromu (PKOS), kadınlarda düzensiz menstrual siklusların ve hiperandrojenizmin önemli bir nedenidir ve premenstrüel dönemdeki kadınlarda en sık gözlenen jinekolojik hastalıktır [1, 2]. Patofizyolojik temeli, dermo-kozmetik, üreme ve metabolik değişikliklere dönüşen over ve adrenal kökenli fazla miktarda androjen üretimi olan endokrinometabolik bir hastalıktır [15]. PKOS; klinikte akne, tüylenme artışı, androjenik alopesi, ciltte yağlanma ve/veya laboratuvar olarak hiperandrojenizmin görüldüğü, oligo-anovülasyon gibi ovulatuvar disfonksiyonun izlendiği ve polikistik over (PKO) morfolojik özellikleri ile karakterize olan bir hastalık tablosudur [16]. Bu sendromun yaşam kalitesini kötüleştirmesinin yanında kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar için bir risk olduğu da çoğu çalışmada ifade edilmektedir [17].

Polikistik over sendromunun tarihte ilk kez ne zaman açıklandığı belli değildir fakat tarihçesinin çok uzun zaman öncesine dayanmakta olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalar sonrası ortaya çıkarılan Mısır'daki papirüslerde bugün tarif edilen PKOS'a uyan benzetmeler vardır. Milattan önce 460-377 yıllarında yaşamış olan Hipokrat "âdetleri 3 günden az veya yetersiz olan, güçlü, maskülen görünümde, gebe kalamayan" kadınlardan bahsetmektedir [18]. Günümüzde ilk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından 7 kişilik bir grupta polikistik büyümüş overler, amenore ve hirsutizm birlikteliği rapor edilmiştir [19]. Saurberive Cooperberg 1981'de ultrasonografiyle sendroma özgü ilk polikistik over görünümünü tespit etmiş ve serum lüteinleştirici hormon (LH) ile androjen seviyelerindeki yüksekliğin bu görünüme eşlik ettiğini tespit etmiştir [20, 21]. PKOS'ta LH ile folikül stimülan hormon (FSH) seviyelerinde LH lehine artış olması yine 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda görülmüştür [22]. Yıllar içinde yapılan çalışmalarda polikistik over görünümünün klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizme ve ovulatuvar disfonksiyona her zaman eşlik etmediği görülmüş ve bunların çeşitli kombinasyonlar halinde bir arada bulunabildiği tespit edilmiştir [23, 24, 25, 26].

Yapılan son çalışmalar ışığında PKOS'un hirsutizm ve anovulasyonun en sık nedeni olmasının yanında üreme çağındaki kadınların yaklaşık %2,2 ile %26'sını etkileyen en sık hastalık olduğu gösterilmiştir [27, 28]. Her ne kadar PKOS alanında ciddi gelişmeler yaşanmış olsa da tanı kriterleri, prevalansı, etyolojisi ve patogenezi açısından fikir birliği sağlanamamıştır [29].

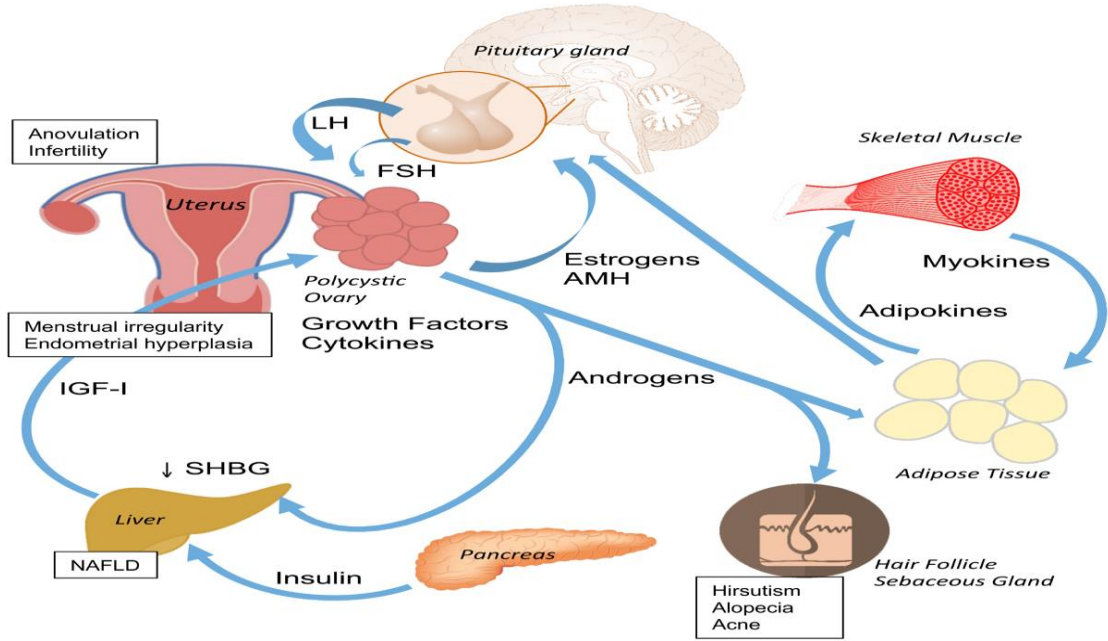
2.2 POLİKİSTİK OVER SENDROMU PREVALANSI

PKOS prevalansı kullanılan tanı kriterlerine, ülkelere ve etnik yapılara göre değişiklik gösterebilmektedir. Günümüzde yapılan araştırmalarda PKOS tanısı için kullanılan tanı ölçütleri farklılık gösterdiği ve tek bir tanı kriteri grubu olmadığı için elde edilen sonuçlarda farklılıklar mevcuttur. Sıklıkla klinik, laboratuvar ve ultrasonografik bulgular ışığında tanı konulmaktadır. Klinik olarak hiperandrojenizm bulgularıyla birlikte PKO görünümü sendrom tanısını desteklemekte iken, hiperandrojenizmi ve adet düzensizliği olmayan kadınlarda da PKO görünümü olabileceği görülmüştür [30]. Yapılan bazı çalışmalarda ise adet düzensizliği olmayan kadınlarda dahi %25 oranında PKO görünümü tespit edilmiştir [30]. Ortak tanı kriteri grubu olmadığı için PKOS sıklığı %2,2 ile %26 arasında farklılık gösterebilmektedir [28]. Yapılan çalışmalarda kullanılan tanı kriteri grubuna göre bakıldığında ise; Androgen Excess and PCOS Society (AE-PCOS) kriterlerine göre %10, National Institutes of Health (NIH) kriterlerine göre %6 ve Rotterdam Kriterleri'ne göre %15-18 oranında PKOS görüldüğü tahmin edilmektedir [31, 32].

2.3 POLİKİSTİK OVER SENDROMU ETYOPATOGENEZİ

Reprodüktif çağın en sık görülen hastalıklarından biri olmasına ve günümüzde çok sayıda araştırmanın yapılmış olmasına rağmen PKOS etyopatogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Son yapılan çalışmalar ışığında PKOS'un kalıtsal ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle görülen multigenik, multisistemik bir hastalık grubu olduğu ortaya çıkmıştır. PKOS patofizyolojisinde diyet de dâhil olmak üzere gonadotropik hormon salınım defektleri, steroidogenez bozuklukları, insülin salınım ve etki mekanizmasındaki değişiklikler ile bir takım

genetik faktörlerin etkili olduğu görülmüştür. Bu faktörlerin göreceli önemi, hastalarda bireysel olarak değişebilir olmasıdır [2] (Şekil 1).



Şekil 1. Polikistik Over Sendromu Patofizyolojisi [33]

2.3.1 Gonadotropin Sekresyon Bozuklukları

İlk zamanlarda ovulatuvar disfonksiyonun nedeninin PKO morfolojik karakteristiği ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [34]. Fakat günümüzde bu durumun oldukça karmaşık, heterojen ve multi-faktöryel olduğu ortaya çıkmıştır. Bu faktörlerden biri hipotalamo-hipofizer-ovaryen aks fonksiyon defektidir. Sağlıklı bir ovulatuvar siklusta bu aks hormonları belli bir denge içinde salınım ile çalışmaktadır. Hipotalamustan gonadotropin releasing hormon (GnRH) pulsatil olarak salınarak hipofiz portal sistemine gönderilir. Bu ön hipofizden pulsatil olacak şekilde LH ve FSH'ın sistematik dolaşıma salınımına neden olur. Ovulatuvar siklus başlangıcında FSH, LH'ya göre baskındır [35]. Bu sayede folikülün gelişimiyle birlikte granüloza hücrelerinde LH reseptörü artar ve aromataz enzimi stimüle olur. İleri foliküler evrelerde GnRH pulsatilite frekansı artar ve böylece LH salınımı da artırılmış olur. Bu aşamada inhibin-B'nin etkisi ve östradiol (E2) artışı ile FSH seviyesinde azalma görülür. Ovülasyon sonrası korpus luteum oluşur ve progesteron düzeyinde artış olur. Ovaryen steroidler

endometriyumu implantasyona hazırlarken, diğer taraftan da hem hipofizer düzeyde FSH ve LH'ı, hem de hipotalamik düzeyde GnRH salınımlarını negatif feedback yoluyla kontrol ederler [36, 37].

PKOS'ta bu aks fonksiyonunda bozukluklar mevcuttur ve normal siklusun aksine PKOS'lu kadınlarda yani kronik anovulatuvar siklusları yaşayanlarda gonadotropin ve seks steroidlerinin konsantrasyonu çok az değişecek şekilde salınırlar. Yüksek olan östrojen düzeyi ile GnRH pulsatil salınımindaki ve amplitüdündeki artış LH pulsatil salınım ve amplitüdünde artışa sebebiyet vererek LH miktarını artırmaktadır [38, 39, 40]. LH'ın FSH'ya oranla belirgin artması PKOS tanı aşamasında dikkat edilen hususlardan biri olmuştur [20]. PKOS hasta grubunda erken folliküler aşamada hipofizden FSH salınımı LH'ya göre belirgin olarak azalmıştır. Azalmış olan bu FSH salınımının sebebi tam olarak netleştirilemese de karşılanamamış östrojen düzeyinin devamlı yüksek kalmasının negatif feedback etkisiyle artmış GnRH pulsatesinin LH-beta gen ekspresyonunu FSH-beta gen ekspresyonuna göre daha çok artırması olabilir. Ve yine minimal artmış inhibin-B seviyesinin(küçük foliküllerden türetilmiş) negatif feedback etkisinin patogeneizde muhtemel mekanizmalardan olduğu düşünülmektedir [41, 42].

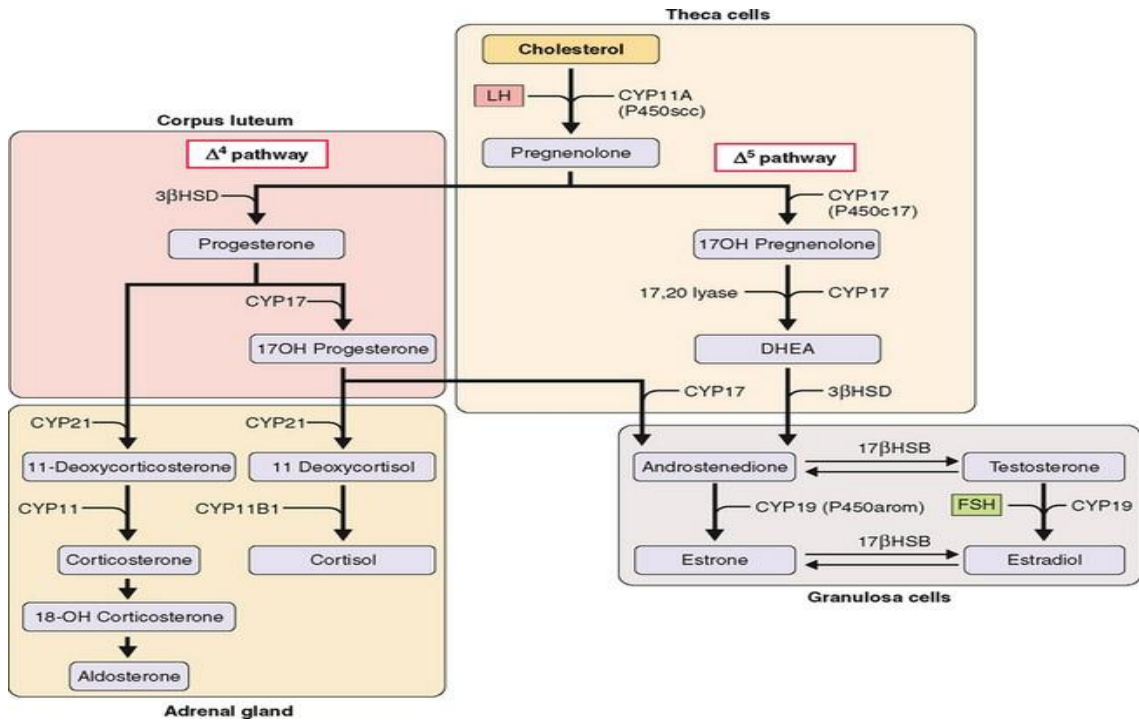
FSH salınımlarında görülen rölatif azalmanın sonucu olarak rölatif FSH eksikliği oluşur ve bu foliküler gelişim bozukluğu ile anovulasyona neden olarak PKOS fenotipi gelişmesine sebep olur. Anti müllerian hormon(AMH) ve diğer foliküler gelişimi regüle eden diğer intraovaryen faktörlerin fazlalığı FSH'nın yetersizliği nedeniyle FSH etkisini lokal olarak inhibe eder ve böylece dominant folikül seçilimi anormal olarak sonuçlanır [43].

Seks steroidlerinin feedback mekanizması için gerekli olan östrojen reseptör alfa gibi bir takım reseptöre GnRH nöronları sahip olmadığı için bu düzenlemenin buradan daha üst seviyelerde gerçekleşebileceği düşüncesini ortaya çıkarabilir. Bu bağlamda Kiss-1 nöronal sisteminin fonksiyon bozukluğunu düşündüren yeni bulgular ortaya çıkmıştır [44, 45].

2.3.2 Steroidogenezis Değişiklikleri

PKOS hasta grubunda ovaryen ve adrenel steroidogenezde pek çok değişiklik olduğu görülmüştür ki bunlar arasında folikül alt birimi içinde rol oynadığı tespit edilen intra-ovaryan parakrin modülatörler, büyüme faktörleri ve sitokinler ile artmış dehidroepiandrosteron sülfat (DHEAS), dehidroepiandrosteron (DHEA), testosteron, androstenedion, 17-hidroksiprogesteron (17-OHP) ve östrojen seviyeleri örnek gösterilebilir [17, 44].

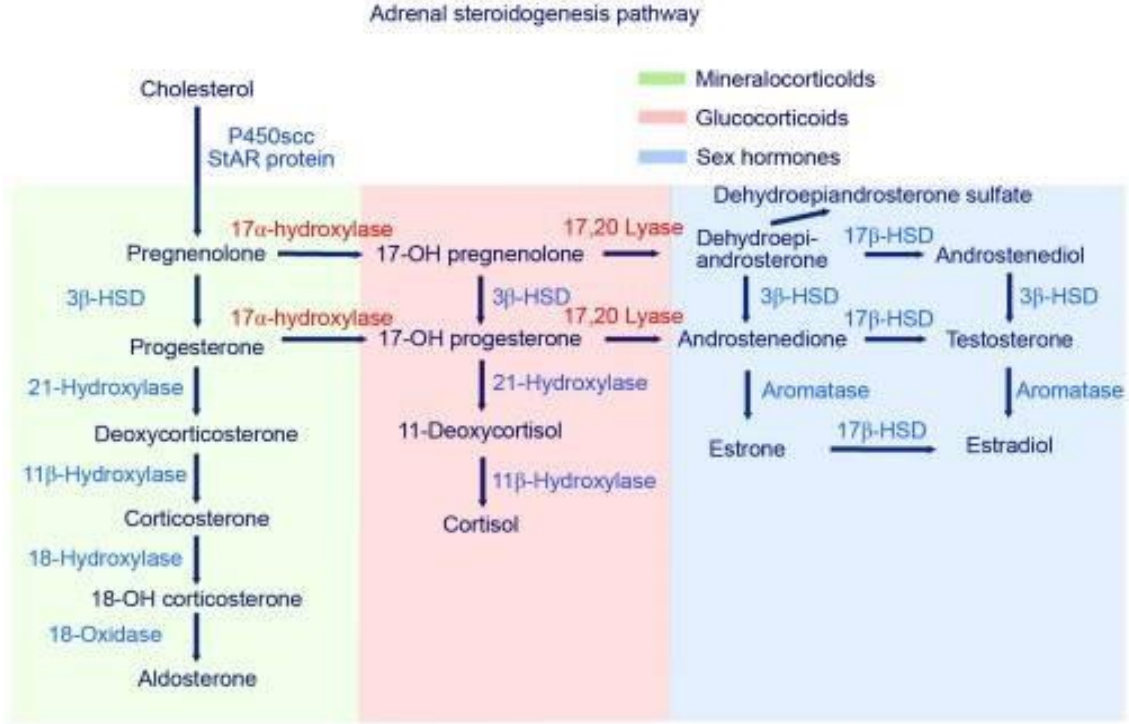
Normal şartlarda LH teka hücrelerinde androstenedion ve testestoren üretilmesini sağlar. Sonrasında granüloza hücrelerinde aktivitesi FSH ile düzenlenen aromataz enziminin etkisiyle androstenedion östrona, testosteron ise östradiole dönüştürülür (Şekil 2) [46, 47]. Artmış LH seviyeleri overlerde siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyini artırarak steroidogenez androjen üretimi yönüne kaydırır ki bu da folikül gelişmesinin duraklamasına sebebiyet verir [48]. Yüksek LH seviyeleri androjen üretimini artırır. Kısır bir döngü içinde, artmış androjen seviyesi ekstraglandüler olacak şekilde androjen östrojen dönüşümü artırıp, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG) üretimini azaltır. Neticede östrojen seviyesi artarken SHBG'deki azalma serbest testosteron düzeyini yaklaşık iki kat artırır [49].



Şekil 2. Overyen Steroid Hormon Biyosentez Yolağı [46]

LH etkisini androjen ve östrojen grubu negatif yönde etkileyirken, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF) ise pozitif yönde etkilemektedir. Teka hücrelerinde birçok reseptör olmakla birlikte bunlar arasında insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) de bulunmaktadır. Böylece insülin, hiperinsülinizmi olanlarda hem kendi reseptörü hem de IGF-1 ve IGF-2 reseptörleri aracılığıyla LH'nın stimüle ettiği androjen sentezini tetiklemekte ve arttırmaktadır. İnsülin düzeyindeki yüksekliğin azaltılıp normalize edilmesi, LH düzeyinde herhangi bir değişiklik olmadan androjen seviyelerinde azalmaya neden olmaktadır [50, 51].

PKOS patofizyolojisinde, artmış olan adrenal androjen sentezinin etkisi tam olarak anlaşılammıştır [52]. DHEA ve DHEA-S sadece sürrenal glandda üretilmekteyken, testosteron ve androstenedion overlerde de üretilmektedir (Şekil 2 ve 3). PKOS hasta grubunda adrenal bezde androjen sentezi artmıştır. %20-50 hastada artmış olarak tespit edilen DHEA-S ve 11 β (OH) androstenedion bunun bir göstergesidir [53]. Fakat sağlıklı kadınlar ile PKOS hasta grubunun adrenokortikotropik hormon (ACTH) seviyeleri benzer düzeylerde bulunduğundan dolayı adrenal bezdeki androjen sentezi artışının ACTH'ya yanıtından veyahut ACTH dışı sebepler ile olabileceği tahmin edilmektedir. PKOS hasta grubunda DHEA-S düzeyleri ile ACTH uyarısına artmış adrenal androjen sekresyon yanıtında genetik etkenlerin önemli olabileceği tespit edilmiştir [52].



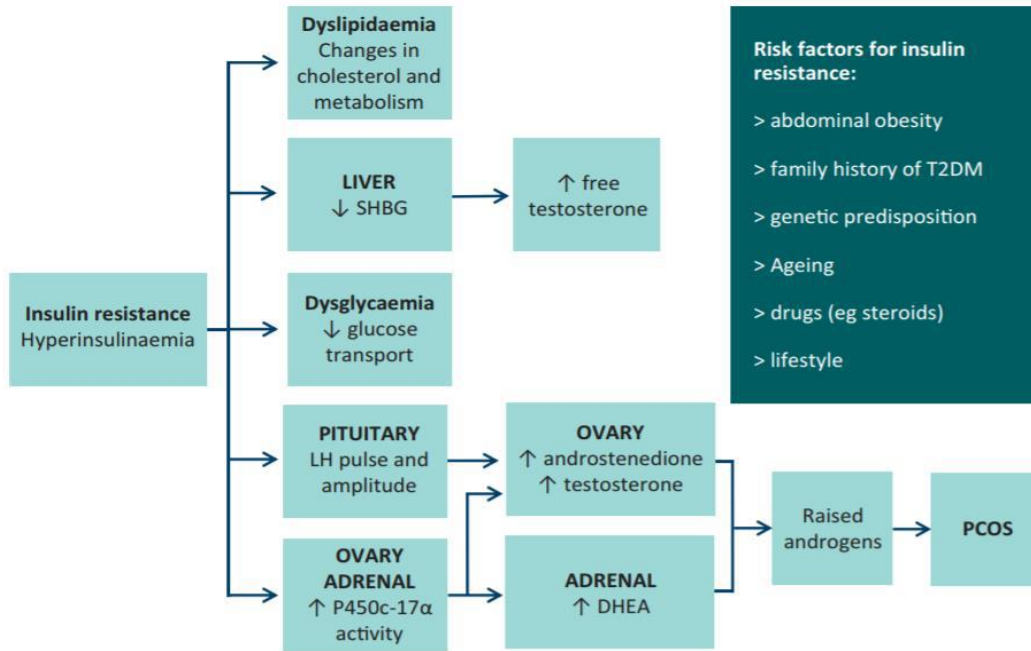
Şekil 3. Adrenal Steroidogenez Yolağı [54]

2.3.3 İnsülin Etki ve Sekresyon Bozuklukları

PKOS hasta grubundaki kadınlarda %50-60 oranında insülin rezistansı olduğu tespit edilmiştir [55]. Her ne kadar PKOS patofizyolojisinde insülin direncinin önemli bir yeri olduğu düşünülse de insülin etki ve salınım bozukluklarının mekanizması tam olarak açıklanamamıştır [56]. İnsülin direnci ve buna sekonder oluşan hiperinsülinemi hem obez hem de zayıf PKOS hasta grubunda görülebilmektedir. Fakat daha ciddi düzeydeki insülin rezistansı ve glukoz intoleransı daha çok obezitesi olan PKOS'lularda görülmektedir [17]. Öyle ki obezitesi olmayan PKOS hasta grubunda %30 oranında insülin direnci görülmekteyken, obez hasta grubunda %75'lere varan oranda görülmektedir [57]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki ne obezite ne de izole androjen yüksekliği PKOS'taki insülin etki ve salınım defektini net bir şekilde açıklayamamaktadır [56, 58]. Üstelik PKOS tanısı olan her hastada insülin direnci görülmediği gibi, insülin rezistansı tanı kriterlerinden de değildir. PKOS hastalarında görülen insülin direncinin sebebi insülin reseptör sayısında azalma, postreseptör defekt, reseptöre karşı gelişmiş antikorlar veya insülin etkisinin inhibisyonu ile olabileceği

düşünülmüştür [20]. İnsülin direncine sekonder olarak oluşan hiperinsülinemi kendisinin veya IGF-1'in reseptörü üzerinden ovaryen androjen sentezini artırmaktadır [59]. Bu androjen sentezindeki artış enzim sistemleri içindeki p450c17'in 17 alfa hidroksilaz ve 17,20 liyaz bölgelerinden alfa enzim aktivitesi artırılarak overin teka hücrelerinde gerçekleştirilir [60]. Bir diğer mekanizma ise insülinin karaciğerde üretilen seks hormon bağlayıcı globulin(SHBG) ile insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1'in üretimini azaltıp ve aktif androjenler ile serbest östrojen miktarının artmasına sebebiyet vermesidir [61]. PKOS hasta grubundaki insülin direncinin etki ve patofizyolojideki rolü Şekil 4'te gösterilmiştir [62].

İnsülin ve adiponektinler hem obezitede hem de infertilitede çok popüler olan ve patogeneizde çok önemli bir yeri olduğu düşünülen hormonlardır. Pankreastan, adipoz dokudan, barsaklardan salgılanan Y peptid, adiponektin, insulin ve diğer birçok hormon hipotalamo-hipofizer-gondal aksı etkilediği için üremede de rolleri vardır. Merkezi sinir sisteminde pek çok yerde, örneğin arkuat nükleusta, ventromedial hipotalamik nükleus ve preoptik bölgede insülin reseptörü mevcuttur. Bu kompleks mekanizmada oluşan değişiklikler infertilite ve PKOS gelişiminde etkili olabilir.



Şekil 4. PKOS Hasta Grubundaki İnsülin Direncinin Etki ve Patofizyolojideki Rolü [62]

2.3.4 Obezite

Obezite PKOS hasta grubunda %40-60 oranında görülmekte ve insülin direncinde ciddi rol oynamaktadır. PKOS hastalarında görülen obezite android tip obezitedir [63]. PKOS'lularda görülen obezite insülin direnciyle menstrüel bozuklukların ciddiyetini arttırmakta, gebelik ihtimalini azaltmaktadır. Ayrıca obezite metabolik sendrom, glukoz intoleransı, kardiyovasküler risk faktörleri ve uyku apne görülme sıklığını da arttırmaktadır [64, 65].

Yapılan çalışmalar göstermektedir ki obezite temel olarak genetik ve çevresel faktörlerle ilişkilidir. Obezite, PKOS hastalarının çoğunda görülen fakat tanı kriteri olmayan bir özelliktir. PKOS gelişimine katkıda bulunur ve insülin direnci ile hiperinsülinemi derecesini artırarak, etkilenen kadınlarda patofizyolojiye katkıda bulunur [66, 67].

2.3.5 İnflamasyon

Birçok hastalıkta olduğu gibi PKOS'lu hastalarda da düşük derecede kronik bir inflamasyon sürecinden bahsedilmektedir [68]. Hayvanlarda yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki tümör nekroz faktör (TNF) alfanın anovulasyona ve reseptör düzeyinde tirozin kinaz aktivitesini azaltarak insülin direnci gelişmesine yol açabileceği gösterilmiştir [69]. PKOS'ta görülen inflamasyon, oksidatif stres ve insülin direnci belli bir zaman sonra kısır döngüye girer [70]. İnterlökin-6'nın da adrenallerden steroid ile androjen üretimini arttırdığı tespit edilmiştir [71]. Özellikle PKOS hastalarında inflamasyon ve oksidatif stres arasındaki bağlantıyı inceleyen çalışmalarda pek çok ilişki tespit edilmiştir. Bunlardan biri PKOS hastalarında afamin denen E vitaminini bağlayan proteinin serum seviyesinin artmasıdır ki bu yükseklik obezite ilişkisiz insülin direnci ve bozulmuş glukoz toleransı ile alakalı olan oksidatif stres ve inflamasyon halini gösterir [72]. Tedaviye yönelik yapılan çalışmaların birinde bu oksidatif stres ve inflamasyona yönelik pentoksifilin ile TNF alfa blokerleri verilmiş ve PKOS tedavisi için alternatif bir strateji üretilmeye çalışılmıştır [73].

PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre lökosit, lenfosit, monosit sayısı ile proinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-18 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir [74, 75]. İnterlökin-18, interlökin-6 üretimini başlatan ve TNF

alfanın sentezini artıran bir sitokin olmakla birlikte bunlar kardiyovasküler hastalıklar için risk belirteçleridir [75]. Bununla birlikte yapılan pekçok çalışma PKOS hasta grubunda hem inflamatuvar belirteçlerin arttığını hem de anti-inflamatuvar belirteçlerin azaldığını göstermiştir [70].

2.3.6 Genetik Faktörler

PKOS hasta grubunun ailesinde hiperandrojenizm ve PKOS görülme sıklığı yüksektir. Bu durum PKOS'un genetik faktörlerinin de olabileceğini düşündürmektedir [76]. Günümüzde PKOS'un genetik geçişine ait veriler gittikçe artmaktadır. Yapılan çalışmalar metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabetes mellitus'un genetik çeşitliliği ile bir çok çevresel faktörün PKOS gelişiminde katkısı olduğunu göstermiştir [77]. Sendromun poligenik ve otozomal dominant bir genetik özellikte olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [78]. Genetik araştırmalar kromozom 19p13.3 üzerinde olan insülin reseptör geninin yakınlarındaki bir alan üzerinde durmaktadır. PKOS hasta grubunun ailesinin kadın bireylerinde hiperandrojenizmin bulguları ve menstrüel disfonksiyon sıklığında artış görülmekteyken, erkek bireylerinde ise serum androjen miktarları artış olduğu tespit edilmiştir [79]. Ve yine PKOS aile fertleri ile yakın akraba gruplarında insülin direnci görülme sıklığı artmıştır. Bu ailelerde pankreas beta hücre fonksiyonundaki azalmanın genetik geçişi yapılan araştırmalar sonucu gün ışığına çıkmıştır. Yapılan çalışmalar ışığında PKOS ilişkili olduğu düşünülen genler; insülin geni, sitokrom P450c-17 α enzimini kodlayan CYP17A (sitokrom P450, aile 17, alt aile A) geni, P450 yan zincir kırılma enzimini kodlayan CYP11A (sitokrom P450, aile 11, alt aile A) genidir. Ayrıca PKOS'lu hastaların teka hücresiyle kontrol grubunun teka hücreleri incelendiğinde aldehit dehidrogenaz 6, retinol dehidrogenaz 2 ve transkripsiyon faktörü GATA6 (GATA bağlayıcı protein 6) genlerinin ifadelerinin anlamlı olarak arttığı tespit edilmiştir [80]. Farklı bir çalışmada ise HLA-DR α 6 genetik sıklığının PKOS'lu grupta artmış olduğu ve 6. Kromozom üzerinde HLA-DR bölgesinin PKOS oluşumu ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [81].

2.3.7 Diğer

Günümüzde plastik malzemelerin hayatımızın hemen her yerinde, özellikle de mutfağımızda ciddi yeri olduğu aşikârdır. Plastik malzeme içeren çoğu üründe Bisfenol A denilen bir endokrin bozucu mevcuttur. Bu ve bunun gibi endokrin bozucuların PKOS etyolojisindeki yeri için yapılan çalışmalar sonucunda PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre Bisfenol A seviyeleri daha fazla olduğu tespit edilmiş fakat PKOS etyolojisi açısından öneminin ve nedenselliğinin açıklanması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır [82, 83].

PKOS etyopatogenezinde rol aldığı düşünülen bir diğer faktör ise antiepileptik ilaç kullanımudur. Yapılan bir takım çalışmada görülmüştür ki antiepileptik ilaç kullanımı olan kadınlarda her ne kadar PKOS sıklığı artmış olsa da, bu bağlamın antiepileptik ilaçla ilişkisiz olduğu öne sürülmüştür [84]. Bunun aksine yapılan başka çalışmalarda ise PKOS oranının valproat başta olmak üzere antiepileptik ilaç kullanımıyla ilişkili olduğu görülmüştür [85, 86]. Valproik asit hiperandrojenik anovulasyona ve PKO morfolojisine yol açan CYP17 gen yazılımını direkt artırır. Bu gen aynı zamanda PKOS etyolojisinde rolü olan sitokrom P450c17'yi kodlamaktadır [87].

2.4 SEMPTOM, BULGULAR VE LABORATUVAR

PKOS semptom ve bulguları sıklıkla ergenlik çağı itibariyle ortaya çıkmaktadır. Bunlar menstrüel disfonksiyon, hiperandrojenizm, infertilite, polikistik over görünümü ile obezite, insülin direnci gibi birçok endokrinopatiden oluşmaktadır. Pubertenin ilk dönemlerinde menstrüel disfonksiyonlar sık görülmekte iken ilerleyen yıllarda hirsutizm ve infertilite daha sık olarak görülmektedir

Menstrüel disfonksiyon amenore, oligoamenore ve fonksiyonel olmayan uterin kanamalar ile prezente olurken, hiperandrojenizm ise akne, hirsutizm, androjenik alopesi ve ciltte yağlanma şeklinde prezente olur. Dört kıtada ki bunlar Avrupa, Avustralya, Asya ve Amerika kıtasıdır, yapılmış olan elli beş popülasyonu içeren çalışmaların 2016 yılında meta-analizi yapılmış ve PKOS hasta grubunda polikistik over görünümü %28, oligoovülasyon %15 ve hiperandrojenizm %11

oranında görüldüğü tespit edilmiştir [32]. Bu çalışmanın etnik köken, çevresel faktörler gibi birçok etkenden etkilenebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Başka bir çalışmada ise PKOS'ta görülen semptom ve bulgular ile sıklıkları Tablo 1' de özetlenmiştir [6].

Tablo 1. PKOS Semptom, Bulgu ve Sıklıkları

Hirsutizm	%60-90
Oligomenore	%50-90
İnfertilite	%55-75
Polikistik over	%50-75
Obezite	%40-60
Amenore	%25-50
Akne	%25-30

2.4.1 Kronik Anovulasyon, Menstrüel Düzensizlikler

PKOS hasta grubunun polikliniklere en sık geliş nedeni adet düzensizliğidir. Bu hasta grubunda menstrüel disfonksiyon karşımıza genellikle oligo-anovülasyon şeklinde çıkar. Amenore; düzenli adet görenler kadınlarda üç ay, düzenli adet göremeyenlerde ise altı aydan daha uzun süre adet görememesidir. Oligomenore 35 günden uzun 199 günden kısa sürelerde adet görmeyi ya da yılda 8 siklustan daha az adet görmeyi tanımlar [88, 89]. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, PKOS hasta grubunda oligomenore %50, amenore %25 oranında görülmektedir [6]. Bu çalışmalara göre PKOS hastalarının %25'inde adet düzensizliği görülmemektedir. Ancak bu düzenli adetler anovulasyon olmadığını göstermede kanıt niteliği taşımamaktadır. Bu konuda yapılan bir çalışmada düzenli adet kanamaları olan hastaların %15-30'unda oligo-anovülasyon tespit edilmiştir [90]. Ovülasyon tespiti için progesteron takibi kullanılabilir. Progesteron düzeyinin mid-luteal fazda >30 nmol/lt, luteal fazda >10 nmol/lt ölçülmesi ovulasyona işaret eder [91].

PKOS hasta grubunda dolaşımdaki düzeyi artmış olan androjenlerin periferde östrojene dönüşmesiyle östrojen seviyesinde anlamlı bir yükseklik görülür. Oligomenore ile miktarı fazla olan kanamaların nedeni anovülasyona bağlı kronik östrojen maruziyeti ve progesteronun yokluğudur. Yine amenorenin görülme nedeni de anovülasyon ve progesteron yokluğudur. Progesteron yokluğunda veya ciddi eksikliğinde endometriyum dokusu artmış östrojenin etkisiyle belirgin şekilde proliferer olur ve bu da kırılma kanamalarından ciddi kanamalara kadar belirgin klinik verir [92]. PKOS hastalarında tedavi edilmesi gereken önemli bir grup oligomenoresi olan gruptur. Çünkü bu grupta proliferasyona sekonder kanama miktarının fazla olmasıyla anemi, ortostatik hipotansiyon, abondan kanama görülebilir. Ama asıl önemli konu bu grupta endometrial hiperplazi ve neoplastik süreç gelişme ihtimalinin yüksek olmasıdır [93, 94]. Özellikle de bu malignleşme potansiyelinden dolayı bu hasta grubunda düzenli bir çekilme kanaması sağlanması gerekmektedir. PKOS'lu kadınların menstrüel disfonksiyonu, anovülatuar siklusları ve bunun sonucunda anormal folikülogenezis onların fertil olmasını güçleştirir [95, 49].

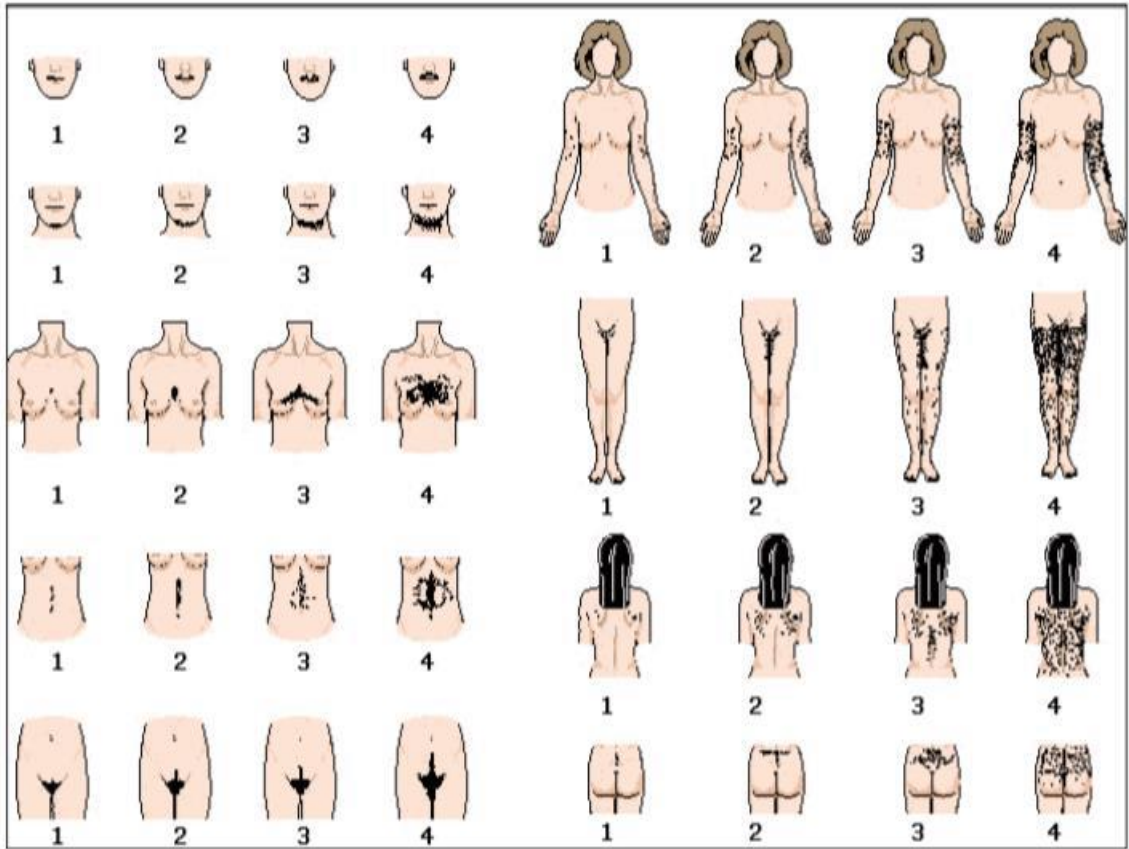
2.4.2 Hiperandrojenizm

PKOS hiperandrojenizm ve hirsutizmin en sık görüldüğü hastalıktır. Hirsutizm görülen kadınların %65-85'ini PKOS'lu kadınlar oluşturmaktadır [96]. Hiperandrojenizmin en sık görülen bulgusu hirsutizm olmasına rağmen akne, alopesi, egzama ve kronik, ağrılı ve enflamatuar bir deri hastalığı olup nodüller, abseler, sinüs traktları ve skarlar ile karakterize olan hidradenitis süpürativanın da görülme oranı yüksektir.

Hirsutizm, kadınlarda görülen erkek tipi terminal kıllanma artışı olarak tanımlanmaktadır [97]. Bu tipik koyu ve kalın telli olan kıllanma artışı androjen bağımlı alanlarda gerçekleşir ki bu alanlar çene, yanaklar, kulaklar, dudak üstü, karın alt kısmı, sırt, göğüs, meme ucu, ekstremitelerin proksimal kısımları, kalça alt kısımları ve intergluteal bölgedir. Hiperandrojenizm bulgularının kısa sürede hızlı şekilde ve ciddi düzeyde gelişmesi hiperandrojen düzeyindeki artışın neoplastik bir kaynaktan köken alabileceğini düşündürmelidir [93]. Hirsutizm konjenital adrenal hiperplazili hastaların yanında nadir olarak ovaryen-adrenal

tümörlerde, ilaç ilişkili durumlarda, cushing sendromunda da hirsutizm görülmektedir.

Hirsutizmin objektif olarak değerlendirilebilmesi için Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi oluşturulmuştur [98]. Buna göre vücut 11 alana ayrılıp her alandaki terminal kıl düzeyi, yoğunluğuna göre 1-4 arasında bir puan ile puanlandırılır ve maximum 44 puan verilebilir. Günümüzde ise bu 11 alandan 9 bölge değerlendirmeye tabi tutularak modifiye Ferrimann-Gallwey(mFG) skorlama sistemi (Şekil 6.) oluşturulmuş ve normal kadınlarda üst sınırın 6 ile 8 arasında olması gerektiği belirtilmiştir [99]. Hala geniş kitleleri içeren standartlar oluşturulamamış olması ve polikliniğe gelen çoğu hastanın daha önce tedavi almış olması hirsutizm değerlendirmesinin eksik kalan taraflarıdır [100, 101]. Ayrıca hirsutizmin değerlendirilmesinde vurgulanması gereken en önemli konulardan biri ırksal farklılıktır. Ferriman-Gallwey puanının ≥ 8 olması siyah ve beyaz kadınlarda anormal kabul edilirken, diğer gruplarda anormal olduğu düşünülen puanlar Akdeniz, İspanyol ve Orta Doğu kadınlarında ≥ 9 ila 10 ve Doğu Asya ve Kızılderili kadınlarda ≥ 2 ila 3'tür [102, 103]. Bölgesel hirsutizm değerlendirmede hafif, orta ve şiddetli olarak üç sınıfa ayrılabilir. Hafif sınıfında tek alanda skor 0-2 arasında ve ince, renkli kıllar görülürken, orta sınıfında tek alanda skor 1-3'tür ve kaba, renkli, uzayabilen kıllar bulunur. Şiddetli sınıfında ise skor 3-4 ve üstünde puan alırken androjene duyarlı tüm alanlarda kalın ve renkli kıllar görülmektedir.



Şekil 5. Modifiye Ferriman-Gallwey Skorlama Sistemi

Akne, hiperandrojenizmin bir başka yansıması olabilir. Hirsutizm gibi PKOS'lu kadınlarda görülme sıklığı da etnik kökene göre değişmektedir. Akne prevalansı PKOS'lu beyaz kadınlar arasında %12-14'tür. Asya yerlileri'nde ve Akdeniz kökenli kadınlarda yaklaşık %25 olarak daha yüksek, Pasifik Adalarında ise daha düşüktür [104, 105, 106]. 20 yaş altı kadınların yaklaşık %20'sinin, 20-30 yaş arası kadınların %15'inin ve 30 ila 40 yaş arasındaki kadınların %10'unun akne şikayeti mevcuttur [107, 108]. Bu nedenle adolesanlarda görülen PKOS'un akne gelişme riskini ne kadar arttırdığı belirsizdir.

Kadınlarda görülen androjenik alopesi de hiperandrojenizmin sonuçlarından biri olabilir. Androjenik alopesi PKOS'un tanınmış fakat nadir görülen bir özelliğidir. Öyle ki PKOS'lu kadınların %5'ten azında alopesi görülür [109]. Alopesi; anemi, tiroit hastalıklarına eşlik edebileceği gibi birtakım dermatolojik hastalık ile birlikte de görülebilmektedir. Bu nedenle alopesisi olan kadınlarda bu hastalıklar da göz ardı edilmemelidir.

2.4.3 İnfertilite

PKOS' lu kadınlar oligo-anovülatuvar siklusa sahip olduklarından dolayı gebe kalmaları daha zordur ve daha uzun sürede başarılabilir. Pek çoğu olmasa da PKOS ve oligoovülasyonu olan ve doğurganlığı isteyen kadınların birçoğu yumurtlama indüksiyon tedavilerine maruz kalır. PKOS'lu kadınların infertilite için başka nedenleri de olabilir. Çünkü, klomifen sitrat indüksiyon tedavisi verilmiş hipotalamik amenore olan kadınlar ile yine aynı tedavi uygulanmış olan PKOS'lular kıyaslanmış ve PKOS'luların yumurta sayısına göre daha az oranda gebe kaldığı gözlenmiştir [110].

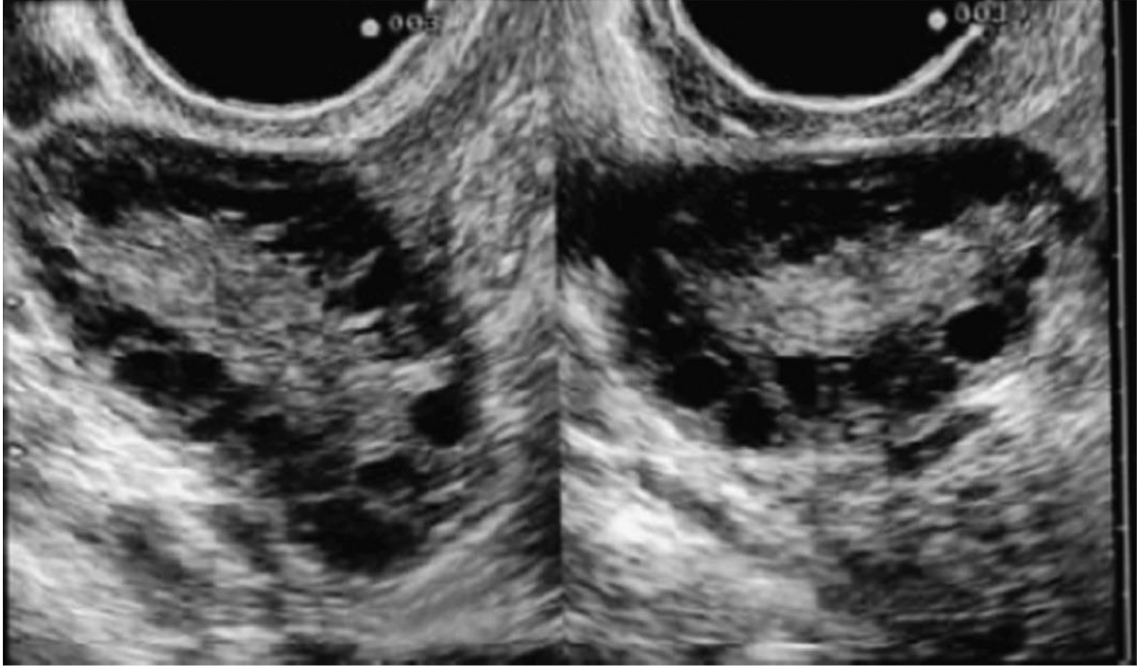
Birçok çalışma PKOS'ta mekanizması az anlaşılmış olan ancak obezite ile ilgili olabilecek erken gebelik kaybı oranını arttığını göstermiştir [111]. PKOS'lu kadınlarda gebelik komplikasyon riski artmıştır. PKOS'lu kadınlarda spontan düşük oranı, genel obstetrik popülasyon bazalinden %20-40 oranında daha yüksektir [112]. PKOS'lu 4982 kadını ve 119692 kontrol grubunu kapsayan 27 çalışmanın meta-analizinde gestasyonel diyabet, gebeliğe bağlı hipertansiyon, preeklampsi ve preterm doğum, genel obstetrik popülasyonla karşılaştırıldığında sırasıyla 3.4, 3.4, 2.2 ve 1.9 kat oranında yüksek olarak tespit edilmiştir [113]. PKOS'lu 150 gebe ile yapılan prospektif bir çalışmada, normal zamanda PKOS'lularda görülen düşük dereceli kronik inflamasyonun bu hastalarda gebelikte kötüleştiği ve bunun gebelikteki olumsuz sonuçlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür [114].

2.4.4 Polikistik Over Görünümü

Polikistik over görünümü, PKOS hastalarında önemli bir klinik bulgu olmakla birlikte tanı kriterleri arasında da yer almaktadır.

Günümüzde kullanılan yüksek frekanslı transvajinal USG'ler ile histolojik bulgular invazif olmayan bir yöntemle değerlendirilebilir. Tanı kriterlerinde ilk zamanlardan beri PKO görünümü ile ilgili birçok değerlendirme yapılmış olsa da Rotterdam ölçütleriyle bunlara yeni bir kriter sunulmuştur. Burada tanımlanan özellikler; her bir yumurtalıkta 2 ila 9 mm çapı arasında 12 veya daha fazla folikül ve / veya artmış olan over hacminin ($> 10 \text{ mL}$; $0,5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ formülü kullanılarak hesaplanmaktadır) olmasını gerektirir. Sadece tek bir

yumurtalıkta bu özelliklerin tespit edilmesi PKO görünümü denmesi için yeterlidir. Toplumdaki her kadında yumurtalık hacmi yaş ile azaldığı için PKO görünümü tanısını koymak için 40 yaş üstü kadınlarda yaşa uygun kriterleri uygulamak gerekmektedir [110]. Uluslararası PKOS Çalışma Grubu, pelvik ultrasonun çözünürlüğündeki gelişmeler nedeniyle gözden geçirilmiş kriterler önermiştir. Bu grup polikistik / multifoliküler overin teşhisi için eşik değerin over başına ≥ 20 foliküle yükseltilmesi gerektiğini öne sürmekte ve > 10 mL'lik bir over hacminin PCOS ile tutarlı olduğunu da desteklemektedir [115]. Ultrasonografik olarak saptanan tek bir bulgu olan polikistik overler PKOS tanısını koymada yeterli olmamakla birlikte, hafif bir overyen hiperrandrojenizmi ve insülin direncini gösterebilirler [116]. Normal popülasyonda %22 oranında PKO görünümü mevcuttur [117]. Bu da yanlış PKOS tanısı oranını artırabilmektedir ki bundan dolayı yapılacak ultrasonların bu konuda deneyimli kişilerce, yeterli kapasitedeki ultrasonografi cihazlarıyla ve mümkünse transvajinal olarak değerlendirilmelidir.



Resim 1. Bilateral Polikistik Overlerin Sonografik Gösterimi: Periferik Dağılımı Olan 10 Veya Daha Fazla Folikül [118]

2.4.5 Laboratuvar

PKOS tanısı tek başına laboratuvar ile konamıyor olsa da tanı kriterleri arasında yer almaktadır. PKOS tanısının temeli, tıpta ve ilgili teknolojideki zaman ve gelişmeler ile değişmiştir. PKOS'un en eski tanımları büyümüş overler,

hirsutizm ve menstrüel disfonksiyon bulgularına dayanıyorken [119], hormon testlerinin ortaya çıkışı odağı serum gonadotropin ve androjen konsantrasyonlarına kaydırmıştır [120]. Günümüzde halen biyokimyasal değerlendirmelerde androjen seviyeleri ciddi önem taşımakta ve tanıyı desteklemektedir. Değerlendirilen birtakım biyokimyasal belirteçler; Testosteron, Serbest Testosteron, DHEA, DHEA-S, Androstenedion, Seks Hormon Bağlayıcı Globulin (SHBG), Anti-Müllerian Hormon (AMH), 17-Hidroksi-Progesteron (17-OH-P), FSH, LH'dır.

Serum LH ve FSH seviyeleri LH/FSH oranı için bakılabilir. Genelde PKOS'lularda yüksek çıkan bu oran pratikte çok bakılmasına rağmen tanı kriterlerinden olmadığı bilinmelidir.

SHBG seviyesi birtakım hormonlardan etkilenebilmektedir. Örneğin, SHBG miktarı androjen artışında ve hiper-insülinemi olması durumunda azalırken, östrojen ve tiroid hormonu seviyelerindeki artış SHBG düzeyini artırmaktadır.

PKOS'lu kadınların çoğunda testosteron düzeyleri yükselir, ancak hepsinde yükselmez. Serbest testosteron seviyesi, hiperandrojenik bozuklukların teşhisi için daha hassastır, ancak serbest testosteronun ölçümlerinin bazı sınırlamaları vardır [89]. Örneğin radyoimmün yöntemin hata payının yüksek olması ve laboratuvarlar arası ölçüm farklılıkları oluşması bizi total testosteron ölçmeye yönlendirir. Testosteron androjene duyarlı dokularda testosterondan daha uzun etki süresine sahip dihidrotestosterona (DHT) dönüştürülür, böylece serum toplam testosteron konsantrasyonları androjen biyoaktivitesini yansıtmaz [121]. Çoğu durumda, hirsutizm hiperandrojenizm hakkında yeterli kanıt sağlar ki hirsutizmin başlangıcı ani ve şiddetli değil, hızla progrese olmuyorsa veya virilizasyon belirtileri veya semptomları ile ilişkili değilse, androjen üreten tümörle ilgili endişelenmemize çok gerek yoktur [122].

Serum androstenedion konsantrasyonunun ölçülmesi, hiperandrojeneminin destekleyebilir fakat sınırlı veride PKOS'lu kadınların %20'sinden daha azında düzeylerin yükseldiğini göstermektedir [123].

Serum DHEA'nın ölçümü de androstenedion gibi sınırlı tanı değerine sahiptir. Çünkü seviyeleri tüm PKOS hastalarında yüksek değildir ve diüurnal bir patern sergiler. Ayrıca denekler arasında değişkenlik gösterir ve strese duyarlıdır [89, 124].

Serum DHEA-S konsantrasyonu, adrenal androjen fazlalığı için geleneksel belirteçtir çünkü neredeyse sadece adrenal glanddan üretilir ve gün boyu sabit kalır [125, 126]. Genel olarak, serum DHEA-S konsantrasyonu PKOS'lu kadınların yarısından fazlasında orta derecede yükselmiştir [127]. Her ne kadar AE-PCOS Derneği, yüksek serum DHEA-S düzeyini, PKOS tanısını desteklemede hiperandrojenizmin yeterli kanıtı olarak görse de, testin birtakım çevrelere göre çok sınırlı bir değeri olduğu düşünülmektedir [122].

AMH, küçük (<8 mm) preantral ve erken antral foliküllerden salgılanır ve serum konsantrasyonu, primordial folikül havuzunun boyutunu yansıtmaktadır. Yapılan bir meta-analizde PKOS'lu kadınların oluşturduğu 10 çalışmaya yer verilmiş ve AMH seviyesinin > 4.7 ng / mL olması PKOS tanısında %79 özgüllüğe ve %83 duyarlılığa sahip olduğu görülmüştür [128].

17-(OH)-P seviyesinin tespiti ise PKOS ile geç başlangıçlı konjenital adrenal hiperplazi ekartasyonu için gereklidir.

2.5 TANI KRİTERLERİ

PKOS tanı kriterleri açısından tam olarak bir konsensus sağlanamamış olmakla birlikte şimdiye kadar tanımlanmış 4 tanı kriteri grubu bulunmaktadır. Bunlar 1990 National Institute of Health (NIH), 2003 Rotterdam Consensus, 2006 ve 2009 Androjen Excess Society (AES) ve 2009 PCOS Society'dir [3, 4, 5, 6]. PKOS tanı kriterleri Tablo 2.' de gösterilmiştir. Çalışmacılar ve klinikçilerin hangi tanı kriterini kullanacağı kendi amaç ve kişisel tercihlerine bırakılmıştır. AE-PCOS Kriterleri ile alakalı 2009'da bildirilen raporda 2006 AE-PCOS Kriterleri tekrar edilmiş ve PKOS'un tanı kriterlerinin gelecekte bir çok evrimsel süreçten geçebileceği bildirilmiştir [3]. Hiperandrojenizmin klinik ve laboratuvar bulguları, polikistik over görünümünün ultrasonografik tanı ölçütleri ile oligo-anovülasyon

tanımları daha önceki ilgili bölümlerde anlatılmış olup bu bölümde tekrar edilmeyecektir.

Tablo 2. PKOS Tanı Kriterleri

NIH 1990	1.Kronik anovülasyon 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları -Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi -Tanı için iki kriter de olmalıdır
ROTTERDAM 2003	1.Oligo-anovülasyon 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3.Polikistik overler -Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi -Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.
AE-PKOS 2006/2009	1.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 2.Over disfonksiyonu (oligo-anovülasyon ve/veya PKO morfolojisi) -Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi -Tanı için her iki kriter de gereklidir.

2.6 AYIRICI TANI

PKOS tanısı koyabilmek için öncelikle tanı kriterlerinde yer alan laboratuvar ve klinik bulguların görülebildiği diğer hastalıklar ekarte edilmelidir. Bunlar için bir takım laboratuvar tetkiklerinden ve klinik muaneyeden yararlanılabilmektedir. Oligo-anovülasyona neden olan nedenlerin başında gelen gebelik ekartasyonu için beta-hcG seviyesi, hipotiroidi, hiperprolaktinemi, primer ovaryen yetersizlik ayırıcı tanısı için ise sırasıyla TSH, PRL, FSH ve AMH seviyeleri ölçülmelidir. Akromegali ekartasyonu için plazma IGF-1 bakılması yararlı olacaktır. Hiperandrojenizme yol açan durumlardan biri olan non-klasik konjenital adrenal hiperplazi ayırımı için 17-OHP seviyesi bakılmalı ve 2 ng/ml'nin üzerinde olması durumunda ACTH uyarı testi yapılmalıdır [129]. ACTH uyarı testi sonrası 17-OHP seviyesinin 10 ng/ml'nin üzerinde ölçülmesi 21-hidroksilaz eksikliğini düşündürür ve genetik test yapılmasını gerektirir. Cushing sendromu bir diğer ayırıcı tanıda ekarte edilmesi gereken durumdur ki oligomenore, hirsutizm ve obezite ile PKOS benzeri klinik oluşturur. Ama mor menekşe rengi striaları, proksimal kas güçsüzlüğü, hipertansiyon gibi klinik bulgular ve yapılacak 1 miligram deksametazon supresyon testindeki yükseklik ve 24 saatlik idrarda

bakılan kortizol ölçümüyle PKOS'tan ayrılır. Ve yine belirgin hiperandrojenimin görüldüğü androjen salgılayan tümörler veya ovaryen hipertekozis varlığında testosteron düzeyi çoğu zaman 150 ng/dl'nin üstünde görülürken, adrenal tümörlerde ise DHEA-S seviyesi çoğu zaman 800 mcg/dl'nin üstünde görülmektedir [130]. Tüm bu klinik ve laboratuvar değerleri yapan hastalık hali dışında ayrıca kullanılan ilaçların da bu tip durumları yapabileceği akılda tutulmalı ve hastaların ilaç hikâyesinin sorulması gerekmektedir.

2.7 TEDAVİ

PKOS tedavisinde önceliklerimiz; androjen fazlalığından kaynaklanan dermokütan belirtilerin psiko-duygusal etkisini azaltmak, şiddetli yumurtlama disfonksiyonu olan kadınlarda endometrial hiperplaziye ve kanserleşmeyi önlemek, üreme arzusu olan kadınlarda doğurganlığı artırmak, kardiyovasküler ve metabolik komplikasyonları önlemek veya tedavi etmektir. Bu amaçların hepsi her hastanın ihtiyaçlarına göre kişiselleştirilmelidir [15, 131]. Hastalar gebelik düşüncesi olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılabilir. Gebelik isteği olmayanlarda menstrüel disfonksiyon, endometriyal koruma, obezite, insülin direnci, dislipidemi ve diğer metabolik bozukluklar ile hirsutizm, dermatolojik problemler, depresyon, uyku apne sendromu ve karaciğer yağlanması gibi problemler düzeltilmeye çalışılmalıdır. Gebelik düşüncesi olanlarda ise kilo kaybı ile ovülasyon gerçekleşmesi beklenebilir veya ovülasyon indüksiyonu yapan ajanlar, in vitro fertilizasyon denenebilir veya cerrahi yöntemler devreye sokulabilir [132].

Birçok durumda, yaşam tarzı değişiklikleri dikkatli bir eğitim, danışmanlık, teşvik ve takip gerektiren klinik yönetimin önemli bir parçası olacaktır. PKOS hastalarında sık görülen obezite, glukoz intoleransı ve kardiyovasküler hastalıkların iyileştirilmesi için diyet, egzersiz ve yaşam tarzı değişikliklerinin faydaları gösterilmiş ve ilk sıralarda önerilmiştir. Yaşam tarzı değişikliği yapmak ve normal vücut ağırlığına ulaşmak birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalık ile bunların komplikasyonlarının gelişimini önlemekte ve ovülasyonun gerçekleşmesinde etkili olmaktadır [24]. Vücut ağırlığında %5-10 kadar bir

azalma santral yağ oranını % 30 azaltarak insülin direncini azaltmakta ve ovulasyonu düzeltmektedir [51]. Fakat, orta ya da ciddi semptom ve belirtilerde tatmin edici kontrol sağlamak için kronik farmakolojik tedavi gerekmektedir. Kilo kaybı, obez kadınlar için ilk olarak uygulanacak en iyi tedavi yöntemidir [133]. Kilo kaybı SHBG konsantrasyonlarını arttırır, böylece serbest androjen seviyelerini azaltır ve saç ve cildin androjen uyarımını azaltır. Ayrıca ovülatuar disfonksiyonu iyileştirir, böylece gebe kalma oranlarını arttırır ve ayrıca düşük yapma riskini de azaltır.

Gebeliği istemeyen hastalar için östrojen-progestin kontraseptifleri menstrüel disfonksiyon için etkili bir yönetim sağlar ve endometrial hiperplazi ve kanser gelişimi riskine karşı koruma sağlar. Ayrıca östrojen-progestin kontraseptifleri antia-androjenler gibi hiperandrojenizmi önlemeye veya azaltmaya yardımcı olur. Kombine oral kontraseptifler (KOK), kronik anovülasyonla ilişkili menstrüel anormallikler için PKOS'lularda kullanılan en yaygın ve ilk basamak tedavi yöntemidir, çünkü düzenli siklik adetleri indüklerler ve endometrial büyümeyi azaltırlar. Böylece işlevsiz uterin kanamayı önlerler ve endometrial hiperplaziyi ve neoplazi gelişme riskini ortadan kaldırırlar [134, 135, 136]. KOK başlamadan önce hastanın gebe olmadığından emin olunmalıdır. KOK'lar özellikle obezlerde, 40 yaş üstü kadınlarda ve aile öyküsü olanlarda olmak üzere her hastada venöz tromboemboli riskini artırdığı da akılda tutulmalıdır. KOK'ların yan etkileri ve riskleri PKOS olmayan kadınlarla benzerdir [132].

Hirsutizm tedavisinde de ilk tedavi seçeneği yine KOK'lardır. Bu tedavi altı ay kadar kullanılır fakat yanıt alınamazsa veya yetersiz ise tedaviye ikinci bir anti-androjenik ilaç olarak spironolakton, finasterid, flutamid, siproteron asetattan biri eklenebilir. KOK tedavisini kabul etmeyen veya kontrendike olan hastalarda spironolakton tek tedavi olarak günde iki kere 50-100 mg olacak şekilde verilebilir. Hasta monoterapi olarak spironolakton kullanıyorsa gebe kalmamalıdır ve ek kontrasepsiyon yöntemi uygulanmalıdır. Çünkü bu tedavi altında oluşacak erkek fetüsün genital gelişiminde anormallikler izlenebilmektedir [137]. Ayrıca monoterapi olarak spinonolakton alanlarda bazen menstrüel disfonksiyon görülebilir. Bu nedenle de progestin tedaviye gereksinim duyulur [138]. Günde 0.35 mg noretindron ile sürekli progestin tedavisi, hem kontrasepsiyon hem de

endometrial koruma sağlar. Bu, aynı zamanda "mini hap" olarak da adlandırılan progestin içeren bir doğum kontrol yöntemidir [132]. KOK'ların içeriğinde östrojenik etkiyi etinil estradiol yapmasına karşın progestin içerikleri değişkendir. Genel olarak norgestrel, levonorgestrel, norgestimat, noretindron, desogestrel ve gestoden kullanılmaktadır. Bunlar testosterona benzerlikleri nedeniyle farklı spektrumlarda androjenik etki gösterirler. Progestinlerden anti-androjenik olanları da mevcuttur ki bunlar siproteron asetat, drospirenon ve dienogesttit [139]. PKOS'lularda hiperandrojenizm görüldüğünden anti-androjenik etkili preparatların seçilmesi akılcı olmaktadır. Flutamid de etkili bir anti-androjen tedavidir fakat potansiyel hepatotoksisite nedeniyle kullanılması önerilmemektedir. GnRH agonistleri de tedavi alternatifleri arasındadır ve ovaryen androjen üretimini bloke etmekte kullanılabilir [138]. Gonadotropin salgılayan hormon (GnRH) agonistleri bazen ovaryen androjen üretimini baskılamak için kullanılabilir. Kemik kaybını ve östrojen eksikliği semptomlarını önlemek için GnRH yanında östrojen-progestin tedavisi gereklidir. Bu yaklaşım etkili olmasına rağmen, karmaşıklığı ve maliyeti ile sınırlıdır [138].

Biguanidler (metformin) ve tiyazolidindionlar (pioglitazon, rosiglitazon) dahil olmak üzere birçok ilaç PKOS'lu kadınlarda insülin seviyesini azaltabilir. Bu ilaçlar ayrıca yumurtalık androjen üretimini ve serum serbest testosteron konsantrasyonlarını azaltabilir, adet döngüsünü eski haline getirebilir [132]. PKOS'lu kadınlarda yapılan çalışmalarda metforminin kilo kaybı, serum androjenlerinde azalma (hirsutizmde düzelme olmadan) ve oligomenoresi olan kadınların yaklaşık yüzde 50'sinde (her zaman yumurtlayıcı olmasa da) adet döngüsünün restorasyonu için küçük bir fayda gösterdiği tespit edilmiştir. Bununla birlikte, mevcut veriler, hirsutizm tedavisi için metformin kullanımını veya bu popülasyonda yumurtlama indüksiyonu için birinci basamak tedavi olarak kullanımını desteklememektedir. Diyabeti olmayan PKOS'lu kadınlarda herhangi bir endikasyon için metforminin artık birinci basamak tedavi olarak kullanılmamalıdır. Bununla birlikte, kombine oral kontraseptifler, anti androjenik ajanlar ve ovülasyon indüksiyonu yapan birinci basamak tedavilerin kullanımının kontrendike olduğu veya hastanın bu ilaçları kullanmak istememesi nedeniyle metformin bu tedavilere alternatif olarak kullanılabilir [140].

Dermokozmetik semptomların ciddiyetine ve hastanın semptomlara psikolojik tepkisine bağlı olarak farmakolojik tedavi veya diğer dermokozmetik önlemlerin alınmasını gerektirir. Bu konuda mekanik tedavi tıraş, ağda, lazer epilasyon vb yöntemlerin kullanılması suretiyle fazla terminal kılların giderilmesidir.

Dislipidemiye yaklaşım PKOS olmayan hastalar gibidir. Öncelikle diyet ve egzersiz önerilir sonrasında gerekliyse farmakoterapi uygulanır. Obstrüktif uyku apnesi olan PKOS'lu hastalar da diyet ve egzersiz ile başlanmalı, gerekliyse devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) ile tedavi edilmelidirler. Bu tedavi ile insülin direncinin azalması ve diastolik kan basıncında azalma olduğu tespit edilmiştir. Non alkolik steatohepatiti olan PKOS'lular da ilk olarak diyet ve egzersiz yapmalı ve gerekirse metformin ile tedavi edilmelidirler. PKOS'lularda depresyon sıklığı PKOS olmayanlara göre arttığı tespit edilmişse de antidepresan tedavinin etkinliği ve güvenliği PKOS ve depresyonlu kadınlarda henüz belirlenmemiştir [138].

Gebelik düşüncesi olan kilolu PKOS'lularda ovülasyon indüksiyon tedavisi öncesinde kilo kaybı önerilir. Kilo kaybı androjen seviyesini, insülin direncini azaltabilir ve bazen ovülasyonun gerçekleşmesini sağlayabilir. Ayrıca gebelik oluşma oranının artması ve düşüklerin azalmasını da sağlayabilmektedir. Ovülasyon indüksiyon tedavisinde son yaklaşım hastanın vücut kitle indeksinden (VKİ) bağımsız olarak ilk basamak tedavi olarak letrozol kullanılmasıdır. Fakat hala Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi letrozolün bu endikasyon ile kullanımını onaylamamıştır. Hastaya bu konu hakkında bilgi verilip alternatif tedavi olarak klomifen sitrat kullanılabilir [138]. Yapılan çalışmalarda letrozolün klomifen sitrat ve metformine göre canlı doğum oranında daha başarılı olduğu görülmüştür [141]. İkinci basamak tedavi olarak gonadotropin tedavisi uygulanabilir fakat hem kompleks bir tedavi olması hem de pahalı olması deneyimli merkezlerde yapılmasını gerektirir. Bu tedaviden sonra ovaryen hiperstimülasyon sendromu gelişebileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ve bu tedaviye geçmeden önce fallop tüplerin açıklığının değerlendirilmesi de önerilmektedir [138]. Ayrıca GnRH analogları ve farmakolojik tedaviden fayda sağlayamayanlarda laparoskopik wedge rezeksiyonu da bu amaçta endikedir. Ve yine farmasötik ve/veya cerrahi

tedavide başarı sağlanamazsa yardımcı üreme teknikleri denenebilmektedir [142].

2.8 POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE İLİŞKİLİ KLİNİK BULGULAR VE UZUN DÖNEM RİSK FAKTÖRLERİ

PKOS hasta grubu üreme ve gebelik sorunları dışında birçok metabolik ve kardiyovasküler problemlerle de karşı karşıyadır [143]. Özellikle de bu gruptaki hastalar tanı sonrası üreme ve gebelik sorunlarının yanı sıra tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, dislipidemi, kanser gibi hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

2.8.1 Kardiyovasküler Hastalık

Amerikan Kalp Cemiyeti PKOS hasta grubunda görülen obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, erken kardiyovasküler aile öyküsü (kadınlarda 55, erkeklerde 65 yaş öncesi) gibi risk faktörlerinden birini bile taşıyorsa riskli grupta; metabolik sendrom, tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından birine sahipse yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir [12]. Women's Ischemia Evaluation Study (WISE) alt grup çalışmasında PKOS hasta grubunda çoklu koroner arter hastalığı görülme oranında artış izlenmiş ve bunun serum testosteron düzeyi ile korele olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bu çalışmada PKOS hasta grubunda DM, obezite, metabolik hastalık görülme oranında artış olduğu görülmüş olup PKOS hasta grubunun beş yıllık dönemi KVH'sız geçirme oranı %78,9 iken, PKOS olmayanlarda bu oran %88,7 olarak ortaya konmuştur [144]. Yapılan bir araştırmada ateroskleroz ve inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP'nin kontrol grubu ile anlamlı olarak farklı çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca PKOS grubunda CRP'nin insülin düzeyi ve viseral yağ dokusundan bağımsız olarak karotis intima media kalınlığı (KİMK) ile korele olduğu saptanmıştır [10]. Bir başka çalışmada ise PKOS hasta grubunun vücut kitle indeksleri normal olsa bile viseral adipozitesi daha yüksek olarak saptanmış ve daha fazla inflamatuvar adipositokin üretimi olduğu görülmüştür [145]. PKOS hasta grubunda yapılan ekokardiyografik bir araştırmada ise ejeksiyon fraksiyonunda azalma ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyon gelişimi sıklığında artış izlenmiştir [146].

PKOS hasta grubunda izlenen obezite, insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı, dislipidemi ve artmış viseral yağ doku varlığı kardiyovasküler hastalık (KVH) görülme riskini artırmaktadır [9]. Bu nedenle PKOS tanısı alan hastalar bu risk faktörleri açısından değerlendirilmeli ve sonrasında doğru tedavi ve yaşam tarzı değişiklikleri ile oluşabilecek olan komplikasyonlar en aza indirilmeye çalışılmalıdır [147].

2.8.1.1 Hipertansiyon

Kan basıncındaki artış genetik faktörler, diyet ve fiziksel aktivite gibi pek çok faktör ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda PKOS hasta grubunda hipertansiyon prevalansının genel popülasyona göre artmış olduğu ve özellikle menapoz sonrası, kontrol grubuna göre iki buçuk kat daha fazla hipertansiyon olduğu tespit edilmiştir [148, 149]. PKOS hastalarında hipertansiyon oluşumunu etkileyen pek çok faktör olduğu düşünülmektedir. Bu faktörler arasında insülin direnci, vücut kitle indeksinde artış, artmış sempatik sistem aktivasyonu ve endotelin-1 ile androjen seviyelerindeki artışın olduğu düşünülmektedir [56, 150]. Ayrıca artmış insülin seviyesi de PKOS hastalarında sodyum retansiyonuna sebep olarak hipertansiyon gelişimine neden olabilmektedir [149]. Hiperandrojenizmin KİMK artışı ile de ilişkili olduğu tespit edilmiştir [151]. KİMK'in sublinik aterosklerotik süreçlerin bir göstergesi olduğu ve bunun da hipertansiyon etyolojisinde yeri olduğu bilinmektedir [152].

2.8.1.2 Dislipidemi

PKOS hasta grubunda sıklıkla izlenen metabolik bozukluklardan biri de dislipidemidir. Bu hasta grubunda %70'lere varan prevalansta düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), trigliserit (TG) yüksekliği ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü görülebilmektedir [153]. Bu tablonun ortaya çıkmasında PKOS hastalarında görülen obezite, insülin direnci ve androjen yüksekliği suçlanmaktadır. Önemli olup unutulmaması gereken bir nokta şudur ki, görülen bu dislipidemi paterni hem obez hem de zayıf PKOS hasta grubunda görülebilmektedir [154]. Farklı etnik grup ve coğrafi bölgelerdeki farklılıklar da sadece vücut kitle indeksiyle açıklanamamaktadır. Bu sonuç da bize

çevresel, genetik ve hormonal faktörlerin PKOS hasta grubunda lipid profili üzerine etkisinin olabileceğini göstermektedir [155, 156].

2.8.1.3 Proinflamatuvar ve Aterojenik Göstergeler

Yapılan birtakım çalışmaların sonucunda kontrol grubu göre PKOS hasta grubunda fibrinolitik aktivitenin azaldığı, plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir [157]. Ayrıca PKOS hasta grubunda kardiyovasküler hastalık riski ile ilişlendirilmiş olan CRP, Von Willebrand Factor, endotelin-1, homosistein, oksidatif stres belirleyicilerinin seviyelerinde artma ve adiponektin seviyelerinde ise azalma olduğu izlenmiştir [158, 159, 160, 161, 162].

2.8.1.4 Karotis İntima Media Kalınlığı ve Ateroskleroz

Ateroskleroz; ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilen, uzun bir asemptomatik evresi olan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır. KVH'lar genellikle aterosklozezin ileri dönemlerinde ortaya çıkarken, damar duvar yapısındaki değişiklikler daha ateroskleroz gelişmeden ortaya çıkar. Aterosklozezin bu nedenle subklinik dönemde ortaya konması önem taşımaktadır ki subklinik dönemde birtakım invazif ve noninvazif yöntemlerle tespit edilebilmektedir. Bunlardan bazıları B-mod USG, koroner anjiyografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans ve intravasküler USG'dir. Bu yöntemlerle tespit edilen en önemli bulgular endotel disfonksiyonu ve intima-media kalınlığında (İMK) artmadır. Bunun dışında lümen çapı veya lümen içinde olan darlıklar, plak hacmi, aterosklerotik hastalık lokalizasyonu ve spesifik dağılımı da tespit edilebilmektedir.

Karotis arterin yüzeysel, büyük ve hareketsiz olması kolay görüntülenmesini sağlamaktadır. Periferik arter sistemi incelenmesi için karotis arter bu nedenlerle ideal özelliklere sahiptir [13]. Arteriyal duvar değişiklikleri yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. B-MOD USG aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiyografi ve MR'ın sağlamadığı verileri sağlar [163]. KİMK'in aterosklerotik risk faktörleriyle korelasyonunun iyi olması, arteriyel damar değişikliği değerlendirmelerinde ucuz, non-invazif yöntemlerle tespit edilebilir olması subklinik ateroskleroz tayininde tercih sebebidir [14].

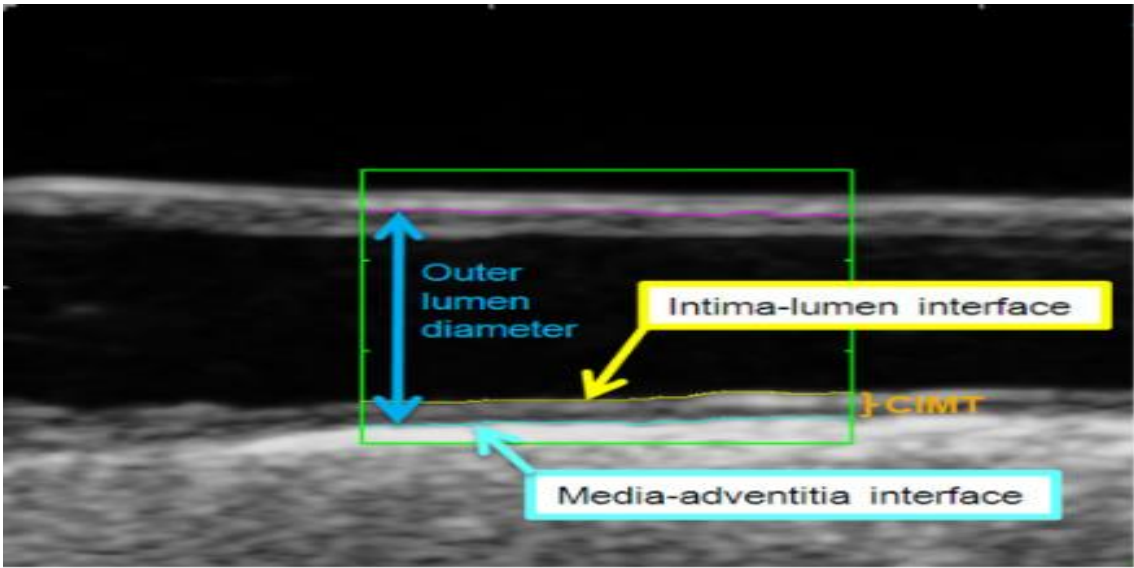
Yapılan çalışmalarda PKOS'un özellikle femoral, koroner ve karotis arterleri dahil arteriyel lokalizasyonlarda sublinik ateroskleroz gelişim riskini artırdığı tespit edilmiştir. Bu hasta grubunda aterosklerozis oluşum mekanizması tam olarak açıklanamamış olsa da, olası mekanizmanın androjen yüksekliği, IR, inflamasyon ve protrombotik ortam varlığı olduğu düşünülmüştür [164, 165].

İMK ilk defa 1986'da Pignoli tarafından B-mod USG ile ölçülmüştür [166]. Ultrasonografik bu ölçümlerin cerrahi ile çıkarılan aortadaki ölçümler ile benzer olduğu gösterildikten sonra 1990'lı yıllardan itibaren KİMK ölçümü çeşitli çalışmalarda kullanılmaya başlanmıştır [167].

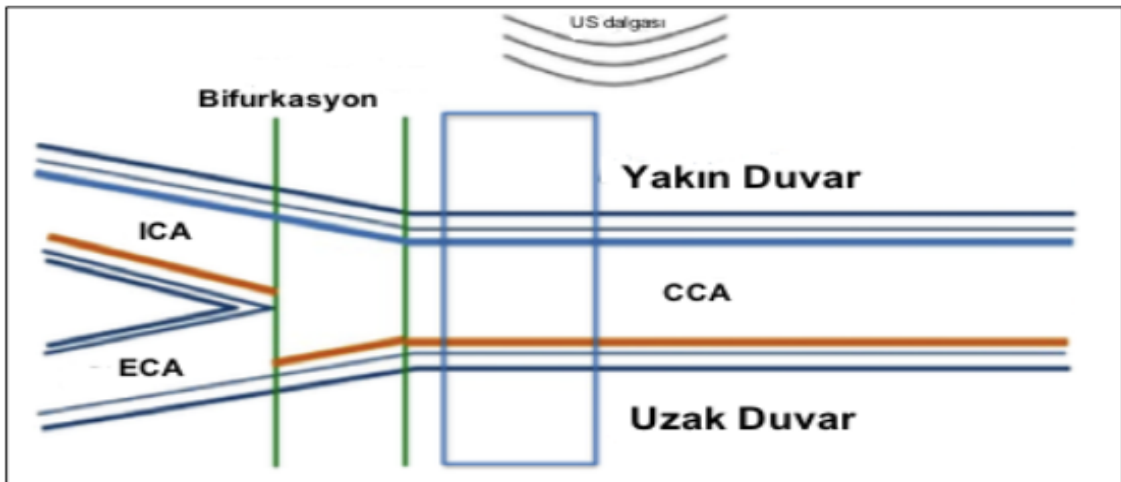
Arterler en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olarak 3 katmandan oluşmaktadır. İntima tek sıra endoteldir ve ateroskleroz burada oluşur. Media tabakası düz kas hücreleri, elastik ve kollojen lifleri içerir. Adventisya ise en değişken katmandır ve yoğun kollojen ve elastik lifleri içerir. USG'de intima ve media tabakası birbirinden ayırt edilemez ve İMK olarak beraber ölçülürler. Bu sebeple intima ve/veya media kalınlığı artışı İMK'yi artırır [168]. İntimal kalınlaşma endotel disfonksiyonu sonucu oluşan aterosklerozu gösterirken, media kalınlığı artışı sıklıkla hipertansiyona (HT) sekonder düz kas hipertrofisini gösterir. Genel olarak toplumda ortalama İMK değerleri 0.4-1.0 mm arasındadır ve senelik 0.01-0.03 mm kadar artış göstermektedir [169, 170].

Ultrasonografik görüntüleme arter lümenine komşu ilk ekojenik çizgi intima-media interfazını, hipo veya anekoik alan ise media-adventisya interfazını gösterir (Resim 2). Bu iki çizgi arasındaki mesafe İMK'yi göstermektedir [171]. İntima-media kalınlığı ölçümünün doğru yapılabilmesi için USG ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik olması gerekir. Karotis arterin bifürkasyonda genişlediği yerlerden ve internal karotis arter (İKA)' in yüksekte kaldığı durumlarda arter duvarı USG ışınına paralel olmaz ve ölçümler yanlış olur [172, 173]. KİMK ölçümünün standardizasyonu amacıyla Amerikan Ekokardiyografi Derneği bir protokol yayınlamıştır. Ultrasonografide damarın transdüserine yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserine uzak olan posterior duvarı iki boyutlu şekilde tespit edilebilir. KİMK ölçümünde önerilen transdüser lineer ve frekansı en az 7 MHz'dir. Ölçümün alınması için önerilen bölge ise ana karotis arterinin 1

cm'lik distal bölümü ve posterior duvarıdır (Şekil 7) [174]. Yakın alanların kısıtlı görüntülenebilmesi ve yakın duvardaki arteriyal adventisyanın daha fazla hiperekojen olup akustik gölgelenme yaratması KİMK' nın yakın duvardan ölçümüne kısıtlılık getirir [175]. Eskiden karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklar da incelemeye dahil edilirken şimdilerde bu uygulamaya son verilmiştir ve önerilen, bu plaklı yerlerden ölçüm yapılmaması şeklindedir. Bu plaklar daha çok bulbus ve iç karotis arter segmentlerinde izlenmektedir. KİMK ile alakalı çalışmaların sonucunda sağ ve sol ana karotis arter arka duvar İMK ölçülerinin ortalamasının alınması önerilmektedir [174].



Resim 2. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü [176]



Şekil 6. Karotis İntima-Media Kalınlığı Ölçümü – Şematik Görünüm.

Salonen ve ekibi tarafından yapılan araştırmada, maksimum KİMK değerindeki her 0.1 mm'lik artışın miyokard infarktüsü geçirme riskini %11 artırdığı tespit edilmiştir [177]. CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) alışmasında ise daha önce koroner bypass geçirmiş olan kişilerde 8.8 yıllık takip sonucunda KİMK'ndaki her 0.13 mm artışın yeniden KV olay geçirme riskinde 1.4 kat artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [178].

ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) alışması, Rotterdam alışması, CHS (Cardiovascular Health Study) alışması ile daha ileri tarihlerde yapılmış olan INSIGHT, PREVENT ve OPAL alışmaları KİMK ile yapılmış çalışmalardır. İlk çalışmalarda 0.6- 0.75 mm'den yüksek KİMK değerleri, daha sonraki çalışmalarda 0.8-0.9 mm'den yüksek KİMK değerleri kardiyovasküler mortalite ve morbidite ile ilişkili bulunmuştur [179].

ARIC alışmasında KİMK ile yaş, VKİ, sistolik kan basıncı(SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB), sigara ve LDL (low density lipoprotein) arasında ilişki saptanmıştır [180].

2.8.2 İnsülin Direnci, Anormal Glukoz Metabolizması ve Diyabet

PKOS hasta grubunda %50-60 oranında insülin direnci görülürken, VKİ yüksek olan obez veya fazla kilolu hastalarda bu durum daha ciddi şekilde ortaya çıktığı bilinmektedir [181]. İnsülin direncini gösteren insülin düzeyi yksekligi PKOS hastalarında çoğunlukla mevcuttur ve bu durumun PKOS şiddeti ile alakalı olduğu ortaya konmuştur [56]. Yapılan alışmalar İR'nin obezite olmaksızın da PKOS hastalarında görüldüğünü ve İR'nin kilo faktöründen bağımsız olarak PKOS hastalarını olumsuz etkilediğini göstermiştir [182]. Tanı anında glukoz seviyesi ve insülin direnci problemi olmayan hastaların %25'inde üç yıl zarfında anormal glukoz metabolizması oluştuğu [183] ve ilerleyen yaşla birlikte, özellikle de dördüncü dekada %30-40 oranında bozulmuş glukoz toleransı, %10 oranında ise diyabet görülebileceği düşünülmektedir [184]. Bu hastaların az miktardaki kilo kayıpları dahi IR'nin azalmasına ve androjen seviyesinin düşmesi ile menstrüel siklusların yeniden görülmesine sebebiyet

vermekte olması obez hastaların kilo vermesinin ne denli önemli olduğunu göstermektedir [185].

2.8.3 Obezite

Obezite, görüldüğü her insanda mortalite ve morbiditeye katkı sağlamakta ve ciddi bir halk sağlığı problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Dünya sağlık örgütü'ne göre VKİ'nin 25 ile 29,9 kg/m² arasında olması fazla kilo; ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanmıştır. PKOS hasta grubunda ise %30 ile %75 oranında değişen obezite sıklığı mevcuttur. Bel çevresinin >88 cm olması veya bel kalça oranının artması viseral obezite lehine iken bu durum sadece obez hasta grubunda değil zayıf PKOS hasta grubunda da görülen bir durumdur [186]. Ciddi bir problem olan viseral obezite artmış androjen düzeyi, İR, glukoz intoleransı ve dislipidemi ile ilişki içerisindedir [187] ki bu durum diyabet ile ciddi kardiyovasküler morbiditede rol oynamaktadır [188]. PKOS'un başlı başına diyabet açısından risk faktörü olarak görülüp 2 kat artmış risk oluşturduğu gösterilmişken, ek olarak obezitenin de bu hasta grubunda görülmesi riski 4 katına çıkartmaktadır [189].

2.8.4 Kanser

Birçok jinekolojik kanser ile östrojen arasında yakın ilişki mevcuttur ve bu tip malignitelere östrojen ilişkili maligniteler denmektedir. Bu ilişki östrojenin proliferatif etkisine bağlıdır. Meme ve endometriyum kanserleri bu tip östrojene bağlı kanserler arasındadır. PKOS hasta grubunda da tekrar eden anovülasyonun neden olduğu yüksek östrojen düzeyi araştırmacıları bu tip kanserlerin sıklığında artışa neden olup olmadığını araştırmaya itmiştir. Ayrıca PKOS hasta grubunda görülen insülin direncinin de endometriyal hiperplazide etkili olduğu düşünülmektedir [190].

Bir meta analiz sonucunda PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre endometriyum kanseri riskinin üç kat arttığı tespit edilmiştir. Normal şartlarda yüzde üç oranında görülme riski olan endometriyum kanseri PKOS hasta grubunda yüzde dokuzlara kadar yükselmiştir. Her ne kadar PKOS hastalarının çoğunda endometriyum kanseri gelişmese de artmış risk faktörü olduğu yadsınamaz bir gerçektir [191, 192]. Fakat bu risk artışının PKOS hastalarının

endometriyum hiperplazi ve kanseri için ultrasonografi ile taranmasını gerektirmediği belirtilmiştir [136].

PKOS hasta grubunda meme kanseri risk artışı ve görülme sıklığını araştıran bir çalışma sonucunda ise PKOS'un meme kanseri görülme sıklığını artırmadığı sonucuna ulaşılmıştır [192, 193].

Bir diğer merak edilen kanser olan over kanseri ile PKOS arasındaki ilişkiyi inceleyen vaka kontrollü araştırmada over kanserinin kontrol grubuna göre PKOS hasta grubunda iki kat arttığı tespit edilmiştir [193, 194]. Fakat yapılan başka çalışmalarda over kanseri görülme sıklığında anlamlı derecede artış olmadığından PKOS'un over kanseri görülme riskini artırdığı denebilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

2.8.5 Obstrüktif Uyku Apne Sendromu

PKOS hastalarında obstrüktif uyku apne sendromu sık izlenmektedir. Yapılan bir çalışmada reproduktif çağıdaki PKOS'lu obez kadınlarda obstrüktif uyku apne sendromu oluşma olasılığının PKOS olmayan obezlere göre 30 kat arttığı tespit edilmiştir [1].

2.8.6 Psikiyatrik Sorunlar

PKOS'u olanlarda olmayanlara göre artmış oranda depresif duygudurum, bipolar bozukluk gibi psikiyatrik tablolar izlenmektedir. PKOS hasta grubunda yapılan kohort çalışmalardan birinde %58 oranında kişilerde en az bir psikiyatrik hastalık tespit edilmiştir. Bu hastalıkların sıklıkla depresyon ve bipolar bozukluk olduğu tespit edilmiştir [195]. Bu tabloların çoğunlukla kılınma artışı, akne, obezite ile hızlı kilo alımı, infertilite ve menstrüel bozukluklara bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir [196]. Bu neden ve sonuçlarından dolayı birçok endokrinoloji derneği her PKOS'lunun psikiyatrik hastalıklar açısından taranmalarını önermektedir [12, 197].

2.8.7 Üreme Ve Gebelik Sorunları

PKOS hastalarında görülen hiperandrojenik tablo ve hormonal değişiklikler anormal foliküler gelişime, oosit kalitesinde azalmaya ve düşük

oranda görülen ovülasyona sebebiyet vererek infertiliteye neden olabilmektedir [9].

PKOS'lu hastaların bazıları infertildir ve bu kişilerin gebe kalabilmesi için genellikle yardımcı üreme tekniklerine başvurması gerekmektedir. Fakat obezite ile birlikte görülen infertilite durumlarında hastaların beslenme değişiklikleri ve hayat tarzındaki düzenlemeler ile kilo kaybı sonrasında gebe kalmaları mümkün olabilmektedir [1]. Birçok çalışmada gösterilen şey PKOS hastalarının oosit gelişim potansiyelinin bozulmadığı ve uygun tedavi ile ovülasyonu sağlanabilmesi halinde gebeliğin gelişebileceğidir [198].

PKOS hastalarında görülen bir başka problem ise perinatal dönemde oluşan düşük, gestasyonel diyabet, hipertansiyon ve preeklampsi gibi durumlardır [1]. Bu nedenle gebelik şansı bulmuş PKOS'lu kadınlar bu tip komplikasyonlar açısından yakından takip edilmelidirler.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06.02.2019 Tarih ve 2019-03-03 numaralı kararı ile onaylandıktan sonra hasta ve kontrol grubuna Helsinki Deklarasyonu'na uygun şekilde bilgilendirme formu okutulup, kabul edenlere aydınlatılmış onam formu imzalatılarak çalışmaya alınmıştır. Çalışmamız vaka-kontrol çalışma özelliğindedir.

Gönüllüler, Şubat 2019-Eylül 2019 tarihleri arasında, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmamız vaka- kontrol şeklinde ve tek merkezli olarak yürütüldü. Olgular PKOS hasta grubu ve kontrol grubu olarak iki grup halinde incelendi.

Çalışmamıza gönüllü olarak 18-40 yaş arası reproduktif dönemde 61 PKOS'lu kadın ve 62 sağlıklı kadın katıldı. PKOS hasta grubu, daha önce Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Polikliniği'ne başvurmuş ve yapılmış olan tetkikler sonucu aşağıda belirtilen 2003 Rotterdam Kriterleri'ne göre PKOS tanısı alan kişilerden seçilmiştir [199]. Rotterdam tanı kriterlerine göre PKOS tanısı 1-oligo-anovülasyon, 2-klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve 3-polikistik over görünümünden iki tanesine sahip olanlardan bu semptomlar/bulgulara yol açabilecek diğer etyolojik nedenlerin dışlanmasıyla konuldu. Diğer etyolojik nedenlerin ekartasyonu için bakılan TSH, Prolaktin ve 17-OH-Progesteron tetkikleri ile cushing sendromu şüphesi olanlara yapılan 1 mg deksametazon supresyon testi ve akromegali şüphesi olanlardan istenmiş olan IGF-1 tetkikleri anormal olan hastalar PKOS hastası olarak kabul edilmedi.

Rotterdam kriterlerindeki polikistik over görünümü, ultrasonografide her bir yumurtalıkta 2 ila 9 mm çapı arasında 12 veya daha fazla folikül ve / veya artmış olan over hacminin ($> 10 \text{ mL}$; $0,5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{kalınlık}$ formülü kullanılarak hesaplanmaktadır) olması olarak kabul edildi. Sadece tek bir yumurtalıkta da bu özelliklerin tespit edilmesi PKO görünümü denmesi için yeterli kabul edildi. Tanım olarak amenore; düzenli adet görenler kadınlarda üç ay,

düzenli adet göremeyenlerde ise altı aydan daha uzun süre adet görememesidir. Oligomenore 35 günden uzun 199 günden kısa sürelerde adet görmeyi ya da yılda 8 siklustan daha az adet görmeyi tanımlar [88, 89]. Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak kabul edildi. Hirsutizm skorlaması için modifiye Ferriman Gallwey skorlama (mFG) yöntemi kullanıldı [200].

2003 Rotterdam Kriterleri;

- 1.Oligo-anovülasyon
- 2.Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- 3.Polikistik overler
 - Diğer etyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
 - **Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir.**

Kontrol grubu ise 18-40 yaş arasında hastanemiz Endokrinoloji Polikliniğine başvuran üreme çağındaki, PKOS tanısı almamış, menstruasyon siklusu düzenli (27-32 gün), klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizmi ve bilinen sistemik hastalığı olmayan kadın kişilerden oluşmaktadır.

Kontrol grubu ile PKOS'lu hastalardan; gebe, diyabetes mellitus, prolaktinoma, konjenital adrenal hiperplazi, cushing hastağı/sendromu, renal sistem hastalığı, solunum sistemi hastalığı, gastrointestinal hastalığı, kardiyovasküler hastalık, genito-üriner sistem hastalığı, otoimmün hastalığı, romatolojik hastalığı, alerjik hastalığı ve malignite öyküsü olan ve sigara içen hastalar çalışmamız dışında tutulmuştur. Ayrıca çalışma döneminde ve öncesinde (son altı ay içerisinde) oral kontraseptif, antiandrojen, antidiyabetik, statin grubu ilaçları, glukokortikoid ilaçları, diğer hormonal ilaçları kullananlar çalışma dışında bırakıldı.

PKOS tanısı konmuş hastalarımızın ve kontrol grubu hastalarında tam kan sayımı, WBC (3,6-10,2 $10^3/\mu\text{L}$), PLT (152-348 $10^3/\mu\text{L}$), MPV (7,4-11,4 fL), CRP (mg/dL), LDL (0-100 mg/dL), HDL (35–55 mg/dL), trigliserid (0-200 mg/dL), total kolesterol (0-200 mg/dL), açlık glukozu (74-109 mg/dL), açlık insülin düzeyi (0-29,1 $\mu\text{IU/mL}$), total testosteron (0,08-0,50 ng/mL) ve DHEA-S (35-430 $\mu\text{g/dL}$)

değerleri hasta dosyalarında son 3 ay içerisindeki verilerden retrospektif olarak elde edildi. HOMA-IR (homeostatic model assesment – insülin resistance): [(açlık serum insülin ($\mu\text{UI/mL}$) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405] şeklinde hesap edildi. Hastanemizde glukoz, LDL, TG, HDL, total kolesterol, CRP; Roche Cobas c-501 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) analizöründe enzimatik yöntemle, TSH, total testosteron, PRL, DHEAS, 17-OH progesteron, açlık insülini Roche Cobas e-601 analizöründe (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) elektrokemiluminesans immünoassay yöntemi ile çalışılarak sonuçlar elde edilmektedir.

Fizik muayene, kontrol ve hasta grubunda aynı doktor tarafından yapıldı. Katılımcıların boy ve kiloları ölçülerek vücut ağırlığı/boy uzunluğu karesi (kg/m^2) formülüne göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bel ölçüsü normal ekspirasyonda umblikus hizasından, boyun çevresi larinksin (prominensiya laringea) hemen altından boyun çevreleyerek, kalça ölçüsü majör trokanterler hizasından en geniş çevre ölçülerek bel, boyun, kalça ölçümleri yapıldı [10]. Çeşitli yayınlarda birçok toplumda mFG skoru 6 – 8 arası ve üzeri hirsutizm olarak kabul edilmekle birlikte ülkemizdeki yapılan çalışmalar da temel alınarak 8 ve üstündeki değerler hirsutizm bulgusu olarak kabul edildi [200, 201].

Karotis arter intima media (KİMK) kalınlığı ölçümü, hastalar sırtüstü pozisyonda boyunları arkaya doğru hafif ekstansiyondayken, başı bakılan tarafın tersine çevrili halde gerçekleştirildi. Ölçümler hastanemiz endokrinoloji ve metabolizma hastalıkları polikliniğindeki ultrason cihazı (Logiq P5, GE Ultrasound Korea 2010) ile 8.0 – 13.0 MHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Bilateral KİMK ölçümleri yapıldı ve ortalamaları alındı. Ultrasonografi ışınının ölçüm yapılacak olan paralel yüzeye dik yapılmasından sonra damarın transdüserine yakın olan anterior duvarı, lümen ve transdüserine uzak olan posterior duvarı iki boyutlu şekilde tespit edildi. Ölçümler ana karotis arterinin 1 cm'lik distal bölümü ve posterior duvarından, plak olmayan 1 cm'lik segmentlerden, 4 farklı noktadan yapıldı ve ortalaması alındı. Posterior duvarda birbirine paralel olan, intima-media interfazı ile media-adventisya interfazı üzerinde oluşan ekojenik çizgiler arasındaki mesafe İMK olarak ölçüldü. KİMK ölçümleri, her hasta için aynı ultrasonografi cihazı ile aynı operatör tarafından yapıldı.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın verileri istatistik paket programı SPSS 20.0 sürümü ile analiz edildi. Verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre parametrik test olarak iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve nonparametrik test olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı. Verilerin korelasyon ile analizinde normal dağılıma uygunluk testi sonuçlarına göre Spearman Korelasyon Analizi uygulandı. Korelasyon katsayısının değerlendirilmesinde $r:0,0,24$ -zayıf; $r:0,25-0,49$ -orta; $r:0,50-0,74$ -güçlü; $r:0,75-1,0$ çok güçlü olarak değerlendirildi. Bağımsız değişkenler olarak; vücut kitle indeksi, CRP ve DHEAS değişkenleri ve bağımlı değişken olarak KİMK kullanılarak multiple regresyon modeli (Backward) oluşturuldu. Oluşturulan en uygun regresyon modelinin vücut kitle indeksi ve DHEAS ile olan model olduğu tespit edildi. Analiz sonucunda R Square: 0,160, Adjusted R Square:0,130, ANOVA $p:0,007$ olarak saptandı. İstatistiksel anlamlılık için $p<0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Şubat 2019- Eylül 2019 tarihleri arasında yaşları 18-40 arasında olan 61 PKOS ve 62 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 123 olgu ile gerçekleştirilmiştir. 123 olgunun demografik ve antropometrik özelliklerinin dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Dağılımı

Değişkenler	n:123	
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)
Yaş (yıl)	24,0±4,7	23,0 (17,0-38,0)
VKİ (kg/m ²)	25,9±6,5	23,8 (17,5-45,9)
Bel Çevresi (cm)	84,3±15,5	84,0 (60,0-133,0)
Kalça Çevresi (cm)	105,8±12,5	103,0 (85,0-149,0)
Bel-Kalça Çevresi Oranı	0,8±0,1	0,8 (0,6-1,0)
Boyun Çevresi (cm)	34,0±3,2	33,0 (29,0-42,0)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Sayı, VKİ: Vücut kitle endeksi kilo; (kg) / boy (metre)², %: Sütun yüzdesi.

Tablo 3'teki verilere göre olguların VKİ ölçümleri 17,5-45,9 (kg/m²) arasında değişmekte olup, ortalama 25,9±6,5 (kg/m²) dir. Olguların bel çevresi ölçümleri 60,0-133,0 cm arasında değişmekte olup, ortalama 84,3±15,5 cm'dir. Olguların kalça çevresi ölçümleri 85,0-149,0 cm arasında değişmekte olup, ortalama 105,8±12,5 cm'dir. Olguların bel-kalça çevresi oranları 0,6-1,0 arasında değişmekte olup, ortalama 0,8±0,1'dir. Olguların boyun çevresi ölçümleri 29,0-42,0 cm arasında değişmekte olup, ortalama 34,0±3,2 cm'dir.

PKOS tanısı olan ve olmayan olguların demografik ve antropometrik özelliklerinden VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve boyun çevresi için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p<0,05), yaş için istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Demografik ve Antropometrik Özelliklerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	PKOS Tanısı				p
	Var (n:61)		Yok (n:62)		
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Yaş (yıl)	24,0±4,7	23,0 (18,0-38,0)	24,1±3,4	24 (18,0-36,0)	0,228
VKİ (kg/m ²)	29,3±7,4	27,7 (17,7-45,9)	22,6±3,0	22,0 (17,5-32,4)	<0,001
Bel Çevresi (cm)	92,8±15,5	93,0 (65,0-133,0)	76,0±10,0	72,8 (60,0-95,0)	<0,001
Kalça Çevresi (cm)	111,9±13,8	110 (89,0-144,0)	99,7±7,1	99,5 (85,0-118,0)	<0,001
Bel-kalça oranı	0,83±0,06	0,82(0,68-0,95)	0,76±0,08	0,74(0,64-0,95)	<0,001
Boyun Çevresi (cm)	35,6±3,4	35,0 (29,0-42,0)	32,4±1,9	32,0 (29,0-37,0)	<0,001

PKOS: Polikistikover sendromu, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Sayı, p: Mann-Whitney U testi, %: yüzde, VKİ: Vücut kitle endeksi kilo; (kg) / boy (metre)².

PKOS tanısı olan 61 olgunun %88,5'inde (n:54) hiperandrojenizm, %83,6'sında (n:51) oligo-anovülasyon ve %78,4'ünde (n:40) PKO morfolojisi mevcuttu (Tablo 5).

Tablo 5. PKOS Tanısı Alan Hastalarda Bulguların 2003 Rotterdam Konsensus Kriterlerine Göre Dağılımı

PKOS Olgularında (n:61)		
	n	%
Hiperandrojenizm	54	88,5
Oligo-anovülasyon	51	83,6
PKO morfolojisi	40	78,4

n: Sayı, %: Sütun yüzdesi, PKOS: Polikistik over sendromu, PKO: Polikistik over

Tablo 6. Biyokimyasal Ölçümlerin Gruplara Göre Dağılımı

Değişkenler	PKOS Tanısı				p
	Var (n:61)		Yok (n:62)		
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
HDL (mg/dL)	53,8±11,5	53,0 (22,3-78,0)	66,5±13,8	66,6 (34,5-102,0)	<0,001*
LDL (mg/dL)	118,8±32,6	120,0 (37,0-182,0)	108,9±34,2	103,5 (35,5-218,6)	0,047
TG (mg/dL)	110,9±55,3	104,0 (33,7-325,0)	77,6±30,9	73,1 (28,9-182,2)	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	173,8±35,9	180,0 (62,5-254,0)	170,9±31,7	168,6 (93,4-278,5)	0,646*
Açlık glukozu (mg/dL)	94,0±9,6	93,8 (77,8-136,0)	89,8±9,0	89,7 (58,0-120,0)	0,014
Açlık İnsülini (µIU/mL)	20,0±23,8	16,4 (2,0-180,0)	9,2±8,5	6,4 (2,0-46,2)	<0,001
HOMA – IR	4,7±5,2	3,6 (0,4-38,2)	2,2±2,3	1,2 (0,4-13,7)	<0,001
CRP (mg/dL)	0,6±0,5	0,3 (0,0-2,1)	0,2±0,1	0,1 (0,0-0,6)	<0,001
WBC(10 ³ /µL)	7,7±1,8	7,6(4,0-13,8)	6,8±1,8	6,7(3,7-12,9)	0,003
PLT (10 ³ / µL)	297,0±73,6	281,5(186,0-479,0)	261,3±69,6	258,5(136,0-489,0)	0,007
Nötrofil-Lenfosit Oranı	1,9±0,9	1,7(0,7-5,7)	1,8±0,6	1,6(0,7-4,2)	0,730
MPV (fL)	8,8±1,0	8,7(7,2-12,5)	9,0±0,9	8,9(7,0-11,3)	0,286*
Total testosteron (ng/mL)	0,5±0,2	0,5 (0,1-1,1)			
DHEAS (µg/dL)	330,3±170,8	316,0 (88,6-807,0)			

PKOS: Polikistikover sendromu, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Sayı, p: Mann-Whitney U testi, *:İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (µIU/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405], CRP: C- reaktif protein, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume.

PKOS tanısı olan ve olmayan olguların biyokimyasal tetkiklerinden HDL, LDL, TG, açlık glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, CRP, beyaz kan hücresi (WBC) ve platelet (PLT) sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$) (Tablo 6). Fakat PKOS tanısı olan ve olmayan olguların total kolesterol, nötrofil lenfosit oranı ve MPV sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p>0,05$) (Tablo 6). Yine Tablo 6'da gösterildiği üzere PKOS olanlarda LDL, TG, açlık glukozu, açlık insülini, HOMA-IR, CRP, WBC ve PLT ortancaları PKOS olmayanlara göre daha yüksekti. PKOS olmayanlarda ise HDL ortalaması PKOS olanlara göre daha yüksekti.

PKOS tanısı olan ve olmayan olguların sağ, sol ve sağ-sol ortalama KİMK sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p<0,05$) (Tablo 7). Yine Tablo 7'de gösterildiği üzere PKOS olanlarda KİMK sağ, sol ve sağ-sol ortalaması PKOS olmayanlara göre daha yüksekti.

Tablo 7. KİMK Ölçümlerinin Gruplara Göre Dağılımı

KİMK	PKOS Tanısı				p
	Var (n:61)		Yok (n:62)		
	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Sağ (mm)	0,46±0,09	0,45(0,30-0,66)	0,37±0,06	0,36(0,24-0,55)	<0,001
Sol (mm)	0,45±0,08	0,44(0,30-0,70)	0,37±0,06	0,36(0,28-0,56)	<0,001
Sağ-Sol Ort	0,46±0,08	0,43(0,33-0,65)	0,37±0,06	0,36(0,26-0,54)	<0,001

PKOS: Polikistikover sendromu, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Sayı, p: Mann-Whitney U testi, KİMK: Karotis intima media kalınlığı.

PKOS tanısı olanlarda bakılan KİMK sağ-sol ortalama değerleri; pelvik ultrasonografide PKO görünümü olanlar ile olmayanlar arasında, adet

düzensizliği olanlar ile olmayanlar arasında, hiperandrojenizmi olanlar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 8).

Tablo 8. PKOS Tanısı Olanlarda KİMK Sağ-Sol Ortalamasınının 2003 Rotterdam Konsensus Kriterlerine Göre Dağılımı

Değişkenler		KİMK Sağ-Sol Ort		p
		Ort±SS	Ortanca (Min-Maks)	
Ultrasonografi	Normal	0,42±0,08	0,40(0,33-0,63)	0,127*
	PKO Görünümü	0,47±0,09	0,45(0,33-0,65)	
Adet Düzensizliği	Var	0,46±0,08	0,42(0,33-0,65)	0,884
	Yok	0,45±0,09	0,45(0,33-0,58)	
Hiperandrojenizm	Var	0,46±0,08	0,43 (0,33-0,65)	0,974
	Yok	0,45±0,05	0,45 (0,38-0,55)	

PKOS: Polikistik Over Sendromu, Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, Min: Minimum, Maks: Maksimum, n: Sayı, p: Mann-Whitney U testi, *:İki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, PKO: Polikistikover, KİMK: Karotis intima media kalınlığı.

KİMK ile diğer veriler arasında yapılan korelasyon analizinde DHEAS ve total testosteron kontrol grubu verisi olmadığı için sadece PKOS hasta grubunda yapılmıştır. 123 olgunun bu iki tetkik dışındaki verileriyle yapılmış olan korelasyon analizinde; VKİ ve kalça çevresi ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,432, p<0,001). Bel çevresi ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,403, p<0,001). Bel-kalça oranı ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,272, p:0,002). Boyun çevresi ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,296, p:0,001). CRP ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,366, p<0,001). Beyaz kan hücresi (WBC) ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r: 0,206, p:0,023). Platelet ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde zayıf düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r: 0,201, p:0,026). HDL ile sağ-sol ortalama KİMK arasında negatif yönde orta

düzyeyde anlamlı korelasyon izlendi (r: -0,334, p<0,001). TG ile sağ-şol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,255, p:0,005). Açlık insülini ile sağ-şol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,279, p:0,002). HOMA- IR ile sağ-şol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,288, p:0,001). Yaş, nötrofil- lenfosit oranı, MPV, LDL, total kolesterol, DHEAS ve total testosteron ile sağ-şol ortalama KİMK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Tüm Olgulardan Elde Edilen KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi

Değişkenler	KİMK Sağ Sol Ort	
	R	p
Yaş	-0,109	0,229
VKİ	0,432	<0,001
Bel Çevresi	0,403	<0,001
Kalça Çevresi	0,432	<0,001
Bel-Kalça Oranı	0,272	0,002
Boyun Çevresi	0,296	0,001
CRP	0,366	<0,001
WBC	0,206	0,023
PLT	0,201	0,026
Nötrofil- Lenfosit Oranı	-0,005	0,952
MPV	-0,052	0,570
HDL	-0,334	<0,001
TG	0,255	0,005
LDL	0,130	0,154
Total Kolesterol	0,052	0,585
Açlık İnsülini	0,279	0,002
HOMA- IR	0,288	0,001

r: Korelasyon katsayısı, p:Spearman korelasyon testi, VKİ: Vücut kitle endeksi kilo; (kg) / boy (metre)², CRP: C- reaktif protein, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (µUI/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405].

PKOS hasta grubunun verileriyle yapılan korelasyon analizinde; VKİ ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,325, p:0,011). Kalça çevresi ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,297, p:0,020). CRP ile sağ-sol ortalama KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon izlendi (r:0,336, p:0,009). Yaş, bel çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi, WBC, PLT, nötrofil-lenfosit oranı, MPV, HDL, TG, LDL, total kolesterol, DHEAS, total testosteron, açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA- IR ile sağ-sol ortalama KİMK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. PKOS Hasta Grubunda KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi

Değişkenler	KİMK Sağ Sol Ort	
	R	p
Yaş	0,114	0,382
VKİ	0,325	0,011
Bel Çevresi	0,226	0,080
Kalça Çevresi	0,297	0,020
Bel-Kalça Oranı	0,039	0,766
Boyun Çevresi	0,194	0,134
CRP	0,336	0,009
WBC	0,057	0,668
PLT	0,155	0,237
Nötrofil- Lenfosit Oranı	0,029	0,825
MPV	-0,076	0,564
HDL	-0,033	0,819
TG	0,052	0,698
LDL	0,042	0,750
Total Kolesterol	0,083	0,561
DHEAS	0,146	0,266
Total Testosteron	0,087	0,505
Açlık Glukozu	0,017	0,895
Açlık İnsülini	-0,048	0,715
HOMA- IR	-0,010	0,942

r: Korelasyon katsayısı, p:Spearman korelasyon testi, VKİ: Vücut kitle endeksi kilo; (kg) / boy (metre)², CRP: C- reaktif protein, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (µUI/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405].

Kontrol grubunun verileriyle yapılan korelasyon analizinde; Yaş, VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı, boyun çevresi, CRP, WBC, PLT, nötrofil-lenfosit oranı, MPV, HDL, TG, LDL, total kolesterol, açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA- IR ile sağ-sol ortalama KİMK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. Kontrol Grubunda KİMK Sağ-Sol Ortalaması İle Diğer Faktörlerin Korelasyon Analizi

Değişkenler	KİMK Sağ Sol Ort	
	R	p
Yaş	0,011	0,931
VKİ	0,032	0,805
Bel Çevresi	0,020	0,875
Kalça Çevresi	0,144	0,265
Bel-Kalça Oranı	-0,031	0,811
Boyun Çevresi	-0,146	0,258
CRP	0,182	0,163
WBC	0,034	0,795
PLT	-0,057	0,662
Nötrofil- Lenfosit Oranı	-0,105	0,415
MPV	0,182	0,156
HDL	-0,168	0,193
TG	-0,020	0,874
LDL	-0,051	0,696
Total Kolesterol	-0,081	0,530
Açlık Glukozu	0,028	0,829
Açlık İnsülini	0,128	0,320
HOMA- IR	0,132	0,306

r: Korelasyon katsayısı, p:Spearman korelasyon testi, VKİ: Vücut kitle endeksi kilo; (kg) / boy (metre)², CRP: C- reaktif protein, WBC: White Blood Cell, PLT: Platelet, MPV: Mean Platelet Volume, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserit, DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (μ UI/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405].

PKOS hasta grubundaki verilerden vücut kitle indeksi, CRP ve DHEAS bağımsız değişkenleri ve sağ-sol ortalama KİMK bağımlı değişkeni kullanılarak multiple regresyon modeli (Backward) oluşturuldu. Oluşturulan en uygun regresyon modelinin vücut kitle indeksi ve DHEAS ile olan model olduğu tespit edildi. Bu modelin sonucunda VKİ bağımsız değişkeni ile KİMK bağımlı değişkeni arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Beta:0,351, p:0,006) (Tablo 12).

Tablo 12. KİMK İle VKİ ve DHEAS Arasındaki İlişkinin Çoklu Regresyon Analizi İle Gösterilmesi

	KİMK			
	B değer	Beta	GA %95	p
Constant	0,309		0,217-0,401	<0,001
VKİ	0,004	0,351	0,001-0,007	0,006
DHEAS	<0,001	0,214	<<0,001-<0,001	0,083

*: Bağımsız değişkenler: vücut kitle indeksi, CRP ve DHEAS değişkenleri ve bağımlı değişken KİMK kullanılarak multipl regresyon modeli (Backward) oluşturuldu. En uygun model olarak VKİ ve DHEAS'ın olduğu model olduğu tespit edildi. Beta: Bölümsel korelasyon katsayısı, GA: Güven aralığı. Analiz sonucunda R Square: 0,160, Adjusted R Square:0,130, ANOVA p:0,007 olarak saptandı.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

PKOS, kadınlarda düzensiz menstrual siklusların ve hiperandrojenizmin önemli bir nedenidir ve premenstrüel dönemdeki kadınlarda en sık gözlenen jinekolojik hastalıktır [1]. Bu sendromun üreme ve gebelik sorunları ile yaşam kalitesini kötüleştirmesinin yanında kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar için bir risk olduğu da çoğu çalışmada ifade edilmektedir [17, 143]. Özellikle de bu gruptaki hastalar tanı sonrası üreme ve gebelik sorunlarının yanı sıra uzun dönemde risk altında oldukları tip 2 diyabet, koroner arter hastalığı, dislipidemi, hipertansiyon ve kanser gibi hastalıklar açısından da değerlendirilmelidir.

Amerikan Kalp Cemiyeti PKOS hasta grubunda görülebilen obezite, hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi, erken kardiyovasküler aile öyküsü (kadınlarda 55, erkeklerde 65 yaş öncesi) gibi risk faktörlerinden birini bile taşıyorsa riskli grupta; metabolik sendrom, tip 2 DM, vasküler veya renal hastalıklarından birine sahipse yüksek riskli hasta grubunda değerlendirilmesi gerektiğini belirtmektedir [12]. Women's Ischemia Evaluation Study (WISE) alt grup çalışmasında PKOS hasta grubunda çoklu koroner arter hastalığı görülme oranında artış izlenmiş ve bunun serum testosteron düzeyi ile korele olduğu belirtilmiştir. Ayrıca yapılan bu çalışmada PKOS hasta grubunda DM, obezite, metabolik hastalık görülme oranında artış olduğu görülmüş olup PKOS hasta grubunun beş yıllık dönemi KVH'sız geçirme oranı %78,9 iken, PKOS olmayanlarda bu oran %88,7 olarak ortaya konmuştur [144].

Ateroskleroz; ciddi kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye yol açabilen, uzun bir asemptomatik evresi olan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır ve KVH'lar genellikle aterosklozün ileri dönemlerinde ortaya çıkarken, damar duvar yapısındaki değişiklikler daha ateroskleroz gelişmeden ortaya çıkmaktadır. Aterosklerozun bu nedenle subklinik dönemde ortaya konması önem taşımaktadır ki erken döneminde damar yatağında görülen en önemli değişiklikler endotelial disfonksiyon ve intima – media kalınlığında artıştır [163]. Biz de çalışmamızda, PKOS tanısı olan hastalarda aterosklerozun erken, subklinik belirteci olduğu savunulan karotis arter intima media kalınlığının, reproduktif çağda kullanılabilirliğini sorgulamayı amaçladık. Çalışmamızda tercih ettiğimiz

KİMK'in aterosklerotik risk faktörleriyle korelasyonunun iyi olması, arteriyel damar değişikliği değerlendirmesinde ucuz, non-invazif şekilde tespit edilebilir olması subklinik ateroskleroz tayininde tercih sebebi olmuştur [14]. KİMK ve femoral arter İMK KVH'lar ile ilişkili olduğu için aterosklerotik süreç ile ilişkilendirilmiştir [202]. Erişkinleri içeren toplum bazlı popülasyon çalışmalarında KİMK ile koroner ateroskleroz arasında pozitif ilişki saptanmıştır [203]. Orio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serbest androjen indeksi ile KİMK pozitif korele olduğu ve hiperandrojeminin de subklinik aterosklerozun ilerleyişine neden olabileceği gösterilmiştir [204]. Ayrıca KİMK, angina pectoris, miyokard infarktüsü, aort anevrizmaları ve periferik arter hastalığı prevalansları ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir [205]. 2012 yılında yapılan bir meta-analiz sonucunda PKOS'lu kadınların, PKOS olmayan kontrollere göre daha yüksek bir ortalama KİMK'e sahip olduğunu göstermiş ve KİMK'teki ortalama farkın PKOS'lu kadınlar için yüksek kalite kontrollerine kıyasla 0,072 mm olarak tespit edilmiştir. Fakat PKOS'lu kadınlarda adil ve düşük kaliteli çalışmalar için KİMK'teki fark PKOS'lu kadınlarda daha yüksek, ancak anlamlı derecede farklı olmadığı gösterilmiştir [206]. Kadınlar için KİMK'teki ortalama değişimin yılda yaklaşık 0.009 [207] ve 0.015 mm [208] olduğu tahmin edilmektedir. Bu verilere göre yapılan meta-analizde PKOS ve kontrol grupları arasında tespit edilen 0,072 mm'lik KİMK artışı yaklaşık 7 yıllık bir ilerlemeye karşılık gelmektedir. KİMK'teki bu farkın genç yaştaki kadınların oluşturduğu küçük çalışmalara rağmen tespit edilmiş olması PKOS'un KİMK üzerindeki etkisinin ciddiyetini ortaya koymaktadır [206]. Biz de çalışmamızı yaşları 18-40 arasında olan 61 PKOS ve 62 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 123 olgu ile gerçekleştirdik. PKOS tanısı olan ve olmayan olguların sağ, sol ve sağ-sol ortalama KİMK sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). İki grup arasındaki sağ-sol ort KİMK farkı 0,09 mm'ydi ve bu fark genç yaş PKOS'luların olduğu bu grup için ortalama 9 yıllık bir ilerlemeye karşılık gelmektedir ve ciddi risk teşkil etmektedir. PKOS tanısı olanlarda KİMK sağ-sol ortalamasının 2003 Rotterdam Konsensus Kriterleri'ne göre alt dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 8). PKOS hasta grubumuzda anlamlı olarak yüksek tespit edilen ve

subklinik aterosklerozun bir göstegesini olarak kabul edilen KİMK artışı, PKOS'lularda erken bir KVH göstegesini olarak kabul edilebilir.

Yapılan bir araştırmada ateroskleroz ve inflamasyon belirteci olarak kullanılan CRP'nin kontrol grubu ile anlamlı olarak farklı çıktığı tespit edilmiştir. Ayrıca PKOS grubunda CRP'nin insülin düzeyi ve viseral yağ dokusundan bağımsız olarak KİMK ile korele olduğu saptanmıştır [10]. Bir başka çalışmadaki lineer regresyon analizinde PKOS hasta grubundaki visseral yağ dokusunun ve CRP seviyesinin KİMK'i pozitif şekilde etkilediği gözlenmiştir [209]. CRP, myokard enfarktüsü, inme, arteriyel hastalıklar ve ani ölüm ile ilişkilendirilmiş bir inflamasyon belirtecidir. Talbott ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise CRP yüksekliğinin PKOS'lularda KİMK üzerine etkisi olmadığını söylemişlerdir ve burada obezitenin KİMK üzerine major etkili faktör olduğu iddia edilmiştir. Fakat bu çalışma 45 yaş üstü kişilerde yapıldığından genç hasta gruplarıyla ilgili yorum yapılamamaktadır [10]. Bizim alışmamızda CRP sonuçları için PKOS ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$). PKOS olanlarda CRP ortancaları PKOS olmayanlara göre daha yüksekti. Sadece PKOS hasta grubunda yapılan korelasyon analizinde KİMK ile CRP arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Fakat, sadece kontrol grubunda yapılan korelasyon analizinde KİMK ile CRP arasında anlamlı korelasyon mevcut değildi. Bu sonuçlar ışığında, CRP'nin PCOS hastalarında KİMK ile korele olması sebebiyle, kardiyovasküler hastalıklar için bir belirteç olabileceği söylenebilir.

PKOS hasta grubunda %50-80 oranında insülin direnci görülürken, VKİ yüksek olan obez veya fazla kilolu hastalarda bu durumun daha ciddi şekilde ortaya çıktığı bilinmektedir [181]. İnsülin direncinin PKOS şiddeti ile de alakalı olduğu ortaya konmuştur [56]. Yapılan alışmalar insülin direncinin obezite olmaksızın da PKOS hastalarında görüldüğünü ve insülin direncinin kilo faktöründen bağımsız olarak PKOS hastalarını olumsuz etkilediğini göstermiştir [182]. Bizim alışmamızda da açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR'de PKOS ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0,05$). PKOS olanlarda açlık glukozu, açlık insülini ve HOMA-IR ortancaları PKOS olmayanlara göre daha yüksekti. Yaptığımız diğerk analizde ise tüm grupta açlık insülini ve HOMA-

IR ile KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Ancak PKOS grubuna tek başına baktığımızda bu korelasyon anlamını yitiriyordu.

PKOS hasta grubunda %70'lere varan prevalansta LDL, VLDL, trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğü görülebilmektedir [153]. Kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinden biri olan bu dislipidemi paterni hem obez hem de zayıf PKOS hasta grubunda görülebilmektedir [154]. Farklı etnik grup ve coğrafi bölgelerdeki farklılıklar da sadece vücut kitle indeksiyle açıklanamamaktadır. Bu sonuç da bize çevresel, genetik ve hormonal faktörlerin PKOS hasta grubunda lipid profili üzerine etkisinin olabileceğini göstermektedir [155, 156]. Yaptığımız bu çalışmada ise HDL, LDL ve TG açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcut iken total kolesterol açısından anlamlı farklılık mevcut değildi. PKOS olanlarda LDL ve TG daha yüksek iken PKOS olmayanlarda ise HDL ortalaması PKOS olanlara göre daha yüksekti. Korelasyon analizinde tüm olgular değerlendirildiğinde HDL ile KİMK arasında negatif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcut iken TG ile KİMK arasında ise pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Sadece PKOS hastalarında yapılan korelasyonda ise HDL, LDL, TG ve total kolesterol ile KİMK arasında anlamlı farklılık yoktu. Bu değişkenlerin iki grup arasında anlamlı farklılık oluşturması PKOS'lularda KVH'lar için risk faktörü olarak kabul edilebilir. Fakat PKOS hastalarında KİMK ile bu değişkenlerin korelasyon göstermemesi KİMK artışını dislipidemi ile ilişkilendiremeyeceğimizi düşündürmektedir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda hiperandrojenizmin ateroskleroz ve KVH ile alakalı olduğu gösterilmiş ve KVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu iddia edilmiştir [210, 211]. Ayrıca serbest androjen indeksi ile KİMK'in pozitif korele olduğu ve hiperandrojeninin de subklinik aterosklerozun ilerleyişine neden olabileceği gösterilmiştir [204]. Ancak PKOS hastalarındaki androjen düzeylerinin KİMK üzerine etkisi konusunda çelişkili veriler mevcuttur. 35 yaş altı 40 PKOS ve 20 kontrol hastası ile yapılan bir çalışmada KİMK, PKOS hastalarında kontrol hastalarına göre obeziteden bağımsız olarak anlamlı yüksek saptanmış ve PKOS hastalarında KİMK yüksekliğinin en önemli belirtecinin serum androjen seviyelerinin yüksekliği olduğu iddia edilmiştir [152]. Bir başka çalışmada ise 17-35 yaş arası PKOS ve kontrol grubu hastalarında KİMK, PKOS grubunda anlamlı

yüksek çıkmış ve çoklu regresyon analizinde ise KİMK ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanırken DHEAS ile negatif ilişki saptanmıştır [212]. Biz de PKOS hasta grubunun verileriyle yaptığımız korelasyon analizinde DHEAS ve total testosteron ile sağ-sol ortalama KİMK arasında istatistiksel anlamlı korelasyon olmadığını tespit ettik. Ayrıca yaptığımız multipl regresyon analizinde de DHEAS ile KİMK arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcut değildi.

Obezite ciddi bir halk sağlığı problemi olmakla birlikte PKOS hastalarında da sıklıkla görülen bir durumdur. Ciddi bir mortalite nedeni olan obezitenin PKOS hasta grubunda görülme sıklığı %30 ile %75 arasındadır. Bel çevresinin >88 cm olması veya bel/kalça oranının artması visceral obezite lehine iken bu durum sadece obez hasta grubunda değil zayıf PKOS hasta grubunda da görülen bir durumdur [186]. Obezitenin ateroskleroz için risk faktörü olduğu bilinen HT, İR, dislipidemi ile ilişkili olduğu da bilinmektedir. Android veya santral obezite paterni, bel/kalça oranındaki artışla birliktelik gösterip anlamlı ve bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür [189]. Yapılan bir araştırmada 35 yaş altındaki PKOS hasta grubunun, yaş ve VKİ eşleştirilmiş kontrol grubuna göre KİMK değerleri için anlamlı farklılık izlenmediği tespit edilmiştir [213]. Bir başka çalışmada ise 35 yaş altı 70 kişi değerlendirilmiş ve 18'i PKOS hastası olan 31 obez (VKİ> 30 kg/m²) ve 22'si PKOS hastası olan 39 normal VKİ'li (VKİ< 25 kg/m²) kişi çalışmaya dahil edilmiştir. Obez hasta grubundaki PKOS ve kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı farklılık görülemediği gibi normal VKİ'li grupta da KİMK açısından anlamlı farklılık tespit edilememiştir. Fakat kontrol grubu kendi içinde değerlendirildiğinde obezitesi olan grup ile normal kilolu grup arasında KİMK için anlamlı farklılık olduğu görülmüştür. Ama PKOS hasta grubunda obez ve normal kilolular arasında KİMK için anlamlı farklılık olmadığı izlenmiştir [214]. Bir başka çalışmada ise 17-35 yaş arası PKOS ve kontrol grubu hastalarında KİMK, PKOS grubunda anlamlı yüksek çıkmış ve çoklu regresyon analizinde ise KİMK ile VKİ arasında pozitif ilişki saptanırken DHEAS ile negatif ilişki saptanmıştır [212]. Yaptığımız çalışmada PKOS tanısı olan ve olmayan olguların VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve boyun çevresi için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktaydı (p<0,05). Tüm olguların verilerini değerlendirdiğimiz korelasyon analizinde VKİ, bel, kalça ve

boyun çevresi ile bel-kalça oranı ile KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Sadece PKOS hastalarında yapılan korelasyon analizinde ise VKİ ve kalça çevresi ile KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu. Fakat, sadece kontrol grubunda yapılan korelasyon analizinde KİMK ile korelasyon izlenen bir veri mevcut değildi. Ayrıca PKOS hasta grubundaki verilerden vücut kitle indeksi, CRP ve DHEAS bağımsız değişkenleri ve sağ-sol ortalama KİMK bağımlı değişkeni kullanılarak multiple regresyon modeli (Backward) oluşturup, bunlar arsından en uygun regresyon modelinin vücut kitle indeksi ve DHEAS ile olan model olduğunu tespit ettik. Bu modelin sonucunda VKİ bağımsız değişkeni ile KİMK bağımlı değişkeni arasındaki ilişkide istatistiksel anlamlı farklılık saptarken (Beta:0,351, p:0,006), DHEAS ile anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar bize PKOS hastalarında VKİ'nin diğer faktörler sabit tutulduğunda KİMK üzerinde anlamlı bir etkisi olduğunu göstermektedir ki bu da PKOS hastalarındaki obezitenin subklinik aterosklerozun gelişimine ve ciddi KVH'lara neden olabileceğini göstermektedir.

Yapılan birtakım çalışmalarda PKOS hasta grubunda kontrol grubuna göre lökosit, lenfosit, monosit sayısı ile proinflamatuvar sitokinlerden olan interlökin-18 düzeyi yüksek olarak tespit edilmiştir [74, 75]. Çalışmamızda iki grup arasında WBC, PLT açısından anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p < 0,05$) ve PKOS grubunda ortalama değerler daha yüksekti. Fakat nötrofil lenfosit oranı ve MPV sonuçlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktaydı ($p > 0,05$). Tüm olguların verilerini değerlendirdiğimiz korelasyon analizinde WBC ve trombosit ile KİMK arasında pozitif yönde orta düzeyde anlamlı korelasyon mevcuttu ancak PKOS hasta grubuna baktığımızda bu korelasyon mevcut değildi.

Çalışmamız ile PKOS ve KİMK arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer çalışmalar ile [164, 204, 152] kıyaslandığında yüksek katılımcı sayısına sahiptir ancak bazı kısıtlamaları da mevcuttur. Çalışmamız sadece tek merkezde takip edilen hastalar ile yapılmıştır. Daha önce yapılmış çalışmalarda farklı coğrafik bölgelerin yaşam tarzlarının, diyet ve beslenme alışkanlıklarının KİMK üzerinde etkili olduğu ortaya konmuştur [215]. Bizim çalışmamız her ne kadar üçüncü basamak sağlık kurumunda yapılmış olsa da yine de belli bir coğrafi kültür ve

etnik çevrede gerçekleştirilmiştir. Çalışmamızda KİMK ölçümlerinin tek hekim tarafından yapılmış olması, bilateral çoklu ölçümlerin yapılması ve ölçümlerin Amerikan Ekokardiyografi Derneği'nin yayınladığı protokole göre yapılması bazı kısıtlamaları azaltsa da ultrasonun kişi bağımlı bir teknik olması sonuçları etkileyebilmektedir.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışmanın verileri ışığında PKOS'ta KİMK'in subklinik ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunu değerlendirmede önemli bir belirteç olduğunu düşünmekteyiz. Çalışmamız bu nedenle PKOS'lu hastaların ileriye yönelik KVH risk değerlendirilmesinde KİMK ölçümlerinin önemli olduğu ve kullanılabileceğini ortaya koymuştur. PKOS'da diğer faktörlerden bağımsız olarak; VKİ KVH için önemli bir risk faktörü olarak düşünülmelidir ve yaptığımız çalışmada da VKİ'nin hem korelasyon hem de regresyon analizinde KİMK üzerinde anlamlı bir etkisi olduğu görülmektedir. Bu da bize VKİ'nin PKOS'lularda KVH gelişme riskini diğer faktörlerden daha fazla artırdığını göstermektedir. KVH ve PKOS ilişkisini anlamamız için, KİMK değerlendirmesinin de olduğu uzun vadeli ek popülasyona dayalı kohort çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece PKOS'lu kadınların KVH riskini azaltmak için stratejilerin yönlendirilmesine yardımcı olunacaktır.

6. KAYNAKÇA

- 1] «Shannon M, Wang Y. Polycystic ovary syndrome: a common but often unrecognized condition. Journal of Midwifery & Women's Health. 2012 May 1;57(3):221-30».
- 2] «Daniel A. Dumesic et al. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. Endocrine Reviews, October 2015, 36(5):487–525».
- 3] «Azziz R., Carmina E., Dewailly D., Kandarakis E.D., Hector F. et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. Fertil Steril 2009; 91:456-88».
- 4] «Azziz R, Balen B, Arslanian S, et al. National Institutes of Health, Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome 2012; 3–5».
- 5] «Pişkinpaşa S, Yıldız BO. Polikistik over sendromu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 168-174».
- 6] «Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Fertil Steril 2004; 19: 41-47».
- 7] «The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group, 2011 July, Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS); Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–11».
- 8] «Gardner David G., Shoback Dolores. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology, Ninth Edition. 2011.445-451».

- 9] «Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2011 Apr 1;7(4):219-31».
- 10] «Talbot EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89».
- 11] «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: 2453».
- 12] «Wild RA, 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): 2038-49..
- 13] «Yang EY, Nambi V. Ultrasound imaging of carotid intima-media thickness: an office-based tool to assist physicians in cardiovascular risk assessment. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13: 431-436».
- 14] «Baldassare D, Amato M, Bondioli A, Sirtori CR, Tremoli E. Carotid artery intima media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke* 2000; 31: 2426-2430».
- 15] «Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:270–84.2».
- 16] «McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med* 2016; 375: 54-64. Doi: 10.1056/NEJMcp1514916».

17] «Bulun SE. Physiology and pathology of the female reproductive axis. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 12th edition. Elsevier Saunders, 2011, pp. 622-632».

18] «Hanson AE. Hippocrates: diseases of women 1. Signs (Chic) 1975;1:567–84».

19] «Ehrmann, D.A., Kasza, K., Azziz, R., Legro, R.S., and Ghazzi, M.N. (2005). Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 90, 66–71».

20] «Barnes R, Rosenfield RL. The Polycystic Ovary Syndrome: Pathogenesis and Treatment. AnnIntern Med. 110:386-399, 1989».

21] «Taylor AE. Polycystic Ovary Syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am. 27: 877-903, 1998».

22] «Yen SS. The polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 1980; 12:177-207».

23] «Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP, Merriam GR. Polycystic ovary syndrome. Oxford, England: Blackwell Scientific 1992: 377-384».

24] «Driscoll JB, Mamtora H, Higginson J, Pollack A, Kane J, Anderson DC. A prospective study of the prevalence of clear cut endocrine disorders and polycystic ovaries in 350 patients with hirsutism or androgenic alopecia. Clin Endocrinol (Oxf) 1994; 41».

25] «Jacobs HS. Polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 1987;1:113-131».

26] «Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endoc* 1987; 1: 235-245».

27] «Carmina E, Lobo R. Polycystic ovary syndrome (PCOS): arguably the most common endocrinopathy is associated with significant morbidity in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1897–9».

28] «Sahmay S, Aydin Y, Oncul M, Senturk LM. Diagnosis of Polycystic Ovary Syndrome: AMH in combination with clinical symptoms. *Journal Of Assisted Reproduction and Genetics*. 2014;31(2):213-20».

29] «Pasquali, R., Casimirri, F., Cantobelli, S., Labate, A.M., Venturoli, S., and Paradisi, R., .et al. (1993). Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Hormone Research*, 39, 179-187».

30] «March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome In A Community Sample Assessed Under Contrasting Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*. 2009;25(2):544-51».

31] «Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012;18(6):618-37».

32] «Bozdog G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*. 2016;31(12):2841-55».

33] «Ana L. Rocha, Flávia R. Oliveira , Rosana C. Azevedo , Virginia A. Silva , Thais M. Peres , Ana L. Candido , Karina B. Gomes , Fernando

M. Reis. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research* 2019, 8:565».

34] «Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the SteinLeventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". *Obstet Gynecol Survey* 1982; 37: 59-77».

35] «Marshall JC, Dalkin A; Haisenleder DY. Gonadotropin releasing hormone puls: Regulators of gonadotropin synthesis and ovulatory cycles. *Revent Prog Horm Res* 1991; 47;155».

36] «Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marchall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knobil E, J Neill: *The physiology of Reduction ed 2 New York, Rawen Pres.* 1994: 1793».

37] «Beverly G Reed, MD and Bruce R Carr, MD. *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation.* Endotext [Internet]. August 5, 2018».

38] «Taylor AE, McCourt B, Martin KA, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2248-2256».

39] «Waldstreicher J, Santoro NF, Hall JE. Hyperfunction of the hypothalamic pituitary axis in women with polycystic ovary syndrome *JCEM* 1988; 66: 165».

40] «Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1983; 309: 1206».

41] «Kaiser UB, Sabbagh E, Katzenellenbogen RA, Conn PM, Chin WW. A mechanism for the differential regulation of gonadotropin subunit gene expression by gonadotropin-releasing hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:12280-12284».

«Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2005;
42] 352: 1223-3».

«Fauser B, van Heusden AM. Manipulation of human ovarian
43] function: physiological concepts and clinical consequences. Endocrine
Reviews. 1997».

«Baskind NE, Balen AH. Hypothalamic–pituitary, ovarian and
44] adrenal contributions to polycystic ovary syndrome. Best Practice &
Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2016;37:80-97».

«Witchel SF, Tena-Sempere M. The Kiss1 system and polycystic
45] ovary syndrome: lessons from physiology and putative pathophysiologic
implications. Fertility and Sterility. 2013;100(1):12-22».

«Manjula K. Gupta, SuYnn Chia. Ovarian Hormones: Structure,
46] Biosynthesis, Function, Mechanism of Action, and Laboratory Diagnosis.
Clinical Reproductive Medicine and Surgery: A Practical Guide 1-30,
2013».

«Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome:
47] Trying to understand PCOS and its endocrinology. Best Practice and
Research Clinical Obstetrics and Gyneacology 2004; 18(5): 685-706».

«Gilling Smith C, Willis DS, Beard RW, et all. Hypersecretion of
48] androstenedione by isolated thecal cells in from polycystic ovaries. J Clin
Endocrinol Metab 1994;79:1158-65».

«Leon Speroff, RH Class, NG Kase. Anovulation and The
49] Polycystic Ovary Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility
2005;465-491».

«Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the
50] polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. Sem Reprod
Endocrinol 1997; 15: 111–122».

51] «Nahum R, Thong KJ, Hillier SG. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. Human Reproduction. 1995 Jan 1;10(1):75-81».

52] «Yıldız BO, Woods KS, Stanczyk F, Bartolucci A, R. Stability of adrenocortical steroidogenesis over time in healthy women and women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89: 5558-5562».

53] «Moran C, Knochenhauer E, Boots LR, Azziz R. Adrenal androgen excess in hyperandrogenism: relation to age and body mass. Fertil Steril 1999; 71: 671- 674».

54] «Simiao Xu, Shuhong Hu, Xuefeng Yu, Muxun Zhang, and Yan Yang. 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency in congenital adrenal hyperplasia: A case report. Molecular Medicine Reports 15: 339-344, 2017».

55] «Rosen MP, Cedars MI. Female reproductive endocrinology and infertility. In: Gardner DG, Shoback D. Basic & Clinical Endocrinology. Ninth edition, McGraw-Hill, 2011. pp.445-451».

56] «Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis 1. Endocrine reviews. 1997 Dec 1;18(6):774-800».

57] «Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, et al. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity in polycystic ovary syndrome. Diabetes 1989; 38:1165-74».

58] «Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 1980 Jan;50(1):113-6».

59] «Barbieri RL, Makris A, Ryan KJ. Effects of insulin on steroidogenesis in cultured porcine ovarian theca. *Fertil Steril* 1983; 40: 237-241».

60] «Acien P, Ouereda F, Matallin P. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999; 72(1): 32-40».

61] «Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current Approaches to the Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Youth. *Horm Res* 2007; 68(5):209–217».

62] «Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med* 2015; 15 (6): 72–76».

63] «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): 1257–1266».

64] «Dokras A, Jagasia DH, Maifeld M, Sinkey CA, VanVoorhis BJ, Haynes WG. Obesity and insulin resistance but not hyperandrogenism mediates vascular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2006;86(6):1702-9».

65] «Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;65(2):137-45».

66] «Baillargeon JP, Nestler JE, Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin?, *J Clin Endocrinol Metab* 91:22, 2006».

67] «Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R, Obesity and the polycystic ovary syndrome, *Int J Obes Relat Metab Disord* 26:883, 2002».

- 68] «Diamanti- E, Paterakis T, Kandarakis HA. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 1092: 175-186, 2006».
- 69] «Kaipia A, Chun SY, Eisenhauer K, Hsueh AJ. Tumor necrosis factor α and its second messenger, ceramide, stimulate apoptosis in cultured ovarian follicles. *Endocrinology.* 137(11):4864-4870, 1996».
- 70] «Gao H, Meng J, Xing H, Nie S, Xu M, Zhang S, Jin Y, Sun T, Huang H, Zhang H, Wang D. Association of heme oxygenase-1 with the risk of polycystic ovary syndrome in non-obese women. *Human Reproduction.* 2014 May 1;29(5):1058-66».
- 71] «Path G, Bornstein SR, Ehrhart-Bornstein M, Scherbaum WA. Interleukin- 6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 82(7):2343- 2349. 1997».
- 72] «Köninger A, Edimiris P, Koch L, Enekwe A, Lamina C, Kasimir-Bauer S, Kimmig R, Dieplinger H. Serum concentrations of afamin are elevated in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine connections.* 2014 Sep 1;3(3):120-6».
- 73] «Rezvanfar MA, Saadat S, Saadi HA, Mansoori P, Saeedi S, Gooshe M, Baeeri M, Abdollahi M. Cellular and molecular mechanisms of pentoxifylline's beneficial effects in experimental polycystic ovary. *Theriogenology.* 2015 Apr 1;83(6):968-77».
- 74] «. Orio Jr F, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanová L, Nardo LG, Labella D, Savastano S, Russo T, Zullo F,» *The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005 Jan 1;90(1):2-5.

75] «Stephens JM, Butts MD, Pekala PH. Regulation of transcription factor mRNA accumulation during 3T3-L1 preadipocyte differentiation by tumour necrosis factor- α . Journal of molecular endocrinology. 1992 Aug 1;9(1):61-72».

76] «Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. Obstetrical & gynecological survey. 1999b Jan 1;54(1):35-6».

77] «Legro RS, Myers E. Surrogate end-points or primary outcomes in clinical trials in women with polycystic ovary syndrome? Human Reproduction. 2004;19(8):1697-704».

78] «Atiomo WU, El-Mahdi E, Hardiman P. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility. 2003;80(1):143-5».

79] «Yildiz BO, Yarali H, Oguz H, Bayraktar M. Glucose intolerance, insulin resistance, and hyperandrogenemia in first degree relatives of women with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2003, May 1;88(5):2031-6».

80] «Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):707-18».

81] «Urbanek M, Legro RS, Driscoll D, et al. Searching for the polycystic ovary syndrome genes. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13 Suppl 5: 1311-3».

82] «Villarroel C, Merino PM, Lopez P, Eyzaguirre FC, Van Velzen A, Iniguez G, et al. Polycystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycles is associated with elevated anti-Mullerian hormone. Hum Reprod. 2011;26(10):2861-8».

- «Bremer AA. Polycystic ovary syndrome in the pediatric population.
83] Metab Syndr Relat Disord. 2010;8(5):375-94».
- «Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C.
84] Characterization of reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):2950-6».
- «Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Polycystic ovarian syndrome--
85] relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2001;86(7):2946-9».
- «Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllyla
86] VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. N Engl J Med. 1993;329(19):1383-8».
- «Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR,
87] Legro RS, Strauss JF, 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. Endocrinology. 2004;145(2):799-808».
- «Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo
88] R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. Fertility and Sterility. 2012;97(1):28-38.».
- «Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-
89] Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF,» *The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report, Fertil Steril* 91:456, 2009.
- «Azziz R, Waggoner WT, Ochoa T, Knochenhauer ES, Boots LR.
90] Idiopathic hirsutism: an uncommon cause of hirsutism in Alabama. Fertility and Sterility. 1998 Aug;70(2):274-8. PubMed PMID: 9696220».

- «Practice Committee of the American Society for Reproductive M.
- 91] Optimal evaluation of the infertile female. Fertility and Sterility. 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S264-7. PubMed PMID: 17055838».
- «Bilgin O. Polikistik Over Sendromu ve Hirsutismus, Ege
- 92] Universitesi Tıp Fakultesi Yayın Alt Kurulu Yayın Bürosu 2004; 139s».
- «Şentürk LM, İmamoğlu M. Polikistik Over Sendromunda Klinik ve
- 93] Tanı Kriterleri. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2013; 6(4):10-16».
- «Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic
- 94] ovary syndrome in adults. 2017; https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?source=see_link».
- «Çiçek N, Akyürek C, Çelik Kaya H, Desdicioğlu R. Kadın
- 95] Hastalıkları ve Doğum Bilgisi».
- «Moroulis GB. Evaluation of hirsutism and hyperandrogenemia.
- 96] Fertil Steril 1981; 36(3): 273-305».
- «Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and
- 97] symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):671-83».
- «Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in
- 98] women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1961;21(11):1440-7».
- «Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary
- 99] syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):737-54».

«Fr DD, Tarlatzis R. Revised 2003 Consensus On Diagnostic
100] Criteria and Long-Term Health Risks Related to Polycystic Ovary
Syndrome. Fertility and Sterility. 2004;81».

«Group Reaspcw. Revised 2003 Consensus On Diagnostic Criteria
101] and Long-Term Health Risks Related To Polycystic Ovary Syndrome
(PCOS). Human Reproduction. 2004;19(1):41-7».

«Cheewadhanaraks S, Peeyananjarassri K, Choksuchat C. Clinical
102] diagnosis of hirsutism in Thai women. J Med Assoc Thai 2004; 87:459».

«Escobar-Morreale HF, Carmina E, Dewailly D, et al.
103] Epidemiology, diagnosis and management of hirsutism: a consensus
statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome
Society. Hum Reprod Update 2012; 18:146».

«Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J,
104] Stephens KC, Taylor K, Boots LR, Androgen excess in women:
experience with over 1000 consecutive patients, J Clin Endocrinol Metab
89:453, 2004».

«Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz
105] BO, The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an
unselected population, J Clin Endocrinol Metab 89:2745, 2004».

«Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA,
106] Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI, A survey of the
polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and
metabolic profile, J Clin Endocrinol Metab 84:4006, 1999».

«Cunliffe WJ, Gould DJ, Prevalence of facial acne vulgaris in late
107] adolescence and in adults, Br Med J 1:1109, 1979».

«Rea JN, Newhouse ML, Halil T, Skin disease in Lambeth. A
108] community study of prevalence and use of medical care, Br J Prev Soc
Med 30:107, 1976».

«Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H,
109] Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S, Prevalence of polycystic ovaries in women with androgenic alopecia, Eur J Endocrinol 149:439, 2003».

«Robert L Barbieri, MDDavid A Ehrmann, MD. Clinical
110] manifestations of polycystic ovary syndrome in adults [Online]. Erişim: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?search=polycystic%20ovary%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=7~150&usage_type=default&display_rank=7#H552091708]. Erişim Tarihi:22.06.2019.

«Balen AH, Tan SL, MacDougall J, Jacobs HS. Miscarriage rates
111] following in-vitro fertilization are increased in women with polycystic ovaries and reduced by pituitary desensitization with busserelin. Hum Reprod 1993; 8:959».

«Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy
112] outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. Hum Reprod 2002; 17:2858».

«Qin JZ, Pang LH, Li MJ, et al. Obstetric complications in women
113] with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biol Endocrinol 2013; 11:56».

«Palomba S, Falbo A, Chioffi G, et al. Low-grade chronic
114] inflammation in pregnant women with polycystic ovary syndrome: a prospective controlled clinical study. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99:2942».

«Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from
115] the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2018; 110:364».

116] «Adams JM, Taylor AE, Crowley WF Jr, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4343».

117] «Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT. The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994; 34(1):67-72».

118] «Balen AH, Laven JS, Tan SL, et al. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *HumReprodUpdate*2003;9:505–14».

119] «Stein IF, Leventhal ML, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* 29:181, 1935».

120] «Raj SG, Thompson IE, Berger MJ, Talert LM, Taymor ML, Diagnostic value of androgen measurements in polycystic ovary syndrome, *Obstet Gynecol* 52:169, 1978».

121] «Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA, Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1105, 2008».

122] «Marc A. Fritz, Leon Speroff, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* 8th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011».

123] «Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R, Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 83:3078, 1998».

124] «Azziz R, Fox LM, Zacur HA, Parker CR, Jr., Boots LR, Adrenocortical secretion of dehydroepiandrosterone in healthy women:

highly variable response to adrenocorticotropin, *J Clin Endocrinol Metab* 86:2513, 2001».

«Lobo RA, Paul WL, Goebelsmann U, Dehydroepiandrosterone
125] sulfate as an indicator of adrenal androgen function, *Obstet Gynecol* 57:69, 1981».

«Rosenfeld RS, Rosenberg BJ, Fukushima DK, Hellman L, 24-
126] Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate, *J Clin Endocrinol Metab* 40:850, 1975».

«Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR, Adrenal andro
127] gen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and respon sivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *J Clin Endocrinol Metab* 83:2317, 1998».

« Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-
128] Müllerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data,» *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(8):3332-40.

«Azziz R, Dewailly D, Owerbach D. Clinical review 56: Nonclassic
129] adrenal hyperplasia: current concepts. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(4):810-5».

«Derksen J, Nagesser SK, Meinders AE, Haak HR, van de Velde
130] CJ. Identification of virilizing adrenal tumors in hirsute women. *N Engl J Med*. 1994;331(15):968-73».

«Luque-Ramirez M, Escobar-Morreale HF. Targets to treat
131] androgen excess in polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:1545–60».

«Robert L Barbieri, David A Ehrmann. Treatment of polycystic
132] ovary syndrome in adults [Online 2019],» *Erişim:* [<https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary->

syndrome-in-

adults?search=pcos%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1#H15]. Erişim Tarihi:16.11.2019.

«Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin
133] JM, Walker EA, Nathan DM, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin, *New Engl J Med* 346:393, 2002».

«Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N,
134] Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebocontrolled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 87:569, 2002».

«Essah PA, Apridonidze T, Iuorno MJ, Nestler JE, Effects of
135] shortterm and long-term metformin treatment on menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome, *Fertil Steril* 86:230, 2006».

«Robert B DE. Treatment of polycystic ovary syndrome in adults.
136] uptodate. 2014».

«Akın L. Hyperandrogenism in adolescents. *Turkiye Aile Hekimligi*
137] *Dergisi*. 2012».

«Barbieri RL, Ehrmann DA. Treatment of polycystic ovary
138] syndrome in adults,» 2016;

https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-polycystic-ovary-syndrome-in-

adults?search=pcos%20treatment&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

«Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Human*
139] *Reprod Update* 2006; 12(2):169-78».

«Robert L Barbieri, David A Ehrmann. Metformin for treatment of
140] the polycystic ovary syndrome,» [Online 2019]. Erişim:

[https://www.uptodate.com/contents/metformin-for-treatment-of-the-polycystic-ovary-syndrome?search=pcos%20treatment&topicRef=7421&source=see_link]
. Erişim Tarihi:16.11.2019.

«Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, et al. Letrozole versus
141] clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med
2014; 371:119».

«Katsiki N, Hatzitolios AI. Insulin-sensitizing agents in the treatment
142] of polycystic ovary syndrome: an update. Curr Opin Obstet Gynecol 2010;
22(6):466-76».

«Glueck CJ, Papanna R, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L.
143] Incidence and treatment of metabolic syndrome in newly referred women
with confirmed polycystic ovarian syndrome. Metabolism: Clinical and
Experimental. 2003 Jul;52(7):908-15».

«Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G,
144] Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RM, Johnson BD,
Vaccarino V. Withdrawn,» *Postmenopausal Women with a History of
Irregular Menses and Elevated Androgen Measurements at High Risk for
Worsening Cardiovascular Event-Free Survival*, Results from the National
Institutes of Health—National Heart, Lung, and Blood Institute Sponsored
Women's Ischemia Syndrome Evaluation. The Journal of Clinical
Endocrinology & Metabolism. 2008 Apr;93(4):1276-84.

«Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of
145] polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. The Journal of
Clinical Endocrinology & Metabolism. 2006 Jun;91(6):2100-4».

«Orio F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanovà L, Zullo
146] F ve ark. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary
syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. J
Clin Endocrinol Metab 2004; 89(8): 3696-3701».

«Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric
147] oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;
24(6): 998-1005».

«Elting MW, Korsen TJ, Bezemer PD, Schoemaker J. Prevalence
148] of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up
study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod.* 2001;16(3):556-60».

«Bentley-Lewis R, Seely E, Dunaif A. Ovarian hypertension:
149] polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North
America.* 2011 Jun 30;40(2):433-49».

«Cascella T, Palomba S, Tauchmanova L, Manguso F, Di Biase S,
150] Labella D, et al. Serum aldosterone concentration and cardiovascular risk
in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*
2006;91(11):4395-400».

«Chen MJ, Yang WS, Yang JH, Chen CL, Ho HN, Yang YS.
151] Relationship between androgen levels and blood pressure in young
women with polycystic ovary syndrome. *Hypertension.* 2007 Jun
1;49(6):1442-7».

«Luque-Ramírez M, Mendieta-Azcona C, Álvarez-Blasco F,
152] Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased
carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic
ovary syndrome. *Human Reproduction.* 2007 Dec 1;22(12):3197».

«Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of
153] dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;
111(8): 607-13».

«Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart
154] disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic
ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism:
Clinical and Experimental.* 2009 May;58(5):714-21».

«Berneis K, Rizzo M, Lazzaroni V, Fruzzetti F, Carmina E.
155] Atherogenic lipoprotein phenotype and low-density lipoproteins size and subclasses in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007 Jan;92(1):186-9».

«Essah PA, Nestler JE, Carmina E. Differences in dyslipidemia
156] between American and Italian women with polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*. 2008 Jan 1;31(1):35-41».

«Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs HS. Ambulatory
157] blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996 November;45(5):623-9».

«E. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased
158] endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 October;86(10):4666-73».

«Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Lindstedt G,
159] Tengborn L. Hemostatic and metabolic variables in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1994 March;61(3):455-60».

«Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L.
160] The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53(3):157-62».

«Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in
161] polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem* 2001 July;34(5):407-13».

«Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rousso D,
162] Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003 September;18(9):1790-6».

«Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis
163] GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary
arteries. N Engl J Med 1987; 316: 1371-1375».

«Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of
164] metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in
young women with polycystic ovary syndrome. Human Reproduction.
2005 Sep 1;20(9):2409-13».

«Talbot EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP,
165] Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH,» *Evidence for association
between polycystic ovary syndrome and premature carotid
atherosclerosis in middle-aged women. Arteriosclerosis, thrombosis, and
vascular biology. 2000 Nov 1;20(11):2414-21.*

«Pignoli, P., et al., Intimal plus medial thickness of the arterial wall:
166] a direct measurement with ultrasound imaging. circulation, 1986. 74(6): p.
1399-1406».

«O'Leary, D.H. and J.F. Polak, Intima-media thickness: a tool for
167] atherosclerosis imaging and event prediction. The American journal of
cardiology, 2002. 90(10): p. L18-L21».

«Sinha, A.K., M. Eigenbrodt, and J.L. Mehta, Does carotid intima
168] media thickness indicate coronary atherosclerosis? Current opinion in
cardiology, 2002. 17(5): p. 526-530».

«Bond, M.G., et al., Detection and monitoring of asymptomatic
169] atherosclerosis in clinical trials. The American journal of medicine, 1989.
86(4): p. 33-36».

«Ebrahim, S., Use of B mode ultrasound of peripheral arteries as
170] an end point in clinical trials. British heart journal, 1994. 72(6): p. 501».

«Polak JF, O'Leary DH, Kronmal RA, et al. Sonographic evaluation
171] of carotid artery atherosclerosis in the elderly: relationship of disease

severity to stroke and transient ischemic attack. Radiology. 1993;188:363–370».

«Fathi R, Marwick TH. Noninvasive tests of vascular function and
172] structure: why and how to perform them. Am Heart J 2001
May;141(5):694-703».

«Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness:
173] indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor
modification. Am Heart J 2002 November;144(5):753-9».

«Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, Lonn E, Kendall CB, Mohler ER,
174] et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and
evaluate cardiovascular disease risk,» *a consensus statement from the
American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness
Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. J Am Soc
Echocardiogr 2008; 21: 93-111; 189-90.*

«Ökçün B KS. Karotis intima-media kalınlığı . T Klin Kardiyoloji
175] 2003;16(6):532-42».

«Marcus Bauera, Seraina Caviezelb, Alexandra Teynorb, Raimund
176] Erbela, Amir A. Mahabadia, Arno Schmidt-Trucksässb. Carotid intima-
media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. Swiss Med
Wkly. 2012;142:w13705».

«Foley, R., et al., Cardiac disease in diabetic end-stage renal
177] disease. Diabetologia, 1997. 40(11): p. 1307».

«Hodis, H.N., et al., The role of carotid arterial intima-media
178] thickness in predicting clinical coronary events. Annals of internal
medicine, 1998. 128(4): p. 262-269».

«Bots, M.L., et al., Carotid intima–media thickness, arterial stiffness
179] and risk of cardiovascular disease: current evidence. Journal of
hypertension, 2002. 20(12): p. 2317-2325».

180] «Chambless, L.E., et al., Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987–1993. *American journal of epidemiology*, 1997. 146(6)».

181] «Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstetrical & gynecological survey*. 2004 Feb 1;59(2):141-54».

182] «Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*. 2004 Jan;60(1):1-17».

183] «Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2011 Jan;95(1):210-5».

184] «Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. 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,» *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 Jan;84(1):165-9.

185] «ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009 Oct;114(4):936-49».

186] «Pasquali R, Casimirri F, Venturoli S, Antonio M, Morselli L, Reho S, et al. Body fat distribution has weight-independent effects on clinical, hormonal, and metabolic features of women with polycystic ovary syndrome,» *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1994 Jun;43(6):706-13.

187] «National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A,» *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 Dec 17;106(25):3143-421.

«Lord J, Thomas R, Fox B, Acharya U, Wilkin T. The central issue?
188] Visceral fat mass is a good marker of insulin resistance and metabolic disturbance in women with polycystic ovary syndrome. BJOG : An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 200».

«Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative
189] risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. Human Reproduction. 2001 Sep;16(9):1995-8».

«Kim JY, Song H, Kim H, Kang HJ, Jun JH, Hong SR, Koong MK,
190] Kim IS,» *Transcriptional profiling with a pathway-oriented analysis identifies dysregulated molecular phenotypes in the endometrium of patients with polycystic ovary syndrome. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009 Apr;94(4):1416-26.*

«Haoula Z, Salman M, Atiomo W. Evaluating the association
191] between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2012;27(5):1327-31».

«Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. Steroids.
192] 2013;78(8):782-5».

«Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S.
193] Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. Reprod Biomed Online. 2009;19(3):398-405».

«Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C.
194] Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol. 1996;88(4 Pt 1):554-9».

«Rassi A, Veras AB, dos Reis M, Pastore DL, Bruno LM, Bruno RV,
195] de Ávila MA, Nardi AE. Prevalence of psychiatric disorders in patients with
polycystic ovary syndrome. *Comprehensive psychiatry*. 2010 Dec
31;51(6):599-602».

«Snyder BS. The lived experience of women diagnosed with
196] polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*.
2006;35(3):385-92».

«Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH,
197] Pasquali R, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome:
an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.
2013;98(12):4565-92».

«Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in
198] polycystic ovary syndrome. *Human reproduction update*. 2008 Jul
1;14(4):367-78».

«Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus
199] Workshop Group, 2004. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria
and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).
Hum. Reprod. 19, 41–47».

«Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring
200] hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51-64».

«Sagsoz N, Kamaci M, Orbak Z. Body hair scores and total hair
201] diameters in healthy women in the Kirikkale Region of Turkey. *Yonsei Med
J* 2004; 43: 483-491».

«Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary
202] syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008; 26: 39-44».

«Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intimamedia
203] thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur
Heart J* 2007; 28: 398-406».

«Orio F, Jr., Palomba S, Cascella T et al. Early impairment of
204] endothelial structure and function in young normal-weight women with
polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2004
September;89(9):4588-93».

«Grobbee, D. and M. Bots, Carotid artery intima-media thickness
205] as an indicator of generalized atherosclerosis. Journal of internal
medicine, 1994. 236(5): p. 567-573».

«Michelle L.Meyer, Angela M. Malek, Robert A.Wild, Mary T.
206] Korytkowski, and Evelyn O. Talbott. Carotid artery intima-media thickness
in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.
Human Reproduction Update, Vol.18, No.2 pp. 112–126,».

«Chambless LE, Folsom AR, Davis V, Sharrett R, Heiss G, Sorlie
207] P, Szklo M, Howard G, Evans GW. Risk factors for progression of
common carotid atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities
Study, 1987–1998. Am J Epidemiol 2002;155:38–47».

«Johnson HM, Douglas PS, Srinivasan SR, Bond MG, Tang R, Li
208] S, Chen W, Berenson GS, Stein JH. Predictors of carotid intima-media
thickness progression in young adults: the Bogalusa Heart Study. Stroke
2007;38:900–905».

«Cascella T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De
209] Simone B, Tafuri D, Lombardi G, Colao A, Orio F. Visceral fat is
associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary
syndrome. Human Reproduction. 2008 Jan 1;23(1):153-9».

«Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C.
210] Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. J
Cardiovasc Med (Hagerstown) 2008; 9: 987-992».

«Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women
211] with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.
Semin Reprod Med 2009; 27: 316-321».

«Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, et al. Association of
212] hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media
thickness in young women with polycystic ovary syndrome. J Clin
Endocrinol Metab 2005; 90: 2740-2746».

«Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with
213] polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular
disease. J Clin Endocrinol Metab 2005 October;90(10):5711-6».

«Ketel IJ, Stehouwer CD, Henry RM, et al. Greater arterial stiffness
214] in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity--but not a PCOS-
associated phenomenon. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4566-4575».

«Aparcı M, Arslan Z, Kardeşoğlu E, ve ark. Karotis intima- media
215] kalınlığının gençlerde coğrafi bölgelere göre değişimi. TAF Prev Med Bull
2009; 8: 119-124».