

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



POLİKİSTİK OVER SENDROMLU HASTALARDA
KARDİYAK VE METABOLİK RİSK FAKTÖRLERİ,
ERKEN ENDOTELYAL DİSFONKSİYON PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI
(UZMANLIK TEZİ)

Dr. İrem USTA KORKUT

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Halil SAYGILI

İSTANBUL – 2019

ÖNSÖZ

İstanbul Tıp Fakültesi’nde öğrenci olduğum yıllarda en büyük hayalim olan, İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Doğum Kliniği’nde ihtisas yapma şansını bana veren Hocam Prof. Dr. Önay YALÇIN’a teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman sorun çözmeye odaklı olan, uzmanlık eğitiminin ve hastane hayatının yoğun temposunda olaylara insani yönden bakmayı hiç ihmal etmeyen, bize güven duyarak en zor vakalarını emanet eden, olgun ve sakinleştirici yaklaşımıyla güven veren, ve her zaman arkamda olduğunu hissettiren Hocam Prof. Dr. Halil SAYGILI’ ya içten teşekkür ederim.

Yetişmemde en büyük emekleri olan, asistanlık eğitimine başladığım günden itibaren beni sahiplenen, yaptıkları işe duydukları saygıyı hiçbir gün kaybetmeyen, mesleki donanımlarına ve doğru karar verme yeteneklerine hayran olduğum, “insan yetiştirme” sabrı gösteren, özverileri ve destekleri için her zaman minnet duyacağım Doç. Dr. Cenk YAŞA, Doç. Dr. Özlem DURAL ve Doç. Dr. Funda GÜNGÖR UĞURLUCAN’a sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık hayatım boyunca öğrenme sürecime katkıda bulunan, yardımlarını esirgemeyen, aynı çatı altında olmaktan mutluluk duyduğum hocalarım, uzmanlarım, asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz ve yardımcı sağlık personelimize; ayrıca asistanlık sürecinin büyük kısmını birlikte geçirdiğim, bana birçok konuda destek olmasının yanı sıra, hayatımdaki güzelliklere aracılık eden arkadaşım Dr. Gamze KIRPINAR’a; tez sürecime kardiyoloji yönünden katkıda bulunan ve disiplinli çalışmasıyla bu süreci kolaylaştıran Dr. Elif AYDUK GÖVDELİ’ye teşekkür ederim.

Hayatım boyunca önceliklerimi kendi öncelikleri yerine koyan, bana her durumda güvenen, zorlandığım her anda bana konfor alanı yaratan, varlıklarıyla hayattaki en büyük gücüm ve şansım olan canım annem, babam ve ağabeyime beni bugüne getirdikleri için teşekkür ederim.

Çalışma temposu benden farklı olsa da, her zaman benim zorluklarımı anlayan, beni mutlu ve rahat hissettirmek için fedakarlık yapmaktan çekinmeyen canım eşim Ali’ye; asistanlık yıllarımda en büyük hediyesi, her güne mutlu başlamamı sağlayan, varlıklarından duyduğum heyecan hiç kaybolmayan ve benimle bu mesleği göğüsleyecek çocuklarım Nil ve Deniz’e sonsuz teşekkürler.

Dr. İrem USTA KORKUT

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Tarihçe Ve Tanım.....	4
2.2. Patofizyoloji.....	7
2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu Ve Etkisi.....	7
2.2.2. İnsülin Sekresyonu Ve Etkisi.....	7
2.2.3. Obezite, Kilo Ve Enerji Metabolizması.....	9
2.2.4. Androjen Sentezi Ve Etkisi.....	11
2.2.5. Genetik Faktörler.....	12
2.3. PCOS Tanı.....	12
2.3.1. Hiperandrojenizm.....	12
2.3.2. Ovulatuvar Ve Menstürel Disfonksiyon.....	13
2.3.3. Polikistik Overler.....	13
2.4. Polikistik Over Sendromuna Eşlik Eden Durumlar.....	13
2.4.1. Anormal Gonadotropin Sekresyonu.....	13
2.4.2. İnsülin Direnci.....	13
2.4.3. Dislipidemi.....	15
2.4.4. İnflamasyon.....	15
2.4.5. Kanser Riski.....	16
2.5. Ayırıcı Tanı.....	16
2.6. PCOS Tedavi.....	17
2.6.1. Yaşam Stili Değişikliği.....	17
2.6.2. Menstürel Anomaliler Ve Endometrial Kansere Gelişme Riski.....	17
2.6.3. Hirsutizm.....	17
2.6.4. İnfertilite.....	18
2.6.5. Metabolik Anormallikler Ve İlişkili Sağlık Riskleri.....	18

2.7. Kardiyovasküler Risk Markerları.....	19
2.7.1. CRP.....	19
2.7.2. Ürik Asit.....	19
2.7.3. Sedimentasyon.....	19
2.7.4. FMD.....	19
2.7.5. Sol Atrial Strain Ve Global Sol Ventriküler Strain.....	20
2.7.6. E ve A Dalgasi.....	20
2.7.7. Perikardiyal Yağ Doku.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇ.....	30

KISALTMALAR

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PCO: Polikistik Overler

PCOM: Polikistik Over Morfolojisi

NIH: Ulusal Sağlık Enstitüsü

AES: Androjen Yüksekliği Topluluğu

ESHRE: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbı Derneği

NICHD: Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü

DM: Diyabetes Mellitus

FMD: Flow Mediated Dilatation, Akım Aracılı Dilatasyon

LVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

GLS: Global Longitudinal Strain

EKO: Ekokardiyografi

BMI: Beden Kitle İndeksi

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

BAG: Bozulmuş açlık glikozu

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

APG: Açlık plazma glikozu

OGTT: Oral Glikoz Tolerans Testi

LH: Lüteinizan Hormon

FSH: Folikül Stimülan Hormon

DHEA-S: Dihidroepiandrosteron Sülfat

MAPK: Mitojen Aktive Protein Kinaz

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

IL-6: İnterlökin 6

DHT: Dihidrotestosteron

HOMA-IR (The Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance): Homeostatik İnsülin Direnci Modeli

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index): Ölçülebilir İnsülin Duyarlılığı Kontrol İndeksi

KOK: Kombine Oral Kontraseptif

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

USG: Ultrasonografi

LVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı

LVDSÇ: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı

LA: Sol Atriyum

RA: Sağ Atriyum

LV: Sol Ventrikül

ÖZET

Polikistik Over Sendromlu Hastalarda Kardiyak Ve Metabolik Risk Faktörleri, Erken Endotelial Disfonksiyon Parametrelerinin Araştırılması

AMAÇ: PCOS düşük düzey kronik inflamasyonla ilişkilendirilen hastalıklardan biridir. Çalışmanın amacı, PCOS hastalarında ve kontrol grubunda endotel disfonksiyonunun parametreleri olan akım aracılı dilatasyon, ventriküler strain, ekokardiyografi değişiklikleri, perikardiyal yağ dokusu, ürik asit, CRP, sedimentasyon parametrelerindeki değişimleri incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya 25-35 yaş arası PCOS olan 33 hasta ve PCOS olmayan 26 hasta dahil edildi. LH, FSH, östradiol, prolaktin, TSH, DHEA-S, CRP, ürik asit, sedimentasyon, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL değerleri ölçülerek kaydedildi. 75 gr OGTT yapıldı. Akım aracılı dilatasyon (FMD), ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol atriyum, sağ ventrikül, sağ atriyum ve interventriküler septum genişlikleri ölçüldü. Sol atrial strain, global sol ventriküler strain, E dalgası, A dalgası ve perikardiyal yağ dokusu hesaplandı.

BULGULAR: PCOS grubunda ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubuna oranla anlamlı oranda düşük bulundu (p: 0.04). Kalp boşlukları ile BMI, bel çevresi, sistolik ve diyastolik tansiyon arasında zayıf düzeyde istatistiksel anlamlılık bulunmuştur.

SONUÇ: PCOS hastalarında kardiyovasküler sistem değişiklikleri aşikar veya subklinik derecede olabilir. PCOS’da rutin kardiyovasküler sistem değerlendirmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELELER: PCOS, Ekokardiyografi, FMD, Strain

ABSTRACT

Cardiac and Metabolical Risk Factors in Patients with Polycystic Ovary Syndrome an Investigation of Early Endothelial Dysfunction Parameters

AIM: PCOS is associated with low levels of chronic inflammation. The aim of this study is to determine the endothelial dysfunction parameters in PCOS patients and control group, which are ventricular strain, echocardiography findings, pericardial fat tissue, uric acid, CRP and sedimentation.

MATERIAL AND METHODS: the study includes 49 women between ages 25-35, 33 with PCOS and 26 control group. LH, FSH, E2, PRL, TSH, DHEA-S, CRP, uric acid, sedimentation, triglycerides, total cholesterol, HDL, LDL, VLDL tests were done. Flow mediated dilation (FMD), ejection fraction (EF), left ventricular end diastolic diameter, left ventricular end systolic diameter, left atrium, right ventricle, right atrium and interventricular septum width were measured. Left atrial strain, global left ventricular strain, E wave, A wave and pericardial fat tissue were calculated.

RESULTS: Ejection fraction rate for PCOS, found to be lower than the control group ($p:0.04$). Ventricular and atrial measurements were found to be correlated with BMI, waist circumference, systolic and diastolic blood pressure.

CONCLUSION: Cardiovascular system changes in PCOS patients might be obvious or subclinical. In order to propose routine cardiovascular system evaluation in PCOS patients, more evidence is needed.

KEYWORDS: PCOS, echocardiography, FMD, strain

1.GİRİŞ

Polikistik over sendromu Stein-Leventhal tarafından 1935 yılında amenore, hirsutizm ve genişlemiş polikistik over morfolojisi ile tanımlanmıştır.Polikistik over sendromu (PCOS) reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrinopatidir. Tek başına bir bulgu, semptom ya da test tanı koydurmadığından ve bulgu ve semptomların bir araya gelmesiyle oluştuğundan spesifik bir endokrin hastalık yerine sendrom olarak kabul edilmektedir. Oligo- anovülasyon, androjen fazlalığı, overlerde multipl küçük folliküller görülmesi tipik bulgularıdır. Polikistik over sendromlu hastalar, bulguların tamamına veya birkaçına sahip olabilir.

PCOS' nun etiyojisi net değildir(1). PCOS tüm ırkları ve ulusları eşit etkiliyor gibi görünmektedir. PCOS Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %4 ila 12'sini etkiler (2).PCOS insidansı kullanılan tanı kriterlerine göre değişiklik göstermektedir.NIH (National Institutes of Health-Ulusal Sağlık Enstitüsü) kriterlerine göre hiperandrojenemili kronik anovülasyonlu kadınlar üreme çağındaki kadınların yaklaşık %7' sini oluşturmaktadır(1). Daha geniş Rotterdam kriterlerine göre normogonadotropik anovülasyonu olan kadınlarda PCOS sıklığı %55' ten %91' e çıkmaktadır. AES(Androgen Excess Society-Androjen Yüksekliği Topluluğu) kriterlerine göre de sıklık bu ikisinin arasında yer almaktadır(1).

PCOS' un altında yatan mekanizmalarla ilgili olarak insülin direncinin hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynadığı vurgulanmaktadır. İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; PCOS' lu kadınlarda uzun dönemde riskler oluşturan, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu ve dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörleri sayılmaktadır (3). PCOS' un günümüzdeki tedavisi semptomatiktir. Ancak uzun dönem kardiyak ve metabolik riskleri (infertilite, anormal uterin kanama, endometrial kanser, obezite, tip 2 DM, dislipidemi, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık); yaşam tarzı değişikliklerini ve yaşam boyu takibi gerektirir.PCOS' lu hastaların %50-75' inde insülin direnci , %7-10' unda tip 2 DM görülmektedir. (4,5,6). Beden kitle indeksi normal olan ovulatuar PCOS'lu hastalarda hiperinsülinemi ve hiperandrojenizm daha ılımlı seyreder (7).

İnsülin direnci, intraabdominal obezite ve viseral yağ dokusu artışıyla ilişkilendirilmiştir(8). Vücut ağırlığının %10'unu organların etrafını saran viseral yağ dokusu oluşturur. viseral yağ dokusunun endokrin, parakrin, otokrin etkileri vardır. Viseral yağ dokusu

hücreleri kapiller düz kas ve kapiller endotel ile sürekli iletişim halindedir. Salgıladığı sitokinler aracılığı ile damar duvarına yaptığı bu etki kronik inflamasyondan sorumludur (9) (10). Benzer şekilde, epikardiyal yağ dokusu da viseral bir yağ dokusudur ve yağ asidi metabolizması gösterir. Adipositlerden lipitler, adipokinler, proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler salınmasına yol açar (11). Epikardiyal yağ dokusu ve altındaki myokard, aynı mikrosirkülasyona sahiptir. Bu iki yapının arasında güçlü bir interaksiyon olduğu düşünülmektedir. Koroner arter hastalarında, artmış epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar sitokinleri salgıladığı ve plak oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir(12).

PCO sendromu reproduktif çağıdaki kadınların hastalığıdır. Bu yaş grubundaki hastaları hekime götüren nedenler çoğunlukla kardiyovasküler şikayetler değildir. Bununla birlikte, endotel disfonksiyonu testleri, genç ve obez olmayan ve PCOS hastalarında dahi pozitif bulunmuştur(13). Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation- FMD) endotel hasarını gösteren non-invaziv testlerden biridir. Endotel damar duvarına gelen uyarılara yanıt verme yeteneğine sahiptir. Travma gibi durumlarda endotel; damar duvarında oluşan sheare strese nitrik oksit oluşturarak cevap verir. Bunun sonucunda damarlar dilate olur. Bu olay “Akım Aracılı Dilatasyon” olarak adlandırılır(14). Fiziksel uyaranlara karşı arterin gösterdiği bu yanıt brakial arterden ölçülerek, endotel disfonksiyonunun non-invaziv bir göstergesi olarak kullanılır(14,15)

Kardiyak strain; sol ventrikül fonksiyonun bir göstergesi olarak myokard dokusunun lokal bir alandaki kısılması, kalınlaşması, ve uzamasını tanımlar. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) ile birlikte ekokardiyografi ile ölçülebilen sol ventrikül fonksiyonu göstergelerinden biridir(16). Global longitudinal strain (GLS) sol ventrikül sistolik fonksiyonunu göstermede LVEF’ dan daha spesifik ve kardiyomyopatilerdeki subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu yakalayabilir. Öyle ki; kemoterapi alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonundaki azalmayı LVEF’ dan daha önce göstermesi nedeniyle GLS’in rutin kullanılması önerilmektedir. Pik sistolik sol atrial strain, sol ventrikül dolum basıncını göstermede yardımcı bir metod olabilir(16). Yapılan çalışmalarda EKO’da GLS ölçümünün, eğitim süresine bakılmaksızın LVEF ölçümüne göre gözlemci içi ve gözlemciler arası daha az farklılık gösterdiği izlenmiştir(17). PCOS hastalarında yapılan EKO çalışmalarında GLS’in azaldığı gösterilse de literatürde bu konudaki çalışmalar sınırlıdır. (18, 19).

Bu tez çalışmasının amacı; Polikistik over sendromlu hastalardaki metabolik parametreleri ortaya koymak (BMI, bel çevresi, tansiyon, AKŞ, OGTT); kronik inflamasyon markerlarını incelemek (CRP, ürik asit, sedimentasyon); bunların gonadotropinler, seks steroidleri ve androjenlerle (LH, FSH, Östradiol, Testosteron, DHEA-S) ve endotel disfonksiyonu-ateroseklozun erken belirteci olan EKO bulgularıyla ilişkisini ortaya koymaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE VE TANIM

Polikistik over sendromu ilk kez 1935 yılında Amerikan jinekologlar Irvig F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından tanımlanmıştır. Stein ve Leventhal 4'ü obez olan 7 kadın hastada amenore, hirsutizm ve genişlemiş overler izlemişler; kadınlardan 2' sinin ovaryan wedge rezeksiyon sonrası gebe kaldığını göstermişlerdir. Wedge rezeksiyon prosedürü, amenoresi olan kadınlarda ovaryan biyopsi sonrası menstürasyon döngüsünün başlamasıyla ortaya çıkmıştır.

Bugün ise polikistik over sendromu ovulatuvar disfonksiyon , hiperandrojenizm ve çok sayıda küçük ovaryan kistler karakterize bir endokrinopati olarak tanımlanmaktadır. Üreme çağındaki kadınlarda en sık izlenen endokrin bozukluktur. PCOS bulguları ve klinik prezentasyonu oldukça değişkendir. Amenore, hirsutizm, obezite, dislipidemi, infertilite, bozulmuş glikoz metabolizması ve kardiyovaskülerbozuklukların birkaçı bir arada olabilir.

Bu geniş spektrumdaki hastaları tanımlamak için 1990 yılında NIH, 2003 yılında ESHRE-ASRM ve 2006 yılında AES; sınırları net çizilmiş kriterler oluşturmuş ve hastaları sınıflamışlardır.

1990 yılında Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD)' nün organize ettiği toplantıda polikistik over sendromu;

- Hiperandrojenizm ve / veya hiperandrojenemi
- Menstürel disfonksiyon
- Benzer klinik prezentasyondaki diğer endokrinopatilerin dışlanması

şeklinde tanımlanmıştır.

2003 yılında Hollanda'nın Rotterdam şehrinde Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği(ASRM) tarafından PCOS yeniden tanımlanmıştır. Rotterdam Kriterleri olarak bilinen bu kriterlere göre aşağıdaki 3 majör kriterden 2' sinin sağlanması PCOS tanısı için gereklidir. Ayrıca bu şartlar sağlanırken benzer klinik prezentasyondaki endokrinopatiler dışlanmış olmalıdır.

- Oligoanovülasyon,
- Klinik veya biyokimyasal hiperandrojenizm,
- USG’ de polikistik görünümlü overler (over volümü $>10 \text{ ml}^3$ ve bir overde 2-9 mm arasında 12 ve üzeri antral follikül olması) (20).

Son olarak 2006 yılında Androjen Fazlalığı(AES) ve PCOS Topluluğu tarafından PCOS yeniden tanımlanmıştır;

- Hiperandrojenizm (hirsutizm ve /veya hiperandrojenemi)
- Ovaryan disfonksiyon (oligoanovülasyon veya PCO)
- Androjen fazlalığı ve ilişkili durumların dışlanması (22)

	NH Kriterleri (1990)	Rotterdam Kriterleri 2003 (3 kriterden 2’si)	Androgen Excess and PCOS Society 2006
1- Düzensiz Menstrüasyon*	+	+	+
2- Artmış Serum Androjenleri veya Hiperandrojenizm (hirsutizm, akne, androjenik alopesi)	+	+	+(mutlaka)
3- Polikistik Ovaryan Morfoloji (PCOM) veya Polikistik Overler (PCO)**		+	+

*Yılda ≤ 8 mens

**Over hacmi $>10 \text{ ml}^3$ ve/ veya 2-9 mm arasında >12 follikül

Her üç tanı kriterinde ayırıcı tanıdaki benzer klinik durumlar dışlanmalıdır.

Farklı tanı kriterleri nedeniyle PCOS'un sıklığı değişkendir. Ayrıca PCOS hastaları geniş bir spektrumda dağılmıştır. Rotterdam Kriterlerine göre düzenli menstürel siklusu olan ve /veya hiperandrojenemi-hirsutizmi olmayan kadınlar PCOS tanısı alırken; AES, menstürel düzensizlik veya PCO görünümünü ovulatuar disfonksiyon olarak kabul etmektedir. Rotterdam kriterlerinden farklı olarak AES; hiperandrojenizm semptomlarını PCOS için bir gereklilik olarak kabul eder.

NIH kriterlerine göre ; hiperandrojenemisi ve kronik anovülasyonu olan kadınlar üreme çağındaki kadınların %7' sini oluşturur(1). Üreme çağındaki normogonadotropik anovülasyonlu kadınlar NIH ve Rotterdam kriterlerine göre karşılaştırıldığında PCOS tanısı alma oranı 1.5 kat artarak %55'ten %91' e çıkar(22).

2006 yılında Welt ve arkadaşlarının yaptığı Rotterdam kriterlerine göre seçilen PCOS'lu hastaların olduğu çalışmada hastalar şu özelliklerine göre gruplandırılmıştır. Birinci grupta; düzensiz mensler, hiperandrojenemi, PCOM olanlar; ikinci grupta düzensiz mensler ve hiperandrojenemisi olanlar; üçüncü grupta hiperandrojenemisi ve PCOM olanlar, dördüncü grupta; düzensiz mensleri ve polikistik over morfolojisi olan hastalar yer almıştır. Hiperandrojenemisi ve düzensiz mensleri olan kadınların %97'sine polikistik over morfolojisi eşlik etmiştir. Çalışmanın sonucunda düzensiz mensleri ve hiperandrojenemisi olan PCOS'lu kadınların androjen düzeyleri, ovaryan volümleri ve insülin düzeyleri etkilenmiştir(23).

Carmina ve arkadaşlarının 2005 yılında yaptığı bir çalışmada kronik anovülasyonlu PCOS hastaları, ovulatuar PCOS hastaları ve idiyopatik hiperandrojenemisi olan kadınlar karşılaştırılmış ve insülin rezistansı, lipid anormallikleri ve obezite anovulatuar PCOS'lularda daha yüksek bulunmuştur(24).

Welt ve Carmina'nın çalışmalarında çıkan sonuçlara göre anovülasyon ve hiperandrojeneminin görüldüğü, yani NIH kriterlerine uyan hastaların bulunduğu gruplarda metabolik riskler daha fazladır.

2.2.PATOFİZYOLOJİ

2.2.1. Gonadotropin Sekresyonu Ve Etkisi

PCOS' lu hastalar normal kadınlarla karşılaştırıldığında; PCOS'lu kadınlarda LH konsantrasyonlarının arttığı, FSH düzeylerinin azaldığı veya normal kaldığı, LH/FSH oranının arttığı görülür (25,26). LH'ın salgılanma sıklığı ve amplitüdünün artması anormal LH artışının nedenidir (27,28).PCOS' da androstenedion periferik aromatisasyon ile östrona dönüşür. Kronik olarak artmış östronun negatif feedback etkisi, GnRH salgılanma frekansındaki artış, inhibin B düzeylerindeki artış FSH'nın azalmasına neden olur (29,30). PCOS'da GnRH ve LH'nın salgılanma sıklığı artmıştır. Hipotalamik disfonksiyonun PCOS'nun nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz aydınlatılamamıştır. Progesteronlarla tedavi LH salgılanma sıklığını azaltır. Berga ve arkadaşlarının 1987 yılında yaptığı bir çalışmada Medroksiprogesteron asetat tedavisi LH salgılanma frekansı, amplitüdü ve LH salgılanma süresi anlamlı oranda kısalmıştır(31).Obez olmayan PCOS hastalarında LH salgılanma amplitüdündeki artış daha belirgindir(26). LH/FSH oranının 2' den fazla olması özellikle obez olmayan PCOS hastalarında görülebilsede sonuç olarak gonadotropin seviyeleri veya oranları PCOS tanısı koydurmaz.

2.2.2. İnsülin Sekresyonu Ve Etkisi

PCOS hastalarında oral glikoz tolerans testinde bozulmalar olduğu ilk kez 1980 yılında Burghen ve arkadaşları tarafından ortaya konmuştur. Çalışmalarında; obez PCOS olgularında,obez kontrollere kıyasla, oral glikoz tolerans testinde,anlamlı şekilde artmış insülin yanıtı olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca hiperandrojenizm ile hiperinsülineminin korele olduğunu ortaya koymuşlardır (32).

Legro ve arkadaşları PCOS'lu hastalarda bozulmuş glikoz testi prevalansını %23-35, ve tip 2 DM prevalansını %4-10 olarak bulmuşlardır(33). PCOS hastalarında insülin direnci etnik köken gözetilmeksizin tarandığında %76' yakadar çıkar (34).

İnsülinin fizyolojik rolü adipositler, iskelet ve kalp kasına glukoz alınmasını uyarmaktır, bunu yaparken hepatik glukoz üretimini baskılar. Endojen insülin direnci; kan glukozu normal veya artmış iken artmış insülin konsantrasyonu olmasıdır. İnsülin rezistansının yarattığı metabolik etkiler şunlardır:

-Trigliseridlerin hidrolizi sonucu dolaşıma serbest yağ asitleri salınır

-Glukoz kullanımında azalma, hepatik glukoneogenezde artma olur

-Artmış plazma glukoz konsantrasyonları ve kompensatuar hiperinsülinemi gelişir.

Artmış insülin düzeyleri ovaryan teka hücreleri aracılığıyla androjen üretimini uyarır, ayrıca hepatik SHBG üretimi azaltır. Bu mekanizma hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açmasını açıklar. Ayrıca insülin, LH uyarısıyla indüklenen androjen sentezini şiddetlendirebilir(35).

Nestler ve arkadaşlarının 1989 yılında yaptığı bir çalışmada; obez PCOS hastalarına yapılan 10 günlük diazoksit tedavisinden sonra; serum açlık insülin, 100 gr OGTT'deki insülin yanıtının ve serum total testosteron seviyelerinin anlamlı olarak gerilediği, serum SHBG düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da arttığı gösterilmiştir(36). 1990 yılında bu çalışmanın tamamlayıcısı olarak yine Nestler ve arkadaşları tarafından yapılan diğer çalışmada ise, obez olmayan hastalara yapılan 10 günlük diazoksit tedavisinden sonra hastaların 100 mg OGTT'ye verdiği insülin yanıtının azaldığı, ancak serum total tetosteron ve SHBG düzeylerinin anlamlı olarak değişmediği ortaya koyulmuştur(37). Bu iki çalışmadan çıkan sonuca göre fizyolojik insülin seviyelerinin androjenleri düzenleyen bir etkisi olmadığı; dolayısıyla insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla tedavinin androjen düzeyini azaltmaya katkı sağlamayacağı söylenebilir. Günümüzde PCOS'da insülin duyarlılaştırıcı olarak yaygın kullanılan ajan metformindir.

İnsülinin hücre içi etkileri insülin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşir. İntrasellüler bir enzim olan Fosfatidil-İnositol 3 kinaz yolu uyarıldığında insülinin metabolik etkileri ortaya çıkar. Bu yolun çalışması sonucunda glikoz taşınır ve glikojen sentezlenir. Glikoneogeneze ve glikojenoliz inhibe olur(38). Lipit sentezi uyarılır ve lipit katabolizması inhibe olur. İnsülinin proliferatif etkilerinden ise Mitojen Aktive Protein Kinaz (MAPK) sorumludur.

İnsülin direncinin hücresel sınıflaması 3'e ayrılmaktadır.

- 1- Prereseptör Düzeyde İnsülin Direnci:** Beta hücre salgılarındaki anormallikler, kanda dolaşan insülin antagonistleri, kas dokusu, kan akımı ve endotel değişiklikleri bu gruptadır.
- 2- Reseptör Düzeyinde Mutasyonlar:** Tip 2 DM' de reseptör afinitesinde değişiklik görülmez iken reseptör sayısında azalma vardır(39).

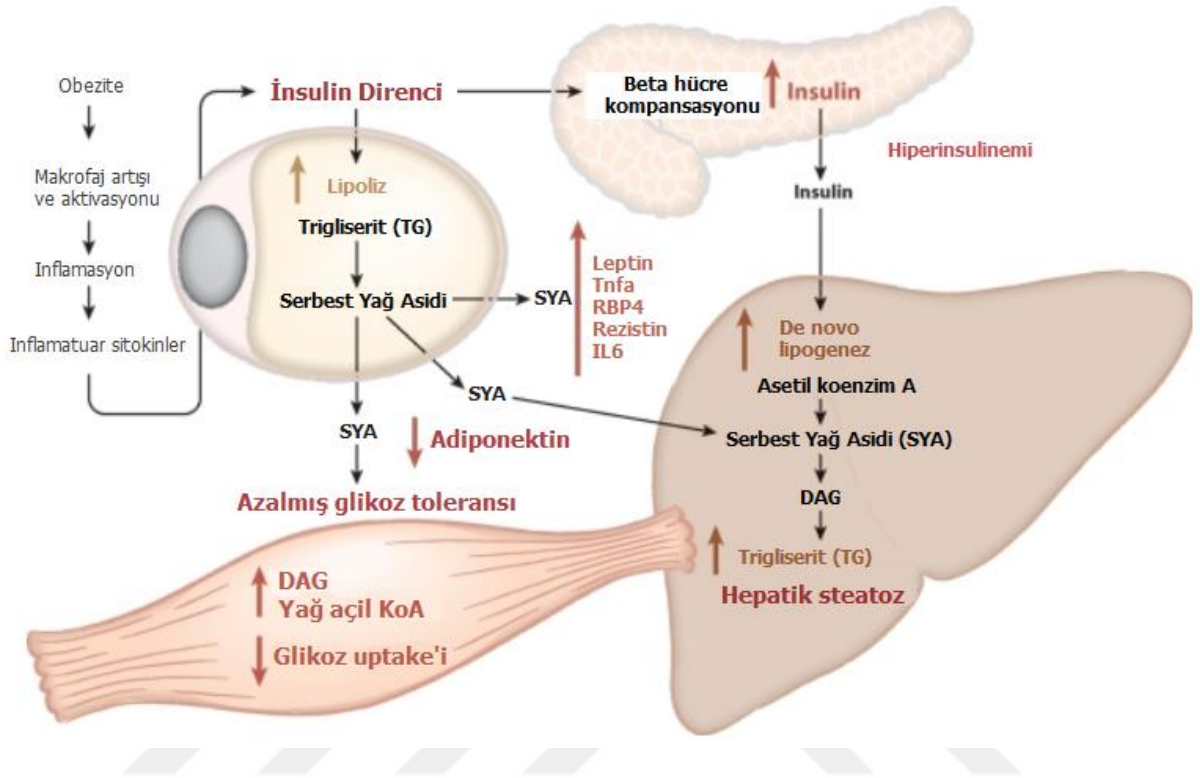
3- Postreseptör Düzeyinde İnsülin Direnci: Son yıllarda insulin direnci gelişmesinde en önemli faktörün postreseptör sinyal iletim yolağında olduğu düşünülmektedir. PCOS’nda da durum benzerdir, yapılan çalışmalarda reseptörün tirozin kinaz aktivitesinin %40 azaldığı izlenmiştir(40).

2.2.3. Obezite, Kilo Ve Enerji Metabolizması

Obezite PCOS’da en önemli fenotipik özelliklerdendir. ABD’da PCOS’lu kadınların %60’ı obezdir (41). PCOS’ta obezite sıklığı, PCOS tanısında kullanılan kriterlere (NIH, Rotterdam, AES) göre değişmektedir. Avrupa ve Asya toplumlarında obez PCOS’luların oranı Amerikan toplumuna göre daha düşüktür.

Obezite günümüzde “düşük düzeyde kronik inflamasyon” ile ilişkilendirilmektedir (42). “Düşük düzeyde kronik inflamasyon” uzun vadede yarattığı kronik hastalık riskleri nedeniyle günümüzde araştırmaların yoğunlaştığı bir alan olmuştur. Düşük düzeyde kronik inflamasyonun neden olduğu sorunlar arasında metabolik sendrom (MetS), nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalıklar sayılabilir (43).

İnsülin direnci, intraabdominal obezite ve viseral yağ dokusu artışıyla ilişkilendirilmiştir(8) Vücut ağırlığının %10’unu organların etrafını saran viseral yağ dokusu oluşturur. Viseral yağ dokusunun endokrin, parakrin, otokrin etkileri vardır. Viseral yağ dokusu hücreleri kapiller düz kas ve kapiller endotel ile sürekli iletişim halindedir. Salgıladığı sitokinler(TNF-alfa, IL-6, leptin, resistin) ve damar duvarına yaptığı bu etki kronik inflamasyondan sorumludur (9) (10). Obezitede adipositler makrofaj aktivasyonuna neden olur. Bu makrofajlardan inflamatuvar sitokinler salgılanır. Artan sitokinler hücreleri insüline karşı körleştirir, lipolizi arttırarak trigliseritlerin parçalanmasına ve dolaşıma serbest yağ asitleri salınmasına yol açar. Serbest yağ asitleri karaciğere giderek artmış trigliserit sentezine ve hepatosteatoza neden olur. Ayrıca kas başta olmak üzere dokuların glikoz alımını bozar. Artan kan glikozu nedeniyle pankreas kompensatuar olarak insülin sekresyonunu artırır ve hiperinsülinemi ortaya çıkar. Obezite adipositlerden salgılanan adipositlerin dengesini bozarak leptin, TNFα, RBP4, resistin, ve IL6’nın artışına ve adiponektinin azalmasına yol açar (42).



Şekil 1 . Adiposit Biyolojisi ve Metabolik Sendrom

(Attie AD¹, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. J Lipid Res. 2009 Apr;50 Suppl:S395-9. doi: 10.1194/jlr.R800057-JLR200. Epub 2008 Nov 17.)

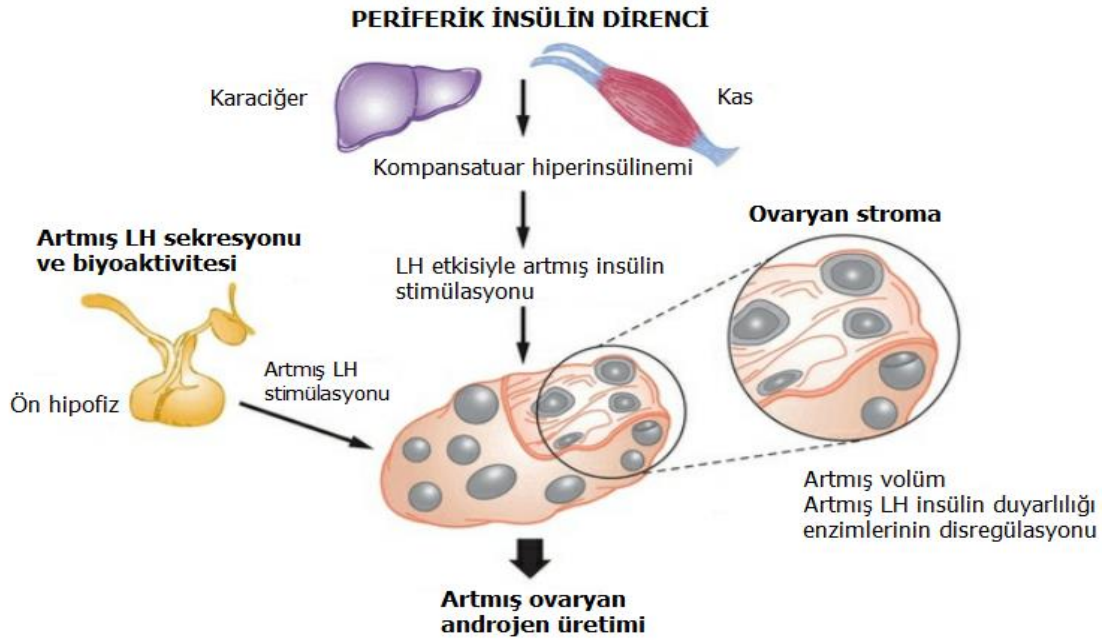
2002 yılında Gambineri ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, PCOS'ta abdominal obezitenin arttığı; abdominal yağlanmanın insülin direncine katkı sağlayabileceği gibi, artmış insülin seviyelerinin de hiperandrojenizme katkıda bulunabileceği öngörülmüştür (44).

Bir başka çalışmada ise PCOS hastalarda ve BMI eşleştirilmiş kontrol grubunda; MRI ile viseral adipoz yağ dokusu karşılaştırılmış, ancak PCOS'lu hastalarda ve kontrol grubunda abdominal yağ dokusu (viseral, subkutan ve total abdominal yağ dokusu) hacminde ve dağılımında fark bulunmamıştır. Bunun yanında PCOS'lu kadınlarda artmış bel/kalça oranı, genişlemiş adipositler, azalmış adiponektin seviyeleri ve azalmış lipoprotein lipaz aktivitesi gösterilmiştir (45).

2.2.4. Androjen Sentezi Ve Etkisi

PCOS'ta dolaşımdaki androstenedionun %60'ı ve testosteronun %60'ı over kaynaklıdır (46). LH salgılanma dinamiklerinin değişmesi ve artan LH miktarı teka hücrelerini uyararak androstenedion sentezletmesine neden olur. Artmış insülin düzeyleri ovaryan teka hücreleri aracılığıyla androjen üretimini uyarır, ayrıca hepatik SHBG üretimi azaltır. Bu mekanizma hiperinsülineminin hiperandrojenizme yol açmasını açıklar. Ayrıca insülin, LH uyarısıyla indüklenen androjen sentezini şiddetlendirebilir (35).

Adrenal bez kaynaklı androjenler (androstenedion, DHEA, DHEA-S) PCOS'lu hastaların yaklaşık yarısında artmıştır. PCOS'ta adrenal androjen artışının mekanizması henüz aydınlatılamamıştır.



Şekil 2. LH-Hiperinsülinemi İlişkisi

(Speroff's CLINICAL GYNECOLOGIC ENDOCRINOLOGY AND INFERTILITY Ninth Edition)

2.2.5. Genetik Faktörler

PCOS'nun poligenik ve multifaktöriyel olduğu düşünülmektedir (47). PCOS'ta gerçekleşen metabolik olaylarla ilişkilendirilebilecek genler olsa da, bu genleri doğrudan PCOS ile ilişkilendirmek için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3. PCOS TANI

2.3.1. Hiperandrojenizm

PCOS'lu hastaların bir kısmında testosteron seviyeleri artmıştır. Bununla birlikte testosteronun, potensi daha yüksek olan DHT'a dönüştürülerek saklanması nedeniyle serum testosteron seviyesi ölçümü klinik hiperandrojenizmi yansıtmayabilir. Testosteron seviyesinin ölçümü hirsutizm skoru yüksek kadınlar için gerekli olabilir; ancak amenoresi olmayan, hirsutizm skoru yüksek olmayan kadınlarda istenmeyen tüyler olsa bile testosteron ölçümü önerilmez (48).

Serbest testosteron ölçümü hiperandrojenemi tanısında daha sensitif olsa da, ölçüm yönteminin zorluğu nedeniyle klinikte kullanımı önerilmemektedir (48). Klinik hirsutizm varlığı hiperandrojenizmin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ani başlayan hirsutizm ve virilizasyon bulguları androjen salgılayan tümör düşündürmelidir. 200ng/dl'nin üzerindeki değerlerde over lezyonu araştırılmalıdır(49).

DHEA-S adrenal androjen üretimini yansıtır. PCOS'lu kadınların yaklaşık yarısında hafifçe artmıştır(50). DHEA-S'in hafif yüksek değerleri tanıyı desteklesede , ölçümü tanı için gerekli değildir. 700mg/dl` yi aşan değerleri androjen sentezleyen tümörlerde görülebilir.

Hirsutizm, akne ve androjenik alopesi PCOS'ta değişen derecelerde görülebilse de klinik ve biyokimyasal bulguların ilişkisi zayıftır (51). Bununla birlikte pilosebase ünite hastalıklarında görülen iyileşmeler tedaviye yanıt olarak değerlendirilebilir.

2.3.2. Ovulatuvar ve Menstürel Disfonksiyon

PCOS’da ovulatuvar bozukluğun en önemli göstergeleri oligomenore ve amenoredir. Oligomenore; yılda 8 den az mesntürel siklusu ifade eder, amenore ise ard arda 3 aydan uzun süre menstürel siklusun olmamasını tanımlar.

Amenorenin nedeni ovülasyon olmaması nedeniyle progesteron üretiminin olmaması veya androjenlerin östrojenin etkisini önlemesi olabilir.

PCOS’lu hiperandrojenik kadınların %20’si ömenoreiktir.

2.3.3. Polikistik Overler

Overin boyut ve stromasında artış, periferik dizilimli 2-9 mm arasında 12’ den fazla follikül görülmesi, boyutu 10 ml³’ü aşan bir over dokusu görülmesi, polikistik over için tipiktir. Bununla birlikte OKS kullanan kadınların %14’ünde, düzenli menstürasyonu olan ve PCOS olmayan kadınların üçte birinde polikistik over PCO görünümü olabilir (52).

2.4. POLİKİSTİK OVER SENDROMUNA EŞLİK EDEN DURUMLAR

2.4.1. Anormal Gonadotropin Sekresyonu

Önceki bölümlerde tartışıldığı üzere, PCOS’ta anormal LH salınımı , düşük normal FSH Salınımı ve artmış LH/FSH oranı görülebilir. Fakat gonadotropin seviyeleri PCOS’ta tanı koydurmaz veya tanıyı ekarte ettirmez.

2.4.2. İnsülin Direnci

İnsülin direnci PCOS’lu hastaların yaklaşık üçte birine eşlik eden bir metabolik durumdur. PCOS’da insülin direncini göstermede kullanılan, kabul edilmiş spesifik bir test yoktur. Hiperinsülinemik öğlemik klemp testi insülin duyarlılığını göstermede altın standart yöntem olmakla birlikte, klinikte uygulanma zorluğu nedeniyle kullanılmaz. Açlık serum insülin konsantrasyonunun 20-30mU/mL olması insülin direnci lehinedir. Açlık glikoz/insülin oranının 4.5’ in altında olması insülin direncini öngörür (53). HOMA-IR (The Homeostatic Model

Assessment of Insulin Resistance) açlık glikozu ve açlık insülinin birbirine oranı ve bu oranın sabit bir sayıya bölünmesi yöntemi ile uygulanır.

HOMA-IR: (glikoz [mg/dL]) (insülin [mU/mL])/405 veya

HOMA-IR: (glikoz [mmol/L]) (insülin [mU/mL])/22.5

HOMA-IR indeksinin 3.2-3.9'un üzerinde olması genellikle insulin direncini ifade eder(54).

QUICKI (Quantitative Insulin Sensitivity Check Index) insulin direncini hesaplamada kullanılan bir logaritmik indekstir. Açlık insülin ve glikoz seviyelerinin logaritması alınarak toplanır. 1'in çıkan sayıya bölünmesiyle QUICKI indeksi elde edilir(55).

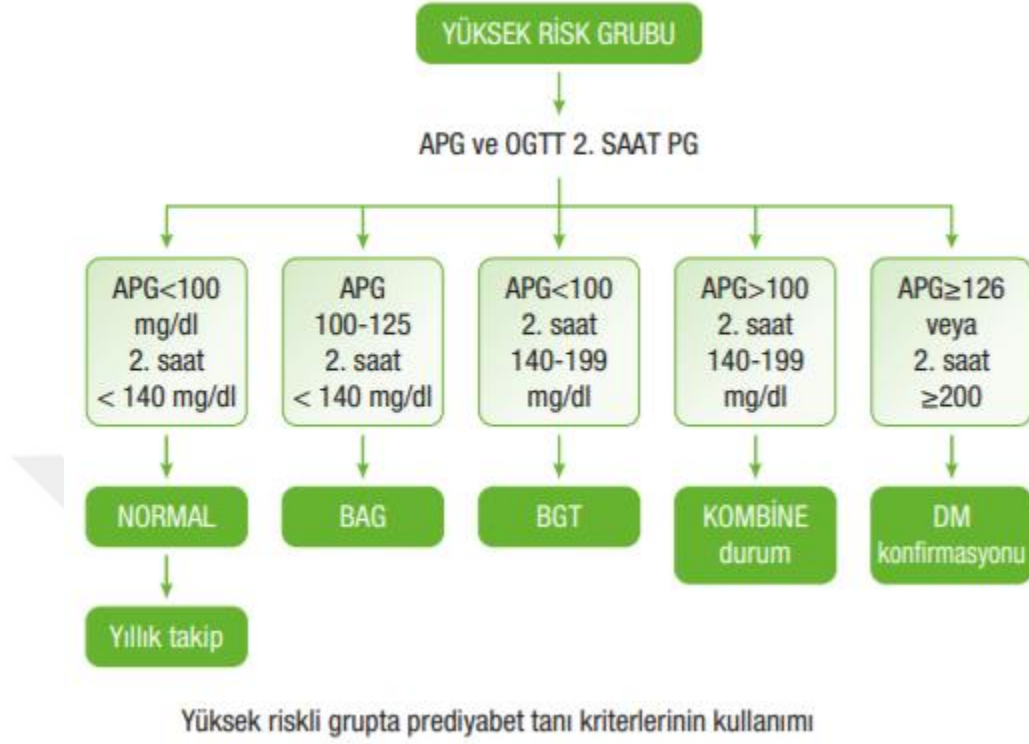
$$\text{QUICKI} = 1 / [\log(\text{insülin}_{\text{a\cılık}}) + \log(\text{Glikoz}_{\text{a\cılık}})]$$

0.33'ün üzerindeki değerler insülin direncini ifade eder.

HOMA-IR ve QUICKI indekslerinin OGTT'ye göre avantajı hiperglisemik hastalarda da uygulanabilmesidir.

Oral glikoz tolerans testi diyabet, glikoz metabolizması bozukluklarını; bozulmuş açlık glikozu, bozulmuş glikoz toleransı ve diyabet şeklinde sınıflaması, risk prediksyonunun yüksek olması avantajları nedeniyle diyabet için yüksek riskli hasta grubunda sık kullanılır.

Dezavantajları zahmetli olması ve tanıda sensitivitesinin düşük olmasıdır (56).



Şekil 3: 75 gr OGTT Değerlendirilmesi

(Türkiye Diyabet Vakfı Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi-2017 ISBN: 978-975-98038-5-8)

2.4.3. Dislipidemi

PCOS' da obezite, insulin direnci ve hiperandrojeneminin de katkısıyla dislipidemi sık görülen sorunlardandır. HDL düşüklüğü, LDL, trigliserit yüksekliği sıktır (57,58).

2.4.4. İnflamasyon

Polikistik over sendromu düşük derecede sistemik enflamasyonla birliktelik gösteren bir hastalıktır. PCOS'lu hastalarda CRP, proinflamatuvar sitokin ve kemokinler, lökosit sayısı ve endotel inflamasyonunu gösteren markerlar artabilir (59).

2.4.5. Kanser Riski

PCOS'da obezite, hiperinsülinemi, ve kronik anovülasyon, karşılanmamış östrojen uyarısı endometrial hiperplazi ve kanser için risk oluşturur. PCOS'lu hastalar endometrium kanseri için 2.7 kat daha risklidir (60).

2.5. AYIRICI TANI

PCOS'nun ayırıcı tanısına giren hastalıklar ve yapılması gereken tetkikler şunlardır:

Tiroid bozuklukları: toplumdaki yüksek prevalansı nedeniyle TSH taraması yapılmalıdır.

Hiperprolaktinemi: Amenore ile güçlü birliktelik göstermesi nedeniyle prolaktin değerine bakılmalıdır.

Nonklasik Konjenital Adrenal Hiperplazi: Hiperandrojenemi ve erken başlangıçlı hirsutizmi olan kadınlarda taranmalıdır. En sık nedeni 21-hidroksilaz eksikliğidir. 17-OH progesterone konsantrasyonun < 200 ng/dl olması tanıyı dışlar. >800 ng/dl değerler tanıyı koyar. Arada kalan değerler için ACTH uyarı testi yapılabilir.

Androjen sentezleyen ovaryan ve adrenal tümörler: Ani başlayan hirsutizm, erkek tipi kelleşme, kliteromegali gibi virilizasyon bulguları vardır. Total testosteron > 150 ng/dl üzerindeyse androjen salgılayan tümörden şüphelenilmeli, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleri ile kitlenin yeri tespit edilmelidir. BT adrenal tümörler için oldukça hassastır.

Cushing sendromu: Menstürel disfonksiyon ve santral obezite nedeniyle ayırıcı tanıya girer. Ancak Cushing sendromunun karakteristik özellikleri (ensede buffalo hump, erguvani strialar, yorgunluk, kas güçsüzlüğü, cilt atrofisi) varsa tanı için tetkik edilmelidir. Deksametazon süpresyon testi tanı için önerilir.

İdiyopatik hirsutizm: Ovulatuvar disfonksiyon yoktur ve androjen seviyeleri normaldir. Periferik 5-alfa redüktaz aktivitesinin artmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ciddi insülin direnci sendromları: İnsülin reseptör direnci ve insülin reseptör otoantikoru gelişmesi, veya bunların kombinasyonu nedeniyle ortaya çıkarlar. Hiperandrojenemi, insülin direnci, akantosis nigrikans ile giden tipi HAIR-AN sendromu olarak adlandırılır. Açlık

insülininin >80 mU/ml olması veya OGTT 2. Saat insülin değerinin >300mU/ml olması tanı koydurur.

2.6. TEDAVİ

2.6.1.Yaşam Stili Değişikliği

İlk tedavi yaklaşımıdır. Kilo kaybı obez PCOS hastalarında metabolik ve reproduktif fonksiyonları iyileştirebilir.

2.6.2.Menstrüel Anomaliler Ve Endometrial Kansere Gelişme Riski

Karşılanmamış östrojene maruziyet PCOS'lu hastaların kanser riskini yaklaşık 3 kat artırır. Karşılanmamış östrojen süresine, ciddiyetine ve insülin direncine bakılarak gerekli durumlarda hastanın yaşına bakılmaksızın endometrial biyopsi düşünülmelidir. 12 mm üzerindeki endometrium kalınlığı endometrial hiperplazi ihtimalini güçlendirir,normal endometrial kalınlığın tanıyı ekarte ettirmeyeceği unutulmamalıdır (61,62). KOK'ler menstrüel düzensizlikler için sıkça kullanılır, ayrıca progesteron komponenti ile endometrial hiperplaziyi önler.

2.6.3.Hirsutizm

Hafif ve sadece vücudun bir bölgesinde olan hirsutizm kozmetik tedavi edilebilir. KOK'ler hirsutizm tedavisinde kullanılır, hem LH üretimini baskılayarak androjen sentezini engeller, hem de hepatik SHBG'yi artırır.

Antiandrojenler hirsutizm tedavisinde etkindir ancak erkek fetüsün seksüel gelişiminde yaratabileceği sorunlar nedeniyle mutlaka etkili bir kontrasepsiyon yöntemi ile birlikte kullanılmalıdır.

Spironolakton 50-100 mg, günde 2 kez (63).

Finasterid 5 mg, günde tek doz (64).

Eflornitin reversible bir ornitin dekarboksilaz inhibitörüdür. Fasyal kılların büyüme hızını azaltmak için topikal kullanılabilir (65). Flutamid güvenlik profili endişe verici olduğu için PCOS tedavisinde kullanılmaması önerilmektedir.

2.6.4. İnfertilite

Yeni yapılan PPCOS II çalışmasına göre, eski bilgilerden farklı olarak, PCOS hastalarında letrozolün ovülasyon ve canlı doğum oranları klomifen sitrattan fazladır. PCOS'lu hastalarda klomifen sitrat rezistansı %25'lerde bildirilmektedir. İnozitol izomerlerinin ovulatuar cevabı ve metabolizmayı olumlu etkilediği gösterilmiştir (66).

Laparoskopik ovaryan drilling cerrahi riskleri ve over rezervini azaltma yan etkisi nedeniyle günümüzde sık kullanılmamaktadır.

Vitamin D eksikliğinin tedavisinin ovulatuar yanıtı ve canlı doğum oranlarını arttırdığı bildirilmiştir. Bu konuda daha fazla yayına ihtiyaç duyulsa bile D vitamini eksikliğinin tedavisi önerilmektedir (67).

2.6.5. Metabolik Anormallikler ve İlişkili Sağlık Riskleri

Metformin insülin duyarlılığını artırır, kiloyu ve BMI'ı azaltır. Kan basıncı ve LDL kolesterolü düşürür, kronik inflamasyon bulgularını düzeltir. Metformin hepatik glukoneogenezi azaltır, periferik dokuların glukoz alımını artırır ve yağ asidi oksidasyonunu azaltır(68). Metforminin endotel ve yağ dokusu üzerine, insulin ve glikoz seviyelerinden bağımsız pozitif etkisi vardır (69). İnsulin direncini, hiperandrojenemi, kan basıncını azaltırken, normal menstürel periyotlara ve gebeliğe katkıda bulunur (70). Gastrointestinal yan etkilerinden dolayı 250-500mg/gün gibi düşük dozlarla başlanması ve kademeli olarak artırılması önerilir.

Statinler diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmak için kullanılabilir ancak teratojenik olduğu unutulmamalıdır. D vitamini desteği inflamasyonu azaltması nedeniyle , önerilmektedir.

2.7.KARDİYOVASKÜLER RİSK MARKERLARI

2.7.1. CRP

Düşük dereceli kronik inflamasyon obezite, artrit, kanser, kardiyovasküler hastalıklar gibi bir çok hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmuştur. CRP düşük düzeyde kronik inflamasyonu ve inflamasyon derecesini en iyi yansıtan markerlardan biridir (71).

2.7.2. Ürik Asit

Ürik asit yüksekliği hipertansiyon, metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, demans, preeklampsi ve böbrek hastalıkları gibi bir çok durumla ilişkili bulunmuştur (72) . Ürik asit yüksekliği glomerüler filtrasyon azalması, hiperinsülinemi, renal vazokonstriksiyon, doku iskemisi veya oksidatif stres kaynaklı olabilir (73,74). Yapılan çalışmalarda ürik asit yüksekliğinin endotel disfonksiyonu ve koroner aterosklerozun erken bir belirteci olduğu gösterilmiştir (75).

2.7.3. Sedimentasyon

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) klinik pratikte sık kullanılan inflamasyon göstergesi bir parametredir. Eritrosit agregasyonuna dayanır. Eritrosit agregasyonu ise yüksek molekül ağırlıklı proteinler (fibrinojen, immunglobulinler-özellikle IgM ve alfa 2 globulinler) immün kompleks moleküllerin (kriyoglobulinler) agregasyonunu içerir (76). Atherosklerozun kronik inflamasyon durumu sayılması ile birlikte ESR de; kronik inflamatuvar yanıt göstergesi ve koroner kalp hastalığı risk faktörü olarak gösterilmiştir. Ayrıca ESR'nin yaş, hemoglobin seviyesi, sigara kullanımı, total kolesterol seviyesi ile güçlü korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur (77) .

2.7.4. FMD

Akım Aracılı Dilatasyon (Flow Mediated Dilatation- FMD) endotel hasarını gösteren non-invaziv testlerden biridir. Endotel damar duvarına gelen uyarılara yanıt verme yeteneğine sahiptir. Travma gibi durumlarda endotel; damar duvarında oluşan shear strese nitrik oksit oluşturarak cevap verir. Bunun sonucunda damarlar dilate olur. Bu olay “Flow Mediated

Dilatation” olarak adlandırılır(14). Fiziksel uyaranlara karşı arterin gösterdiği bu yanıt brakial arterden ölçülerek, endotel disfonksiyonunun non-invaziv bir göstergesi olarak kullanılır(14,15).

2.7.5. LA Strain ve Global LV strain

Kardiyak strain; sol ventrikül fonksiyonun bir göstergesi olarak myokard dokusunun lokal bir alandaki kısalması, kalınlaşması, ve uzamasını tanımlar. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) ile birlikte ekokardiyografi ile ölçülebilen sol ventrikül fonksiyonu göstergelerinden biridir(16) Global longitudinal strain (GLS) sol ventrikül sistolik fonksiyonunu göstermede LVEF’ dan daha spesifiktir ve kardiyomyopatilerdeki subklinik sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu yakalayabilir. Öyle ki; kemoterapi alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonundaki azalmayı LVEF’ dan daha önce göstermesi nedeniyle GLS’in rutin kullanılması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda EKO’da GLS ölçümünün, eğitim süresine bakılmaksızın LVEF ölçümüne göre gözlemci içi ve gözlemciler arası daha az farklılık gösterdiği izlenmiştir(17) PCOS hastalarında yapılan EKO çalışmalarında GLS’in azaldığı gösterilse de literatürde bu konudaki çalışmalar sınırlıdır (18,19).

2.7.6. E Dalgası ve A Dalgası

E ve A dalgası sol ventrikül diyastolik dolumunun 2 aşamasını ifade eder. Sol ventrikül pasif diyastolik dolumunu E dalgası oluşturur, ve diyastolik dolumun büyük kısmı E dalgası ile ifade edilir. A dalgası ise geç diyastolik dolumdaki atrial kontraksiyon tarafından oluşur. Sağlıklı bireylerde atriyal kontraksiyonun diyastolik doluma katkısının düşük olması nedeniyle A dalgası E dalgasından küçüktür. Yaş ile birlikte E dalgasının velositesinde azalma olur. Ventrikülün kompliansı da yaş ile azaldığı için, ventrikülün diyastolik dolumu A dalgasına daha bağımlı hale gelir, ve A dalgasının velositesi artar. Sonuç olarak E/A oranı genç bireylerde 1’in üzerindedir. Yaşlı bireylerde ise 1’ in altındadır (78). E/A oranı 2’nin üzerine çıkan hastalarda belirgin restriktif kardiyak patern izlenmiştir(79) .

2.7.7. Perikardiyal Yağ Doku

Epikardiyal yağ dokusu da viseral bir yağ dokusudur ve yağ asidi metabolizması gösterir. Adipositlerden lipitler, adipokinler, proinflamatuvar sitokinler ve oksidatif faktörler salınmasına yol açar (11). Epikardiyal yağ dokusu ve altındaki myokard, aynı mikrosirkülasyona sahiptir. Bu iki yapının arasında güçlü bir interaksiyon olduğu düşünülmektedir Koroner arter hastalarında, artmış epikardiyal yağ dokusunun proinflamatuvar sitokinleri salgıladığı ve plak oluşumundan sorumlu olduğu gösterilmiştir (12).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onamı alınmasını takiben İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 25-35 yaş arası PCOS olan 33 hasta ve PCOS olmayan 26 hasta dahil edildi. PCOS tanısı Rotterdam Kriterleri'ne göre koyuldu. Birinci bağımsız araştırmacı tarafından hastaların yaşı, gebelik, doğum, düşük ve küretaj sayısı sorgulandı. Hastalara rutin jinekolojik muayene ve transabdominal/transvajinal USG uygulandı. BMI, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçülerek kayıt edildi. Her hastanın menstürasyonun 3. günü hormon profili LH, FSH, östradiol, prolaktin, DHEA-S, testosteron değerleri ölçüldü.

CRP, ürik asit, sedimentasyon, trigliserit, total kolesterol, HDL, LDL, VLDL değerleri ölçülerek kaydedildi. Her hastaya 75 gr OGTT yapıldı. 0. 60. Ve 120. dakikalarda kan şekeri değerleri kaydedildi.

İkinci bir bağımsız araştırmacı tarafından hastalara IEE xMatrix- DS Ultrasound Imaging System (Philips Ultrasound, Bothell, WA) cihazı ile ekokardiyografi yapıldı. Hastaların akım aracılı dilatasyon (FMD), ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı, sol atriyum, sağ ventrikül, sağ atriyum ve interventriküler septum genişlikleri ölçüldü. Sol atrial strain, global sol ventriküler strain, E dalgası, A dalgası ve perikardiyal yağ dokusu hesaplandı.

Veriler Student T testi ve Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak yüksek derecede veya düşük derecede anlamlı çıkan parametreler için korelasyon analizi yapıldı. PCOS grubu ve kontrol grubunun OGTT değerleri Ki-Kare testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Tablo 1:Gruplara Göre EKO Değerlerinin Karşılaştırılması

		<i>N</i>	<i>Ort±S.sMin-Max (Medyan)</i>	<i>p</i>
EF	<i>Kontrol</i>	26	66,58±3,18	60-72 (67)
	<i>Hasta</i>	33	64,42±4,4	57-76 (64)
LVDSÇ	<i>Kontrol</i>	26	42,23±3,05	36-47 (42)
	<i>Hasta</i>	32	42,78±3,18	35-49 (42,5)
RV	<i>Kontrol</i>	26	24,42±2,93	17-29 (24)
	<i>Hasta</i>	33	24,85±2,29	20-29 (25)
LA STRAİN	<i>Kontrol</i>	26	45,04±5,65	33-55 (45)
	<i>Hasta</i>	33	44,33±7,53	32-59 (43)
Global LV Strain	<i>Kontrol</i>	26	-18,46±2,98	-25--12 (-18)
	<i>Hasta</i>	33	-19,79±2,29	-24--15 (-19)
E Dalgası	<i>Kontrol</i>	26	76,5±8,99	60-95 (77,5)
	<i>Hasta</i>	33	78,45±6,87	63-92 (79)
A Dalgası	<i>Kontrol</i>	26	54,23±11,5	38-88 (52,5)
	<i>Hasta</i>	33	53,3±10,57	31-76 (52)
FMD	<i>Kontrol</i>	26	0,12±0,04	0,06-0,18 (0,11)
	<i>Hasta</i>	33	0,1±0,04	0,04-0,24 (0,09)
LVSSÇ	<i>Kontrol</i>	25	24,99±7,13	2,6-33 (26)
	<i>Hasta</i>	33	27,58±2,05	24-31 (28)
LA	<i>Kontrol</i>	24	30,42±3,66	22-35 (32)
	<i>Hasta</i>	33	32,33±3,31	25-41 (32)
RA	<i>Kontrol</i>	26	29,77±2,89	21-34 (30)

	<i>Hasta</i>	33	30,94±2,14	27-36 (31)	^b 0,188
IVS	<i>Kontrol</i>	26	8,92±1,26	7-11 (9)	^b 0,628
	<i>Hasta</i>	33	9,06±1,03	7-11 (9)	
Perikardiyal Yağ Dokusu	<i>Kontrol</i>	26	3,50±0,76	2-5 (3,5)	^b 0,065
	<i>Hasta</i>	33	3,03±1,01	1-5 (3)	
^a <i>Student T Testi</i> ^b <i>Mann Whitney U Testi</i> * <i>p</i> <0,05 ** <i>p</i> <0,001					

Kontrol grubunun EF değerinin hasta grubuna göre yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,04$; $p<0,05$). Gruplara göre LVDSÇ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre RV değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre LA STRAİN değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre Global LV Strain değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre E dalgası değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre A dalgası değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre FMD değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre LVSSÇ değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre LA değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre RA değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre IVS değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$) Gruplara göre perikardiyal yağ dokusu değeri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$)

Tablo 2:Korelasyon Analizi

		BMI	Sistolik Tansiyon	diastolik TANSiyon	BEL cevresi	TESTOSTERON	OSTRADIOL	PROL-AKTIN	URIK ASIT	SEDİMEN TASYON
FMD	r	-0,154	-0,069	-0,206	-0,114	0,123	,354	0,214	-0,176	-0,167
	p	0,246	0,606	0,118	0,391	0,354	0,006**	0,104	0,183	0,205
EF	r	-0,221	-0,194	-0,148	-0,239	-0,011	-0,067	,272	-0,18	-0,217
	p	0,093	0,142	0,263	0,068	0,935	0,616	0,037*	0,174	0,098
LVDSÇ	r	0,219	0,132	0,218	,320	0,133	-0,09	0,025	0,173	-0,002
	p	0,099	0,323	0,1	0,014*	0,32	0,501	0,851	0,195	0,99
LVSSÇ	r	,304	0,258	,261	,379	0,064	-0,047	-0,047	0,258	0,188
	p	0,021*	0,051	0,048*	0,003**	0,633	0,728	0,724	0,051	0,157
LA	r	,453	0,248	,315	,576	0,174	-,297	0,076	,325	0,17
	p	0,001* *	0,063	0,017*	0,001**	0,194	0,025*	0,574	0,014*	0,207
RV	r	0,208	0,106	,261	0,247	-0,112	-0,243	-0,185	0,162	0,019
	p	0,114	0,422	0,046*	0,06	0,396	0,064	0,162	0,219	0,885
RA	r	,284	0,168	0,227	,319	,372	-0,085	0,125	0,149	0,091
	p	0,029*	0,203	0,084	0,014*	0,004**	0,522	0,347	0,26	0,492
IVS	r	0,244	0,078	0,18	0,216	-0,016	-0,105	0,028	-0,024	0,053
	p	0,063	0,555	0,172	0,1	0,907	0,429	0,835	0,858	0,688
LA STRAİN	r	-0,16	-,343	-,286	-0,172	-0,077	-0,109	,278	0,025	0,117
	p	0,226	0,008**	0,028*	0,192	0,563	0,411	0,033*	0,849	0,377
GLOBAL LV STRAİN	r	,287	,478	,343	0,222	0,117	0,134	0,01	0,108	0,156
	p	0,028*	0,001**	0,008**	0,09	0,379	0,312	0,938	0,416	0,24
E DALGASI	r	0,068	0,014	-0,058	0,074	0,045	-0,044	-0,128	0,063	0,012
	p	0,61	0,916	0,66	0,576	0,736	0,743	0,335	0,636	0,925
A DALGASI	r	,419	0,027	0,235	,337	0,123	-0,06	-0,145	,288	,312
	p	0,001* *	0,84	0,073	0,009**	0,354	0,65	0,275	0,027*	0,016*
PERİKAR DİYAL YAĞ DOKUSU	r	0,25	0,177	0,037	0,188	0,222	0,114	-0,047	0,012	-0,062
	p	0,056	0,181	0,782	0,154	0,091	0,391	0,723	0,93	0,641

BMI ile LVSSÇ arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,304$; $p<0,05$) BMI ile LA arasında orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,453$; $p<0,01$) BMI ile RA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,284$; $p<0,05$) BMI ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki

bulunmuştur ($r=0,287;p<0,05$) BMI ile A dalgası arasında orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,419;p<0,05$)

Sistolik tansiyon ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,343;p<0,01$). Sistolik tansiyon ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,478;p<0,05$).

Diastolik tansiyon ile LVSSÇ arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,261;p<0,05$) Diastolik tansiyon ile LA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,315;p<0,05$) Diastolik tansiyon ile RV arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,261;p<0,05$) Diastolik tansiyon ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,286;p<0,05$) Diastolik tansiyon ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,343;p<0,05$)

Bel çevresi ile LDVSC arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,320;p<0,05$) Bel çevresi ile LVSSÇ arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,379;p<0,05$) Bel çevresi ile LA arasında orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,576;p<0,05$) Bel çevresi ile RA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,319;p<0,05$) Bel çevresi ile A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,337;p<0,05$)

Testesteron ile RA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,372;p<0,05$)

Ostradiol ile FMD arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,354;p<0,05$) Ostradiol ile LA arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=-0,297;p<0,05$)

Prolaktin ile EF arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,272;p<0,05$) Prolaktin ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,278;p<0,05$)

Ürik asit ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,325;p<0,05$) Ürik asit ile A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,288;p<0,05$)

Sedimentasyon ile A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($r=0,312;p<0,05$)

Tablo 3: Kontrol Grubunun Açlık ve Tokluk Kan Şekerlerinin İlişkisi

Açlık Kan Şekeri	Tokluk Kan Şekeri		p
	140 dan Küçük	140-200	0,151
100 den Küçük	23 (88,5)	1 (3,8)	
100-126	1 (3,8)	1 (3,8)	

Chi-Square ** $p<0,05$

Açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$)

Tablo 4:Hasta Grubunun Açlık ve Tokluk Kan Şekerlerinin İlişkisi

Açlık Kan Şekeri	Tokluk Kan Şekeri		p
	140 dan Küçük	140-200	0,176
100 den Küçük	29 (87,9)	1 (3,0)	
100-126	2 (6,1)	1 (3,0)	

Chi-Square ** $p<0,05$

Açlık kan şekeri ile tokluk kan şekeri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$)

Tablo 5. Ölçüm Ortalamaları

	Ort±Ss	Min-Max (Median)
Kontrol 60. Dk Şeker	125,08±33,06	74,30-240 (123)
Hasta 60. Dk Şeker	123,47±40,17	55-248,90 (118,90)

Kontrol grubunun 60 dk değeri 74,30 ile 240 arasında değişmekte olup ortalama 125,08±33,06 bulunmuştur. Hasta grubun 60.dk değeri 55 ile 248,90 arasında değişmekte olup ortalama 123,47±40,17 bulunmuştur.

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra verilerin dağılımı Shapiro-Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grubun karşılaştırmasında Mann-Whitney U Testi, normal dağılım gösteren gruba Student T Testi kullanıldı. Niceliksel verilerin ilişkisi Speraman korelasyon ile tespit edilmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Chi-Square kullanılmıştır. Anlamlılık $p<0.01$ ve $p<0.05$ düzeylerinde değerlendirildi.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmıştır. PCOS'da EF'nun azalmasını Orio ve ark. ile Yıldırım ve ark. çalışmalarında göstermişlerdir (80,81).

BMI ile LVSSÇ arasında zayıf düzeyde, LA arasında orta düzeyde, RA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. BMI ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. BMI arttıkça kalp boşluklarının büyümesi beklenmektedir, beklenen bir bulgudur, obezitede

kalbin volüm yükü artar ve artmış basınçlara bağlı olarak konsantrik hipertrofi meydana gelir. Mitral kapağın akım hızı azalır. Diyastolik dolum basınçları artar. Diyastolik fonksiyonun bir göstergesi olan izovolümetrik relaksasyon zamanı ve transmitral deselerasyon zamanı uzar. Longitudinal strain ve diastolic strain oranları obezlerde azalmıştır (82). BMI ile A dalgası arasında orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur Grade 1 sol ventrikül diyastolik disfonksiyonda A dalgası artmaktadır (83), BMI arttıkça hastalarda daha fazla diyastolik disfonksiyon gözlenmektedir, hastaların büyük çoğunluğunda E/A >1 olmasına rağmen A dalgasının BMI'ı yüksek olan hastalarda daha daha büyük gözlenmesi erken diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak yorumlanabilir.

Sistolik tansiyon ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Hipertansiyon EF si korunmuş kalp yetersizliğinin bir sebebidir, diyastolik disfonksiyona sekonder sol atriumun genişlemesi ve kontraktıl fonksiyonlarının kısmen kaybı, beklenen bir bulgudur (83). Sistolik tansiyon ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna karşın Ikonmidis ve ark.'nın yaptığı çalışmada kan basıncı artışıyla global longitudinal strainin azaldığı gösterilmiştir(84). Bizim çalışmamızın yapıldığı hasta grubunun genç hasta grubu olması, erken disfonksiyon bulgularının olduğu ancak henüz kardiyak remodellingin tamamlanmaması nedeniyle tüm ventrikülü kapsayan disfonksiyon bulgusu olmaması olarak yorumlanabilir. Örneklem sayısı ve dağılımının yeterli olmaması bu sonuca yol açmış olabilir.

Diastolik tansiyon ile LVSSÇ arasında zayıf düzeyde , LA arasında zayıf düzeyde, RV arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur . Diastolik tansiyon ile LA Strain arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur Hipertansiyon EF si korunmuş kalp yetersizliğinin bir sebebidir, kalp boşluklarının genişlemesi ve diyastolik disfonksiyona sekonder sol atriumun genişlemesi ve kontraktıl fonksiyonlarının kısmen kaybı, beklenen bir bulgudur (83). Diastolik tansiyon ile Global LV Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sistolik tansiyon ve global LV strain ile ilgili yukarıda bahsedilen kısıtlılıklar diyastolik tansiyon için de geçerli olabilir.

Bel çevresi ile LVDSÇ arasında zayıf düzeyde, LVSSÇ arasında zayıf düzeyde, RA arasında zayıf düzeyde, A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak

anlamli bir iliski bulunmüstür . Bel çevresi ile LA arasında orta düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür Bel çevresi fazla olan hastalarda da kalp boşluklarının büyümesi ve diyastolik disfonksiyona doğru gidiş beklenen bir bulgudur.

Testesteron ile RA arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür. Literatürde bu veriyi destekleyen yayın bulunmamaktadır.

Östradiol ile FMD arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür. Östradiol premenopozal kadınlarda endotel fonksiyonlarının korunmasını sağlayan bir hormondur, östradiolü fazla olan hastalarda endotel fonksiyonunu gösteren FMD'nin yüksek bulunması beklenen bir bulgudur(85) .Östradiol ile LA arasında zayıf düzeyde ve negatif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür. Sol atrial dilatasyonun olmaması östrojenin kardiyoprotektif etkisini destekler.

Prolaktin ile EF arasında zayıf düzeyde, LA Strain arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür. Prolaktin; Hilfiker-Kleiner ve ark. tarafından fareler üzerinde yapılan çalışmada EF'de ciddi azalma yapan, ölümcül bir tablo yaratabilen peripartum kardiyomyopati ile ilişkili bulunmüstür (86). Literatürde prolaktin ile EF, prolaktin ile LA strain arasındaki ilişkiyi destekleyecek veri bulunmamaktadır.

Ürik asit ile LA Strain arasında zayıf düzeyde , A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür. Zhang ve ark tarafından yapılan çalışmada, ürik asit yüksekliği ile global straindeki ve stroke volümdeki azalmayı gösterilmiştir (87). Ürik asit yüksekliği ile A dalgasının yükselmesi diyastolik disfonksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilebilir. Literatürde ürik asit ile LA strain arasındaki ilişkiyi destekleyen çalışma bulunmamaktadır.

Sedimantasyon ile A dalgası arasında zayıf düzeyde ve pozitif yönde istatistiksel olarak anlamli bir iliski bulunmüstür ($r=0,312;p<0,05$) Akut koroner sendrom gibi birçok kalp hastalığının etiyolojisinde inflamatuvar süreçlerin rol oynadığı düşünülmektedir, sedimantasyonu yüksek olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun ön göstergelerinden biri olan A dalgası ölçümlerindeki artış beklenen bir bulgudur.

6. SONUÇ

Polikistik over sendromu neden olduğu metabolik ve kardiyak sorunlarla, kadın hayatı için üreme çağı dışındaki dönemlerde dahi risk oluşturmaktadır. Endotel disfonksiyonu ve hiperinsülinemi olumsuz klinik sonuçları başlatan nedenler olabilir. Hastalığın yönetiminde jinekolojik problemlerle sınırlı kalınmamalı, metabolik durumun düzeltilmesi için de çaba sarf edilmelidir. PCOS ve endotel disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koyacak randomize kontrollü çalışmalar olması halinde, PCOS’da kardiyak değerlendirme rutin uygulamanın bir parçası haline gelebilir.

KAYNAKLAR

- 1- ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome, Obstet Gynecol 131 (6), e157-e171 Jun 2018
- 2- M Asunción , R M Calvo, J L San Millán, J Sancho, S Avila, H F Escobar-Morreale
A Prospective Study of the Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Unselected Caucasian Women From Spain J Clin Endocrinol Metab 85 (7), 2434-8 Jul 2000
- 3- Tasoula Tsilchorozidou , Caroline Overton, Gerard S Conway The Pathophysiology of Polycystic Ovary Syndrome Clin Endocrinol (Oxf), 60 (1), 1-17 Jan 2004
- 4- E Carmina , T Koyama, L Chang, F Z Stanczyk, R A Lobo Does Ethnicity Influence the Prevalence of Adrenal Hyperandrogenism and Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome? Am J Obstet Gynecol, 167 (6), 1807-12 Dec 1992
- 5- A Dunaif Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis Endocr Rev, 18 (6), 774-800 Dec 1997
- 6- R S Legro , D Finegood, A Dunaif A Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women With Polycystic Ovary Syndrome J Clin Endocrinol Metab, 83 (8), 2694-8 Aug 1998
- 7- C K Welt ¹, J A Gudmundsson, G Arason, J Adams, H Palsdottir, G Gudlaugsdottir, G Ingadottir, W F Crowley Characterizing Discrete Subsets of Polycystic Ovary Syndrome as Defined by the Rotterdam Criteria: The Impact of Weight on Phenotype and Metabolic Features J Clin Endocrinol Metab, 91 (12), 4842-8 Dec 2006
- 8- André C Carpentier Postprandial Fatty Acid Metabolism in the Development of Lipotoxicity and Type 2 Diabetes Diabetes Metab, 34 (2), 97-107
Apr 2008

9- Ahmet Ergün, Yağ Hücreleri Ve Salgı Ürünlerinin Fonksiyonları Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası Cilt 56, Sayı 3, 2003 179-188

10- Neeland IJ¹, Ross R², Després JP³, Matsuzawa Y⁴, Yamashita S⁵, Shai I⁶, Seidell J⁷, Magni P⁸, Santos RD⁹, Arsenault B¹⁰, Cuevas A¹¹, Hu FB¹², Griffin B¹³, Zambon A¹⁴, Barter P¹⁵, Fruchart JC¹⁶, Eckel RH¹⁷; International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Sep;7(9):715-725

11- González N^{1,2}, Moreno-Villegas Z¹, González-Bris A¹, Egido J^{1,2}, Lorenzo Ó^{3,4}. Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017 Apr 4;16(1):44. doi: 10.1186/s12933-017-0528-4.

12- Wu Y^{1,2}, Zhang A¹, Hamilton DJ^{1,3}, Deng T^{1,3}. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017 Jan-Mar;13(1):20-24. doi: 10.14797/mdcj-13-1-20.

13-Sprung VS¹, Atkinson G, Cuthbertson DJ, Pugh CJ, Aziz N, Green DJ, Cable NT, Jones H. Endothelial function measured using flow-mediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Mar;78(3):438-46. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04490.x.

14- Mustafa Oylumlu, Murat Yüksel, Abdulkadir Yıldız, Derya Uçmak, Zeynep Meltem Akkurt, Murat Karamanlıoğlu, Mesut Aydın, Mehmet Zihni Bilik, Fethullah Kayan
Psoriyazis Hastalarında Endotel Fonksiyonlarının Akım Aracılı Dilatasyon Yöntemi İle Değerlendirilmesi *Düzce Tıp Dergisi*

15- Raitakari OT, Celermajer DS. Flow-mediated dilatation. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(5):397-404. doi:10.1046/j.1365-2125.2000.00277.x

16-Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making?. *Eur Heart J*. 2016;37(15):1196–1207.

doi:10.1093/eurheartj/ehv529

17-Karlsen, S., Dahlslett, T., Grenne, B. *et al*. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 17, 18 (2019) doi:10.1186/s12947-019-0168-9

18- Ercan Erdoğan, Mehmet Akkaya, Ahmet Bacaksız, Abdurrahman Tasal, Murat Turfan, Şeref Kul, Osman Sönmez, Mehmet Akif Vatankulu, Gökhan Ertaş, Gonca Batmaz, Mehmet Ergelen, Hüseyin Uyarel, Ömer Göktekin Subclinical left ventricular dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: an observational study *Anatol J Cardiol*. 2013; 13(8): 784-790 I DOI: 10.5152/akd.2013.196

19- Demirelli S¹, Degirmenci H, Ermis E, Inci S, Nar G, Ayhan ME, Fırtına S, Hamur H, Durmaz SA. The importance of speckle tracking echocardiography in the early detection of left ventricular dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome. *Bosn J Basic Med Sci*. 2015 Oct 19;15(4):44-9. doi: 10.17305/bjbms.2015.552.

20- 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 Jan;81(1):19-25.

21-Azziz R¹, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035. Epub 2008 Oct 23.

22-Broekmans FJ¹, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC. PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors. BJOG. 2006 Oct;113(10):1210-7.

23-Welt CK¹, Gudmundsson JA, Arason G, Adams J, Palsdottir H, Gudlaugsdottir G, Ingadottir G, Crowley WF. Characterizing discrete subsets of polycystic ovary syndrome as defined by the Rotterdam criteria: the impact of weight on phenotype and metabolic features. J Clin Endocrinol Metab. 2006 Dec;91(12):4842-8. Epub 2006 Sep 26.

24- Carmina E¹, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. J Clin Endocrinol Metab. 2005 May;90(5):2545-9. Epub 2005 Feb 22.

25-Taylor AE¹, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul;82(7):2248-56.

26-Arroyo A¹, Laughlin GA, Morales AJ, Yen SS. Inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome: influence of adiposity. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Nov;82(11):3728-33.

27-Imse V¹, Holzapfel G, Hinney B, Kuhn W, Wuttke W. Comparison of luteinizing hormone pulsatility in the serum of women suffering from polycystic ovarian disease using a bioassay and five different immunoassays. J Clin Endocrinol Metab. 1992 May;74(5):1053-61.

28-Kazer RR, Kessel B, Yen SS. Circulating luteinizing hormone pulse frequency in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 1987 Aug;65(2):233-6.

29-Laven JS¹, Imani B, Eijkemans MJ, de Jong FH, Fauser BC. Absent biologically relevant associations between serum inhibin B concentrations and characteristics of polycystic ovary syndrome in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod*. 2001 Jul;16(7):1359-64.

30-Lockwood GM¹, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 May;83(5):1730-5.

31- Berga SL¹, Yen SS. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989 Feb;30(2):177-84.

32-Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980 Jan;50(1):113-6.

33-Legro RS¹, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan;84(1):165-9.

34-Carmina E¹, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Dec;167(6):1807-12.

35-Franks S¹, Gilling-Smith C, Watson H, Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999 Jun;28(2):361-78.

36-Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989;68(6):1027–1032. doi:10.1210/jcem-68-6-1027

37-Nestler JE, Singh R, Matt DW, Clore JN, Blackard WG. Suppression of serum insulin level by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy, nonobese women. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(4 Pt 1):1243–1246. doi:10.1016/0002-9378(90)90698-7

38-Saltiel AR¹, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature.* 2001 Dec 13;414(6865):799-806.

39-Thies RS, Molina JM, Ciaraldi TP, Freidenberg GR, Olefsky JM. Insulin-receptor autophosphorylation and endogenous substrate phosphorylation in human adipocytes from control, obese, and NIDDM subjects. *Diabetes.* 1990;39(2):250–259. doi:10.2337/diab.39.2.250

40- Azziz R. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4085–4087. doi:10.1210/jc.2002-021131

41-Azziz R, Sanchez LA, Knochelhauer ES, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(2):453–462. doi:10.1210/jc.2003-031122

42- Attie AD¹, Scherer PE. Adipocyte metabolism and obesity. *J Lipid Res.* 2009 Apr;50 Suppl:S395-9. doi: 10.1194/jlr.R800057-JLR200. Epub 2008 Nov 17.

43- Hotamisligil GS (2006) Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 444, 860–867.

44- Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, Pagotto U, Pasquali R. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002;26(7):883–896. doi:10.1038/sj.ijo.0801994

- 45- Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(2):E304–E311. doi:10.1210/jc.2010-1290
- 46- Cedars MI, Steingold KA, de Ziegler D, Lapolt PS, Chang RJ, Judd HL. Long-term administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and dexamethasone: assessment of the adrenal role in ovarian dysfunction. *Fertil Steril*. 1992;57(3):495–500. doi:10.1016/s0015-0282(16)54890-0
- 47- S Franks¹, N Gharani, D Waterworth, S Batty, D White, R Williamson, M McCarthy
The Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome *Hum Reprod*, 12 (12), 2641-8
Dec 1997
- 48- Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(4):1233–1257. doi:10.1210/jc.2018-00241
- 49- J Derksen¹, S K Nagesser, A E Meinders, H R Haak, C J van de Velde Identification of Virilizing Adrenal Tumors in Hirsute Women *N Engl J Med*, 331 (15), 968-73 1994 Oct 13
- 50- 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(7):2317–2323. doi:10.1210/jcem.83.7.4948
- 51- Deplewski D, Rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev*. 2000;21(4):363–392. doi:10.1210/edrv.21.4.0404

- 52- Clayton RN, Ogden V, Hodgkinson J, et al. How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992;37(2):127–134. doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb02296.x
- 53- Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2694–2698. doi:10.1210/jcem.83.8.5054
- 54- DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*. 2005;83(5):1454–1460. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.11.070
- 55- Arie Katz, Sridhar S. Nambi, Kieren Mather, Alain D. Baron, Dean A. Follmann, Gail Sullivan, Michael J. Quon, Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 85, Issue 7, 1 July 2000, Pages 2402–2410
- 56- Türkiye Diyabet Vakfı Prediyabet Tanı ve Tedavi Rehberi- 2017 ISBN: 978-975-98038-5-8
- 57- Liu Q¹, Xie YJ², Qu LH³, Zhang MX⁴, Mo ZC⁵. Dyslipidemia involvement in the development of polycystic ovary syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019 Jul;58(4):447-453. doi: 10.1016/j.tjog.2019.05.003.
- 58- Wild RA. Dyslipidemia in PCOS. *Steroids*. 2012;77(4):295–299. doi:10.1016/j.steroids.2011.12.002

59- Duleba AJ¹, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012 Jan;97(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.023.

60- Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids*. 2013;78(8):782–785. doi:10.1016/j.steroids.2013.04.004

61- Paraskevaidis E, Kalantaridou SN, Papadimitriou D, et al. Transvaginal uterine ultrasonography compared with endometrial biopsy for the detection of endometrial disease in perimenopausal women with uterine bleeding. *Anticancer Res*. 2002;22(3):1829–1832.

62- Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 2001;98(2):325–331. doi:10.1016/s0029-7844(01)01432-6

63- McLellan AR, Rentoul J, MacKie R, McInnes GT. Lack of effect of spironolactone on hair shaft diameter in hirsute females. *Postgrad Med J*. 1989;65(765):459–462. doi:10.1136/pgmj.65.765.459

64- Hu AC, Chapman LW, Mesinkovska NA. The efficacy and use of finasteride in women: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2019;58(7):759–776. doi:10.1111/ijd.14370

65- Wolf JE Jr, Shander D, Huber F, et al. Randomized, double-blind clinical evaluation of the efficacy and safety of topical eflornithine HCl 13.9% cream in the treatment of women with facial hair. *Int J Dermatol*. 2007;46(1):94–98. doi:10.1111/j.1365-4632.2006.03079.x

66- Sortino MA, Salomone S, Carruba MO, Drago F. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol*. 2017;8:341. Published 2017 Jun 8. doi:10.3389/fphar.2017.00341

67- Pal L, Zhang H, Williams J, et al. Vitamin D Status Relates to Reproductive Outcome in Women With Polycystic Ovary Syndrome: Secondary Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3027–3035. doi:10.1210/jc.2015-4352

68- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. Metformin: an update. *Ann Intern Med*. 2002;137(1):25–33. doi:10.7326/0003-4819-137-1-200207020-00009

69- Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(2):193–212. doi:10.1530/EJE-09-0733

70- Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994;43(5):647–654. doi:10.1016/0026-0495(94)90209-7

71- Del Giudice M, Gangestad SW. Rethinking IL-6 and CRP: Why they are more than inflammatory biomarkers, and why it matters. *Brain Behav Immun*. 2018;70:61–75. doi:10.1016/j.bbi.2018.02.013

72- Feig DI¹, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811–21. doi: 10.1056/NEJMra0800885.

- 73- Cappuccio FP, Strazzullo P, Farinaro E, Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling. Results from a population-based study. *JAMA*. 1993;270(3):354–359.
- 74- Quiñones Galvan A, Natali A, Baldi S, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol*. 1995;268(1 Pt 1):E1–E5. doi:10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1
- 75- Gaubert M, Marlinge M, Alessandrini M, et al. Uric acid levels are associated with endothelial dysfunction and severity of coronary atherosclerosis during a first episode of acute coronary syndrome. *Purinergic Signal*. 2018;14(2):191–199. doi:10.1007/s11302-018-9604-9
- 76- Reinhart WH. Die Blutsenkung--ein einfacher und nützlicher Test? [Blood sedimentation--a simple and useful test?]. *Schweiz Med Wochenschr*. 1988;118(22):839–844.
- 77- Erikssen G, Liestøl K, Bjørnholt JV, Stormorken H, Thaulow E, Erikssen J. Erythrocyte sedimentation rate: a possible marker of atherosclerosis and a strong predictor of coronary heart disease mortality. *Eur Heart J*. 2000;21(19):1614–1620. doi:10.1053/euhj.2000.2148
- 78- Otto Klinik Ekokardiyografi – 2009 Nobel Tıp Kitapevi sayfa 60
- 79- Klein AL¹, Hatle LK, Taliencio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):808-16.
- 80- Orio F Jr, Palomba S, Spinelli L, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study [published correction appears in *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Nov;89(11):5621]. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3696–3701. doi:10.1210/jc.2003-032049

81- Yildirim E, Karabulut O, Yuksel UC, et al. Echocardiographic evaluation of diastolic functions in patients with polycystic ovary syndrome: A comparative study of diastolic functions in sub-phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Cardiol J*. 2017;24(4):364–373. doi:10.5603/CJ.a2017.0032

82- Share BL, La Gerche A, Naughton GA, Obert P, Kemp JG. Young Women With Abdominal Obesity Have Subclinical Myocardial Dysfunction. *Can J Cardiol*. 2015;31(9):1195–1201. doi:10.1016/j.cjca.2015.02.004

83- Juan Lacalzada et al. Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography Chapter- Establishing Better Standards of Care 100 in Doppler Echocardiography, Computed Tomography and Nuclear Cardiology www.intechopen.com

84- Ikonomidis I, Katsanos S, Triantafyllidi H, et al. Pulse wave velocity to global longitudinal strain ratio in hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2019;49(2):e13049. doi:10.1111/eci.13049

85- Adler TE, Usselman CW, Takamata A, Stachenfeld NS. Blood pressure predicts endothelial function and the effects of ethinyl estradiol exposure in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;315(4):H925–H933. doi:10.1152/ajpheart.00188.2018

86- Hilfiker-Kleiner D¹, Kaminski K, Podewski E, Bonda T, Schaefer A, Sliwa K, Forster O, Quint A, Landmesser U, Doerries C, Luchtefeld M, Poli V, Schneider MD, Balligand JL, Desjardins F, Ansari A, Struman I, Nguyen NQ, Zschemisch NH, Klein G, Heusch G, Schulz R, Hilfiker A, Drexler H. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy *Cell*. 2007 Feb 9;128(3):589-600.

87- Zhang X, Lu Q, Zhang Z, et al. Value of three-dimensional speckle tracking echocardiography to assess left ventricular function in hyperuricemia patients. *Clin Rheumatol*. 2018;37(9):2539–2545. doi:10.1007/s10067-018-4132-0