



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ÜREME ÇAĞINDAKİ POLİKİSTİK OVER
SENDROMU OLAN OLGULARLA SAĞLIKLI
BİREYLERİN KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIKLARININ SONOGRAFİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sedef RAMOĞLU

Uzmanlık Tezi

İstanbul, 2013



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ÜREME ÇAĞINDAKİ POLİKİSTİK OVER
SENDROMU OLAN OLGULARLA SAĞLIKLI
BİREYLERİN KAROTİS ARTER İNTİMA MEDİA
KALINLIKLARININ SONOGRAFİK OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Sedef RAMOĞLU

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Tefik YOLDEMİR

İstanbul, 2013

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimim süresince iyi bir hekim olmam konusunda beni destekleyen, bilgi ve deneyimlerini aktararak eğitimimde büyük emekleri olan başta tez danışmanı hocam Sayın Doç. Dr. Tevfik YOLDEMİR olmak üzere, değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Sakıp PEKİN' e, Sayın Prof. Dr. Zehra Neşe Kavak' a, Sayın Prof. Dr. Tanju PEKİN' e, Sayın Prof. Dr. Hüsnü GÖKASLAN' a ve Sayın Doç. Dr. Begüm YILDIZHAN' a,

Asistanlığa başladığım ilk günden beri dostluklarını ve desteklerini her zaman yanımda hissettirerek bu zorlu eğitimin üstesinden gelmemde büyük katkıları olan sevgili arkadaşlarım Op. Dr. Ayşegül Yıldırım, Dr. Kemal Atasayan ve Op. Dr. Doğukan Anğın' a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Alper Eraslan, Dr. Zeynep Akçöltekin, Dr. Pınar Anğın, Dr. Tea Tavadze, Dr. Nermin Garibova, Dr. Havvagül Deniz, Dr. Özlem Aldemir, Dr. Mahmut Yassa, Dr. Sena Sayan, Dr. Burak Aslan, Dr. Günel Kadirova, Dr. Özgür Uzun, Dr. Fatmanur Tüysüzöğlü ve Dr. Ümran Kılınçdemir' e,

Büyük özveri ile bizimle birlikte çalışan, başta Op. Dr. Mehmet Güçlü, Op. Dr. Elif Malçok ve Op. Dr. Mehtap Çetin olmak üzere görev yapan tüm uzman doktorlara,

Yıllarca beraber çalıştığım tüm bölüm hemşireleri ve personeline,

Benim bu günlere gelmemi sağlayan, maddi ve manevi destekleri ile her zaman yanımda olan, varlıklarından hep gurur duyduğum ve kendilerine layık olmaya çalışacağım sevgili annem ve babam Gülay ve Zahit Bilgiç' e ve kardeşim Oğuz Bilgiç' e,

Hayatıma girdiği andan itibaren mutluluk getiren, anlayışı, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Mehmet Gökhan Ramoğlu' na,
Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Sedef RAMOĞLU

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendromu (PKOS) tanısı alan reproduktif yaş grubundaki hastalarda, aterosklerozun erken belirteci olduğu savunulan karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ölçümünün bu yaş grubunda bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını sorgulamak.

Gereç ve Yöntem: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekoloji ve İnfertilite Polikliniği' ne başvuran 18-35 yaş arası 54 PKOS hastası ve diğer şikayetlerle başvuran ya da çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen 69 kişilik olgulardan bir kontrol grubu oluşturularak toplam 123 kişi ile prospektif olarak gerçekleştirildi. PKOS tanısı ASRM/ESHRE (Rotterdam) 2003 kriterleri kullanılarak konuldu. Aynı yaş grubunda herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve PKOS tanısı almayan kadınlar ise kontrol grubuna dahil edildi. Katılımcılardan erken foliküler fazda 12 saatlik açlık sonrasında FSH, LH, östradiol (E2), total testosteron, DHEA-S, SHBG, HbA1c, lipid profili, TSH, prolaktin, CRP, açlık glukoz ve insülin düzeylerinin saptanması için kan alındı. Karotis arter intima media (KİMK) kalınlığı ölçümü için bilateral ana karotid arter bulbusundan itibaren ilk üç cm lik bölgede içinde 1 cm'lik plak olmayan segment belirlendi; damar içi - intima ve media -adventisya bileşkelerine denk gelen 2 paralel ekojenik çizgi elde edildi. Transdüser uzak olan duvardaki iki çizgi arası mesafe intima media kalınlığı (İMK) olarak ölçüldü.

Bulgular: İki grup arasında HbA1c, Açlık insülin, açlık glukoz, açlık glukoz/insülin oranı, HOMA-IR, total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel/kalça oranı, sistolik ve diastolik kan basıncı, CRP değerleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$). Her iki grup arasında sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama KİMK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). PKOS alt grup analizinde oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ya da polikistik over bulgusu varlığı durumuna göre ortalama KİMK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Vücut kitle indeksi açısından dağılım yapıldığında normal, kilolu ve obez olan gruplarda PKOS varlığına göre ortalama KİMK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Korelasyon analizinde polikistik over sendromu olan grupta, CRP ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.266$; $p = 0.031$) anlamlı ilişki bulunmakta; T. Kolesterol ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.303$; $p = 0.011$) anlamlı ilişki bulunmakta ve LDL ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında da pozitif ($\rho = 0.263$; $p = 0.029$) anlamlı ilişki bulunmaktadır.

Sonuç: KİMK ölçümü erken dönem endotel disfonksiyonunun değerlendirmesinde tek başına yeterli bir ölçüt olmayabilir. PKOS fenotipinin birden fazla olması ve KİMK ölçümünde tek bir standardize protokol olmaması çalışmalar arası farklılıklara neden olarak ortak bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır. Kardiyovasküler hastalık riskinin PKOS hastalarında tam olarak değerlendirilebilmesi için yüksek katımlı, prospektif ve uzun dönem takipli kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

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

ABSTRACT

Aim: To question whether carotid artery intima-media thickness (CIMT) measurement, which is advocated to be an early marker of atherosclerosis, can be used as a marker in patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) in reproductive age group.

Material and Method: The study was conducted on 54 PCOS patients that applied to Gynecology and Infertility Outpatient Clinic, Pendik Education and Research Hospital, Marmara University and a control group of 69 subjects, which had other symptoms or voluntarily wanted to participate in the study, thus a total of 123 subjects in a prospective fashion. PCOS was diagnosed using ASRM/ESHRE (Rotterdam) 2003 criteria. Patients in the same age group that neither had any systemic disease nor were diagnosed as PCOS were included in the control group. Blood samples were gathered to assess FSH, LH, estradiol (E2), total testosterone, DHEA-S, SHBG, HbA1c, lipid profile, TSH, prolactin, CRP, fasting glucose and insulin levels after 12 hours of fasting in the early follicular phase. A plaque-free segment of 1 cm within the first 3 cm from the main carotid artery bulb was determined bilaterally for CIMT measurement; 2 parallel echogenic lines, that corresponded to intravascular-intima and media-adventitia junctions were obtained. Intima media thickness was measured as the distance between the two lines on the wall that is opposite to the transducer.

Results: There was no statistically significant difference in HbA1c, fasting insulin, fasting glucose, fasting glucose/insulin ratio, HOMA-IR, total cholesterol, LDL, HDL and triglyceride levels between the two groups ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference in body mass index, waist circumference, waist/hip ratio, systolic and diastolic blood pressure and CRP values between the two groups ($p > 0.05$). No statistically significant difference were found between mean right, mean left and mean CIMT between the two groups ($p > 0.05$). In PCOS subgroup analysis, mean CIMT values according to findings of oligo/anovulation, hyperandrogenism or presence of polycystic ovaries were not statistically significantly different ($p > 0.05$). When distributed according to body mass index, there was no difference in mean CIMT levels of normal, overweight and obese groups that do and do not have PCOS ($p > 0.05$). In correlation analysis there was a significant, positive relationship between CRP and CIMT (mean) ($\rho = 0.266$; $p = 0.031$); there was a significant, positive relationship between total cholesterol and CIMT (mean) ($\rho = 0.303$; $p = 0.011$); and there was a significant, positive relationship between LDL and CIMT (mean) ($\rho = 0.263$; $p = 0.029$).

Conclusion: CIMT measurement might not be a sufficient measurement in the evaluation of early endothelial dysfunction. More than one PCOS phenotype and nonexistence of a single standardized protocol in CIMT measurement contributes to interstudy differences and complicates to conclude a common result. Large, prospective, long-term follow-up cohort studies are required to completely evaluate the cardiovascular disease risk in PCOS patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, carotid artery intima-media thickness, atherosclerosis, endothelial dysfunction

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. TARİHÇE.....	3
2.2. PATOFİZYOLOJİ.....	4
2.3. TANI	7
2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME	9
2.5. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE UZUN DÖNEM RİSKLER	15
2.6. ATEROSKLEROZ VE ARTERİYEL İNTİMA MEDİA KALINLIĞI	18
2.7. PKOS VE ATEROSKLEROZ	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	44
6. SONUÇLAR.....	51
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	61
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	61
EK-2: HASTA BİLGİLENDİRME FORMU	62
EK-3: HASTA ONAY FORMU	63
EK-4: HASTA TAKİP FORMU	64

KISALTMALAR

17 OHP	: 17 Hidroksiprogesteron
ACOG	: American Congress of Obstetricians and Gynecologists
ACTH	: Adrenokortikotropik Hormon
AE – PCOS	: Androgen Excess and PCOS Cemiyeti
AS	: Androstenedion
ASRM	: American Society for Reproductive Medicine
CC	: Klomifen Sitrat
CRP	: C Reaktif Protein
DHEA	: Dihidroepiandrostenedion
DHEAS	: Dihidroepiandrostenedion sülfat
DKB	: Diastolik kan basıncı
DM	: Diabetes Mellitus
E1	: Östron
E2	: Östradiol
ESHRE	: European Society for Human Reproduction and Embriyology
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GnRH	: Gonadotropin salgılatıcı hormon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
HOMA – IR	: Homeostatic Model of Assesment of İnsülin Resistance
HT	: Hipertansiyon
IDF	: International Diabetes Federation
İKA	: Arteria Kommunis İterna
İMK	: İntima media kalınlığı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis arter intima media kalınlığı
KKA	: Arteria Karotis Kommunis

KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LH	: Luteinizan hormon
MAPK	: Mitojenik aktive edilmiş protein kinaz
mFG	: Modified Ferriman Gallwey
NIH	: National Institute of Health
OGTT	: Oral glukoz tolerans testi
OHSS	: Ovaryen Hiperstimülasyon Sendromu
PAI – 1	: Plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1
PI3K	: Fosfatidil İnositol 3 Kinaz
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PRL	: Prolaktin
SHBG	: Seks hormon bağlayıcı globülin
SKB	: Sistolik kan basıncı
T	: Testosteron
tPA	: Doku plazminojen aktivatörü
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
USG	: Ultrasonografi
VKİ	: Vücut kitle indeksi

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1. PKOS tanı kriterleri	8
Tablo 2. AE PCOS cemiyeti PKOS fenotipleri raporu	9
Tablo 3. 75 gr OGTT değerleri	13
Tablo 4. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) 2009 PKOS klinik değerlendirme önerileri.....	14
Tablo 5. Demografik Özelliklerin Dağılımı.....	29
Tablo 6. PKOS tanısı alan hastalarda bulguların 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre dağılımı.....	31
Tablo 7. Biyokimya Ölçümlerinin Dağılımı	32
Tablo 8. Hormon Düzeylerinin Dağılımı	33
Tablo 9. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Değerlendirmesi	34
Tablo 10. PKOS Tanısına Göre Biyokimyasal Değerlendirmeler	35
Tablo 11. PKOS Tanısına Göre Hormonal Parametrelerin Değerlendirmesi	36
Tablo 12. Kardiyovasküler Risk Faktörleri Açısından Gruplar Arası Değerlendirmeler.....	38
Tablo 13. PKOS ve Kontrol Gruplarında KİMK Değerlendirmesi	39
Tablo 14. PKOS’da Oligo/anovulasyon Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi	39
Tablo 15. PKOS’da Hiperandrojenizme Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi....	40
Tablo 16. PKOS’da Polikistik Over Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi	40
Tablo 17. VKİ dağılımına göre PKOS ve Kontrol grubunda KİMK (ortalama) Değerlendirmesi	41
Tablo 18. PKOS Grubunda KİMK Açısından Korelasyon Analizi	42

ŞEKİLLER

Şekil 1. Modifiye Ferriman Gallwey skorum sistemi şeması.....	10
Şekil 2. Polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü	11
Şekil 3. İntima media kalınlığı ölçümü	21
Şekil 4. Karotis İMK görüntülemesi	22
Şekil 5. Aile öyküsü dağılımı.....	30
Şekil 6. PKOS tanı kriterlerinin hastalar arasında dağılımı	31
Şekil 7. PKOS tanısına göre LH düzeyi dağılımı	36
Şekil 8. PKOS tanısına göre testosteron düzeyi dağılımı	37
Şekil 9. PKOS tanısına göre Androstenedion düzeyi dağılımı	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Polikistik over sendromu (PKOS), adet düzensizliği ve hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, etiyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş kronik bir hastalıktır. Reprodüktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur (1). PKOS hastalarında endokrinolojik, reprodüktif ve metabolik çok çeşitli bulgu ve belirtilere rastlanabilmektedir. Kronik anovulasyona bağlı infertilitenin en sık sebebidir (2). Hastalığın patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber genetik faktörler, insülin rezistansı ve hiperinsülinemi ve endokrinolojik patolojiler ile beraber multifaktöriyel olarak değerlendirilmektedir (3).

2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Cemiyeti (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ve Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti (American Society for Reproductive Medicine – ASRM), PKOS tanısı için diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile beraber üç majör kriterden en az ikisinin varlığı ile tanı konması gerektiği kanaatine varmışlardır (4): Oligo-anovulasyon, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, polikistik over görünümü (ultrasonografi ile tanı almış). Hastaları uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), endometriyum ve meme kanseri gibi risklerin beklediği bilinmektedir (5).

KVH gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık, HT, sigara kullanımı, DM, hareketsizlik, obezite, dislipidemi bulunmaktadır. Literatürde PKOS’lu kadınlarda KVH riskinin, sağlıklı kişilere oranla daha fazla olduğu, kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperandrojenemi, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin, ateroskleroz ve KVH oluşumunda rol aldığı bilinmektedir (6). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, C reaktif protein (CRP), IL- 6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar belirteçler ile gösterilebilecek kronik inflamasyona yol açar (7,8). Androjen seviyelerindeki artış LDL (düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol seviyelerinin artmasına ve altta yatan insülin direncinin kötüleşmesine neden olmaktadır. Polikistik over sendromlu bir çok kadında dislipidemi mevcuttur; bazıları metabolik sendrom kriterlerini karşılamaktadır; bu sendrom kardiyovasküler hastalık riski öngörüsü açısından büyük önem taşımaktadır (5).

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanısıra büyük ve orta genişlikteki müsküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerinden birisidir (9). Aterosklerotik hastalık klinik bulgu vermeye başladığında genellikle hastalık ileri safhadadır ve bu aşamadan sonra yapılacak müdahaleler ancak palyatif olmaktadır (10). Bu nedenle ateroskleroza organ tutulumu olmadan tespit etmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için bir çok yöntem geliştirilmektedir. Koroner arter tutulumu en ciddi tutulum yeri olup morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir.

Arteriyal duvar değişiklikleri yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu dönemdeki değişiklikler iki boyutlu B-Mod ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, kolay grntlenebilmeleri, büyük ve hareketsiz olmaları nedeni ile sıklıkla tercih edilir. Karotis arter intima media kalınlığı (KİMK) ile inme ve miyokard enfarktüs prevalansı ve insidansı açısından pozitif ilişki bildirilmiştir (11). KİMK hayatın ilerleyen safhalarında gelişebilecek majör kardiyovasküler olaylar açısından önemli bir belirteçtir (12).

Biz de alışmamızda PKOS tanısı alan reproduktif yaş grubundaki hastalarda aterosklerozun erken belirteçlerinden KİMK ölçümünü inceledik ve aynı yaş grubundaki sağlıklı bireyler ile karşılaştırmasını yaparak aterosklerozun erken dönem belirteci olduğu savunulan KİMK'nın, reproduktif çağdaki kişilerde de bir belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını sorgulamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda sık olarak görülen, önemli metabolik sonuçları olan bir endokrin bozukluktur. Kronik anovulasyonun en sık nedeni olan polikistik over sendromu, hipotalamo-hipofizer-over aks, adrenal bezler ve ekstrasgladüler dokular arasındaki etkileşimlerin bozulması sonucu, reproduktif yaşamın herhangi bir döneminde ortaya çıkan (2); kronik seyreden, menstrüel anormallikler, hirsutizm, hiperandrojenemi, ve ovaryan değişikliklerle karakterize, insülin direncinin de rol oynadığı, metabolik yönden olumsuz sonuçları olan yaygın ve heterojen bir hastalıktır (13). Sendromun prevalansı, tanı için hangi kriterlerin kullanıldığına göre değişmekte olup, National Institute of Health (NIH) kriterlerine göre % 4-10 olarak, reproduktif çağıdaki kadınlarda endokrinolojik hastalığın en sık sebebidir (1).

2.1. TARİHÇE

Over morfolojisine dair, 19. yüzyılda Chereau ve Rokitanski (14) tarafından yapılan kistik sklerotik over morfolojisi tanımlarını takiben, ilk defa Michael L. Leventhal ve Irving F. Stein 1935 yılında anovulasyonla ilgili oligo-amenore, hirsutizm ve büyük polikistik over görünümü olan semptom kompleksinden bahsetmişlerdir (15). Wedge rezeksiyonu ile semptomların gerilediğini; hastalığın sebebinin kalınlaşmış tunika olduğunu ve bunun folikül matürasyonunu ve ovulasyonu engellediğini iddia etmişlerdir (15). Hastalığın obezite ve hipertansiyon ile metabolik ilişkileri 1950'li yıllarda dikkat çekmeye başlamıştır. 1945'de Stein aynı tanıma ek olarak, artmış erkek tipi kıllanmayı eklemiş, hastalığın nadir ve hastaların tamamının obez olduğunu belirtmiştir. 1958'de Mc Arthur, Ingersoll ve Worcester, ilk olarak PKOS'lu kadınlarda idrarda luteinizan hormon (LH) seviyelerini ortaya koymuşlardır (16). Sendrom 1935'den 1980'li yıllara kadar, 'overlerin kistik distrofisi, kistik sklerotik overler, hipertekozis ovarii' gibi birçok farklı isimle anılmıştır. 1980 yılında Burghen ve ark. (17), insülin direncini göstermiş, 1981 yılında Swanson ve ark. (18) tarafından polikistik overlerin ultrasonografik bulgusu gösterilmiş ve 1985 yılında ise Adams ve ark. (19) ultrasonografinin tanı kriteri olabileceğini bildirmiştir. İlerleyen yıllarda artmış LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlanırken, LH ve folikül stimüle edici hormon (FSH)

oranlarının LH lehine yükseldiği de ortaya konulmuştur. Periferik aromatzasyon nedeniyle, Östron (E1)/ Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığına dikkat çekilmiştir. Bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (20).

2.2. PATOFİZYOLOJİ

Hastalığın patofizyolojisi kesinlik kazanmış değildir; kökeninin poligenetik ve de multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (3). Polikistik over sendromunun patofizyolojisinde endokrinolojik olarak etkin bölgeler ile beraber rol oynayan faktörler:

- 1- Hipotalamo – hipofizer aks ve anovulasyon
- 2- Ovaryan faktörler
- 3- Androjen metabolizması
- 4- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 5- Genetik faktörlerdir.

Hipotalamo – hipofizer aks ve anovulasyon:

İlk zamanlarda ovulasyonun sağlanamamasının sebebi polikistik overlerin morfolojik karakteristiği ile ilişkilendirilmişse de (21), günümüzde bu durum kronik anovulasyon sonucu gelişen endokrin ortama bağlanmıştır. Menstrual siklus için ön hipofizden pulsatil gonadotropin (LH ve FSH) salınımı, hipotalamik arkuat çekirdekten pulsatil gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımına bağlıdır (22). Normal siklusta gözlenen siklik hormon konsantrasyonu paterninin aksine kronik anovulasyonu olan kadınlarda gonadotropinler ve seks steroidleri çok az değişken konsantrasyonlarda salınmaktadır. Hipotalamik GnRH salınım frekansında artış gözlenmekte, bu artış FSH' ya oranla LH salınımını arttırmaktadır (23). FSH salınımı LH salınımı ile birlikte artış göstermez; bu durum artmış gonadotropin salınım frekansının ve kronik olarak artmış östrojen düzeylerinin (artan androstenedionun periferik aromatzasyonu ile oluşan östron ile) ve normal foliküler inhibinin sinerjistik negatif feedback etkisinin kombinasyonundan kaynaklanabilir (24). PKOS'lu hastaların yaklaşık %25'inde orta düzeyde artmış prolaktin düzeyleri

gözlenmekte olup bu durum hipofiz bezine anormal östrojen feedbackinden kaynaklanmaktadır. PKOS'u olan bazı hastalarda bromokriptin kullanımı LH düzeylerini azaltır ve ovulatuvar fonksiyonu yeniden düzeltir (25).

Ovaryan faktörler:

PKOS'lu hastalarda over dokusu androjen üretiminin en önemli kaynağıdır. Hem adrenal hem de overlerde androjen oluşumunu sağlayan enzim olan CYP17'nin disregülasyonu PKOS'taki hiperandrojenizmin altta yatan santral patojenik mekanizmalarından birisi olabilir (26). Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojene dönüştürülür. Yüksek androjenik seviyede aromatisasyon yerine 5 alfa redüktaz yoluna kayılır. Serbest E2 ve androstenedion (AS)' un periferik dönüşümünden oluşan östron (E1)' un negatif feedback etkisi ile FSH düşer. PKOS'lularda FSH' ın tam deprese olamaması nedeni ile yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmakta, ancak foliküller tam matürasyon ve ovulasyon safhasına ulaşamamaktadır. Foliküller 2-8 mm çapında küçük kistler şeklinde kalıp birkaç ay devamlılık gösterirler. Bir kısım foliküller atreziye giderken başka bir folikül grubu aynı gelişim paternine girer. Foliküler atrezi ovaryan stromal dokuyu artırır. Artmış stromal doku LH uyarımı ile AS ve Testosteron (T) sentezini artırır. Artmış androjen seviyesi normal foliküler gelişmeyi önlerken prematür folikül atrezisini indükler. Overlere wedge cerrahi rezeksiyon veya laparoskopik koterizasyon ile stromal dokunun azaltılması normal ovulatuvar siklusları geri döndürebilmektedir (5).

Androjen metabolizması:

Normal siklusta görülen gonadotropin ve steroid dalgalanma paterni bu hastalarda izlenmez. Bu hastalarda hem östrojen hem androjen sentez miktarının artması artmış LH salınımı ile ilişkilidir. LH, 17- hidroksilaz ve 17,20 liyaz aktivitelerini arttırarak seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG) kapasitesini azaltmakta ve serbest androjen miktarını hem direkt hem de indirekt yoldan arttırmaktadır (27). Artan androjenlerden biri olan androstenedion, aromatisasyon ile östrona (E1) çevrilir. Artan östrojen LH salgısını arttırırken, FSH düzeyleri baskılanır. Adrenal androjen üretimi de (Androstenedion (AS), Dihidroepiandrostenedion (DHEA),

Dihidroepiandrostenedion – Sülfat (DHEA – S)) PKOS' ta artmıştır; hastaların yarısından fazlasında dolaşımda artmış DHEA-S seviyeleri gösterilmiştir (28). Adrenal androjenler periferde testosterona dönüşerek PKOS patofizyolojisine katkıda bulunurlar. Artmış adrenal androjen üretimi için çeşitli hipotezler ortaya konmuşsa da bu kadınlarda artışın sebebini tam olarak açıklayabilecek bir mekanizma bulunamamıştır (5).

İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

Glukoz intoleransı hiperandrojenizm ilişkisi ilk kez 1921 yılında Archard ve Thiers tarafından sakallı diyabetik bir hastanın rapor edilmesi ile ortaya konmuştur. PKOS' lu obez ve daha az olmak üzere zayıf kadınlarda % 50 ila %75 oranında insülin rezistansı görülmektedir. Dolaşımdaki artmış insülin seviyeleri, PKOS' lu kadınlarda hiperandrojenizme, hepatik SHBG üretimini inhibe ederek ve ovaryan androjen üretimini arttırarak katkıda bulunur (5). PKOS' lu kadınlardaki teka hücrelerinde insülin fizyolojik dozlarda bile androjen üretimini uyarmaktadır. İnsülin aynı zamanda LH etkisini potansiyalize ettiğinden insülin ve LH sinerjistik olarak androjen üretimini arttırır (29). Artan insülin konsantrasyonu, aynı artan androjen konsantrasyonu gibi karaciğerde SHBG üretimini azaltır. Artan androjen konsantrasyonları da insülin direncini arttırarak zamanla şiddeti artan bir kısır döngüye neden olur. İnsülin iki yolak ile hücre içi etkilerini gösterir. Fosfatidil inositol 3 kinaz (PI3K) yolağı ile metabolik etkileri indükler; mitojenik aktive edilmiş protein kinaz (MAPK) ile de proliferatif etkileri indükler. İnsülinin reseptöre bağlanması sonucu reseptörde oluşan tirozin fosforilasyonunun sonucu PI3K aktive olur; glukoz regülasyonu ve metabolizması sağlanır. PKOS' lu kadınlardan elde edilmiş granuloza hücrelerinde insülinin mitojenik yolağa doru artmış bir seçiciliği olduğu ve PI3K yolağına direnç saptanmıştır (30). PKOS' lu kadınlarda insülin rezistansı ayrıca post reseptör düzeyinde de görülmektedir. İnsülin reseptör substratlarının tirozin fosforilasyonunun azalması ve serin fosforilasyonunun artması ile PIK3 bağlantısı inhibe olur. Serin fosforilasyonunun artması hücre içi serbest yağ asitlerinin artması ile indüklenmektedir. Yağ asitleri ayrıca P450c17 serin fosforilasyonuna neden olarak 17,20 liyaz aktivitesini arttırır; dolayısıyla androjen üretimi artar. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi hiperandrojenizmin sonucu değil,

primer nedenidir (5). Patofizyolojide rol almakla beraber sadece belli bir oranda PKOS' lu kadında saptanması ve insülin rezistansı olan hastaların nisbeten az bir kısmında PKOS görülmesi primer etiyolojik faktör olmadığını düşündürmektedir.

Genetik Faktörler

PKOS' ta genetik açıdan tam olarak defektif gen lokalizasyonu veya kalıtım şekli belirlenememiştir. Gen çalışmaları androjen sentezi ve metabolizması, gonadotropin salınımı ve düzenlenmesi, insülin salınımı ve sinyalizasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Günümüzde PKOS ile ilişkili genetik çalışmalar büyük hasta popülasyonlarında allel paylaşımını göstermiştir. En son raporlarda folistatin, CYP11A, Calpain 10, IRS 1 ve IRS 2 bölgeleri ve insülin reseptörlerine yakın yerler bulunmuştur (19p13.3). SHBG ve insülin geni aday genler olarak PKOS ile ilişkilidir. PKOS' lu kadınlardan elde edilen teka hücrelerinin kullanımı ile Testosteron, 17alfa Hidroksi Progesteron, ve Progesteronun artmış üretimi ile ilişkili CYP11A, 3bHSD ve CYP17 genleri için artmış mRNA düzeyleri saptanmıştır (20).

2.3. TANI

Polikistik over sendromu, spesifik bir endokrin rahatsızlıktan daha çok, bulgu ve semptomlar topluluğu olan bir sendrom olmasından dolayı tanısal kriterlerin konması da tüm dönemlerde zorlayıcı olmuştur. Zaman içerisinde tıptaki ve tıbbi teknolojiye gelişmeler sayesinde diagnostik temeller de değişikliğe uğramıştır. PKOS tanı kriterleri konusunda günümüzde tam bir fikir birliği sağlanamamış, tanıda standartizasyonun sağlanması amacı ile 1990 National Institute of Health (NIH), 2003 Rotterdam ve 2006 AES tanılama konsensusları bildirilmiştir.

1990 National Institutes of Health/ National Institute of Child and Human Development (NIH/NICHHD) Konferans' ında konsensus sağlanan tanı kriterleri (3):

- a) Hiperandrojenizm ve/veya hiperandrojenemi;
- b) Oligo-anovulasyon;
- c) İlgili olabilecek diğer patolojilerin (Cushing sendromu, hiperprolaktinemi, adrenal hiperplazi) ekarte edilmesidir.

2003 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyolojisi Cemiyeti (European Society for Human Reproduction and Embryology – ESHRE) ve Amerikan Reprodüktif Tıp Cemiyeti (American Society for Reproductive Medicine – ASRM), Rotterdam Hollanda’da toplanarak PKOS tanısı için diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi ile beraber aşağıdaki üç majör kriterden en az ikisinin varlığı ile tanı konması gerektiği kanaatine varmışlardır (4):

- a) Oligo-anovulasyon
- b) Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
- c) Polikistik over görünümü (ultrasonografi ile tanı almış)

2006 yılında Androjen Fazlalığı ve PKOS cemiyeti (Androgen Excess and PCOS Society – AE – PCOS) PKOS kriterlerini 1) hiperandrojenizm (hirsutizm ve/veya hiperandrojemi) olması, 2) over disfonksiyonu (oligo/anovulasyon ve/veya polikistik overler) olması, ve 3) diğer androjen fazlalığı yapan ya da ilgili bozuklukların dışlanması olarak tanımlamışlardır (31).

Tablo 1. PKOS tanı kriterleri (3,4,31)

1990 NIH tanı kriterleri 1. Kronik anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi
2003 Rotterdam yeniden gözden geçirilmiş tanı kriterleri* 1. Oligo-anovülasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik overler ve diğer etiyolojik nedenlerin ekarte edilmesi <i>* Tanı için üç kriterden ikisinin bulunması gerekmektedir</i>
AES 2006 tanı kriterleri 1. Hiperandrojenizm: Hirsutizm ve/ veya hiperandrojenizm 2. Over disfonksiyonu: Oligo- anovulasyon ve/ veya polikistik overler 3. Diğer androjen fazlalığı yapan veya benzeri hastalıkların ekarte edilmesi* <i>* 21 hidroksilaz tipi non-klasik sürrenal hiperplazisi, androjen salgılayan tümörler, androjenik/ anabolik ilaçların kullanılması veya suistimali, Cushing sendromu, ciddi insülin direnci sendromları, tiroid disfonksiyonu ve hiperprolaktinemi nedenleri ekarte edilmelidir</i>

Tablo 2. AE PCOS cemiyeti PKOS fenotipleri raporu (31)

Özellikler	Potansiyel Fenotipler															
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
Hiperandrojenemi	+	+	+	+	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	+	-
Hirsutizm	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	+	-	-
Oligo-anovulasyon	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Polikistik overler	+	-	+	-	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
NIH 1990 kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓										
Rotterdam 2003 kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓						
AE-PCOS 2006 kriterleri	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓							

2.4. KLİNİK DEĞERLENDİRME

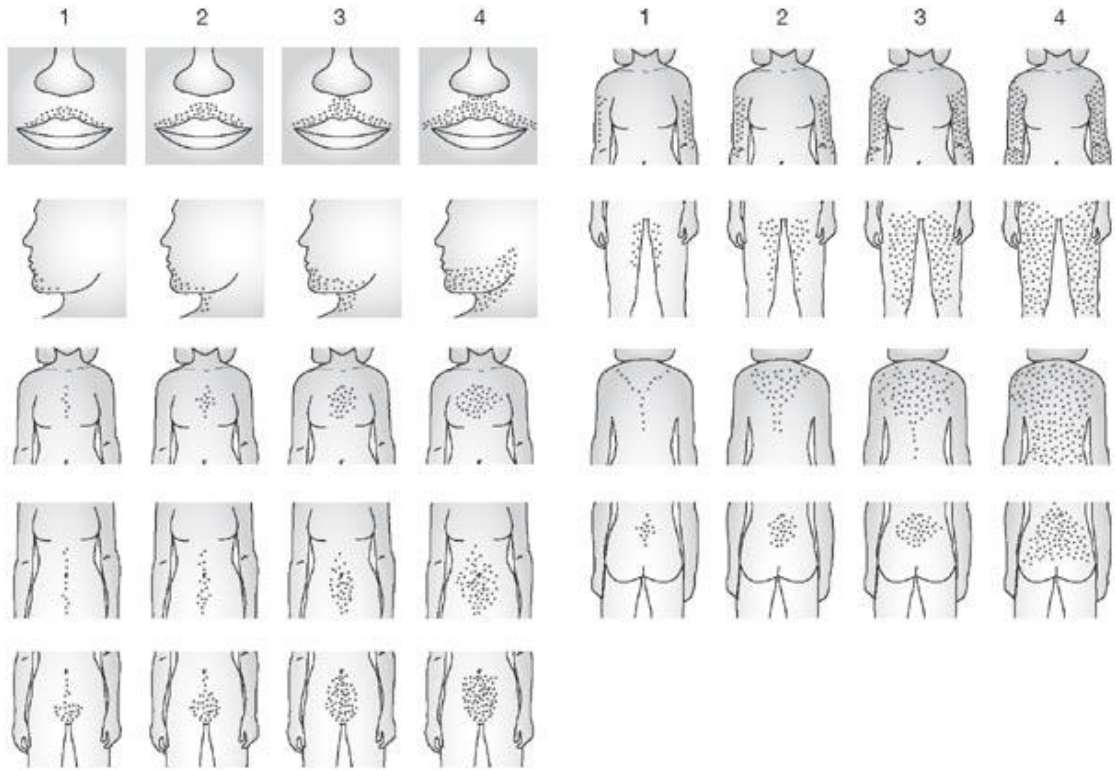
Hikaye ve fizik muayene

Klinikte PKOS, anormal uterin kanama, hiperandrojenizm, hirsutizm, alopesi, akne, obezite, infertilite, gibi çok çeşitli bulgular ile kendini gösterebilir. Bu bulgulara ek olarak uzun dönemde dislipidemi, bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler rahatsızlıklar da tabloya eklenebilir. Ayrıca kronik oligo/anovulasyon sonucu progesteronla karşılanmamış östrojen maruziyeti nedeni ile artmış endometriyum kanseri riski mevcuttur (32).

Menstrüel düzensizlikler pubertal dönemde başlar. Sıklıkla oligo - amenore şeklindedir. Belli oranda hasta düzenli olarak adet görebilse de PKOS'lu kadınlarda düzenli menstrüasyon nadirdir. Hiperandrojenizme bağlı olarak yağlı cilt, akne ve/veya androjenik alopesi izlenir. Ancak bu bulgular tanı kriteri olarak değerlendirilmemektedir. Olguların %50'sinde obezite gözlenir ve android tip olarak adlandırılan vücut yağının santral olarak toplanması şeklinde izlenir. Artmış bel – kalça oranı insülin rezistansı ile ilişkilidir ve diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar açısından artmış risk göstergesidir (20).

Klinik hiperandrojenizmin en belirgin bulgusu hirsutizm olarak karşımıza çıkar. Erkek tipinde dağılım gösteren terminal kılların aşırı büyümesi olarak

tanımlanır. Tanısı görsel değerlendirme ile konur. Değerlendirme standartizasyonu için Ferriman ve Gallwey tarafından ilk kez 1961 senesinde vücudu sekiz bölgeye ayıran skorlama sistemi sunulmuştur (33). İlk etapta kol ve alt bacak kesimlerini içerecek şekilde şematize edilmiş olup sonrasında bu kısımlar çıkartılmış, skorlama yeniden düzenlenmiştir (şekil 1: modifiye Ferriman Gallwey skorlaması) (34). Yapılan çalışmalarda farklı değerler üst sınır olarak alınmış olduğundan standartize etmek amaçlı geniş toplum kesitini alınarak bulunan değerlerin 95. Persantil üzerindeki skorların anormal kabul edilmesi önerilmektedir (34).

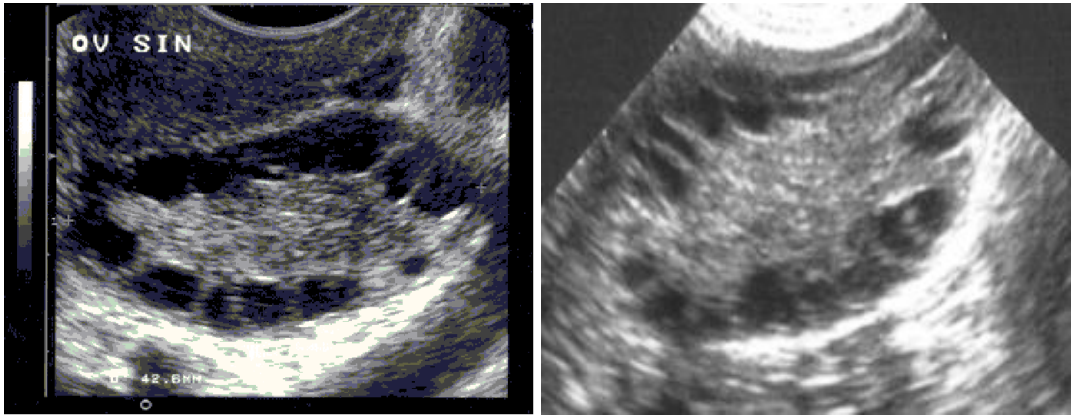


Şekil 1. Modifiye Ferriman Gallwey skorlama sistemi şeması (35).

Overlerde periferik yerleşimli kistlerin inci kolye benzeri dizilimleri polikistik over görünümünü oluşturmaktadır. Bu kistler aslında gerçek kist olmayıp immatür ya da atrezik foliküllerdir. Bu folikülleri çevreleyen stroma ise kalın ve ekojenik görünümdedir. Bu görüntü şekli ele alınarak PKOS için tanı kriteri haline getirilmiştir.

ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam toplantısında belirtilen polikistik over tanımı:

- En az bir overde çapları 2-9 mm arası olan ≥ 12 folikül ve/veya artmış over hacmi ($>10 \text{ cm}^3$) olarak belirtilmiştir (4). Hacim: $0.5 \times \text{uzunluk} \times \text{genişlik} \times \text{derinlik}$
- Overler longitudinal ekseninde içten dışa incelenip, diğer iki ekseninde de işlem yapıp folikül sayısı kaydedilir.
- Folikül çapı üç eksen ortalamasını ifade eder.
- Sonografik inceleme mümkünse foliküler fazın 3-5. günleri arasında, uygun hastalarda transvaginal ultrasonografi (USG) ile yapılır.



Şekil 2. Polikistik overlerin ultrasonografik görüntüsü

Polikistik over görüntüsünün multikistik overden ayrımı önemlidir. Bir overde normal ekojeniteye sahip stroma ile birlikte 4 – 10 mm arası 6 veya daha fazla folikül bulunması multikistik over olarak tanımlanmaktadır. Bu görüntüyü multifoliküler olarak adlandırmak daha uygun olabilir. Karakteristik olarak daha çok puberte çağında ya da hipotalamik amenorenin düzelme safhasındaki kadınlarda izlenmektedir (33).

Laboratuvar bulguları:

Polikistik over sendromu tanısı klinik değerlendirme ile konabilmekle beraber ayırıcı tanının yapılabilmesi ya da tanı doğrulanması amacı ile laboratuvar bulgularından da yararlanılabilir. Hormonal değerlendirme için Tiroid stimüle edici hormon (TSH), FSH, LH, E2, Prolaktin (PRL) ölçümlerinin yanı sıra hiperandrojenizm değerlendirilmesi için Testosteron (T), 17 Hidroksiprogesteron (17OHP), DHEA – S, SHBG ölçümleri yapılabilir.

PKOS' lu hastalarda oluşan artmış testosteron düzeylerinin over kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Serum total testosteron düzeyleri genellikle normalin üst sınırının iki katından fazla değildir (20 – 80 ng/dl) (20). Artmış testosteron üretimi total testosteron (tT) ile tam olarak gösterilemediğinden tanı için biyolojik olarak aktif serbest testosteron (sT) ölçümü gerekebilir ancak total testosteron, testosteron üreten neoplazilerin ekartasyonu için güvenilir bir belirteçtir. Total testosteron seviyesinin 200 ng/dl'nin ve üzerinde olması ovaryan veya adrenal tümörler için ileri tetkiklerin yapılmasını gerektirir. Hipotiroidizm ve hiperprolaktinemi SHBG düzeylerinde azalma ile ilişkilidir ve serbest testosteron düzeylerini arttırarak sıklıkla hirsutizm ile sonuçlanabilir (20).

Normalin üst sınırının iki katından büyük DHEA-S (700 µg/dL) değerleri adrenal neoplazilerin ve Cushing sendromunun ekartasyonunu gerektirir. Cushing sendromundan şüphelenilen vakalarda deksametazon supresyon testi ya da 24 saatlik idrarda kortizol bakılarak tanı ekarte edilmelidir.

Artmış 17-OHP düzeyleri geç başlangıçlı adrenal hiperplazili hastalarda görülebilir. 17-OHP düzeyi menstrüel siklusda belirgin şekilde değişkenlik gösterdiğinden tanı için test foliküler fazda sabah saatlerinde yapılmalıdır. Normal sabah değerleri 200 ng/dl' nin altında olmalıdır; bu değer üstündeki değerlerde geç başlangıçlı adrenal hiperplaziden ayırt etmek için Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) supresyon testi yapılmalıdır (20).

Anormal glukoz toleransının belirlenmesi bu hastalarda tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve bunlarla ilişkili kardiyovasküler hastalıkların öngörülebilmesi açısından önem taşır. Açlık serum insülin değeri ölçümü kolaydır; 20-30 µU/mL

üzeri değerler insülin direncine işaret eder. Açlık glukoz seviyesinin insülin seviyesine oranı 4.5' in altında olduğu durumlarda insülin direncinden bahsedilir. Epidemiyolojik çalışmalarda açlık glukoz (mg/dl) ve insülin (μ U/mL) değerlerinin çarpımının bir sabite (405) bölünmesi ile elde edilen Homeostatic model of assesment of insülin resistance (HOMA-IR) kullanılmaktadır (36,37). İnsülin direnci için ortak kabul edilmiş bir ölçütün bulunmamasından dolayı rutin tarama önerilmemektedir. Bozulmuş glukoz toleransı ve diabetes mellitus (DM) tanısı için ana tanısal test 75 gr oral glukoz tolerans testidir (OGTT) (5). PKOS' lu kadınlarda %35'e varan oranda bozulmuş glukoz toleransı ve %10'a varan DM görüldüğünden standart 2 saatlik OGTT tüm PKOS' lu kadınlara önerilmektedir (38).

Tablo 3. 75 gr OGTT değerleri (5)

	2. saat glukoz	2. saat insülin
Normal	≤ 140 mg/dL	
Bozulmuş glukoz toleransı	140 – 199 mg/dL	
Diabetes Mellitus	≥ 200 mg/dL	
Normal		< 80 – 100 μ U/mL
İnsülin rezistansı		> 80 – 100 μ U/mL
Şiddetli insülin rezistansı		> 300 μ U/mL

PKOS' lu kadınlarda dislipidemiye sık rastlanmaktadır. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi ya da artmış androjen seviyelerine bağlı olarak artmış total kolesterol, trigliserid ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve azalmış yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gözlenebilir. Bu nedenli hastalarda açlık lipid profili bakılması yararlıdır (5).

Tablo 4. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) 2009 PKOS klinik değerlendirme önerileri (39)

Fizik Muayene • Kan basıncı • VKİ (kg birimi olarak ağırlık/ m2 birimi olarak boy): 25-30 Kilolu, >30 Obez • Bel Çevresi (Vücut yağ dağılımını belirlemek için) >35 inç (88 cm) : anormal • Hiperandrojenizm ve insülin direnci işaretlelerinin varlığı (Akne, hirsutizm, androjenik alopesi, akantosis nigrikans)
Laboratuvar • Biyokimyasal hiperandrojenemi (total Testosteron ve SHBG veya serbest Testosteron) • Hiperandrojenizmin diğer nedenlerinin dışlanması(Tiroid disfonksiyonu: TSH, hiperprolaktinemi: prolaktin, konjenital adrenal hiperplazi: 17-OHP, Cushing sendromu ve akromegali için tarama) • Metabolik değerlendirme (75 g 2. saat OGTT, Açlık glukozu) • Açlık lipid ve lipoprotein seviyelerinin değerlendirilmesi
Ultrasonografi ile Değerlendirilme • Polikistik over görünümü (En az bir overde, 2-9 mm çapında ≥ 12 follikül ve /veya artmış over volümü ≥ 10 cm³) • Endometrial değerlendirme
Opsiyonel tetkikler • Amenorenin nedeninin belirlenmesi için gonadotropin testleri • İnsülin direnci ve hiperandrojenizm işaretleleri taşıyan veya ovulasyon indüksiyonu planlanan genç hastada açlık insülin seviyeleri • Geç başlangıçlı PKOS bulguları veya Cushing sendromu işaretleleri mevcut ise düşük doz deksametazon supresyon testi veya 24 saatlik idrar serbest kortizol atılımı

2.5. METABOLİK DEĞİŞİKLİKLER VE UZUN DÖNEM RİSKLER

Endometrial Kanser

Kronik anovulasyon nedeni ile progesteron ile karşılanmamış östrojene uzun süre maruziyet, obezite ve hiperinsülinemi gibi PKOS' ta sık rastlanan durumların hepsi endometrial kanser riski ile ilişkilidir. Endometriyuma sürekli östrojen uyarısı anormal gelişim paternine neden olur. PKOS' lu hastalarda endometrial hiperplazi, hatta endometrial kanser erken yaşlarda gözlenebilir (40). Dolayısıyla bu hastalarda endometrial örnekleme kararı için yaş faktörünü göz önünde bulundurmaktan ziyade östrojene maruz kalma süresi daha fazla önem taşımaktadır. USG ile gözlenen artmış endometriyum kalınlığı, endometrial hiperplaziyi öngörse de, normal bir kalınlık hiperplaziyi dışlamak için yeterli değildir. Karşılanmamış östrojen maruziyetini önlemek açısından kombine oral kontraseptif ya da siklik progestin kullanımı önerilir. Kombine oral kontraseptifler düzenli siklusu sağladığı, endometrial gelişimi baskıladığı dolayısıyla disfonksiyonel uterin kanama ve neoplazi riskini azalttığı için en çok tercih edilen tedavi yöntemidir. Kontraseptif kullanımı kontraendike olan hastalar için siklik ya da sürekli progestin kullanımı da aynı etkiyi sağlamaktadır(5).

İnfertilite

İnfertilitenin en sık nedenlerinden biri kronik anovulasyondur. PKOS'lu kadınlarda kronik anovulasyon haricinde oosit ve embriyo kalitesinde azalma, endometrial ve implantasyon anormallikleri görülebilir (41). İnfertilite şikayeti ile gelen hastalarda anamnez ve fizik muayene, over rezervi değerlendirilmesi varsa eşlik eden medikal sorunların ya da patolojilerin giderilmesi, erkek üreme değerlendirilmesi aşamaları rutin infertilite hastasına yaklaşım şeklinde değerlendirilir. Öncelikle hasta kilolu ise kilo verme, sigara ve alkol kullanımı bırakma şeklinde yaşam tarzı değişiklikleri önerilir. Medikal tedavide ilk seçenek klomifen sitrattır (CC). Siklusun 3 – 5. Günlerinde başlanmak üzere günlük 50 -150 mg dozunda 5 gün boyunca kullanılır. CC santral östrojen reseptörü üzerinde kompetitif inhibisyon yaparak gonadotropin salınımını düzenlemeye yardımcı olur. Ovulasyon indüksiyonu için CC ile birlikte metformin kullanımının incelendiği pek çok çalışma yapılmış ancak yararı

konusunda kesin bir kanıya varılmamıştır. Ovulasyon indüksiyonu tedavisinde ilk seçenek CC olmakla beraber yanıt alınamayan vakalarda gonadotropin kullanımı ya da ovaryen drilling uygulanmadan önce metformin ile kombine kullanımının düşünülmesi önerilmektedir (42). Gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu etkili bir tedavi yöntemidir; ancak sık aralıklarla hasta kontrolü gerektirdiğinden ve multipl folikül gelişimine neden olarak çoğul gebelik ve OHSS gelişme ihtimalini arttırabileceğinden seçilmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Laparoskopik ovaryen drilling ovulasyonun sağlanması için kullanılabilecek cerrahi bir yöntemdir ancak post operatif adezyon riski ve over rezervini azaltma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (43).

İnsülin direnci ve Tip 2 Diyabet

İnsülin direnci gelişiminde belli insülin miktarına karşın hücrelere glukoz alımı azalmıştır. Vücut kitle indeksi, cinsiyet, yaş ve bel/kalça çevresi oranı ile ilişkilidir. Direnç gelişiminde periferik hedef dokunun direnci, karaciğerde insülin klirensinin azalması, pankreasta duyarlılığın artması gibi mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. PKOS hastalarında hiperandrojenizmin hem periferik direnci artırma, hem de karaciğerde klirensin azalması yolu ile etkili olduğu gösterilmiştir (44). İnsülin direncinin yarattığı kompensatuar hiperinsülinemi pankreastaki beta hücre rezervinde azalmaya sebep olarak glukoz intoleransına ve nihayetinde tip 2 diabetes mellitus (DM)'a yol açar. PKOS' lu kadınlarda beta hücre disfonksiyonu glukoz intoleransı aşıkâr olmadan bile gösterilebilir; %10 kadar PKOS' lu kadında 40 yaş öncesi tip 2 DM gelişir (38). Benzer yaşta ki PKOS olmayan kadınlara kıyasla glukoz intoleransı ve tip 2 DM riski 3-7 kat artmıştır (38).

Obezite

Obezite PKOS'da sıklıkla izlenmektedir. Obezite PKOS patofizyolojisine insülin rezistansını arttırarak ve hiperinsülinemi ile etkilenmiş ya da yatkınlığı olan kadınlarda katkı yapmaktadır. Yüksek insülin seviyeleri ovaryen androjen üretimini arttırarak ve karaciğerde SHBG üretimini azaltarak androjen seviyesinin artımına katkıda bulunur. Bu androjenlerin adipoz dokuda periferik aromatzasyon ile östrojene dönüşmesi sonucu kronik olarak artan östrojen seviyeleri ve androjen

seviyeleri, bozulmuş gonadotropin salgılanmasını ya indükler ya da daha fazla kötüleştirir (5).

Dislipidemi

Dislipidemi PKOS' lu kadınlarda en fazla izlenen metabolik anormalliklerden biridir. Birçok PKOS' lu kadında lipid profili normal olmasına rağmen bir çok yayında artmış yada sınırda lipid seviyeleri gözlenmiştir (5). İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, azalmış HDL ve artmış trigliserid seviyeleri ile ilişkilidir. Bazı çalışmalarda ise LDL seviyeleri insülin seviyesinden bağımsız olarak artmış izlenmiştir; bu muhtemelen hiperandrojenizm, diyetle bağlı ya da genetik nedenli olabilir (5,20).

Kardiyovasküler Hastalık

Hiperandrojenizm, insülin direnci, glukoz intoleransı, tip 2 DM, obezite, hiperlipidemi ve hipertansiyon gibi PKOS hastalarında görülebilen patolojiler nedeni ile kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, C reaktif protein (CRP), IL- 6, lökosit sayısı ve diğer inflamatuvar belirteçler ile gösterilebilecek kronik inflamasyona yol açar (7,8). Androjen seviyelerindeki artış LDL kolesterol seviyelerinin artmasına ve altta yatan insülin direncinin kötüleşmesine neden olmaktadır. Hiperinsülinemi ayrıca hipertansiyon ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI – 1) artışına neden olur. PAI – 1 fibrinolizi sağlayan doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve ürokinazi inhibe eder; dolayısıyla fibrinoliz inhibe edilmiş olur (45,46). PKOS'lu bir çok kadında dislipidemi mevcut olup bazıları metabolik sendrom kriterlerini karşılamaktadır; bu sendrom kardiyovasküler hastalık riski öngörüsü açısından büyük önem taşımaktadır.

Sendrom X olarak da bilinen metabolik sendrom için glukoz metabolizması anormallikleri, santral obezite ve kardiyovasküler risk faktörleri içeren çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. 2005 yılında International Diabetes Federation (IDF) tanım konusunda konsensus için bir araya gelmiştir. Bu tanımda santral obezite (bel çevresi ölçümü ile tanımlanmış) metabolik sendromun ana komponentidir; kardiyovasküler hastalık ile artmış bel çevresi arasında güçlü bir ilişki vardır ve metabolik sendrom başlangıcına ilerleyen erken bulgulardan biridir (47). Genel

olarak metabolik sendrom tanısı için aşağıdaki bulgulardan en az üçünün mevcut olması gerekmektedir (48) :

- Artmış bel çevresi: (> 88 cm olarak kadınlarda ABD’de tanımlanmıştır.)
- Artmış kan basıncı (Sistolik kan basıncı $\geq$ 130 mm/Hg, Diyastolik kan basıncı $\geq$ 85 mm/Hg)
- Artmış trigliserid seviyesi ($\geq$ 150 mg/dL)
- Azalmış HDL kolesterol (< 50 mg/dL)
- Artmış açlık glukoz seviyesi ($\geq$ 100 mg/dL) ya da önceden tesbit edilmiş diyabet

2.6. ATEROSKLEROZ VE ARTERİYEL İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Ateroskleroz, koroner arterlerin yanı sıra büyük ve orta genişlikteki müküler arterleri de etkileyen sistemik bir hastalıktır. Ateroskleroz ve ilişkili hastalıklar dünya çapında önde gelen ölüm sebeplerinden birisidir. Kronik progresif bir durumdur. Kadınlara kıyasla erkeklerde 2 kat daha fazla görülmektedir. Premenopozal kadınlar koroner arter hastalığı için daha düşük risk altındadır ama bu risk menapoz sonrası artar ve yaklaşık 10 yıl sonra koroner arter hastalık riski erkekler için var olan riske yaklaşır (49). Morbidite için de önemli bir etken olup görülme sıklığı gittikçe artmaktadır.

Ateroskleroz arter duvarında başlayıp lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Aterosklerotik hastalık klinik bulgu vermeye başladığında genellikle hastalık ileri safhadadır ve bu aşamadan sonra yapılacak müdahaleler ancak palyatif olmaktadır (10). Bu nedenle ateroskleroza organ tutulumu olmadan tespit etmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok yöntem geliştirilmektedir. Koroner arter tutulumu en ciddi tutulum yeri olup morbidite ve mortalitenin en önemli sebebidir. Bu durum erken teşhisin önemini ortaya koymaktadır. Aterosklerozdan korunma risk faktörlerinin bilinmesi ile yakından ilişkilidir. Majör risk faktörleri (9):

1- Yaş: Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstü

2- Cinsiyet: Erkek cinsiyet başlı başına risk faktörüdür. Erkeklerde 10-20 yıl kadar önce başlar ve sıklığı 3-6 kat daha fazladır.

3- Sigara kullanımı

4- Aile öyküsü: Birinci derece akrabalarından erkek 55, kadın 65 yaş altı koroner arter hastalığı görülmesi majör risk faktörüdür.

5- Hipertansiyon

6- Hiperkolesterolemi

7- Diyabetes Mellitus

8- HDL kolesterol düşüklüğü: erkekte < 40 mg/dL kadınlarda < 50 mg/dL

Ateroskleroz gelişimi

Aterosklerotik sürecin tam olarak nasıl başladığı bilinmemektedir. Patogenezdaki ilk basamak endotel disfonksiyonudur ve okside LDL partiküllerinin endotelde oluşturdukları hasar sonucu gelişir (50). Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana geçen monositler burada makrofajlara dönüşür. Makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosit edip parçalarlar ve kolesterol esterleri biçiminde depo ederler. Hücrenin kolesterol yüklenmesi reseptörde down regülasyona neden olmadığından depolanma devam eder ve sonuçta köpük hücreleri oluşur. Makrofajlar ve köpük hücreleri, TNF- alfa ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Bunlar endotelde daha fazla hasar oluşturarak yerel vazokonstriksiyona, bu bölgenin trombositlerle ilişkiye girmesine, düz kas hücrelerinin aktivasyonuna ve hücre dışı matriks yapımına neden olur (50,51,52).

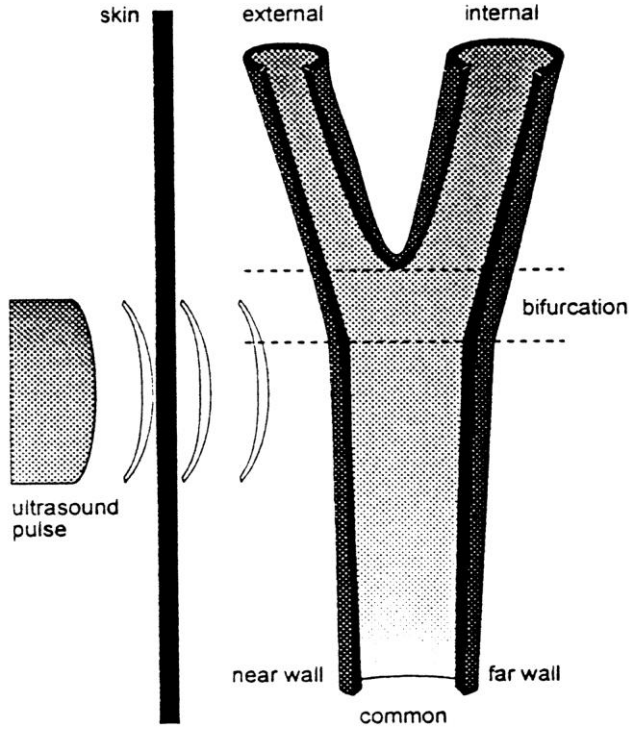
Düz kas hücrelerinin üzerinde de çöpçü reseptörler vardır. Bu düz kas hücreleri okside LDL' yi fagosit ederek köpük hücrelerini oluşturur. Erken evre lezyonlarda lipid genellikle hücre içindedir. Lezyon ilerledikçe köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterleri açığa çıkar ve hücre dışında lipid birikmeye başlar. Bağ dokusunun yıkımından sorumlu metalloproteinazlar, plakta lipid çekirdek çevresindeki makrofaj kümeleri tarafından üretilir. Oluşan lipid çekirdek intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu yapıları meydana getirir. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lipid çekirdek ve fibröz yapıya fibroaterom

adı verilir. Fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, başlık ne kadar ince ise o kadar yırtılmaya yatkındır; yani komplikasyona açıktır (51,53).

Aterosklerozun erken döneminde damar yatağında görülen en önemli değişiklikler endotelyal disfonksiyon ve intima – media kalınlığında (İMK) artıştır (54). Endotelyal disfonksiyon ve intima media kalınlığı, basit ve girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. Bu sayede konacak erken teşhisle aterosklerotik tutulum yaygınlaşmadan önlem alınabilir. Karotis arter, yüzeysel yerleşimli olması, kolay görüntülenebilmesi, büyük olması ve hareketsiz olması sebebi ile periferik arter sistemi incelenmesi için ideal özelliklere sahiptir (55). Aterosklerotik risk faktörleri ile iyi koreledir; arteriyel damar değişikliklerini değerlendirmek açısından kullanılabilecek ucuz ve non invazif bir yöntemdir (56).

Karotis Arter İntima - Media Kalınlığının Ölçüm ve Değerlendirilmesi

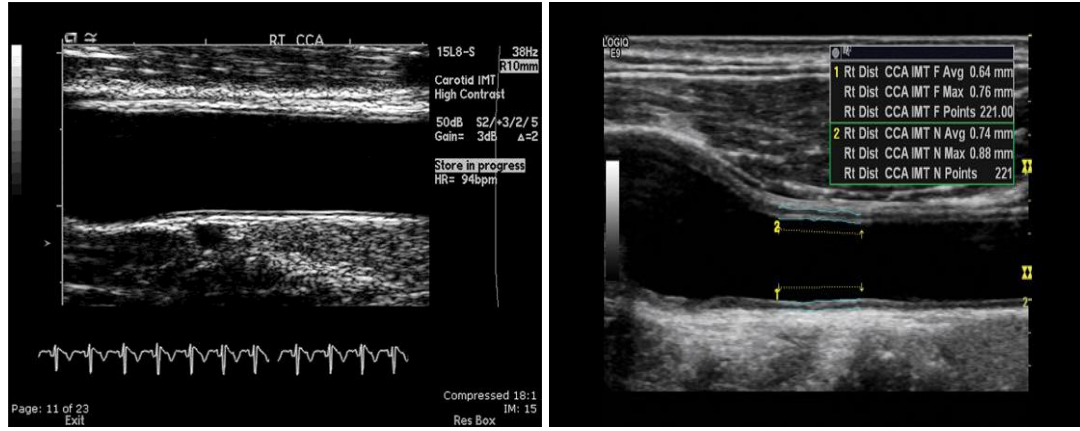
Arteriyel duvar değişiklikleri yaygın intimal kalınlaşma ile başlar. Bu dönemdeki değişiklikler iki boyutlu B-Mod ultrasonografi ile değerlendirilmektedir. Bu teknik, aterosklerotik değişikliğe ait bulgular hakkında klasik kontrast anjiografinin veya manyetik rezonans görüntülemenin vermediği bulguları sağlar (54). Non invazif bir yöntem olması ve kolay uygulanabilmesi nedeniyle hastaların değerlendirilmesi için tercih edilebilecek bir yöntemdir. En sık kullanılan yöntem intima ve media kalınlığının toplam ölçümüdür. Karotis arterleri yüzeysel yerleşimleri, kolay görüntülenebilmeleri, büyük ve hareketsiz olmaları nedeni ile sıklıkla tercih edilir. Arterin görüntülenmesinde damarın ön duvarı (transdüsere yakın olan) ve arka duvarı (transdüsere uzak olan) ayırt edilir. Arka duvardan yapılan İMK ölçümünde sonografi ile histoloji arasında uyum mevcuttur (57). Toplumlarda İMK'nın ortalama değerleri 0.4 mm – 1.0 mm arasında değişmektedir ve senelik ortalama 0.01 – 0.03 mm artış görülmektedir (58,59,60).



Şekil 3. İntima media kalınlığı ölçümü

Bir çok çalışmada karotis arter İMK ölçümünde değişik yöntemler kullanılmıştır. Çoğu çalışmada arka duvar İMK kullanılmaktadır. Ultrasonografik olarak intima ile media birbirinden ayırt edilememektedir ve her ikisinin toplam kalınlığı İMK olarak ölçülmektedir. İMK ile ilgili çalışmaların çoğunda arteria karotis kommunis (KKA) kullanılmıştır. KKA distal ucu, karotis bulbusunun başladığı yer olan ön ve arkada duvarlarının paralel seyrinin bozulduğu bölge olarak alınmaktadır. Arteria karotis interna (İKA) başlangıcı ise bulbusun hemen distali olarak alınmaktadır. İKA ölçümü KKA ölçümüne göre daha zordur ancak KKA aterosklerotik lezyonları, İKA'ye göre daha geç ortaya çıkar; bu nedenle İKA değerlendirilmesi önem taşımaktadır (61). KKA, İKA ve/veya karotid bifurkasyonundan her iki taraftan ölçümler yapılarak ortalamaları alınır. Bu üç lokalizasyonun her birinde ön ve arka duvar her iki tarafta ölçülebilir; tek bir bölgeyi ölçmeye göre koroner arter aterosklerozunu predikte etme değeri daha fazla bulunmuştur (62). KİMK' nı araştıran çalışmalarda ilk başlarda karotis arterlerdeki aterosklerotik plaklarda incelemeye dahil edilmiştir. Fakat plakların değerlendirilmesi operatör bağımlı olması ve kalitatif yapılması nedeniyle, daha

sonraki çalışmalarda dışlanmıştır. Mevcut kabul gören görüş aterosklerotik plak olan bölgelerden ölçüm yapılmaması yönündedir (63).



Şekil 4. Karotis İMK görüntülemesi

2.7. PKOS VE ATEROSKLEROZ

PKOS' lu kadınları uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi (HL), endometriyum ve meme kanseri gibi risklerin beklediği bilinmektedir (6). Literatürde PKOS'lu kadınlarda KVH riskinin, sağlıklı kişilere oranla daha fazla olduğu, kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperandrojenemi, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin, ateroskleroz ve KVH oluşumunda rol aldığı bilinmektedir (6).

AE – PCOS (Androjen Fazlalığı ve PKOS) cemiyeti, PKOS hastalarındaki kardiyovasküler hastalık riskini değerlendirmek ve önlemek amacıyla bir panel oluşturmuş, yapılan çalışmaları derlemiş ve bir konsensus oluşturmuştur (64). Komite PKOS'lu kadınlarda KVH riskini riskli ve yüksek riskli olarak iki kategoriye ayırmıştır:

1- Riskli grup: Aşağıdaki risk faktörlerine sahip olan PKOS'lu kadınlar

- Obezite (özellikle artmış abdominal obezite)
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon

- Dislipidemi
- Subklinik kapak hastalığı
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Ailede erken yaşta KVH öyküsü (erkek akrabada <55 yaş, kadın akrabada <65 yaş)

2- Yüksek Riskli grup:

- Metabolik Sendrom
- Tip 2 DM
- Belirgin damar hastalığı ya da renal hastalık (64)

Kardiyovasküler hastalık kadınlarda mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Birdsall ve ark. (65), 60 yaş altı göğüs ağrısı ya da kapak hastalığı için koroner anjiyografi yapılan 143 kadını incelemişler ve PKOS’u olan kadınlarda daha fazla koroner arter hastalığı saptamışlardır. Talbott ve ark. (66), 45 yaş üstü kadınlarda PKOS hastalarında kontrol grubuna göre artmış KİMK değerleri saptamıştır. PKOS’ lu kadınlarda kontrol hastaları ile kıyaslandığında daha fazla subklinik vasküler hastalığa rastlanmıştır (64). Women’s Ischemia Evaluation study (WISE) (67), PKOS’lu kadınlarda daha fazla kardiyovasküler olay saptandığını doğrulamıştır.

Vasküler disfonksiyon aterosklerozun erken fazında oluşmaktadır; KİMK, bilinen kardiyovasküler hastalık riski olanlarda hastalığın gelişmesinden önce değerlendirilebilmesi ile kullanışlı bir prognostik gereç olmaktadır (68). Karotis arter ve femoral arter İMK, bilinen kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu için aterosklerotik süreç ile ilişkilendirilmiştir (68). Erişkinleri içeren toplum bazlı çalışmalarda karotis İMK ile koroner ateroskleroz arasında pozitif ilişki saptanmıştır (69).

PKOS’ lu hastalarda artmış intima media kalınlığını ve endotel hasarını kanıtlayan çok sayıda veri bulunmaktadır (70). Bu değişiklikler ilk önce orta yaşlı

PKOS' lu kadınlarda gösterilmiş (66); daha sonra ise genç hastalarda da saptanmıştır (71). Bazı çalışmalarda ise PKOS' da görülen arteriyal değışikliklerin PKOS ile direk ilişkili olmadığı savunulmuşsa da (72), PKOS' da izlenen çok sayıda anormal bulgunun ateroskleroz için risk faktörü olduğu düşünüldüğünde bu hastalarda aterosklerozun erken teşhisi faydalı olacaktır. Erken yaşta bilinen kardiyovasküler risk faktörler ve belirteçlerinin PKOS hastalarında saptanması, kişileri ileride gelişebilecek semptomatik kardiyovasküler hastalık açısından risk altına sokmaktadır. Bu bulgular tüm yaştaki PKOS hastalarında detaylı tarama ve eğitim programının önemini vurgulamaktadır (68).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Ekim 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, jinekoloji ve infertilite polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası 54 PKOS hastası ve diğer şikayetler ile başvuran ya da çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen 69 kişilik olgulardan bir kontrol grubu oluşturularak toplam 123 kişi ile gerçekleştirildi. Çalışma prospektif olarak yapıldı. Üniversitemiz girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu tarafından çalışmaya onay verildi (Ek-1). (Etik Kurul tarihi: 20.09.2012 No: 09.2011.0063)

Hasta seçimi

PKOS tanısı ASRM/ESHRE (Rotterdam) 2003 kriterleri (4) (oligo/anovulasyon, klinik ya da biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları, ultrasonografi ile belirlenen polikistik over bulgularından en az ikisinin bulunması) kullanılarak konuldu. Kontrol grubundaki kadınların sağlıklı olma durumuna; medikal hikaye, fizik ve pelvik muayene ve biyokimyasal ve/veya hormonal laboratuvar değerlerine göre karar verildi. Rotterdam kriterlerine göre PKOS tanısı alan, ek sistemik hastalığı bulunmayan, son 6 aydır PKOS açısından medikal tedavi almamış 18-35 yaş arası kadınlar hasta grubuna; aynı yaş grubunda herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve PKOS tanısı almayan kadınlar ise kontrol grubuna dahil edildi. Non klasik 21-hidroksilaz eksikliği, Cushing's Sendromu, tiroid disfonksiyonu, hiperprolaktinemi, androjen sekrete eden tümör, diabetes mellitus gibi sistemik hastalığı olan hastalar, son 6 ay içerisinde medikal tedavi alan PKOS hastaları çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya katılan tüm kadınlara çalışma ile ilgili ayrıntılı açıklama yapıldı. Tüm hastalara 'Hasta Bilgilendirme Formu' verildi ve 'Hasta Onay Formu' alındı (Ek-2, Ek-3).

Tüm hastaların adet düzeni, hirsutizm öyküsü, akne şikayeti gibi ayrıntılı anamnezi alınarak obstetrik ve jinekolojik, medikal ve cerrahi özgeçmişi ayrıca soygeçmişi sorgulandı. Oligo/anovulasyon tanısı, oligomenore (1 yıl içerisinde 36 günden uzun süren 6'dan fazla siklus olması (73), amenore (menstrüasyonun ard arda en az 3 siklus izlenmemesi (73)) hikayesi ve düzenli adet gören hastalarda

progesteron ölçümü yapılarak konuldu. Katılımcıların boy ve kiloları ölçülerek vücut ağırlığı/boy uzunluğu² (kg/m²) formülüne göre vücut kitle indeksi (VKİ) hesaplandı. Bel ölçüsü normal ekspirasyonda umblikus hizasından, kalça ölçüsü majör trokanterler hizasından en geniş çevre ölçülerek bel kalça ölçümleri yapıldı (8). Hirsutizm skorlaması için modifiye Ferriman Gallwey skorlama (mFG) yöntemi kullanıldı (34). Çeşitli yayınlarda bir çok toplumda mFG skoru 6 – 8 arası ve üzeri hirsutizm olarak kabul edilmekle birlikte ülkemizdeki yapılan çalışmalar da baz alınarak 8 ve üstündeki değerler hirsutizm bulgusu olarak kabul edildi (34,74). Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, klinik hiperandrojenizm bulgusu olarak kabul edildi. Tansiyon ölçümü polikliniklerimizde bulunan Omron M2 dijital tam otomatik tansiyon aleti (Omron Healthcare; Kyoto, Japan) ile hasta dinlenmiş halde iken oturur pozisyonda sağ koluna uygun şekilde manşon yerleştirilip brakiyal arterden yapıldı. Tüm bulgular ‘Hasta Değerlendirme Formu’na not edildi (Ek-4).

Over ultrasonografisi için jinekoloji polikliği’nde bulunan ultrasonografi (Mindray Model: DC – T6; Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,LTD; Shenzhen, China) cihazı ile 10-Mhz vaginal ya da 6-Mhz abdominal prob kullanılarak değerlendirildi. Polikistik over tanımı ESHRE/ASRM 2003 Rotterdam toplantısında belirtilen polikistik over tanımına göre yapıldı. Ultrasonografi ile en az bir overde periferik yerleşimli 2 ila 9 mm boyutlarında 12 veya daha fazla folikül bulunması polikistik over bulgusu olarak kaydedildi.

Karotis arter intima media (KİMK) kalınlığı ölçümü hasta supin pozisyonda iken, hastanın boynu hafif ekstansiyonda ve başı incelenen tarafın tersine çevrili durumda gerçekleştirildi. İnceleme kadın hastalıkları polikliniğindeki ultrasonografi cihazı (Mindray Model: DC – T6; Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,LTD; Shenzhen, China) ile 7.5-MHz lineer prob kullanılarak yapıldı. Sağ ve sol karotid arter intima media kalınlıklarına bakıldı. Bilateral ana karotid arter bulbusundan itibaren ilk üç cm lik bölgede içinde 1 cm’ lik plak olmayan segment belirlendi ve ölçümler buradan yapıldı. Ultrasonun dalgaları arter yüzeyine dik olarak gönderildi ve monitörde oluşan görüntüde damar içi - intima ve media -adventisya bileşkelerine denk gelen 2 paralel ekojenik çizgi elde edildi. Transdüser uzak olan duvardan bu iki çizgi arası mesafe intima media kalınlığı (İMK) olarak ölçüldü (75).

Her iki tarafta 3'er kez ölçüm yapıldı ve ortalamaları alındı. Standartizasyonun sağlanması amacıyla ölçümlerin tamamı aynı hekim tarafından yapıldı. İntraobserver değişkenlik %10 olarak belirlendi.

Analizler

Katılımcılardan venöz kan örnekleri, spontan veya gestagen ile indüklenmiş menstrüel sikluslarının 3. ve 5. günleri arası erken foliküler fazda alındı. 12 saat açlık sonrasında sabah 08:00 ile 10:00 arasında FSH, LH, östradiol (E2), total testosteron, DHEA-S, SHBG, HbA1c, lipid profili, TSH, prolaktin, CRP, açlık glukoz ve insülin düzeylerinin saptanması için kan alındı.

Serum FSH, LH, Testosteron, DHEA-S, TSH, Prolaktin seviyeleri elektrokemilüminesan immunoassay (ECLIA) (Elecsys systems 1010/2010/modular Analytics E170 (Elecsys module), Roche Diagnostic Gmbh, D-68298, Mannheim/Germany) kiti ile; östradiol seviyesi de immulite, kemiluminesan kompetitif immunoassay (DPC, Los Angeles) kiti ile ölçüldü. Açlık kan şekeri, HDL, LDL, trigliserid değerlerine spektrofotometrik olarak (Roche Diagnostic Gmbh, D-68298) bakıldı. İnsülin seviyeleri elektrokemilüminesan immunoassay (ECLIA) (Elecsys systems 1010/2010/modular Analytics E170 (Elecsys module), Roche Diagnostic Gmbh, D-68298 Mannheim/Germany) kiti ile bakıldı.

İnsülin rezistansı açısından değerlendirme; Homeostatik model değerlendirmesi (HOMA – IR skoru; açlık serum insülin ($\mu\text{U} / \text{mL}$) x açlık plazma glukoz (mg/dL) / 405) yolu ile yapıldı (36,37). Bozulmuş açlık glukoz seviyesi (110-125 mg/dL) olan olgularda 75 gr OGTT uygulanarak diabetes mellitus tanısı alan vakalar çalışmadan çıkarıldı. Vücut kitle indeksi değerleri: normal (<25), kilolu (25 – 30) ve obez ($30 \leq$) olarak değerlendirdi (76).

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma,

medyan, sıklık, oran) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Continuity Correction (Yates) Ki-Kare test, Fisher's Exact Ki-Kare test ve Pearson Ki-Kare test kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışma Ekim 2012 – Mart 2013 tarihleri arasında 123 olgu ile yapılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 35 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $23,93 \pm 4,05$ yıldır.

Tablo 5. Demografik Özelliklerin Dağılımı

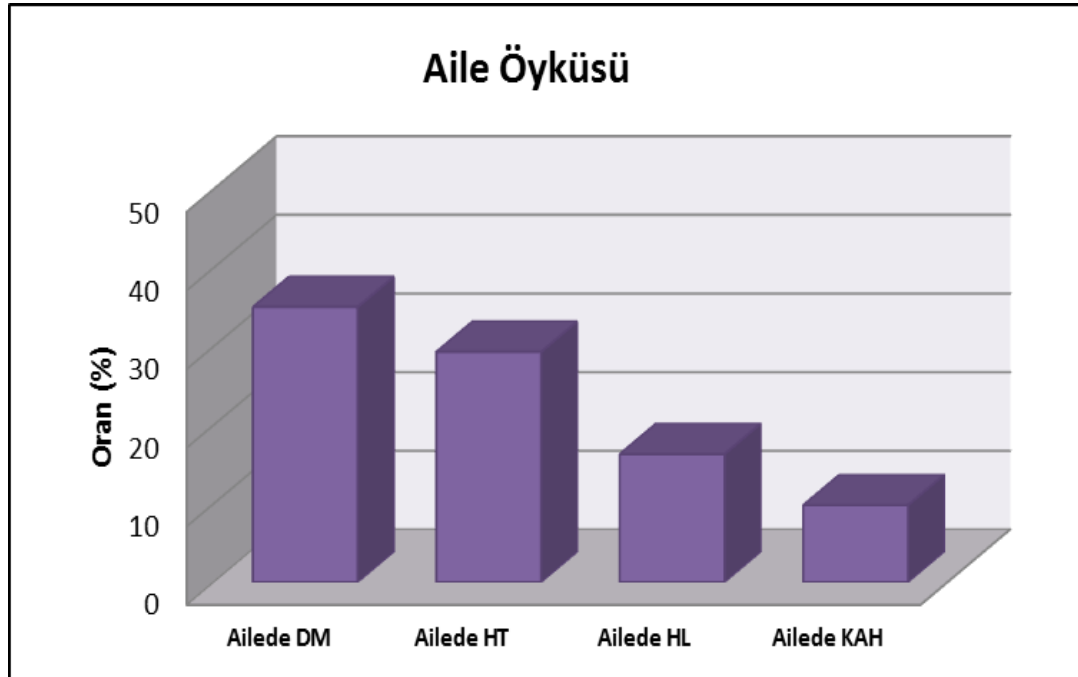
n=123	Min-Max	Ort$\pm$SD
Yaş (yıl)	18-35	23,93 $\pm$ 4,05
Menarş Yaşı (yıl)	10-18	13,14 $\pm$ 1,53
VKİ (kg/m²)	15,62-44,07	25,66 $\pm$ 5,51
Bel Çevresi (cm)	55-121	84,66 $\pm$ 13,18
Bel/Kalça Oranı	0,61-1,01	0,83 $\pm$ 0,071
SKB (mmHg)	72-138	111,55 $\pm$ 11,16
DKB (mmHg)	53-93	71,98 $\pm$ 8,23
	n	%
Akne	50	40,7
Alopesi	6	4,9
Amenore	9	7,3
Dismenore	61	49,6
Sigara Kullanımı	26	21,1
İnfertilite	12	9,8
Ailede DM	43	35,0
Ailede HT	36	29,3
Ailede HL	20	16,3
Ailede KAH	12	9,8

VKİ: Vücut kitle indeksi: kilo(kg) / boy(metre)²; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı; DM: Diabetes Mellitus; HT: hipertansiyon; HL: hiperlipidemi; KAH: koroner arter hastalığı; n: sayı; Min-Max: Minimum ve maksimum değerler; Ort $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon

Olguların menarş yaşları 10 ile 18 yıl arasında değişmekte olup, ortalama $13,14 \pm 1,53$ yıldır. Olguların VKİ ölçümleri 15,62 ile 44,07 (kg/m^2) arasında değişmekte olup, ortalama $25,66 \pm 5,51$ (kg/m^2) dir. Olguların bel çevresi ölçümleri 55 ile 121 cm arasında değişmekte olup, ortalama $84,66 \pm 13,18$ cm'dir. Olguların bel/kalça oranları 0,61 ile 1,01 arasında değişmekte olup, ortalama $0,83 \pm 0,071$ 'dir.

Olguların SKB düzeyleri 72 ile 138 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması $111,55 \pm 11,16$ mmHg; DKB düzeyleri de 53 ile 93 mmHg arasında değişmekte olup, ortalaması $71,98 \pm 8,23$ mmHg saptanmıştır.

Olguların %40,7'sinde (n=50) akne, %4,9'unda (n=6) alopesi, %7,3'ünde (n=9) amenore, %49,6'sında (n=61) dismenore, %21,1'inde (n=26) sigara kullanımı, %9,8'inde (n=12) infertilite görülmektedir. Olguların %35'inin (n=43) ailesinde diabetes mellitus , %29,3'nde (n=36) hipertansiyon, %16,3'nde (n=20) hiperlipidemi ve %9,8'nde (n=12) koroner arter hastalığı bulunmaktadır.

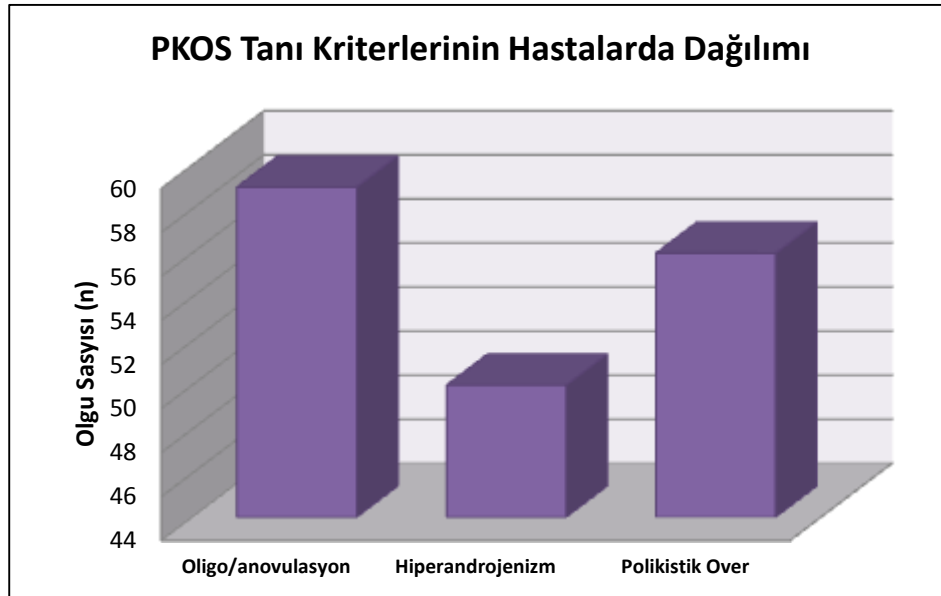


Şekil 5. Aile öyküsü dağılımı

Tablo 6. PKOS tanısı alan hastalarda bulguların 2003 Rotterdam konsensus kriterlerine göre dağılımı

n=123	n	%
PKOS Tanısı	69	56,1
<i>Oligo/anovulasyon (n=69)</i>	59	85,5
<i>Hiperandrojenizm (n=69)</i>	50	72,2
<i>Polikistik Over (n=69)</i>	56	81,2

Olguların 56,1'inde (n=69) PKOS tanısı görülmekte olup; bu 69 olgunun 59'unda (%85,5) oligo/anovulasyon, 50'sinde (%72,2) hiperandrojenizm, 56'sında (%81,2) polikistik over bulgusu görülmektedir.



Şekil 6. PKOS tanı kriterlerinin hastalar arasında dağılımı

Tablo 7. Biyokimya Ölçümlerinin Dağılımı

n=123	Min-Max	Ort±SD
HbA1c (%)	3,30-6,4	5,19±0,51
Açlık Glukoz (mg/dL)	69,00-103,00	84,51±7,72
Açlık İnsülin (µIU/mL)	0,49-28,90	10,17±5,19
Açlık Glukoz/İnsülin Oranı	3,26-161,22	11,52±14,59
HOMA-IR	0-7,35	2,09±1,19
Total Kolesterol (mg/dL)	90-299	165,27±34,66
Trigliserid (mg/dL)	30-296	92,01±50,93
LDL (mg/dL)	24-212	93,56±31,13
HDL (mg/dL)	25-103	53,40±13,44
CRP (mg/L)	0,60-19,00	3,63±3,57

HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (µUI/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405]; LDL: düşük molekül ağırlıklı lipoprotein; HDL: yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein; CRP: C- reaktif protein; n: sayı; Min-Max: Minimum ve maksimum değerler; Ort±SD: Ortalama±Standart Deviasyon

Olguların HbA1c ölçümleri % 3,30 ile 6,4 arasında değişmekte olup, ortalama % 5,19±0,51m'dir. Açlık glukoz ölçümleri 69 mg/dL ile 103 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 84,51±7,72 mg/dL'dir. Açlık insülin ölçümleri 0,49 µUI/mL ile 28,90 µUI/mL arasında değişmekte olup, ortalama 10,17±5,19 µUI/mL'dir. Açlık glukoz/insülin oranı 3,26 ile 161,22 arasında değişmekte olup, ortalama 11,52±14,59'dur. HOMA-IR ölçümleri 0 ile 7,35 arasında değişmekte olup, ortalama 2,09±1,19'dur.

Olguların total kolesterol ölçümleri 90 ile 296 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 165,27±34,66 mg/dL'dir. Trigliserid ölçümleri 30 ile 296 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 92,01±50,93 mg/dL'dir. LDL ölçümleri 24 ile 212 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 93,56±31,13 mg/dL'dir. HDL ölçümleri 25 ile 103 mg/dL arasında değişmekte olup, ortalama 53,40±13,44

mg/dL'dir. CRP ölçümleri 0,60 ile 19 mg/L arasında değişmekte olup, ortalama $3,63 \pm 3,57$ mg/L'dir.

Tablo 8. Hormon Düzeylerinin Dağılımı

n = 123	Min-Max	Ort$\pm$SD
FSH (μIU/mL)	3,00-10,60	5,89 $\pm$ 1,30
LH (μIU/mL)	0,49-23,44	7,87 $\pm$ 4,61
E2 (pg/mL)	16,0-108,0	40,27 $\pm$ 15,69
Total Testesteron (ng/mL)	0,08-0,97	0,38 $\pm$ 0,16
Androstenedion (ng/mL)	0,90-8,32	3,25 $\pm$ 1,49
SHBG (nmol/L)	9,70-180,00	42,45 $\pm$ 34,07
DHEA-S (μg/dL)	68,00-479,00	226,80 $\pm$ 94,84

FSH: folikül stimüle edici hormon; LH: luteinizan hormon; E2: östradiol; SHBG: seks hormon bağlayıcı globülin, DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion sülfat; n: sayı; Min-Max: Minimum ve maksimum değerler; Ort $\pm$ SD: Ortalama $\pm$ Standart Deviasyon

Olguların FSH düzeyleri 3 ile 10,60 μ IU/mL arasında değişmekte olup, ortalaması 5,89 $\pm$ 1,30 μ IU/mL'dir. LH düzeyleri 0,49 ile 23,44 μ IU/mL arasında değişmekte olup, ortalaması 7,87 $\pm$ 4,61 μ IU/mL 'dir. E2 düzeyleri 16 ile 108 pg/mL arasında değişmekte olup, ortalaması 40,27 $\pm$ 15,69 pg/mL'dir. Total testesteron düzeyleri 0,08 ile 0,97 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalaması 0,38 $\pm$ 0,16 ng/mL'dir.

Olguların androstenedion düzeyleri 0,90 ile 8,32 ng/mL arasında değişmekte olup, ortalaması 3,25 $\pm$ 1,49 ng/mL'dir. SHBG düzeyleri 9,70 ile 180,0 nmol/L arasında değişmekte olup, ortalaması 42,45 $\pm$ 34,07 nmol/L 'dir. DHEA-S düzeyleri 68,0 ile 479,0 μ g/dL arasında değişmekte olup, ortalaması 226,80 $\pm$ 94,84 μ g/dL'dir.

Tablo 9. Demografik Özelliklerin Gruplara Göre Değerlendirmesi

		PKOS Tanısı		<i>p</i>
		Yok (n=54)	Var (n=69)	
		Ort±SD	Ort±SD	
Yaş (yıl)		24,15±4,52	23,75±3,67	^a 0,594
Menarş Yaşı (yıl)		13,33±1,48	12,00±1,56	^a 0,232
		n (%)	n (%)	
VKİ (kg/m²)	Normal	29 (%53,7)	38 (%55,1)	^b 0,953
	Kilolu	12 (%22,2)	16 (%23,2)	
	Obez	13 (%24,1)	15 (%21,7)	
Akne		30 (%43,5)	20 (%37,0)	^d 0,591
Alopesi		5 (%7,2)	1 (%1,9)	^e 0,228
Amenore		6 (%8,7)	3 (%5,6)	^e 0,730
Dismenore		32 (%46,4)	29 (%53,7)	^d 0,532
İnfertilite		8 (%11,6)	4 (%7,4)	^d 0,638

^aStudent-t test ^bPearson Chi-Square ^cMann-Whitney U Test

^dYates Continuity Correction ^eFisher's Exact Test **p*<0,05 ***p*<0,01

(VKİ: Vücut kitle indeksi; normal (<25), kilolu (25 – 30) ve obez (30≤))

Yaş ve menarş yaşı açısından PKOS tanısı görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (*p*>0,05).

Akne, alopesi, amenore, dismenore ve infertilite görülme oranları PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05).

Tablo 10. PKOS Tanısına Göre Biyokimyasal Değerlendirmeler

	PKOS Tanısı		<i>p</i>
	Yok (n=54)	Var (n=69)	
	Ort±SD	Ort±SD	
HbA1c (%)	5,26±0,52	5,13±0,49	^c 0,163
Açlık İnsülin (μIU/mL)	9,71±5,12	10,56±5,26	^c 0,179
Açlık Glukoz (mg/dL)	84,76±7,88	84,31±7,64	^a 0,745
Açlık Glukoz/İnsülin Oranı	10,74±4,47	12,16±19,31	^c 0,140
HOMA-IR	2,05±1,12	2,13±1,25	^c 0,461
Total Kolesterol (mg/dL)	163,20±35,27	166,89±34,35	^a 0,560
LDL (mg/dL)	90,35±28,37	96,08±33,11	^a 0,313
HDL (mg/dL)	54,59±15,43	52,48±11,69	^a 0,389
Trigliserid (mg/dL)	94,33±59,44	90,20±43,51	^c 0,850

^aStudent-t Test^cMann-Whitney U Test

(HOMA – IR: homeostatic model assesment – insülin resistance: [(açlık serum insülin (μIU/mL) x açlık plazma glukoz (mg/dL)) / 405]; LDL: düşük molekül ağırlıklı lipoprotein; HDL: yüksek molekül ağırlıklı lipoprotein)

HbA1c, Açlık İnsülin, Açlık Glukoz, Açlık Glukoz/İnsülin oranı, HOMA-IR, Total kolesterol, LDL, HDL ve Trigliserid düzeyleri PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Tablo 11. PKOS Tanısına Göre Hormonal Parametrelerin Değerlendirmesi

	PKOS Tanısı		p
	Var (n=69)	Yok (n=54)	
	Ort±SD	Ort±SD	
LH (µIU/mL)	9,45±4,88	5,84±3,28	^c 0,001**
T. Test. (ng/mL)	0,43±0,16	0,33±0,14	^c 0,001**
FSH (µIU/mL)	5,74±1,27	6,09±1,32	^a 0,132
E2 (pg/mL)	43,94±16,07	35,57±13,98	^a 0,003**
AS (ng/mL)	3,53±1,58	2,90±1,31	^c 0,017*
SHBG (nmol/L)	39,13±29,11	47,32±40,12	^c 0,189
DHEAS(ng/mL)	230,47±91,89	222,24±99,10	^c 0,490

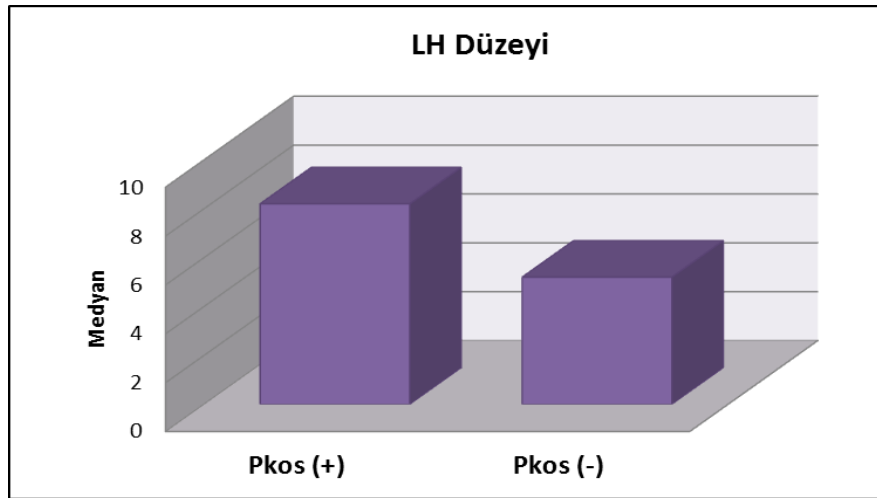
^aStudent-t Test^cMann-Whitney U Test

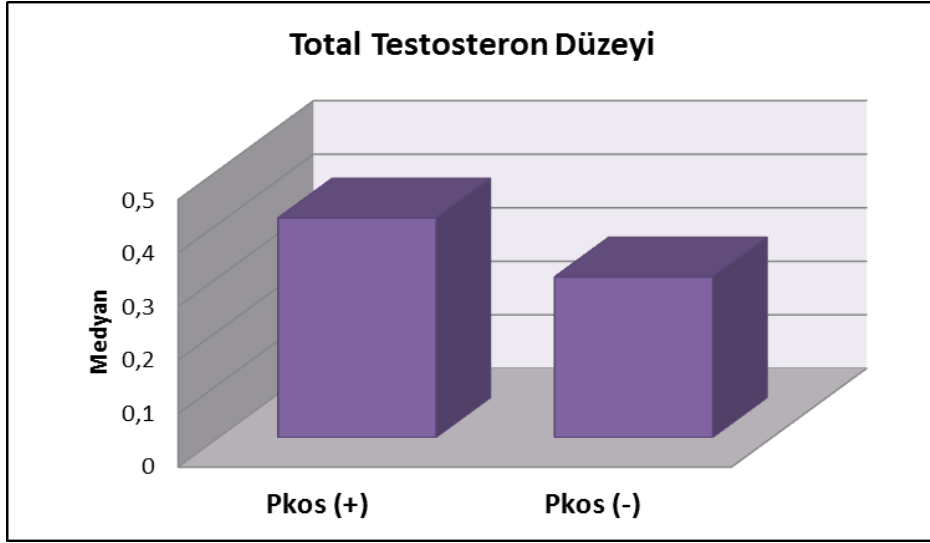
**p<0,01

*p<0.05

(FSH: Folikül stimüle edici hormon; LH: Luteinizan hormon; E2: Östradiol; SHBG: Seks hormon bağlayıcı globülin; DHEA-S: Dihidroepiandrostenedion Sülfat; AS: Androstenedion; T.Test: Total Testosteron]

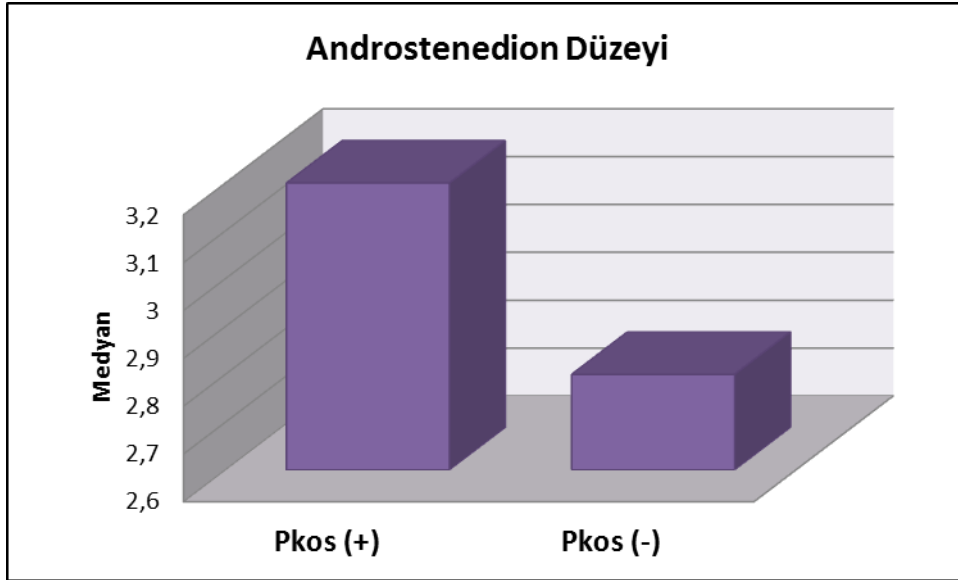
FSH düzeyleri PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte iken (p>0,05); PKOS tanısı görülen grubun LH, Total Testosteron ve E2 düzeyleri PKOS görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır (p<0,01).

**Şekil 7. PKOS tanısına göre LH düzeyi dağılımı**



Şekil 8. PKOS tanısına göre testosteron düzeyi dağılımı

SHBG ve DHEAS düzeyleri PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekte iken ($p>0,05$); PKOS tanısı görülen grubun androstenedion düzeyleri PKOS görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek saptanmıştır ($p<0,05$).



Şekil 9. PKOS tanısına göre Androstenedion düzeyi dağılımı

Tablo 12. Kardiyovasküler Risk Faktörleri Açısından Gruplar Arası Değerlendirmeler

	PKOS Tanısı		<i>p</i>
	Var (n=69)	Yok (n=54)	
	n (%)	n (%)	
Sigara kullanımı	17 (%24,6)	9 (%17,0)	^d 0,423
Ailede DM	27 (%39,1)	16 (%29,6)	^d 0,365
Ailede HT	21 (%30,4)	15 (%27,8)	^d 0,903
Ailede HL	7 (%10,1)	13 (%24,1)	^d 0,067
Ailede KAH	8 (%11,6)	4 (%7,4)	^d 0,638
	Ort±SD	Ort±SD	
VKİ (kg/m²)	25,71±5,54	25,63±5,54	^a 0,939
Bel Çevresi (cm)	84,70±12,60	84±63±13,72	^a 0,978
Bel/Kalça Oranı	0,83±0,068	0,83±0,07	^a 0,859
SKB (mmHg)	111,85±10,63	111,31±11,64	^a 0,791
DKB (mmHg)	72,05±8,33	71,91±8,21	^a 0,924
CRP (mg/L)	3,69±3,08	3,57±3,94	^c 0,238

^aStudent-t test ^cMann-Whitney U Test ^dYates Continuity Correction ^eFisher's Exact Test

[VKİ: Vücut kitle indeksi: kilo(kg) / boy(metre)²; SKB, sistolik kan basıncı; DKB, diastolik kan basıncı; DM, Diabetes Mellitus; HT, hipertansiyon; HL, hiperlipidemi; KAH, koroner arter hastalığı]

Sigara kullanımı, ailede diabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi ve ailede koroner arter hastalığı görülme oranları, PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

VKİ, bel çevresi, bel/kalça oranı, VKİ sınıfları, SKB, DKB ve CRP açısından PKOS tanısı görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p>0,05).

Tablo 13. PKOS ve Kontrol Gruplarında KİMK Değerlendirmesi

KİMK (mm)	PKOS Tanısı		p
	Yok (n=54)	Var (n=69)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sağ Ortalama	0,51±0,08	0,50±0,08	0,900
Sol Ortalama	0,51±0,07	0,50±0,07	0,439
Ortalama	0,51±0,07	0,50±0,07	0,641

Student t test

(KİMK: Karotis arter intima media kalınlığı; mm: milimetre)

KİMK, sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama KİMK düzeyleri PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 14. PKOS’da Oligo/anovulasyon Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi

KİMK (mm)	Oligo/anovulasyon (n=69)		p
	Yok (n=10)	Var (n=59)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sağ Ortalama	0,52±0,13	0,50±0,07	0,558
Sol Ortalama	0,51±0,07	0,50±0,07	0,772
Ortalama	0,51±0,09	0,50±0,07	0,633

Student t test

(KİMK: Karotis arter intima media kalınlığı; mm: milimetre)

KİMK, sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama KİMK düzeyleri oligo/anovulasyon durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 15. PKOS’da Hiperandrojenizme Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi

KİMK (mm)	Hiperandrojenizm (n=69)		p
	Yok (n=19)	Var (n=50)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sağ Ortalama	0,49±0,06	0,51±0,09	0,494
Sol Ortalama	0,50±0,06	0,050±0,08	0,982
Ortalama	050±0,05	0,50±0,08	0,690

Student t test

(KİMK: Karotis arter intima media kalınlığı; mm: milimetre)

KİMK, sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama KİMK düzeyleri hiperandrojenizm durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 16. PKOS’da Polikistik Over Varlığına Göre KİMK Değerlendirmesi

KİMK (mm)	Polikistik Over (n=69)		p
	Yok (n=13)	Var (n=56)	
	Ort±SD	Ort±SD	
Sağ Ortalama	0,51±0,08	0,50±0,08	0,825
Sol Ortalama	0,050±0,08	0,50±0,07	0,926
Ortalama	0,51±0,07	0,50±0,07	0,864

Student t test

(KİMK: Karotis arter intima media kalınlığı; mm: milimetre)

KİMK sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama KİMK düzeyleri polikistik over varlığına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 17. VKİ dağılımına göre PKOS ve Kontrol grubunda KİMK (ortalama) Değerlendirmesi

KİMK (ortalama) Düzeyleri (mm)		VKİ					
		Normal		Kilolu		Obez	
		n	Ort±SD	n	Ort±SD	n	Ort±SD
PKOS	Yok	29	0,51±0,07	12	0,49±0,08	13	0,52±0,04
	Var	38	0,49±0,07	16	0,48±0,07	15	0,53±0,08
	<i>p</i>		<i>0,607</i>		<i>0,664</i>		<i>0,856</i>

Mann Whitney U test

(VKİ: Vucüt kitle indeksi; normal (<25), kilolu (25 – 30) ve obez (30≤))

VKİ düzeyi normal grupta;

PKOS varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

PKOS alt gruplarını VKİ'ne göre ele alacak olursak, VKİ düzeyi normal olan PKOS'lularda: oligo/anovulasyon görülen 35 olgu, görülmeyen 3 olgu bulunduğundan dolayı oligo/anovulasyon varlığına göre KİMK değerlendirmesi yapılamamıştır; hiperandrojenizm varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Polikistik Over varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Kilolu grupta;

PKOS varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

PKOS alt gruplarını VKİ' ne göre ele alacak olursak, VKİ düzeyi kilolu olan PKOS'lularda: oligo/anovulasyon görülen 12 olgu, görülmeyen 4 olgu bulunduğundan dolayı oligo/anovulasyon varlığına göre KİMK değerlendirmesi yapılamamıştır; hiperandrojenizm görülen 14 olgu, görülmeyen 2 olgu bulunduğundan dolayı hiperandrojenizm varlığına göre KİMK değerlendirmesi

yapılamamıştır; polikistik over varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Obez grupta;

PKOS varlığına göre KİMK (ortalama) düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

PKOS alt gruplarını VKİ' ne göre ele alacak olursak, VKİ düzeyi obez olan PKOS'lularda: oligo/anovulasyon görülen 12 olgu görülmeyen 3 olgu bulunduğundan dolayı, oligo/anovulasyon varlığına göre KİMK değerlendirmesi yapılamamıştır; hiperandrojenizm görülen 11 olgu, görülmeyen 4 olgu bulunduğundan dolayı hiperandrojenizm varlığına göre KİMK değerlendirmesi yapılamamıştır; polikistik over görülen 14 olgu, görülmeyen 1 olgu bulunduğundan dolayı polikistik over varlığına göre KİMK değerlendirmesi yapılamamıştır.

Tablo 18. PKOS Grubunda KİMK Açısından Korelasyon Analizi

	PKOS (+)	
	KİMK (ortalama)	
	r	p
Yaş (yıl)	0,020 ⁺	0,871
VKİ (kg/m ²)	0,148 ⁺	0,225
Bel Çevresi (cm)	0,198 ⁺	0,102
Bel/Kalça Oranı	0,187 ⁺	0,125
Glukoz/İnsülin Oranı	-0,068	0,590
HOMA-IR	0,094	0,440
CRP (mg/L)	0,266	0,031*
T. Kolesterol (mg/dL)	0,303 ⁺	0,011*
LDL (mg/dL)	0,263 ⁺	0,029*
HDL (mg/dL)	0,015 ⁺	0,901
T. Test. (ng/mL)	0,012	0,928
AS (ng/mL)	-0,083	0,500
SHBG (nmol/L)	0,127	0,308
DHEAS (µg/dL)	-0,103	0,409

r: spearman's rho korelasyon katsayısı

⁺r: Pearson korelasyon katsayısı

* $p<0,05$

PKOS (+) grupta

CRP ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.266$; $p = 0.031$) anlamlı ilişki bulunmakta; T. kolesterol ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.303$; $p = 0.011$) anlamlı ilişki bulunmakta ve LDL ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında da pozitif ($\rho = 0.263$; $p = 0.029$) anlamlı ilişki bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Yaş, VKİ, bel çevresi, Bel/Kalça oranı, Açlık Glukoz/İnsülin oranı, HOMA-IR, HDL, T. Testosteron, AS, SHBG ve DHEAS düzeyleri ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

5. TARTIŞMA

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınların %4-10'sinde görülen (1) anovulasyon, adet düzensizliği ve hirsutizm gibi klinik bulgularla kendisini gösteren, etyolojisi henüz tam olarak netleştirilememiş kronik bir hastalıktır (13). Hastaları uzun dönemde kardiyovasküler hastalık (KVH), diabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi, endometriyum ve meme kanseri gibi risklerin beklediği bilinmektedir (6). KVH gelişiminde etkili olabilecek risk faktörleri arasında; genetik yatkınlık, HT, sigara, DM, hareketsizlik, obezite, dislipidemi bulunmaktadır. Literatürde PKOS' lu kadınlarda KVH riskinin, sağlıklı kişilere oranla daha fazla olduğu, kronik inflamasyon, insülin direnci, hiperandrojenemi, hiperlipidemi ve artmış oksidatif stresin, ateroskleroz ve KVH oluşumunda rol aldığı bilinmektedir (6). Dahlgren ve ark. polikistik over histopatolojik tanısı olan hastalarla aynı yaştaki kontrol hastaları ile kıyaslandığında myokard enfarktüsü rölatif riskinde 7.4 kat artış saptamıştır (77). Bir çalışmada ise PKOS'lu hastada karşımıza çıkan artmış insülin direnci (ID) Tip II DM ve KVH risk artışında temel faktör olduğu savunulmuştur (78). Son zamanlarda birçok hastalığın patogenezinde olduğu gibi PKOS' lu hastalarda da artmış kronik inflamatuvar sürecin ve oksidatif stresin KVH gelişiminde ana rol oynadıkları gösterilmiştir (79). Kardiyovasküler hastalık riskinin önceden belirlenmesi uzun dönemde gelişebilecek komplikasyonları önlemek açısından önemlidir.

Aterosklerozun erken döneminde damar yatağında görülen en önemli değişiklikler endotelyal disfonksiyon ve intima – media kalınlığında artıştır (54). Vasküler disfonksiyon aterosklerozun erken fazında oluşmaktadır; karotis arter intima media kalınlığı (KİMK), bilinen kardiyovasküler hastalık riski olan kişilerde hastalığın gelişmesinden önce değerlendirilebilmesi ile kullanışlı bir prognostik gereç olmaktadır (68). Karotis arter intima media kalınlığı ve femoral arter İMK, bilinen kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu için aterosklerotik süreç ile ilişkilendirilmiştir (68). Erişkinleri içeren toplum bazlı popülasyon çalışmalarında karotis İMK ile koroner ateroskleroz arasında pozitif ilişki saptanmıştır (69). Aterosklerotik risk faktörleri ile iyi koreledir; arteriyel damar değişikliklerini değerlendirmek açısından kullanılabilecek ucuz ve non invazif bir yöntemdir (56).

Biz de çalışmamızda, PKOS tanısı olan hastalarda aterosklerozun erken belirteci olduğu savunulan karotis arter intima media kalınlığının, reproduktif çağda kullanılabilirliğini sorgulamayı amaçladık.

PKOS'lu kadınlarda glukoz intoleransı ve diyabet riskinin benzer yaştaki kadınlara kıyasla daha fazla olduğu bilinmektedir (38). Değerlendirme için altın standart yöntem hiperinsülinemik öglisemik klemp testidir (80). Ancak invazif, pahalı ve deneyim isteyen bir yöntem olması pratikte klinik kullanımı kısıtlıdır. Açlık glukoz, açlık insülin, açlık glukoz/insülin oranı, HOMA – IR, OGTT gibi yöntemler çalışmalarda tercih edilmektedir. Literatürde bir çok çalışmada (8,66,81,82,83) PKOS grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında insülin direnci açısından istatistiksel olarak PKOS lehine anlamlı fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda HbA1c, açlık glukoz, açlık insülin, glukoz/insülin oranı, HOMA – IR değerleri ile insülin rezistansı açısından her iki grup karşılaştırıldığında PKOS grubu ile kontrol grubu açısından anlamlı fark saptanmadı. Soares ve ark.'nın (84) benzer demografik özellikleri olan çalışmasında da glukoz, insülin ve HOMA- IR değerleri, her iki grup arasında benzer saptanmıştır. Bizim çalışmamızda gruplar arasında vücut kitle indeksi, bel çevresi değerleri gruplar arasında benzerdi. PKOS grubunda insülin direnci anlamlı yüksek çıkan çalışmaların çoğunda (8,66,81,82), PKOS grubunda bel çevresi ve vücut kitle indeksi belirgin derecede yüksektir.

Bulgularımızın aksine dislipidemi PKOS'lu kadınlarda sık olarak izlenmektedir (5). Çoğu PKOS'lu kadında lipid profili normal olmasına rağmen bazı yayınlarda artmış ya da sınırda yüksek lipid seviyeleri gözlenmiştir(5). Kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinden biri olan dislipidemi artmış ateroskleroz riski ile ilişkilidir. Vural ve ark.'nın (81) çalışmasında PKOS ve kontrol grubu arasında total kolesterol ve LDL değerleri arasında fark saptanmazken, PKOS grubunda kontrol grubuna göre HDL değeri anlamlı düşük, ve VLDL değeri anlamlı yüksek saptanmıştır. Talbott ve ark.'nın (66) 30 yaş üstü kadınlar ile yaptığı çalışmasında HDL, kontrol grubuna kıyasla PKOS' lu kadınlarda anlamlı olarak düşük, trigliserid anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. LDL değerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Pepene ve ark.'nın çalışmasında ise (82) hastaların total kolesterol ve trigliserid değerleri incelenmiş ve PKOS grubu ile

kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda da PKOS grubu ve kontrol grubu arasında total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Ramirez ve ark. (85) da, benzer yaş grubu ve vücut kitle indeksi olan kontrol ve hasta grubu ile olan çalışmasında, aynı şekilde total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değerlerinde fark saptamamıştır.

Aterosklerozun erken safhasında vasküler disfonksiyon oluşmaktadır ve karotis intima media kalınlığı ile koroner ateroskleroz arasında pozitif ilişki saptanmıştır (69). Talbott ve ark. (66), yaş ortalamaları PKOS hastalarında 37.5 ± 6.2 ve kontrolde 39 ± 6.2 olan toplam 267 kişi ile yaptığı çalışmada PKOS ve kontrol grubunda İMK açısından anlamlı fark saptamamıştır. 45 yaş üstü hastalar ayrıca değerlendirildiğinde ise İMK, yaş ve VKİ'den bağımsız olarak PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. 30-44 yaş arası hastalarda ise İMK açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır; bu durum kardiyovasküler hastalığın ortaya çıkış süresinin uzun olması ve PKOS'lu genç hastalardaki metabolik değişikliklerin ölçülebilecek karotis anormalliklerine dönüşmesinin ancak orta yaşta gerçekleşebileceği şeklinde makalede savunulmuştur. Çalışmamızda benzer demografik ve fizik özelliklerin olduğu PKOS hastası ve kontrol grubunda her iki karotis arterden yapılan incelemelerin sonucunda KİMK düzeyinde anlamlı fark saptanmadı. Rotterdam (4) tanı kriterlerine göre yapılan alt grup analizinde, oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ya da polikistik over bulgusu varlığına göre KİMK ölçümlerinde anlamlı fark gösterilemedi.

Orio ve ark.'nın (86) yaşları 18 – 25 yaş arası 30 PKOS'lu ve 30 sağlıklı katılımcı ile yaptığı çalışmasında İMK, PKOS hastalarında kontrol hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Talbott ve ark.'nın (66) çalışmasının aksine İMK artışının uzun süreli kardiyovasküler risklere maruziyet sonucu olmadığını iddia etmişlerdir. Hasta grubunda kontrol grubuna göre insülin rezistansı ve androjen seviyeleri anlamlı olarak yüksek saptanmış ve erken yaşta ateroskleroz gelişiminde önemli rolleri olabileceği düşünülmüştür (86). Ülkemizden Vural ve ark. (81) çalışmasında, 18-22 yaşları arası 43 PKOS ve 43 sağlıklı kontrol grubu incelenmiş ve PKOS grubunda KİMK kalınlığı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak hem Orio ve ark. (86) hem de Vural ve ark. (81) çalışmasında bizim çalışmamızdan

farklı olarak PKOS grubunda insülin direnci mevcuttur. Bulgularımızı destekleyici şekilde Alexandraki ve ark. (87), 30 yaş altı ve VKİ'i 30'un altında 27 PKOS ve 27 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada İMK değerleri arasında anlamlı fark saptamamıştır. Bu çalışmada da gruplar arasında glukoz intoleransı ve VKİ dağılımı açısından fark saptanmamıştır. Pepene ve ark.'nın (82) çalışmasında ise 30 yaş altı incelenen PKOS ve kontrol grubunda VKİ, açlık insülin, HOMA – IR değerleri PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek olmasına rağmen, KİMK değeri açısından iki grupta farklılık saptanmamıştır.

Çeşitli çalışmalarda artmış androjen seviyesinin ateroskleroz ve KVH ile ilişkili olduğu belirtilmiş (88,89,90), hiperandrojenizmin KVH gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu savunulmuştur (91). Ramirez ve ark.'nın (85) 35 yaş altı 40 PKOS ve 20 kontrol hastası ile gerçekleştirdiği çalışmada KİMK, PKOS hastalarında kontrol hastalarına göre obeziteden bağımsız olarak anlamlı yüksek saptanmıştır. PKOS hastalarında KİMK yüksekliğinin en önemli belirtecinin serum androjen seviyelerinin yüksekliği olduğu iddia etmişlerdir. Vrynodiou ve ark. (83) da benzer şekilde genç (17 -35 yaş arası) PKOS ve kontrol grubu hastalarını KİMK açısından incelemişlerdir. KİMK, PKOS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yapılan çoklu regresyon analizinde İMK ile yaş, PKOS varlığı, VKİ arasında pozitif ilişki, DHEAS seviyeleri ile negatif ilişki saptanmıştır (83). PKOS vakaları ayrıca incelendiğinde İMK ile yaş ve VKİ arasında pozitif ilişki, HDL, DHEAS ve androstenedion ile İMK arasında ise negatif ilişki saptanmıştır (83). Diğer çalışmalardan farklı olarak elde edilen sonuçlar ile androjenlerin, özellikle DHEAS'un, dislipidemik durumun ve insülin rezistansının kötü etkilerine karşı koruyucu olabileceği ifade edilmiştir (83). Bizim çalışmamızda total testosteron ve androstenedion seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek iken DHEAS seviyesi açısından gruplar arası fark saptanmadı. Ayrıca dislipidemi ve insülin rezistansı açısından da gruplar arasında fark yoktu. Çalışmamızda PKOS grubunda anlamlı yüksek hiperandrojenizm bulguları olmasına rağmen KİMK değerlerinde kontrol grubu ile fark saptanmadı. Korelasyon analizinde ise PKOS olan grupta KİMK ile total testosteron, androstenedion, SHBG ve DHEA – S düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda KİMK' na göre parametreler arasında korelasyon analizi yapıldığında PKOS grubunda total kolesterol ve KİMK arasında pozitif ilişki saptandı; ayrıca LDL ile KİMK arasında da pozitif ilişkili saptandı. Talbott ve ark.'nın (66) çalışmasında KİMK ile kardiyovasküler hastalık risklerinin analizinde LDL, özellikle 45 yaş üstü grupta anlamlı olarak önemli bir belirteç olarak bulunmuştur (66). Ateroskleroz patolojisinde majör rol oynayan LDL ile İMK arasında ilişki saptanması beklenebilecek bir sonuçtur; ancak Talbott ve ark. (66), ölçülebilir damarsal anormalliklerin meydana gelmesinin muhtemelen daha ileri yaşlarda gerçekleştiğini savunmuştur.

Obezite PKOS'a sıklıkla eşlik ettiğinden (92), PKOS hastalarındaki kardiyovasküler değişikliklerin obezite nedenli olabileceği düşünülmüştür (72). Ketel ve ark. (72), 35 yaş altı, 18'i PKOS olan 31 obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$) ve 22'si PKOS olan 39 normal $VKİ$ 'li ($VKİ < 25 \text{ kg/m}^2$) hastalar ile yaptığı çalışmada hem obez hem de normal kilolu gruplarda karotis intima media kalınlığı arasında PKOS'lu grup ve kontrol grubu arasında fark saptamamıştır. Kontrol grubundaki obez hastalar ile zayıf hastalar arasında KİMK açısından anlamlı fark bulunmuş, PKOS'lu hastalarda ise obez ve zayıf grup arasında fark saptanmamıştır. Çalışmamızda katılımcılar, $VKİ$ normal ($VKİ < 25$), fazla kilolu ($VKİ; 25 < - 30$) ve obez ($VKİ; 30 <$) olarak 3 gruba ayrıldı. Her üç grupta PKOS ve kontrol grubu arasında KİMK açısından anlamlı fark saptanmadı. Soares ve ark. (84) yayınındaki veriler, Ketel ve ark.'nın (72) çalışmasındaki bulgulara benzemektedir. 18 – 35 yaş arası, $VKİ < 30$ olan 40 PKOS ve 50 kontrol hastası ile yapılan çalışmada KİMK her iki grupta benzer saptanmıştır (84). Lipid profili, HOMA – IR gruplar arasında yine benzerdir.

C reaktif protein (CRP), myokard enfarktüsü, inme, arteriyel hastalıklar ve ani ölüm ile ilişkilendirilmiş bir inflamasyon belirteçidir (93). CRP ile KİMK ilişkisini Talbott ve ark. (8) incelemişler ve yüksek CRP seviyelerinin PKOS'un İMK üzerine etkisini değiştirmedini belirtmişlerdir. Çalışmada PKOS ve CRP'nin İMK üzerine etkisini şekillendiren majör faktör olarak obezite bulunmuştur. Çalışma 45 yaş üstü hastalarda yapıldığı için genç yaş hasta grupları ile ilgili yorum bulunmamaktadır. Günümüzde çoğu çalışmada CRP seviyelerinin PKOS grubunda benzer yaş, kilo ve yağ dağılımı olan kontrol grubuna göre arttığı ifade edilmiştir

(94). Çalışmamızda CRP değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Ancak CRP' nin, KİMK ile korelasyonu incelendiğinde PKOS olan grupta CRP ile KİMK arasında pozitif ilişki saptandı. Literatürde bizim çalışmamızda olduğu gibi gruplar arasında CRP arasında fark saptanmayan ve 35 yaş altı katılımcılar ile yapılan çalışmalar mevcuttur (82,84).

Çalışmamız konu ile ilgili benzer yapılmış çalışmalar ile (81,85,86) kıyaslandığında yüksek katılımcı sayısına sahiptir. Ancak kısıtlamalar da mevcuttur. Çalışmaya alınan bireyler sadece tek bir merkezden toplanmıştır. Ülkemizde daha önce yapılmış bir çalışmada değişik coğrafi bölgelere bağlı yaşam tarzlarının, diyet içeriklerinin ve beslenme alışkanlıklarının farklarının karotis intima media kalınlığında anlamlı farklılıklara yol açtığı belirtilmiştir (95). Ancak kliniğimizin üçüncü basamak sağlık hizmeti vermesi ve dolayısıyla değişik bölgelerden hasta alması bu kısıtlılığın etkisini azaltmaktadır.

İkinci bir kısıtlama ise KİMK ölçümünde net bir standartizasyon bulunmamasıdır. Karotis arter intima media kalınlığı, arteria karotis kommunisten, karotis bulbusundan ya da arteria karotis interna kökünden ölçülebilmektedir (75). Ölçülen damar duvarı, aterosklerotik plak alanının eklenip eklenmemesi sonuçları etkileyebilmektedir (75). Aynı hastada sağ ve sol taraftan yapılan ölçümlerde dahi farklılık izlenmiştir (96). Ölçümlerin tek bir hekim tarafından yapılması, birden fazla ve her iki damardan ölçüm yapıp ortalamalarının alınması, bu kısıtlamaları azaltabilir.

Soares ve ark.'nın (84) 40 PKOS ve 50 kontrol hastası ile yaptığı çalışmada, KİMK her iki grupta benzer saptanmıştır. Çalışmada İMK değerlendirmesinde ölçümler arasındaki fark 0.05 mm'yi geçemediği limitli ultrason rezolusyonu olması değerlendirmede önemli bir kısıtlama olarak ifade edilmiştir. Bizim kullandığımız ultrasonografi cihazında (Mindray Model: DC – T6; Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co.,LTD; Shenzhen, China) ölçümler arası fark 0.1 mm idi.

Sonuçlarımızdan yola çıkarak PKOS' da endotel disfonksiyonun erken yaşta saptanmasında KİMK değerlendirmesinin tek başına yeterli olamayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamızın bulguları ile PKOS hastalarının ilerde kardiyovasküler

hastalığa sahip olup olamayacağı konusunda kesin bir neticeye varmanın mümkün olamayacağını sanıyoruz. Mevcut yapılmış çalışmalardaki farklı sonuçlar PKOS' un, KVH risk faktörleri ile ilişkili kompleks bir sendrom olmasından kaynaklanıyor olabilir. KİMK ile ilgili standardize edilmiş bir ultrason protokolü oluşturulması ve ölçüm için valide edilmiş yöntemin belirlenmesinin ölçüm kalitesini arttıracığını düşünüyoruz.

Polikistik over sendromunun Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre 10 fenotipi olan bir sendrom olması kardiyovasküler riskleri ele alan çalışmalarda hasta grupları arasında benzerliğin sağlanması açısından zorlayıcı bir etkidir. Literatürde net şekilde tanımlanmış PKOS' u olan kadınlar üzerine uzun vadeli çok fazla çalışma bulunmamaktadır ve PKOS' lu kadınlarda KVH mortalite ve morbiditesi üzerine geniş çaplı klinik araştırmalar da oldukça azdır. Ayrıca İMK gibi erken dönem belirteçlerin pratikte kullanımı ile hastalarda kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından farklı yaklaşımların uygulanmasının faydası olup olmadığı üzeri çalışılması gerekmektedir. PKOS'lu kadınlarda KVH riskinin tam anlamıyla saptanması için uzun dönem takipli kohort çalışmalarının yapılmasına ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), sağ ortalama, sol ortalama ve ortalama düzeyleri PKOS tanısına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).
2. Rotterdam 2003 tanı kriterlerine göre yapılan alt grup analizinde, PKOS'da oligo/anovulasyon, hiperandrojenizm ya da polikistik over bulgusu varlığı durumuna göre ortalama KİMK düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0.05$).
3. Vücut kitle indeksi açısından dağılım yapıldığında normal, kilolu ve obez olan gruplarda PKOS varlığına göre ortalama KİMK düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).
4. Korelasyon analizinde polikistik over sendromu olan grupta, CRP ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.266$; $p = 0.031$) anlamlı ilişki bulunmakta; T. Kolesterol ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında pozitif ($\rho = 0.303$; $p = 0.011$) anlamlı ilişki bulunmakta ve LDL ile KİMK (ortalama) düzeyleri arasında da pozitif ($\rho = 0.263$; $p = 0.029$) anlamlı ilişki bulunmaktadır.
5. KİMK ölçümü erken dönem endotel disfonksiyonunun değerlendirmesinde tek başına yeterli bir ölçüt olmayabilir.
6. PKOS fenotipinin birden fazla olması ve KİMK ölçümünde tek bir standardize protokol olmaması çalışmalar arası farklılıklara neden olarak ortak bir sonuca ulaşmayı zorlaştırmaktadır.
7. Polikistik over sendromu uzun vadede kardiyovasküler hastalık ile ilişkili pek çok risk faktörü barındırdığından, hastalar erken yaştan itibaren risk faktörlerine karşı taranmalı, belirtiler başlamadan önce primer olarak diyet ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişiklikleri ve sonrasında gerekirse medikal tedavi verilmelidir.
8. Kardiyovasküler hastalık riskinin PKOS hastalarında tam olarak değerlendirilebilmesi için yüksek katılımlı, prospektif ve uzun dönem takipli kohort çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2745-2749
2. Pabuçcu R. Polikistik Over Sendromu. 1.Baskı, Atlas kitapçılık: Barışcan Ofset, 2001
3. Zawadzki JK, Danif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetine FP, et al, (eds). *Polycystic ovary syndrome*. Cambridge, England: Blackwell Science, 1992: 377-384
4. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25
5. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8 th ed. U.S.A: Lippincott Williams&Wilkins, 2011; 12: 495-533
6. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002; 77: 1095-1105
7. 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
8. Talbott 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: 6061-6067
9. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu, 2002
10. Kanter SD, Algra A, VanLeeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements. *Stroke* 1997; 28: 665-671
11. Bots ML, Hoew AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 1997; 96: 1432-1437
12. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115: 459-467

13. Suckharoen N. Managment of anovulatuary infertility associated with polycystic ovary syndrome. J Med Assoc Thai 2004; 87: 182-188
14. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 781-785
15. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. AJOG 1935; 29: 181-191
16. McArthur JW, Ingersoll Fm, Worcester J. The urinary excretion of interstitial-cell and follicle-stimulating hormone activity by women with diseases of the reproductive system. J Clin Endocrinol Metab 1958; 18: 1202-1215
17. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovary disease. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50: 113-116
18. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. Clin Endocrinol (Oxf) 1989; 31: 87-120
19. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalance of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirshutism. Br Med J (Clin Res Ed) 1986; 293: 355-359
20. Huang I, Gibson M, Peterson CM. Endokrin Hastalılar. İçinde: Berek JS. (editör). Berek&Novak Jinekoloji. 14. baskı İstanbul: Nobel Matbacılık, 2011; 28: 1069-1137
21. Hughesdon PE. Morphology and morphogenesis of the SteinLeventhal ovary and of so-called "hyperthecosis". Obstet Gynecol Survey 1982; 37: 59-77
22. Marshall JC, Kelch RP. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. N Engl J Med 1986; 315: 1459-1468
23. 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
24. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome normogonadotrophic anovulatory infertility. Hum Reprod 2001; 16: 1359-1364

25. Hall JE, Whitcomb RW, Rivier JE, Vale WW, Crowley WF Jr. Differential regulation of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and free alpha-subunit secretion from the gonadotrope by gonadotropin-releasing hormone (GnRH): evidence from the use of two GnRH antagonists. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 328-335
26. Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW. Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril*. 1990; 53: 785-791
27. Goudas VT, Dumesic DA. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 893-912
28. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2317-2323
29. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Hendricks KL, et al. Alterations in mitogen-activated protein kinase kinase and extracellular regulated kinase signaling in theca cells contribute to excessive androgen production in polycystic ovary syndrome. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 379-390
30. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 954-965
31. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91: 456-488
32. Chang WY, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R. Phenotypic spectrum of polycystic ovary syndrome: clinical and biochemical characterization of the three major clinical subgroups. *Fertil Steril* 2005, 83: 1717-1723
33. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961; 21: 1440-1447
34. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R. Visually scoring hirsutism. *Hum Reprod Update* 2010; 16: 51-64
35. Yildiz BO. Assesment, diagnosis and treatment of a patient with hirsutism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 294-300
36. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from

- fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419
37. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 2002; 19: 527-534
 38. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-146
 39. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 108: Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009; 114: 936-949
 40. Gitsch G, Hanzal E, Jensen D, Hacker NF. Endometrial cancer in premenopausal women 45 years and younger. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 504-508
 41. Legro RS. Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 295-304
 42. Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III), Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497
 43. Farquhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome, *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 18: CD001122
 44. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1997; 15: 111-122
 45. Sampson M, Kong C, Patel A, Unwin R, Jacobs H. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 623-629
 46. Schneider DJ, Sobel BE. Synergistic augmentation of expression of plasminogen activator inhibitor type-1 induced by insulin, very-low-density lipoproteins, and fatty acids. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 813-817
 47. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-1062

48. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-1645
49. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischemic heart disease. *Q J Med* 2003; 96: 521-529
50. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. İçinde: Kültürsay H (editör). *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma*. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri, 2001; 48-49
51. Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 619-622
52. Koenig W, Wanner C. C-Reactive Protein and Coronary Artery Disease - What is the link? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2798-2800
53. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of Fibrinogen in Human Arterial Intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 263-275
54. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375
55. 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
56. 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
57. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall: verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 482-486
58. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. *Atherosclerosis* 1990; 81: 33-40

59. Bond MG, Wilmoth SK, Enevold GL, Strickland HL. Detection and monitoring of asymptomatic atherosclerosis in clinical trials. *Am J Med* 1989; 86: 33-36
60. Furberg CD, Byington RP, Craven TE. Lessons learned from clinical trials with ultrasound end-points. *J Intern Med* 1994; 236: 575-580
61. Solberg LA, Eggen DA. Localization and sequence of development of atherosclerotic lesions in the carotid and vertebral arteries. *Circulation* 1971; 43: 711-724
62. Crouse JR 3rd, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Associations of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995; 92: 1141-1147
63. Berglund GL. Ultrasound in clinical trials of atherosclerosis. Introduction. *J Intern Med* 1994; 236: 551-553
64. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, 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: 2038-2049
65. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 1997; 126: 32-35
66. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-2421
67. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1276-1284
68. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008; 26: 39-44
69. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, et al. Carotid intimamedia thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007; 28: 398-406

70. Carmina E. Cardiovascular risk and events in polycystic ovary syndrome. *Climacteric* 2009; 12: 22-25
71. Carmina E, Orio F, Palomba S, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006; 119: 356.e1-6
72. Ketel IJ, Stehouwer CD, Henry RM, et al. Greater arterial stiffness in polycystic ovary syndrome (PCOS) is an obesity--but not a PCOS-associated phenomenon. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 4566-4575
73. Goodman A. Terminology and differential diagnosis of genital tract bleeding in women. In Snyder PJ, Utiger RD (Eds). *Up To Date*, Wellesley, MA: UpToDate, Inc., 1999
74. Sagsoz N, Kamaci M, Orbak Z. Body hair scores and total hair diameters in healthy women in the Kirikkale Region of Turkey. *Yonsei Med J* 2004; 43: 483-491
75. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, et al. Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 75-80
76. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, et al. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 694-701
77. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604
78. Wu FC, von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 183-217
79. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: Current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation* 1998; 97: 1095-1102
80. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24: 460-464
81. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 2409-2413

82. Pepene CE, Ilie IR, Marian I, Duncea I. Circulating osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor κ B ligand in polycystic ovary syndrome: relationships to insulin resistance and endothelial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 61-68
83. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intima-media thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2740-2746
84. Soares GM, Vieira CS, Martins WP, et al. Increased arterial stiffness in nonobese women with polycystic ovary syndrome (PCOS) without comorbidities: one more characteristic inherent to the syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; 71: 406-411
85. Luque-Ramirez M, Mendieta- Azcona C, Alvarez-Blasco F, Escobar-Morreale HF. Androgen excess is associated with the increased carotid intima-media thickness observed in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007; 22: 3197-3203
86. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4588-4593
87. Alexandraki K, Protogerou AD, Papaioannou TG, et al. Early microvascular and macrovascular dysfunction is not accompanied by structural arterial injury in polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2006; 5: 126-136
88. Giallauria F, Orio F, Palomba S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 987-992
89. Christakou CD, Diamanti-Kandarakis E. Role of androgen excess on metabolic aberrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond Engl)* 2008; 4: 583-594
90. Castelo-Branco C, Steinvarcel F, Osorio A, Ros C, Balasch J. Atherogenic metabolic profile in PCOS patients: role of obesity and hyperandrogenism. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 736-742
91. Kim MS, Merke DP. Cardiovascular disease risk in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 316-321
92. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 883-896

93. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363-369
94. Diamanti-Kandarakis E, Paterakis T, Kandarakis HA. Indices of low-grade inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 175-186
95. Aparcı M, Arslan Z, Kardeşoğlu E, ve ark. Karotis intima- media kalınlığının gençlerde coğrafi bölgelere göre değişimi. *TAF Prev Med Bull* 2009; 8: 119-124
96. Foerch C, Buehler A, von Kegler S, Sitzler M. Intima-media thickness side differences are limited to the common carotid artery. *Hypertension* 2003; 42:e17, author reply e18

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMA

Sayı :B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/12 0187077
Konu :

20.09.2012

Sayın : Doç.Dr. Tevfik YOLDEMİR

09.2011.0063 protokol nolu “Üreme çağındaki polikistik over sendromu olan sağlıklı bireylerin karotis arter intima media kalınlıklarının sonografik olarak karşılaştırılması” isimli projeniz Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haluk DİRESKENELİ
Girişimsel Olmayan Klinik
Araştırma Kurul Başkanı

EK-2: HASTA BİLGİLENDİRME FORMU

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekoloji ve İnfertilite polikliniğine başvuran 18-35 yaş arası hastalarda ‘Üreme çağındaki polikistik over sendromu olan olgularla sağlıklı bireylerin karotis arter intima media kalınlıklarının sonografik olarak karşılaştırılması’ isimli bir çalışma yürütmekteyiz. Bu çalışmanın amacı polikistik over sendrom’lu (PKOS) hastalarda artmış ateroskleroz (damar kireçlenmesi) riskini saptamaktır.

Kardiyovasküler hastalık riski PKOS’lu hastalarda artmıştır. Kardiyovasküler hasarın erken belirteçlerinden biri endotel (damar içi) hasarıdır ve PKOS’lu hastalarda arteriyel değişiklikler bildirilmiştir. Klinik olarak henüz ortaya çıkmamış ateroskleroz PKOS ile ilişkili bulunmuştur.

Karotis arterler boynun her iki tarafında beyninize oksijenli kan taşıyan büyük atardamarlardır. Karotis arter intima-media kalınlığının ultrasonografik olarak değerlendirilmesi sistemik aterosklerozun erken preklinik evresinin değerlendirilmesinde sensitif, spesifik ve non-invazif bir tanı yöntemidir. Artmış karotis arter intima-media duvar kalınlığı (IMT) ileriki yaşamda gelişebilecek kardiyovasküler olaylara karşı önemli bir belirteçtir. Artmış karotis arter intima media duvar kalınlığı (IMT) ile myokard enfarktüsü ve inme arasında ilişkiler gösterilmiştir. Dolayısıyla karotid arter ultrasonu PKOS’lu kadınlarda kardiyovasküler riskin belirlenmesinde kullanılabilir.

Bu çalışmaya katıldığınız takdirde sizden alınacak kan örneklerinden çeşitli tahliller yapılacaktır. Ayrıca ultrason ile karotis arter (şah damar) ultrasonu yapılacaktır. Bu çalışma için tedavinizde herhangi bir değişiklik yapılmayacak ve ek bir işleme maruz kalmayacaksınız. Çalışma sırasında ve sonrasında isminiz gizli tutulacaktır. Tetkikler için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir. Çalışmaya katılıp katılmamak sizin isteğinize bağlıdır. Kararınız tedavi sürecini etkilemeyecektir.

Bu çalışma süresince sormak istediğiniz sorular ve tüm sağlık sorunlarınızı Doç.Dr.A.Tevfik Yoldemir’e veya Dr.Sedef Bilgiç’e iletebilirsiniz.

EK-3: HASTA ONAY FORMU

PROJE ADI: Üreme çağındaki polikistik over sendromu olan olgularla sağlıklı bireylerin karotis arter intima media kalınlıklarının sonografik olarak karşılaştırılması

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yürütülen 'Üreme çağındaki polikistik over sendromu olan olgularla sağlıklı bireylerin karotis arter intima media kalınlıklarının sonografik olarak karşılaştırılması' isimli bir çalışma ile ilgili tarafıma gerekli bilgiler verilmiştir.

Bu çalışmaya katılmayı kendi rızamla kabul ediyorum.

Tarih:

Katılımcı

Araştırmacı

Ad Soyad:

Ad Soyad:

İmza:

İmza:

EK-4: HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:
Doğum Tarihi (yıl):
Tel: Ev:
Cep:
Adres: (Semt/İl)

Başvuru Tarihi:
Dosya No:
Vaka No:

Şikayetler ve Başlangıç Zamanı:

Menarş yaşı: Adet düzeni:
Hirsutizm: ☐ yok ☐ var başlangıç tarihi (yıl).....
Akne: ☐ yok ☐ var başlangıç tarihi (yıl).....
Androjenik alopesi: ☐ yok ☐ var başlama tarihi (yıl).....
Klitoromegali: ☐ yok ☐ var başlangıç tarihi (yıl).....
Ses kalınlaşması: ☐ yok ☐ var başlangıç tarihi (yıl).....
Kas kitlesinde artış: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Meme boyutlarında küçülme: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Amenore: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Oligomenore: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Dismenore: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Galaktore: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Obezite: ☐ yok ☐ var başlangıç (yıl).....
Sigara: paket/yıl, ...yıldır içmiyor

Özgeçmiş:

Medikal özellik:
Gestasyonel DM öyküsü? ☐ yok ☐ var başlama tarihi (yıl).....
İnfertilite nedeniyle tedavi görmüş mü? ☐ yok ☐ var
Gebelik sayısı:
Doğum sayısı:

Soygeçmiş: (birinci derece akrabalarda (anne-baba kardeş,cocuk)

DM ☐ var ☐ yok
HT ☐ var ☐ yok
HL ☐ var ☐ yok
KAH

Hirsutizm, adet düzensizliği olan var mı? ☐ var ☐ yok
PCOS tanısı alan var mı? ☐ var ☐ yok

İlaçlar: (son 6 ay içinde kullandıkları dahil)

.....

Fizik Muayene:

Boy:

Kilo:

Bel çevresi:

Kalça çevresi:

Kan Basıncı:

Hirsutizm skorlaması:

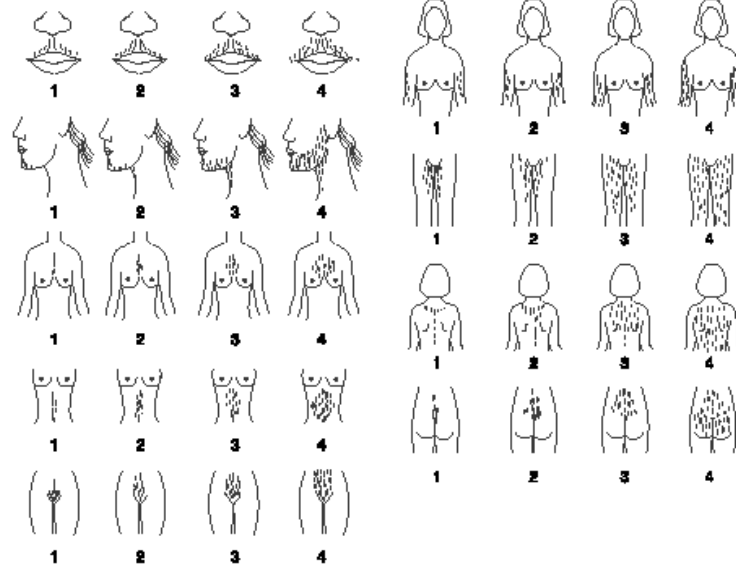


Figure 1. Modified Ferriman-Gallwey (F-G) hirsutism scoring system. Each of the nine body areas is rated from 0 (absence of terminal hairs) to 4 (extensive terminal hair growth), and the numbers in each area are added for a total score. A modified F-G score ≥ 6 generally defines hirsutism. ¹⁸ © Ricardo Azziz, 1997.

Akne:

☐ var

☐ yok

Androjenik alopesi:

☐ var

☐ yok

Akantozis nigrikans:

☐ var

☐ yok

Klitteromegali:

☐ var

☐ yok

Kas kitlesinde artış:

☐ var

☐ yok

Meme boyutlarında küçülme:

☐ var

☐ yok

Over USG (Rapor fotokopisini ekleyiniz):

Over boyutları :

sağ:

sol:

Over stroma kalınlığı:

Over kistlerinin yeri:

Over kistlerinin sayısı

Over kistlerinin boyutları:

2003 ESHRE/ASRM tanı kriterleri (2/3 şart; var olanları işaretleyiniz)

1. Oligo- veya anovulasyon

2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları

3. USG'de polikistik over görünümü

Biyokimya: (Foliküler Dönem)

	Sonuç	tarih
HbA1c		
Akş (mg/dl)		
17 OH PG		
TSH		
FSH		
LH		
E2		
Prolaktin		
T. Testosteron		
Androstenodion		
SHBG		
DHEA-S		
CRP (mg/dL)		
T kol		
TG		
LDL		
HDL		
İnsülin		

CIMT: Sağ sol

 1. 1.

 2. 2.

 3. 3