

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE UYUMLU GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI OLAN HASTALARDA DİFFÜZYON AĞIRLIKL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan YILGIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan PEKİNDİL

Manisa, 2018

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Radyoloji Anabilim Dalı

POLİKİSTİK OVER SENDROMU İLE UYUMLU GÖRÜNTÜLEME
BULGULARI OLAN HASTALARDA DİFFÜZYON AĞIRLIKL
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Erkan YILGIN

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Gökhan PEKİNDİL

Manisa, 2018

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim boyunca tez aşamasında ve uzmanlık eğitimimde yardımlarından dolayı başta tez danışmanım Prof. Dr. Gökhan PEKİNDİL'e

Uzmanlık eğitimim boyunca her zaman bana ışık tutan, yol gösteren sayın değerli hocalarım Prof.Dr. Serdar TARHAN'a, Prof.Dr. Yüksel PABUŞÇU' ya, Prof.Dr. Şebnem ÖRGÜÇ' e, Prof.Dr. Gülgün YILMAZ OVALI' ya, Prof.Dr. Mine ÖZKOL'a, Prof.Dr. Cihan GÖKTAN' a, Dr. Öğretim Üyesi Fatih DÜZGÜN' e, Uzm. Dr. Avni Merter KEÇELİ' ye,

Asistanlık çalışma hayatımda bana yardımcı olan sevgili Dr. Eyüp YILMAZ'a, Dr. Adem KOYUNCU'ya, Dr. Anıl DEVECİ'ye, Dr. Çağdaş R. AÇAR' a,

Birlikte çalıştığım adını sayamadığım teknisyen, hemşire, raportör, sekreter ve personel arkadaşlara çok teşekkür ederim.

Hayatıma yeni bir renk, mutluluk ve huzur katan sevgili eşim Burcu'ya ve dünyalar tatlısı biriciğim kızım İpek'e ,

Hayatım boyunca bana hiç bir zaman desteklerini esirgemeyen babam Ziya YILGIN' a, annem Fatma YILGIN' a, ablam Şükran YILGIN'a, abim Serkan YILGIN'a, Kardeşim Murat YILGIN'a

İkinci ailem babam Hulusi KARA, annem Saniye KARA' ya da bana desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER	3
1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS).....	3
1.1. Tanım	3
1.2. Prevelansı.....	4
1.3. Tarihçe	4
1.4. PKOS Tanısı.....	5
1.5. Etyopatogenez.....	6
1.6. Klinik Bulgular	11
2. DİFFÜZYON MR	13
2.1. Difüzyon Görüntülerin Elde Edilmesi.....	19
2.2. Difüzyon MR Görüntülemeye Verilerin İşlenmesi	20
2.3. Difüzyon Ölçümünde Sekans Seçimi	21
2.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Sekansları	21
2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye Artefaktlar	25
2.6. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Kullanım Alanları	27
GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
1. Araştırma Tipi ve Yöntemi	29

2. Hasta Seçimi	29
3. MR Protokolü	29
4. İstatistiksel Analiz	31
BULGULAR	33
TARTIŞMA	37
SONUÇ	42
ÖZET	44
İNGİLİZCE ÖZET	46
KAYNAKLAR	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. PKOS Belirti ve Bulguları	11
Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm olguların demografik özellikleri, over hacim ve ADC değerlerinin incelenmesi.....	33
Tablo 3. Çalışmaya katılan tüm olguların demografik özelliklerinin, over hacim ve ADC değerlerinin incelenmesi	34
Tablo 4. Çalışmaya katılan tüm kişilerin (hasta ve kontrol grubu) yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişkinin incelenmesi	34
Tablo 5. Hasta grubunun yaş, sağ ve sol over ADC arasında ilişkinin incelenmesi.....	35
Tablo 6. Kontrol grubunun yaş, sağ ve sol over ADC arasında ilişkinin incelenmesi.....	35
Tablo 7. Polikistik over sendromu kestiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için ROC eğrisi	36

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Ovulatuar ve anovulatuar kadınlarda LH, FSH, E2 ve progesteron seviyesi.....	8
Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyonun şematik görünümü (62)	14
Şekil 3. Difüzyon MRG diagramı	15
Şekil 4. $b = 50 \text{ sn/mm}^2$ (a), $b = 400 \text{ sn/mm}^2$ (b) ve $b = 1000 \text{ sn/mm}^2$ (c) değerlerinde elde edilen Difüzyon görüntülerde; d-değeri arttıkça DAG'da T2 etkisi ve genel doku kontrastı azalırken malign tümörün (ok) parlak sinyali ile normal dokudan ayırt edilebilirliğinin arttığı görülmektedir.	17
Şekil 5. DAG'de hareketli ve hareketsiz protonlarda gradientlere bağlı sinyal değişimi	19
Şekil 6. Siyah oklar: overler; kırmızı oklar: uterus	30
Şekil 7. ADC ölçüm over (kistler hariç tamamı)	31
Şekil 8. ADC ölçüm stroma	31
Şekil 9. Hastaların kestiriminde yaş ve laboratuvar değerlerinin ROC eğrisi ..	36

KISALTMALAR

ADC : Apparent Diffusion Coefficient

DAG : Difüzyon ağırlıklı görüntüleme

D-MRG: Diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme

E1 : Östron

E2 : Östradiol

FSH : Folikül uyaran hormon

GH : Growth Hormon

IGF : İnsülin like growth factor

IGFBP-1: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-I

LH : Luteinizan hormon

MR : Manyetik Rezonans

PKOS : Polikistik Over Sendromu

SHBG: Seks Hormonu Bağlayan Globülin

STIR : Spektral yağ baskılama ya da inversion recovery

USG : Ultrasonografi

GİRİŞ

Polikistik Over Sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bozukluk olmakla beraber sendromun prevelansı % 5-10 olarak bildirilmektedir (1). Klasik semptomları hiperandrojenizm ve anovulasyondur (2).

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun prevelansı % 6-8 olarak bildirilmektedir. Sendromun altta yatan nedeni ve tanı için kabul görülebilecek kriterleri günümüzde hala tartışmalıdır.

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan tanı kriteri 2003 yılında geliştirilen Rotterdam kriterleridir. Aşağıda belirtilen üç kriterden ikisinin varlığı tanı için yeterlidir.

1. Oligo-anovülasyon
2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları
3. Polikistik overler ve diğer nedenlerin ekarte edilmesi

Radyolojik olarak ise bir overde 2-9 mm çapında periferik diziliimli 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya over hacminin 10 ml den büyük olması polikistik over olarak tanımlanır. Hastada bir tek polikistik over görülmesi polikistik over sendromu tanısı için yeterlidir.

Türkiye'de ise klinik ve laboratuvar bulgular ile radyolojik bulguların desteklenmesi amaçlanır. Dünya'da olduğu gibi tanı kriterleri için de Rotterdam kriterleri kullanılmaktadır.

Diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme (D-MRG) dokulardaki su moleküllerindeki mikroskopik hareketlerinin (difüzyon) ölçümü esasına dayanır. Su moleküllerindeki artmış veya kısıtlanmış difüzyonel hareketlere göre manyetik rezonans görüntülemede sinyal değişikliği oluşur. D-MRG'nin

en yaygın kullanım alanı erken dönem serebral infarktların saptanması olmakla birlikte intrakranial kistik kitlelerin ayırıcı tanısında, enfeksiyonlar ve travmalarda, demiyelizan ve dismyelinizan hastalıklarda, vertebral ödemin tespitinde, hidropyonefrozun ayırımında ve pediatrik olgularda beyin myelinizasyonun takibinde de kullanılabilir. Apparent Diffusion Coefficient (ADC) ise su moleküllerinin hareketini kantitatif olarak ölçen bir parametredir.

PKOS morfolojisine sahip over stromasında su moleküllerinin diffüzyonu etkilenebilmektedir.

Bu çalışmada radyolojik olarak normal over bulguları olan hastalar ile PKOS bulgularına sahip hastalarda ADC değerlerinde farklılıklarının olup olmadığını belirlemeyi amaçlanmıştır.

Araştırma Dünya'da ve Türkiye'de süregelen bu sendromun tartışmalı tanı kriterlerine daha duyarlı ve özgül bir biçimde yardımcı olabilir. Tanı kriterlerinde olmayan manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak tanı doğruluğu ve kolaylığı artırılabilir.

GENEL BİLGİLER

1. POLİKİSTİK OVER SENDROMU (PKOS)

1.1. Tanım

Polikistik Over Sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bozukluk olmakla beraber sendromun prevalansı % 5-10 olarak bildirilmektedir (1). Klasik semptomları hiperandrojenizm ve anovulasyondur (2). İlk olarak, 1935 yılında Stein ve Leventhal, tarafından amenore, hirsutizm, obezite ve overlerde karakteristik polikistik görünümü olan yedi hastalık bir seride tanımlanmıştır (3). Günümüzde PKOS, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik anovulasyon, menstrüel düzensizlik ve hirsutizm, akne, erkek tipi saç dökülmesi gibi hiperandrojenizm bulgularıyla seyreden ve bununla birlikte Cushing Sendromu, hiperprolaktinemi, tiroid hastalığı ve androjen üreten tümörler gibi diğer nedenlerle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir klinik tablo olarak tanımlanmaktadır (4).

Polikistik over kelime anlamı olarak çok sayıda kist içeren yumurtalık dokusu anlamına gelmektedir. Polikistik over ve polikistik over sendromunu birbirleriyle karıştırmamak gerekir. Polikistik over sadece sendroma adını veren ultrasonografik (USG) bir bulgudur. Ultrasonografi görüntüleri ile histolojik bulgular arasında iyi korelasyon vardır (5). Ultrasonografi ile bir overde 2-9 mm çapında periferik diziliimli 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya overin hacmi 10 ml den büyük ise bu polikistik over olarak tanımlanır. Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeterlidir (6). PKOS ise, klinik bulgu ve şikayetlerle ortaya çıkan hastalık tablosudur. Bu sendrom androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren heterojen bir düzensizliği ifade eder (7). PkOS hastası kadınların %40'ı ovulasyon bozukluğuna bağlı olarak infertildir (8).

1.2. Prevelansı

PCOS; anovulasyon ve hirsutizmin en sık nedeni olarak bilinmesine rağmen hastalığın prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur. PCOS prevalansı etnik karakter veya ırklara göre değişiklik gösterir. PCOS prevalansı Güneydoğu Amerikada % 6,6 (9) Yunanistanda %6,8 (10) İspanyada % 6,5 (1) Amerikadaki Meksikalı göçmen kadınlarda %13 (11) Britanya' daki Güney Asyalı göçmen kadınlarda %5,2 (12) olarak bildirilmektedir. Günümüzde PKOS sıklığı üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık olarak % 5- 10, adölesan dönemindeki kızlarda ise % 3 olarak bildirilmektedir (13). Bu hastaların yüzde 50-65'i obezdir, yüzde 35-45'inde insülin direnci ve yüzde 7- 10'unda insülininden bağımsız diabetes mellitus (NIDDM) mevcuttur (14). PKOS'nun ailesel olabileceğini gösteren araştırmalar mevcuttur (15). Hiperandrojenizm, anovulasyon ve PKO' lerin klinik ve laboratuvar tetkiki kullanılarak yapılan birkaç araştırmada PKOS' nun birinci derece akrabalar arasındaki prevalansı araştırılmış ve PKOS tanısı alan kadınların anne ve kız kardeşlerinde PKOS ihtimalinin sağlıklı kadınlarınkinden yüksek olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada normal kadınların kız kardeşlerinin %22' sinde PKOS , %24' ünde hiperandrojenemi tespit edilmiştir. PKOS' lu kadınlarda ise kız kardeşlerinin %66' sında, annelerinin %52' sinde PKOS saptanmıştır. Bu oranların kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu bildirilmiştir (16).

1.3. Tarihçe

PKOS ilk kez 1935 yılında, Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından anovulasyona bağlı belirtiler (Semptom kompleksi) olarak sunuldu (3). Irving F. Stein ve Michael L. Leventhal tarafından amenore, hirsütizm, anovulasyon ve büyük polikistik overlerle karakterize bir semptom kompleksi olarak tarif edilmiştir ve uzun yıllar Stein Leventhal sendromu olarak anlatılmıştır (Stein-Leventhal ovary) (17). Stein ve Leventhal, bu sendromlu hastaları, kama şeklinde over rezeksiyonu ile tedavi etmişler, semptomların gerilediğini görmüşler ve bunun sonucunda hastalığın nedeninin kalınlaşmış tunika tabakası olduğunu iddia etmişlerdi. Mc Arthur, Ingersoll, Worcester

1958’de, tanımlanan hasta grubunda, ilk biyokimyasal bozukluk olarak, idrarda luteinizan hormon (LH) düzeyinin yüksek olduğunu bulmuş; sonraki yıllarda, yüksek LH ve testosteron seviyeleri tanıda kullanılmaya başlamıştır (18). Yen 1980’de, polikistik over görünümü olan hastalarda, gonadotropin ve androjen sekresyonlarında tipik anormallikler olduğunu söylemiş ve 1980’li yıllarda serum LH ve folikül uyaran hormon (FSH) oranının LH lehine bozulması, tanıda kullanılmaya başlanmıştır (19). Daha sonraki yıllarda, polikistik over sendromunun, metabolik bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (20). Periferik aromatisasyon sonucunda, Östron (E1) /Östradiol (E2) oranının, E1 lehine arttığı tespit edilmiş, ve bu tanımlara insülin direnci ve hiperinsülinemi de ilave edilmiştir (21)

1.4. PKOS Tanısı

Hastalık bulguları çeşitlilik göstermekle birlikte bulgular ne şekilde ortaya çıkmış olursa olsun başvurudan sonraki en önemli adım ayrıntılı fizik muayene ve öyküdür. Çünkü tanı için objektif tek bir test yoktur. Bu nedenle, PKOS tanısında sık görülen şikayet ve bulguların kombinasyonu kullanılmaktadır.

Günümüzde PKOS tanısı koyarken, özellikle üç kriter ele alınmaktadır. Bunlardan birincisi 1990 yılındaki Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)’nün kriterleri, ikincisi 2003 yılında Rotterdam’da ESHRE/ASRM konferansında kararlaştırılan tanı kriterleri veya 2008 yılında AEPCOS (Androjen Fazlalığı ve Polistik Over Sendromu Topluluğu) konferansında kararlaştırılan kriterler kullanılmaktadır. NIH kriterlerinde polikistik over görüntüsünü bulunmamaktadır. Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH)’nün 1990, kriterlerine göre PKOS teşhisi için aşağıdaki parametrelerin tamamının bulunması gerekmektedir (22).

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Yumurtlama düzensizliği
- PKOS’un neden olabileceği diğer herhangi bir durum

ESHRE/ASRM (Rotterdam), 2003 kriterlerine göre PCOS tanısı için iki parametre yeterlidir (4).

- Yumurtlama düzensizliği (oligo-ovulation veya anovulation)
- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Polikistik over morfolojisi

AE-PKOS Topluluğu kriterlerinede aşağıdaki parametreler yeterli olmaktadır(23).

- Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
- Yumurtlama düzensizliği ve/veya polikistik over morfolojisi

1.5. Etyopatogenez

Histopatolojik incelemesinde PKOS da fazla sayıda folikül, içteki teka hücre tabakasında hipertrofi, luteinizasyon ve kalınlaşmış ovaryen tunika saptanmıştır (24).

Etyopatogenezi yeterince bilinmemekte olup, aşağıda belirtilen sistemlerin bozuk çalışmasının sinerjik etkisi sonucu ortaya çıkan, multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

- 1- Genetik faktörler
- 2- Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon
- 3- Steroidogenez bozukluğu
- 4- İntraovarian faktörler
- 5- İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi
- 6- Obezite
- 7- Anormal granüloza hücreleri
- 8- Enzimatik defektler (25, 26)

1. Genetik faktörler

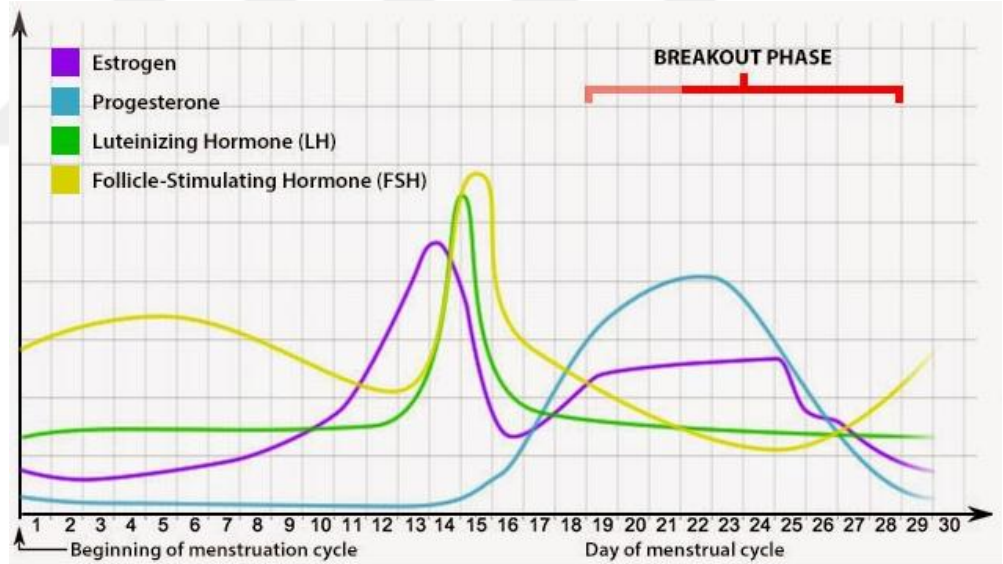
PKOS'lu hastaların anne ve kız kardeşlerinde hiperandrojenizm ve menstruel disfonksiyon artmış sıklıkta bulunmaktadır aynı zamanda baba ve erkek kardeşlerde de serum androjen düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır. Olası genetik defektlerin incelenmesi; PCOS'un kompleks, poligenik bir bozukluk olduğunu göstermektedir (27).

PKOS hastalarının genetik analizleri sonucunda kromozom 19p13.3 üzerinde insülin reseptör geni yakınında bir bölgeye işaret etmektedir. Bu bölgedeki muhtemel PKOS geni henüz tanımlanmamış olmasına rağmen steroidogenez ve insülin üzerinde etkili genlerin ekspresyonunu değiştiren sinyal ileti mekanizmalarında görevli olduğu öngörülmektedir (28). Aynı zamanda CYP11A geninin; hiperandrojenizm, VNTR (Variable Number of Tandem Repeats) geninin ise; anovulatuvar sikluslar ve hiperinsülinizm ile ilişkilidir (29). Bütün bu ve benzeri çalışmalar göstermektedir ki PCOS' lu kadınların birinci derece akrabaları PKOS için anlamlı derecede riskli bir gruptur.

2. Hipotalamo-hipofizer disfonksiyon

Normal işleyen ovulatuvar bir siklus için merkezi sinir sistemi (MSS), hipotalamus, hipofiz ve over aksının düzgün işlemesi gerekmektedir. Hipotalamusun arkuat çekirdeğinden pulsatil salınan gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH)' ın ön hipofizden pulsatil şekilde FSH ve LH salınımını sağlaması ile bu siklus normal şekilde işlemektedir (30). Salgılanan FSH folliküler gelişimi uyarmakla birlikte granüloza hücrelerinde LH resöptörlerini artırmaktadır. LH, orta ve geç folliküler faz boyunca, GnRH' un 90-100 dk'da bir olan salınımı, 60 dk'da bire çıkarak artmaktadır. GnRH salınımında frekans ve amplitüdündeki artış ve artan serum E2 ile birlikte oluşan pozitif feedback siklusun ortasında olan LH pikine neden olmaktadır. Geç folliküler fazda artan plazma E2 ve inhibin B' nin inhibitör etkisi FSH salınımını düşürmektedir. Ovülasyon olduktan sonra, luteal fazda plazma progesteron seviyeleri artmaktadır. Corpus luteumun erimesiyle birlikte

plazma progesteron, E2 ve inhibin A seviyeleri azalmaktadır. Progesteron seviyesindeki azalma, GnRH salınımını artırmakta ve bu şekilde diğer siklus başlamaktadır (31). PKOS olgularında LH seviyeleri yüksek saptanmaktadır. LH artışı, hipotalamik bir defekt olarak, GnRH salınımının maksimum hızla çalışmasına bağlıdır. Buna bağlı olarak PCOS olgularında LH/FSH oranında artış saptanmaktadır. bu sendromda LH seviyelerinin artışı ile teka hücrelerinden aşırı androjen sentezi görülür ve bunun sonucunda ovaryan androjenlerde artış meydana gelir. Teka hücreleri tarafından çok miktarda androstenedion ve az miktarda testosteron sentezlenir. Aromatizasyon sonucu salgılanan androjenler, granüloza hücrelerinde, östron ve östradiole dönüştürülür bu aromatizasyon FSH hormonu ile olmaktadır. Aromatizasyonun artması ile kronik östradiol üretimi olmaktadır bu da anovulatuvar sikluslarda hipofizdeki GnRH reseptör sayısındaki artışla LH'nin salınımının artmasına neden olmaktadır (32).



Şekil 1. Ovulatuvar ve anovulatuvar kadınlarda LH, FSH, E2 ve progesteron seviyesi

3. Steroidogenez bozukluğu

LH düzeyinde artış overlerde cAMP artırarak steroidogenez androjenlerin üretimi lehinde etkilemektedir. androjen üretimindeki artış ise folikül gelişiminde duraklamaya neden olmaktadır (33). Aynı zamanda Teka

hücrelerinde bulunan insülin, insülin like growth factor -1 ve 2 (IGF-1 ve IGF-2) reseptörlerinin uyarılması ile overden androjen üretimini arttırmaktadır(27).

4. İntraovarian faktörler

PKOS'lu olguların overleri benzer yaş grubundaki kadınlara göre daha büyük ve daha fazla atretik foliküle sahip, tunika albuginea ve subkortikal stroma daha kalın ve hiler hücre sayılarında artış saptanmaktadır. Yüksek intraovaryan androjen seviyeleri bu tablodaki kısır döngüden sorumlu olmaktadır. Aynı zamanda bu yükseklik extraglanduler olarak androjenin östrojene dönüşümünü artırırken Seks Hormonu Bağlayan Globülin(SHBG) sentezini baskılayarak östrojen düzeylerini artırmaktadır (34).

Androjenler düşük konsantrasyonlarda aromataz etkisi ile östrojenlere dönüştürülür; yüksek konsantrasyonlarda ise 5-alfa redüktaz yoluna kayarak serbest östradiol ve androstenedionun, periferik dönüşümünden oluşan östronun oluşturduğu negatif feed-back etki ile FSH düzeyinde azalma saptanmaktadır. PKOS'lu vakalarda FSH'nin tam bir baskılanma gözlenmez bu neden ile yeni folikül gelişimi sürekli olarak uyarılmaktadır, ancak foliküller tam mature olamazlar ve bu nedenle ovulasyon evresine ulaşamazlar (35).

Foliküller 2-8 mm çapında kalarak birkaç ay over dokusunda varlıklarını devam ettirmektedir. Bu foliküller atreziye uğrayarak başka bir folikül grubu aynı gelişim sürecine girmektedir. Folikülerdeki atrezi süreci, ovaryan stromal dokuda artışa neden olmaktadır. Bu dokudaki artış ise LH uyarısını ve buna bağlı olarak androstenedion ve testosteron sentezini artırmaktadır. Androjen seviyesinde yükseklik ise normal foliküler gelişmeyi önler ve prematür foliküler atreziyi indüklemektedir (19).

5. İnsülin rezistansı ve hiperinsülinemi

İnsülin direnci, verilen belirli bir insüline karşı oluşan normal glukoz cevabının azalması olarak tanımlanmaktadır (36). Obez olmayan PCOS'lu hastaların % 30'u, obez PKOS'lu hastaların ise % 75' inde hiperinsülinemi ve insülin direnci görülmektedir. İnsülin karaciğerden SHBG ve İnsülin Benzeri

Büyüme Faktörü Bağlayan Protein-I (IGFBP-1)'in sentezini azaltıp aktif olan androjenlerin ve östrojenin serbest şekillerinin artmasına neden olmaktadır (25). İnsülin yüksekliği ile androjen yüksekliği arasında anlamlı bir korelasyon bulunmaktadır. PKOS gibi insülin direncinin bulunduğu durumlarda insülin, İnsülin-Like Growth Faktör-1 (IGF-1) reseptörlerine bağlanmaktadır (37). IGF-1 reseptörlerinin uyarılması IGF-1 sentezini arttırmaktadır. Artan IGF-1 düzeyleri; LH reseptörlerinin sayısını artırıp, LH'ın bağlanma kapasitesini artırmaktadır. Bu artış aynı zamanda insülinle düzenlenen IGFBP-1 IGF-I'yi bağlayarak etkisini azaltmaktadır. Ancak atmış insülin miktarı IGFBP-1'i baskılayarak IGF-1'in LH ile birlikte teka hücrelerine sinerjistik etki göstermesine neden olmaktadır. Bu sinerjizm P450 c 17 alfa enzim aktivitesini artırıp, ovarian androjen salınımını arttırmaktadır (26).

6- Obezite

PKOS'lu hastaların yaklaşık % 50'si obezdir. Olguların çoğunda menstrüel bozukluktan önce belirgin kilo artışı bulunmaktadır. PKOS'da saptanan obezite android tiptedir. Batın duvarında, visseral mezenterik bölgelerde yağ dokusu artışı saptanmaktadır. Android tipte yağ dağılımı ile beraber, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, diabetes mellitus (DM) ve androjen miktarında artış bulunmaktadır. Androjenlerdeki artış, SHBG düzeyini azaltarak, serbest testosteron ve östradiol düzeylerinde artışa sebep olmaktadır. Obez PKOS'lu olgularda serum Growth Hormon (GH) ve LH düzeyleri, zayıf olgulara göre daha düşük olmaktadır (38).

7- Anormal granüloza hücreleri

PKOS'lu hastalarda ovaryan foliküllerinin yüksek düzeyde FSH içermelerine rağmen, granüloza hücrelerinin FSH'ya anormal yanıt gösterdiği görülmektedir (39).

8- Enzimatik defektler

Ovaryan teka hücrelerinde, Androjen sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan sitokrom P450 c17 alfa enzim sisteminde anormalliğin varlığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (40).

1.6. Klinik Bulgular

PKOS'un klinik bulguları peripubertal dönemde başlayan menstruel düzensizlikler, hiperandrojenizm ve buna bağlı klinik bulgular, infertilite ile karşımıza çıkmaktadır. Menstruel düzensizlikler oligomenore, amenore, disfonksiyonel uterin kanamalar olabilmektedir. Hiperandrojenizmin ise hirsutizm, akne, ciltte yağlanma, androjenik alopesi şeklinde klinik bulgu vermektedir. Tablo 1'de PKOS'un klinik belirti ve bulguları gösterilmiştir (41).

Erken yaşlarda menstruel düzensizlikler daha sık karşımıza çıkarken, daha ileri yaşlarda ise hirsutizm ve infertilite görülmektedir. PKOS'lu hastalarda bunlarla birlikte hipotalamik-hipofizer anormallikler, pelvik ultrasonografide polikistik overler, obezite ve insulin rezistansı da görülmektedir.

Tablo 1. PKOS Belirti ve Bulguları

1990 NIH tanı kriterleri (her iki kriter varlığı da şarttır)
1. Kronik anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile diğer sebeplerin dışlanması
2003 ESHRE/ASRM tanı kriterleri (üç tanı kriterinden en az ikisinin varlığı şarttır)
1. Oligo- veya anovulasyon 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm bulguları 3. Polikistik over görünümü ile diğer sebeplerin dışlanması

1. İnfertilite

Folikülogenezis ve folikül matürasyonu ekstraovarian ve intraovarian faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Bu dengedeki FSH yetersizliği, LH'nin hipersekresyonu, hiperandrojenemi, insülin rezistansı ile hiperinsülinemik ortam, foliküllerdeki mediatörlerin dengesinin bozulması sonucu anovulasyon

olmaktadır veya oositin gelişiminde, implantasyonunda sıkıntı oluşmaktadır. buna bağlı infertilite görülebilmektedir (42).

2. Adet düzensizliği

PKOS'lu olguların reprodüktif yaşda en sık semptomu menstrual düzensizlik olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalarda, menarş yaşı gecikmezken, ilk adetlerde genellikle düzensizlik görülmektedir. Sonraki yıllarda ise amenore gelişebilmektedir. . Anovulatuvar polikistik over sendromlu hastaların hiperandrojenizm ve hiperinsülinemi durumlarına göre klinik prezentasyonları saptanabilmektedir. Bu sendrom aynı zamanda kadın infertilitesinin en sık nedenidir buda kronik anovulasyona bağlanmaktadır (43). PKOS'lu hastaların yaklaşık %50'sinde oligomenore %25'inde ise amenore saptanabilmektedir (44). Nadirde olsa polimenore görülebilmektedir (45).

3. Hirsutizm, akne

PKOS'da hirsütizm % 70 oranında saptanmaktadır. En belirgin klinik belirtisidir. Kadınlarda erkek tipi terminal kıllanmada artış olarak tanımlanmaktadır. Bu sklinik bulgu Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi ile değerlendirilmektedir (46). Bu skorlamaya göre, vücut 11 alana ayrılmakta ve her alan terminal kıl yoğunluğuna göre 0-4 puan arasında değerlendirilmektedir (Maksimum puan 44). Günümüzde ise modifiye Ferrimann-Gallwey skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bu skorlama sistemi vücudun 9 bölgesi dikkate alınarak yapılmaktadır normal kadınlarda üst limit 6-8 arasında değerlendirilmektedir (47).

PKOS'lu kadınlar hiperandrojenizme bağlı pilosebaceöz ünitenin fazla uyarılmasına sekonder olarak ciltte artmış yağlanma gösterebilmektedirler (48).

4. Kanser

PKOS'lu hastalardaki kronik karşılanmamış östrojen sebebiyle endometrial hiperplazi ve adenokarsinom riski artmaktadır. PKOS olmayanlara

göre bu risk 4 kat artmıştır (49). PKOS'lu premenopozal hastalarda saptanan 2 veya daha fazla polipin malignite prevelansının arttığı saptanmıştır (50).

5. PKOS ve Kardiyovasküler Hastalık

PKOS'lu hastalar taşıdıkları birçok risk faktörleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturmaktadır. Hiperinsülinemi ve insülin rezistansı ile erken yaşlarda başlayan süreç visseral obezite, hipertansiyon, dislipidemi, Tip 2 diyabet gibi birçok hastalık için zemin hazırlamaktadır (51).

2. DİFFÜZYON MR

Difüzyon, su moleküllerinin ortamın ısısından kaynaklanan enerji ile farklı yönlerde yaptığı rastlantısal Brownian hareketlerinden kaynaklanmaktadır. Harcanan kinetik enerji sonucunda oluşan termal enerji hareketi sağlar (52). Moleküler difüzyon ya da diğer adıyla brownian hareket ilk kez 1905'te Einstein tarafından ortaya atılmıştır (53). Bir sıvı çözeltideki konsantrasyondaki farklılıklar çözünen moleküllerin yüksek konsantrasyonlu alandan düşük konsantrasyonlu alana geçişine neden olur. Bu, Fick kanununun yansımasıdır. Çözeltideki farklılıklar, çözünen moleküllerin yüksek konsantrasyonlu alandan düşük konsantrasyonlu alana geçişine sebep olur. Matematiksel olarak, J, birim kesit alanından dik istikamette difüzyon yapan net materyal miktarı, konsantrasyon gradyenti [$\Delta C / \Delta x$ (birim mesafedeki konsantrasyon değişikliği)] ile doğru orantılıdır. x, mesafeyi göstermektedir.

$$J = - D \Delta C / \Delta x,$$

Bu denklemde, D difüzyon sabitidir ve birimi mm²/sn'dir. Eksi işareti materyalin az olan konsantrasyon yönüne hareket ettiğini gösterir (54).

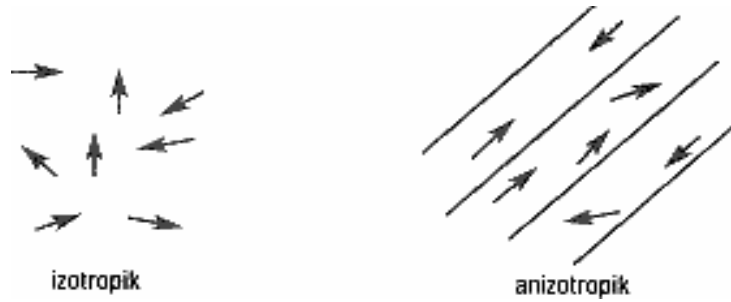
Bu tanımlamalar doğrultusunda insan dokularındaki su moleküllerinin difüzyon hareketi difüzyon fizik kuralları MR görüntülemeye uygulanarak incelenebilir ve ölçülebilir (55-59).

Difüzyon manyetik rezonans görüntüleme, doku ve su moleküllerindeki protonlarda azalmış, hızlanmış ya da kısıtlanmış mikroskobik difüzyon hareketlerinin ölçümü esasına dayanmakta olup fonksiyonel görüntüleme tekniğidir. Görüntüler elde edilirken kontrast madde kullanılmaz ve işlem kısa sürede gerçekleşir. Difüzyonun fiziksel yönü moleküllerin rastgele hareketleri ile değişen manyetik alanların salınım fazlarının açılmasına ve sinyal kaybına neden olması ile ilişkilidir. Difüzyonun bu etkisi standart görüntülerde fark edilemez. Bu etkiyi belirginleştirmek için uygun bir sekansı difüzyona duyarlılaştıran güçlü gradientler kullanılır(60).

Difüzyon izotropik ve anizotropik olarak iki şekilde gerçekleşir.

İzotropik difüzyon: Mikro yapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketlerine düzenli engeller göstermeyen yapılarda moleküllerin hareketleri her yöne doğru eşit olur. Gri cevherdeki difüzyon buna örnektir.

Anizotropik difüzyon: Mikro yapıları belli bir düzende yerleşmiş olan beyaz cevher gibi dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönlerden daha fazla olabilir. Miyelinli beyaz cevher lifleri boyunca difüzyon hızlıdır; ancak liflere dik doğrultuda su moleküllerinin hareketi engelleneceğinden difüzyon yavaştır (61).



Şekil 2. İzotropik ve anizotropik difüzyonun şematik görünümü (62)

Manyetik rezonans ile bu hareketin miktarı in vivo olarak ölçülebilmektedir. Dokular arasındaki difüzyon farklarını ön plana çıkartacak şekilde sekans özellikleri ayarlanmış MR görüntülemeye, difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG) denmektedir. Sekansı difüzyona duyarlı hale getirmek için

güçlü gradiyentler eklenmekte ve en az birbirine dik üç planda uygulanmaktadır.

Dokudaki difüzyonun miktarı lokal çevreden ve bu çevredeki anatomik ve fizyolojik engellerden etkilenir. Difüzyon miktarı ile dokunun hücresel yoğunluğu arasında ters ilişki mevcuttur. Hücre yoğunluğun fazla olduğu dokularda difüzyon engellenir ve DAG' da yüksek sinyal elde edilirken, hücresel yoğunluğun düşük olduğu ortamlarda difüzyon artar ve DAG' da düşük sinyal oluşur (63).

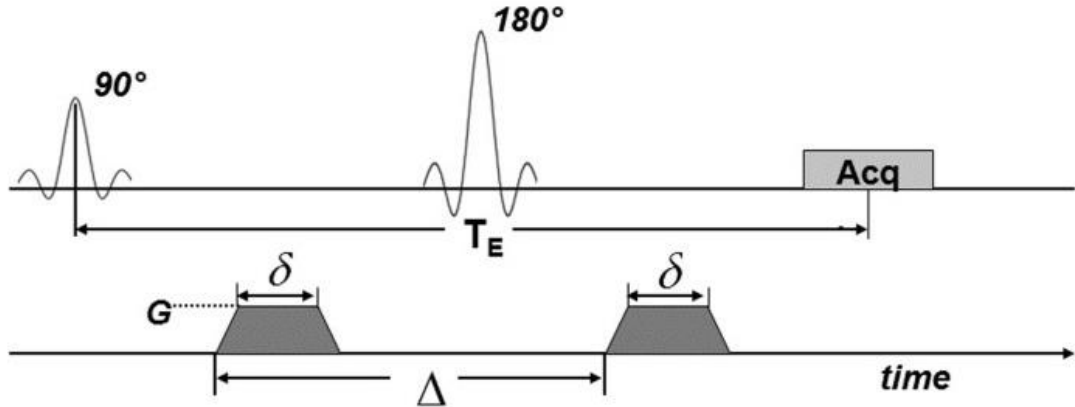
Sekans olan ekoplanar spin eko T2 ağırlıklı sekansa, birbirine eşit büyüklükte ama ters yönde iki gradiyent, 180 derece radyofrekans (RF) pulsundan önce ve sonra eklenir (64, 65).

G: gradientin magnitudü,

δ : gradientin süresi,

Δ : iki gradient pulsu arasındaki süre,

TE: Eko zamanı



Şekil 3. Difüzyon MRG diagramı

Difüzyon ölçümü ilk defa 1965'te Stejskal-Tanner'in yöntemi ile mümkün olmuştur. Bu yöntemde standart SE sekansını difüzyona duyarlılaştırmak için 180° radyo frekans dalgasından önce ve sonra güçlü gradientler uygulanmıştır.

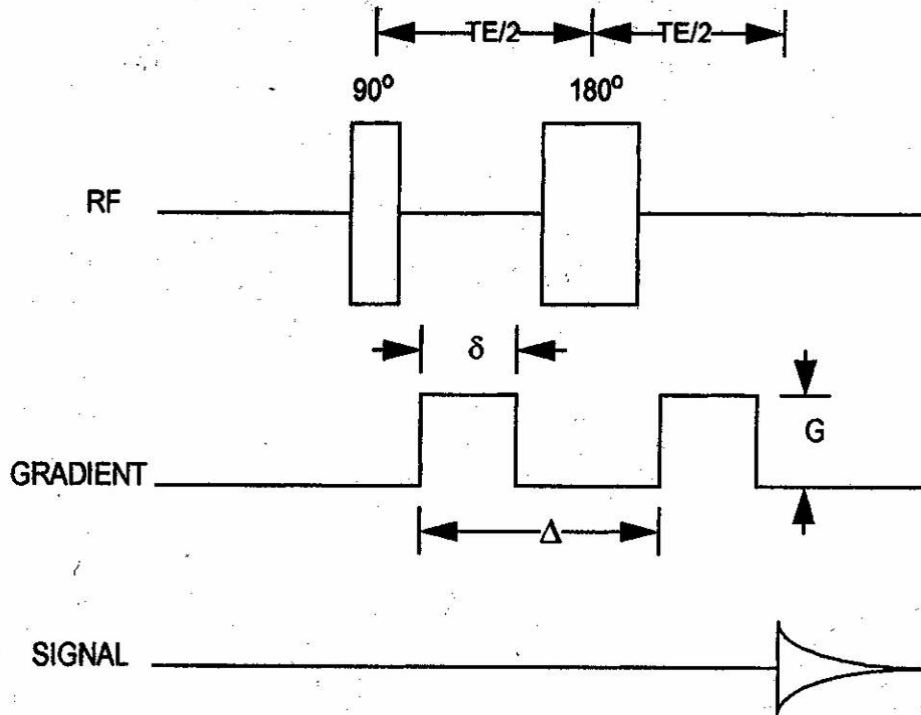
Oluşan sinyalin hesaplanması:

$$S(G) = S_0 \exp(-bD)$$

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

S(G): Difüzyona duyarlı gradient sinyal intensitesi, **S₀**: Difüzyon duyarsız gradient sinyal intensitesi, **exp**: eksponensiyel, **γ**: giromanyetik oran, **G**: uygulanan gradientin amplitüdü, **δ**: uygulanan gradientin süresi, **Δ**: gradientler arasındaki süre, **b**: gradientin gücü ve uygulama süresi, **D**: Difüzyon katsayısı

Bu denklemden elde edilen sinyalin difüzyon ağırlığını b değeri, uygulanan ekstra gradientin gücü ve uygulama süresi belirler. DAG elde etmek için uygulanan gradientler yüksek amplitüdlü olmalı ve uygulama süresi kısa



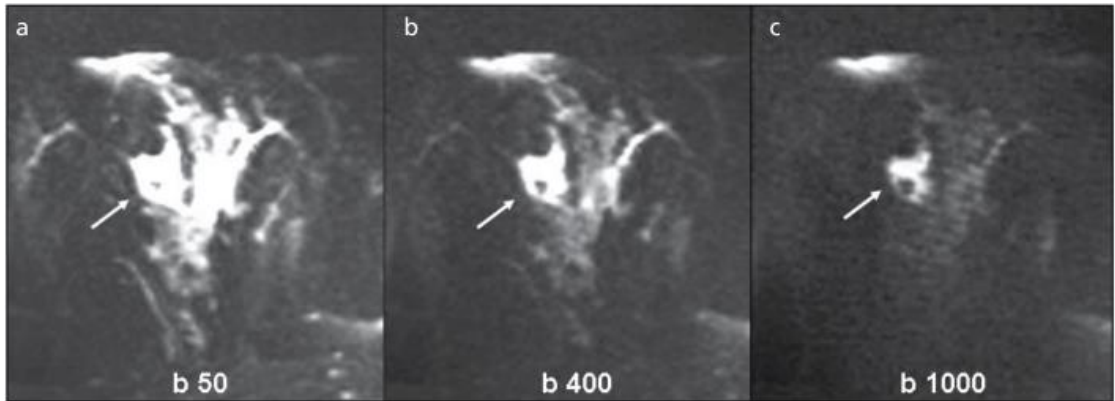
olmalıdır (66).

Difüzyon katsayısı, difüzyon hareketinin hızını gösterir. Difüzyon katsayısı ısı ve moleküllerin fiziksel özelliğine bağlıdır. Su gibi küçük moleküller yüksek difüzyon katsayısına, protein gibi yüksek moleküller ise düşük difüzyon katsayısına sahiptir. Biyolojik sistemlerde difüzyondan başka faktörlerde sinyal kaybına katkıda bulunabilirler. Bu nedenle D yerine ADC değeri kullanılabilir.

Biyolojik dokulardaki difüzyon katsayısı yerine görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) deyimi kullanılır. In vivo ortamda ölçülen sinyal kaybı in vitro ortamdan farklı olarak yalnızca su difüzyonuna değil, damar içi akım, BOS akımı ve kardiyak pulsasyon gibi faktörlere bağlıdır

Difüzyon duyarlılığını oluşturan gradientin gücünü yani b-değeri, uygulama aralığını ve süresini ifade eder. Bu değer zaman parametrelerine ve puls amplitütüne bağlı olarak sinyal kaybının derecesini etkileyen bir faktördür. b değeri 0 ile 1000' i aşan geniş aralıkta kullanılabilir

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme sinyalinde difüzyon ile birlikte T2 etkisi de vardır. b-değeri attıkça DAG sinyalindeki T2 etkisi ve genel doku kontrastı azalır, ancak difüzyon etkisi ve bunla beraber tümörlerin normal dokudan ayırt edilebilirliği artar (Şekil 4).



Şekil 4. $b = 50 \text{ sn/mm}^2$ (a), $b = 400 \text{ sn/mm}^2$ (b) ve $b = 1000 \text{ sn/mm}^2$ (c) değerlerinde elde edilen Difüzyon görüntülerde; d-değeri arttıkça DAG'da T2 etkisi ve genel doku kontrastı azalırken malign tümörün (ok) parlak sinyali ile normal dokudan ayırt edilebilirliğinin arttığı görülmektedir.

Görünen difüzyon katsayısı (ADC) değeri ise difüzyonun sayısal miktarının göstergesidir, T2 etkisi ortadan kaldırılmıştır. ADC sinyalinin temel

belirleyicisi dokudaki difüzyonun miktarıdır. Ancak az miktarda da olsa perfüzyon ve kan akımı da sinyale etki eder. ADC' nin birimi mm²/sn' dir.

Difüzyon görüntüleme, birçok vücut bölgesinin tümörlerinin benign-malign ayırımında etkindir. ADC değeri, tümörün hücresel yoğunluğu ile negatif korelasyon gösterir. Malign tümörlerde genel olarak hücresel yoğunluk benign tümörlerdekinden ve normal çevre dokudan yüksektir. Malign tümörlerde, benign tümörlerle kıyaslandığından DAG'da kısıtlanmış difüzyonu yansıtan parlak sinyal, ADC haritalarında ise düşük ADC değerleri elde edilir.

Difüzyon MR' da en yaygın kullanılan sekans spin-eko eko-planar görüntülemedir (EPI). İyi bir difüzyon görüntüleme için; manyetik alanın homojen olması ve etkin yağ baskılama gereklidir. Yağ baskılama hem lezyon görülebilirliğini arttırmakta hem de artefaktları azaltmaktadır. Bunun için genellikle iki tür yağ baskılama tekniğinden –spektral yağ baskılama ya da inversion recovery (STIR) tekniği-biri kullanılmaktadır. Spektral yağ baskılamada sinyal-gürültü oranı yüksek, lezyon görülebilirliği daha iyi, çekim zamanı daha kısa iken, STIR daha homojen yağ baskılamaya imkan tanımaktadır. Kullanılan yağ baskılama tekniği ADC değerini etkilemektedir (67).

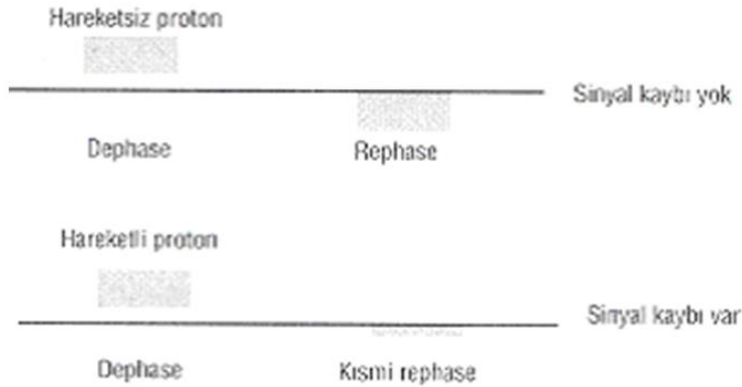
Görünen difüzyon katsayısı (ADC) değerinin hesaplanabilmesi için difüzyon MR incelemenin biri düşük, diğeri yüksek en az iki farklı b-değeri kullanılarak yapılması gereklidir. Difüzyon etkisinin olmadığı b-değerinde elde edilen ADC sinyali S₀, yüksek b-değerinde difüzyon etkisinin belirgin olduğu ADC sinyali S_b olarak nitelenirse; $ADC = -[\ln (S_0/S_b)]/b$ formülüne göre ADC değeri hesaplanır. ADC haritaları genellikle sistem tarafından otomatik olarak oluşturulur. İki'den fazla b-değeri kullanılması yöntemin etkinliğini arttırmamaktadır (68, 69).

Difüzyon MR'da ADC değeri ölçümleri ADC haritaları üzerinden ROI kullanılarak yapılmalıdır. ADC değerinin kullanılması yöntemi kantitatif hale getirmektedir. Tümör ADC ölçümünde; kontrastlı çıkartım görüntülerde lezyon tespit edildikten sonra karşılığının DAG imajlarda bulunması ve DAG imaj

üzerinde çizilen ROI'nin ADC haritasında aynı kesite kopyalanması yararlı olmaktadır. Çıkartım görüntüleri ile DAG ve ADC haritasındaki tümör lokalizasyonları arasında imaj distorsiyonuna ve hasta hareketine bağlı uyumsuzluklar olabilmektedir. ROI ile ölçüm yaparken elde edilen ortalama ADC değerini kullanmaktansa, en düşük ADC değerini ölçüp buna göre değerlendirme yapmanın daha etkin olduğu bildirilmiştir (70). En düşük tümör ADC değeri sıklıkla yüksek b-değerinde elde edilen DAG görüntüde en yüksek sinyali veren tümör alanından elde olunmaktadır.

2.1. Difüzyon Görüntülerin Elde Edilmesi

Eko Planar Spin Eko T2 (EP SE T2) sekansta, eşit büyüklükte ancak ters yönde iki adet gradient eklenir. Birinci gradiyent faz dağılımına (dephase) yol açar. Ters yöndeki ikinci gradiyent ise hareketsiz protonlarda faz odaklanmasını (rephase) sağlar. Böylece hareketsiz protonların T2 sinyalinde bir değişiklik olmaz. Hareketli protonlarda ise faz odaklanması kısmidir; çünkü protonların bir kısmı ortamı terk etmiş ikinci gradiyente maruz kalmamıştır. Bu protonlarda başlangıçtaki T2 sinyalinde difüzyon katsayısı ile orantılı bir şekilde azalma olur (Şekil 5).



Şekil 5. DAG'de hareketli ve hareketsiz protonlarda gradientlere bağlı sinyal değişimi

Difüzyon ağırlıklı görüntülerde hızlı difüzyon gösteren protonlar T2 sinyalindeki kayıp nedeni ile düşük sinyalli, yavaş difüzyon gösteren ya da

hareketsiz olan protonlar T2 sinyalleri fazla degismedigi için yüksek sinyallidir (71-73).

Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme (DAG)

Difüzyon görüntülemede öncelikle EP-SE T2 görüntüler elde edilir. (TR/TE:8000/112). Bu sekans x,y,z yönlerinde difüzyon gradientinin eklenmesi ile 3 kez tekrarlanır.(b=1000 mm²/sn). Sonuçta 4 görüntü kümesi oluşur.

- 1) EP-SE T2 (b=0, difüzyon gradient yok)
- 2) EP-SE T2 (b=1000, x yönünde)
- 3) EP-SE T2 (b=1000, y yönünde)
- 4) EP-SE T2 (b=1000, z yönünde)

2,3,4 nolu kümeler x,y,z yönlerinde difüzyon büyüklüğünü belirler. Bunlara DAG denir.

2.2. Difüzyon MR Görüntülemede Verilerin İşlenmesi

Görüntü oluşurken difüzyonun yönü ve büyüklüğü ile beraber T2 sinyali rol almaktadır. Dokularda difüzyon her yönde olmamaktadır (anizotropik difüzyon). Difüzyonu belli yönlerde kısıtlayan mikro yapı dizilimleri ile uygulanan gradient yönüne göre difüzyonda hızlanma ya da kısıtlanma söz konusudur. Uygulanan gradiente paralel olan liflerde difüzyon hızlı iken ancak dik olanlarda kısıtlıdır. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyonun yönü, büyüklüğü ve T2 sinyali.

T2 Parlaması

DAG'de kısıtlanmış difüzyon yüksek sinyal ile , hızlı difüzyon ise düşük sinyal olarak gözlenir. DAG'de kontrastı oluşturan difüzyon sinyali ile birlikte T2 sinyali. T2 hiperintens sinyaller DAG'lerde yüksek sinyallidir. Bu olay kısıtlanmış difüzyonu taklit eder. Buna T2 parlaması denmektedir.

ADC Haritası

T2 parlama sorununu önlemek için DAG de T2 etkisini ortadan yok etmek gerekir. Her voksel için T2 etkisini yok etmek için matematiksel hesaplar yapılır ve ADC haritası oluşturulur. ADC haritası sinyalini oluşturan sadece difüzyonun büyüklüğüdür. ADC haritası ölçülen difüzyon değerinin mutlak değerini verir. ADC haritası sinyali difüzyondakinin tam tersidir (66).

2.3. Difüzyon Ölçümünde Sekans Seçimi

Moleküler hareket fizyolojik hareketlerden etkilenir. Bu etkilenme ise difüzyondan daha büyüktür. Bu sebeple, konvansiyonel manyetik rezonans sekansları ile elde edilen difüzyon görüntüleri fazla hareket artefaktı içerir ve değerlendirilemez. Bu artefaktlar hızlı manyetik rezonans sekansları ile azaltılmıştır. Bu sekanslardan en önemlisi single shot echoplanar imaging (EPI) sekansıdır. Difüzyon ağırlıklı görüntülemeye spin eko EPI (SE EPI) ya da gradient eko EPI (GRE EPI) sekansları kullanılmaktadır. Gradient eko EPI, SE EPI sekansına oranla daha kısa TE değerlerine izin vermekte, böylelikle T2* etkisi daha az olmakta ve daha yüksek b değerleri elde edilebilmektedir (74).

Ayrıca EPI yöntem kullanmadan da hızlı difüzyon MRG incelemesine olanak sağlayan sekanslar geliştirilmiştir. Çizgi taramalı DAG, fast spin eko DAG, K alanı radyal tarzda (PROPELLER) ya da spiral tarzda dolduran DAG yöntemleri sayılabilir (75).

2.4. Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme Sekansları

Spin-eko(SE) Sekansları: Hahn tarafından 1950 yılında tanımlanan, Carr'ın 180 derece RF atımının kullanımını eklemesi ile difüzyon MR görüntülemenin kullanıma geçen ilk sekansıdır. Uyarım için 90 derece RF atımının uygulanması ile bazı spinlerin diğerlerine göre daha hızlı progresyon göstermeleri sebebiyle faz bozunması oluşur. TE süresinin yarısı geçince 180 derece RF atımı uygulanır. Bu spinlerin geri yönelmelerine neden olur ve TE süresi dolduğunda spinler aynı fazda buluşur. Bu sırada eko oluşur (Dominik Weishaupt, Victor D. Köchli, Borut Marincek Editors, How does MRI Works?

An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging 2nd edition. 2006; 57-60) 180 derece RF atımı sayesinde T2* etkilerinden bağımsız olarak, T2 ekosunun ölçülmesi ile elde olunur. Ancak elde etmek için gerekli sürenin uzun olması sebebiyle harekete oldukça hassas, Nyquist artefaktları sık olarak izlenmektedir. Hayalet artefaktlarını ortadan kaldırmak amacıyla "Navigatör eko" kullanılabilir. Hareketin olduğu durumlarda, sıralı iki navigatör eko arasındaki faz farkı birbirinden çıkarılarak ortadan kaldırılabilir. "k-alanının radyal şekilde doldurulması da bir çözümdür (76).

Hızlı Spin-eko (FSE) sekanslar: Spin-eko sekanslarının modifikasyonları ile edilir. Daha kısa sürede tarama yapılabilmesi yönünden avantajlıdır. Her TR aralığında çok sayıda tekrar odaklama sağlayan RF atımları uygulanır. Ekolar arasında kısa sürelerle faz kodlama gradientleri açılıp kapatılır. Böylece her uyarım atımı sonrasında TR aralığında farklı faz kodlamalarla çok sayıda eko elde edilmiş olur. Spin-ekoların arka arkaya gelmeleri sebebiyle bu spin-ekolara eko-treni denir ve elde edilen eko sayısı eko-tren uzunluğu (ETL) olarak tanımlanır. FSE sekansları, klasik spin-eko sekanslara göre sadece hızlı değil aynı zamanda TR süreleri olabildiğince çok RF atımı gönderebilmek için daha uzundur. Bu nedenle FSE sekanslar T2 ağırlıklı görüntülerde faydalı olmaktadır. T2 ağırlıklı görüntülemelerde TE süreleri de SE sekanslara göre daha uzundur (77).

Tek Atışlı Hızlı Spin-eko sekanslar (SSFSE): Tek-atış hızlı spin-eko sekanslar (SSFSE) ve yarı-fourier görüntü elde etmeli tek-atış hızlı spin-eko (half-fourier acquisition single-shot turbo spin echo) (HASTE) sekanslar 1 saniye ve altında tarama yapabilen çok hızlı MR tekniklerinin diğer isimleridir. Bu yöntemde Tek-atış ile ifade edilmek istenilen, sadece tek bir RF atımı ile k-alanı çizgilerinin yarısının doldurulmasıdır. Yani alanın tamamı doldurulmamaktadır. Bu yüzden görüntüleme çok hızlı gerçekleşmekte ve hareket artefaktları en aza indirilmektedir. Uzun eko zamanları nedeniyle, SSFSE veya HASTE görüntüleri, uzun TE değerine sahip (örneğin. Sıvı içeren) dokuları daha belirginleştirirken, diğer dokularda baskılanmaya yol açar. Bu nedenle bu sekanslar ayrıca MR kolanjiyografi, myelografi ve ürografi

amacıyla da kullanılmışlardır. Bu sekanslarda faz kaymaları ve yayılmaları; ciddi artefaktlara neden olmaktadır. 180 derece odaklama vuruşu uygun olmayıp, 0 – 180 arasında değişen açılar içerir. Böylece ekoyu oluşturan bazı protonlar faz içi ve faz dışı yollara girebilirler. Bu yollar koherens yolları olarak bilinir ve protonların dönme sayılarının tek veya çift olmasına göre sınıflandırılırlar. Bu yolların bozucu etkisini önlemek için tek ve çift sayıdaki ekoların ayrılması veya yatay manyetizmanın (transvers manyetizasyon) paralel olmayan bileşenini ilk yeniden odaklama atımından önce ortadan kaldırmak gerekmektedir. Her iki yöntemde de elde olunan sinyal yoğunluğu yarıya inmektedir. FSE sekansları Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) durumuna uyarlar. CPMG durumu yeniden odaklama vuruşlarının, ilk /2 vuruşuna dik olarak uygulanmasıdır. Yatay manyetizasyonu hızla bozan, uygun olmayan vuruşlarından kaynaklanan hataların üstesinden gelmek için bu durum gereklidir. Fakat bu durumda manyetizasyonun faz dışı bileşeni bozulur. Bundan dolayı CPMG-FSE sekansları ilk faz görüntülerini oluşturamazlar. Bu da sinyalin yarı yarıya azalmasına neden olur. Le Roux, sistemin uygun öz yöney (eigenvector) çerçevesine ayarlanmış sabit durumda kalmasına imkan veren, ikinci dereceli faz değişikliğine uğramış yeniden odaklama vuruşları üzerine yapılandırılmış bir sekans oluşturmuştur. CPMG olmayan ssFSE sekansının dezavantajı, eko-treni uzunluğunun EPI ye göre uzun olmasıdır. Bundan dolayı bu sekans hareket artefaktlarına ve T2 bulanıklığına daha duyarlıdır. Fakat bu sekans eddy akımlarına, manyetik alanın homojen olmamasına ve T2* bulanıklığına daha dirençlidir. Bu durum bu sekansa EPI sekansının başarılı olmadığı bölgelerde kullanım olanağı sunmaktadır (76).

Çok-ekolu sekanslar(Multi-eko): ek bir döngüde SE sekanslarda çok sayıda eko elde edilebilir. Frekans kodlama gradiyentinin tekrarlayan ters dönmeleri sırasında oluşturulan bu ek ekolar çoklu gradiyent ekoları sırasında ek olarak uygulanan 180 derece tekrar odaklama atımları ile meydana getirilir. Çoklu eko sağlayan sekanslar sayesinde farklı T2 ağırlıklarında ve farklı eko zamanlarında sekanslar elde edilebilmektedir. Ayrıca veri toplanmasını hızlandırarak, çok hızlı görüntüleme yapılmasına imkan sağlamaktadırlar. Bu

sekansın en önemli sınırlamalarından birisi görüntüyü oluşturacak verilerdeki kesintiler nedeniyle bütünlüğün sağlanamaması, bunun sonucunda hayalet artefaktlarının ve bulanıklığın ortaya çıkmasıdır(76).

Kararlı durumda serbest presesyon sekansları (SSFP): Gradyent eko sekanların özel bir çeşidi olan bu sekansta tek bir RF atımı tarafından yaratılan transvers manyetizasyon çok sayıda ekonun oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Bu sekanslarda sabit yatay veya dikey sabit ve kararlı bir manyetik alan elde edilme amaçlanmaktadır. Bunun için kısa aralıklarla RF atımları uygulanmaktadır. Kararlı manyetik alan oluştuktan sonra RF atımları ile kararlılığı devam ettirilir. RF atımları arasında difüzyon gradiyentleri uygulanır. Ancak RF atımlarının yatırma açısı 180 dereceden küçük olduğu için yatay ve dikey manyetizasyonlar eski hallerine kısmen geri dönebilmektedir. Bu sebeple b değeri ve buna bağlı olarak sinyal intensitesi değişkenlik gösterir ve fiziksel sabitler hesaplanamaz (76).

Eko-düzlemsel görüntüleme (EPI): Dinamik ve fonksiyonel MR görüntüleme için de kullanılan, en hızlı veri toplama tekniğidir. Bu metod hızlı ve güçlü frekans kodlama gradiyentleri gerektirir. Bu yöntemde kendine ait eksileri mevcuttur. Bunlar arasında hızla açılıp-kapanan manyetik alan gradiyentlerinin yol açtığı manyetik alan düzensizlikleri sonucunda imaj bozulmaları, düşük sinyal gürültü oranı, T1 etkisi olmadığından düşük kontrast oranı eksiklikler ve dezavantajları arasında sayılabilir. Ayrıca T2* sinyalinin hızlı kaybolması nedeniyle eko toplamak için az zaman kalması nedeniyle kuvvetli ve hızlı gradiyentlere ihtiyaç duyulmaktadır. Hızlı değişim gösteren kuvvetli manyetik alanlar hem Eddy artefaktlarına yol açabilir, hemde sinir stimülasyonu yaparak hastaya zarar verebilir. Spin-eko sekanslarını DAG'ye uygulamak için ilk veri toplanmasından önce bir çift difüzyon gradiyenti uygulanır. Tek-atışlı EPI sekansları kullanılarak T2* ağırlıklı görüntüler elde edilebilir(76).

Satır tarama difüzyon tekniği (LSDWI): Duyarlı gradiyenti olan bir spin-eko sekansıdır. Standart bir spin-eko sekansında 90 ve 180 derecelik uyarıcı atımların (eksitasyon pulsu) etki gösterdikleri düzlemleri aynıdır. Bu

düzlemlere eğim verilerek, iki düzlemin kesiştiği alandan veri toplanır. Uyarılmış alandan gelen eko frekans kodlamalı olup, tek boyutlu Fourier değişimi veri satırı üzerine uygulanmaktadır. Her faz kodlama basamağında elde olunan veriler birleştirilerek iki boyutlu görüntü elde edilir. Her TR periyodunda bir satırlık veri elde olunmaktadır. Bu teknikte yüksek alanlı DW-EPI tekniklerine göre distorsiyon ve hareket artefaktlarına daha az duyarlıdır (76).

2.5. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemeye Artefaktlar

DAG'ler kısa TE zamanları nedeniyle temelde T2 ağırlıklı görüntüler olup, T2 de değişikliğe yol açan herşeyden etkilenirler. T2 uzamasının etkisi, en iyi bilinen artefaktlardan olan T2-parlama (T2 shine-through) etkisine yol açmaktadır. Daha az ise ADC ve T2 arasında dengelenme oluşumu olan T2-yıkanması (T2 wash-out), T2 kısalmasıyla oluşan T2-kararması (T2 black-out) ve manyetik suspektibilite artefaktlarıdır. T2 etkisini ortadan kaldırabilmek için eksponansiyel görüntüler kullanılmaktadır. DAG $b=0$ görüntüsüne bölünerek eksponansiyel görüntüler elde edilir (78).

T2-parlaması (T2 shine-through): T2 uzamasına bağlı olarak DAG'lerde hiperintensitenin izlendiği bir durumdur. Eğer aynı zamanda ADC düşerse, difüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintensite belirginleşir. Eksponansiyel görüntüler T2 etkisini ortadan kaldırdığı için bu artefaktın gerçek bir kısıtlamadan ayrımında kullanılmaktadır.

T2-yıkanması (T2 wash-out): T2 imajlarda izlenmekte olan hiperintensite ile artmış ADC nin dengelenmesidir. Artmış ADC ve T2 hiperintensitesi, DAG'lerde izointensiteyle sonuçlanır (Örn: Beyinde vazojenik ödem).

T2-kararması (T2 black-out): DAG'lerde T2 de izlenmekte olan sinyal kaybının, ADC ye baskın çıkarak hipointens olarak izlenmesidir. Sıklıkla hematomlarda izlenen bir bulgu olup, hematomların yapıları nedeniyle suspektibilite artefaktları sıklıkla eşlik eder.

Eddy akım artefaktları: Her hangi bir iletken değişken manyetik alanda bırakılırsa veya sabit bir manyetik alanda hareket ettirilirse, iletken içerisinde bir akım oluşur. Eko-düzlemsel puls sekanslarında hızla gradiyentler açılıp kapandığından, gradiyent dalgaları bozulmaya uğrar ve bu da imajlara bulanıklaşma (blurring) ve hatalı kayıt artefaktları (misregistration) olarak yansır. DAG' de bu artefaktlar hem eko-düzlemsel gradiyentler, hemde motion-probing gradiyentler tarafından oluşturulur. İmaj bozunmasının düzeltilmesi ADC değerlerinin doğru elde edilmesi için önemlidir. Bu sorunu ortadan kaldırmak için; işlem sonrası program tarafından düzeltmeler, işlem öncesi artefakt yaratarak bunu son görüntüden çıkartma ve manyetik kalkanlı gradiyentler kullanılarak özölmektedir.

Duyarlılık artefaktları: Tek atım eko-düzlemsel görüntölemeler, özellikle paramanyetik suspektibilite etkilerine bağlı olan frekans ve faz hatalarına karşı oldukça duyarlıdır. Bu artefaktlar özellikle faz kodlama doğrultusunda belirginleştiğinden, aksiyal görüntü alırken faz kodlama ön-arka şeklinde alınmamaktadır. Bu artefaktların etkisini azaltabilmek için; okuma zamanını azaltan çok-atışlı eko-düzlemsel görüntölemenin kullanımı (multi-shot echo-planar imaging), satır tarama (line-scan), tek-atış hızlı spin-eko (SSFSE), periyodik dönerek üst üste gelen paralel satırların gelişmiş yeniden yapılandırılması (PROPELLER), duyarlı kodlama (SENSE)/(ASSET), k-uzayının azaltılmış örnekleme kullanılmaktadır (79).

Hayalet artefaktı (Nyquist ghost): Bu artefakt K-boşluğunun tek ve çift satırları arasında farklılık oluştuğunda meydana gelir. Faz hatasına bağlı olup, bu hatalar, eddy akımları, tek ve çift eko zamanının hatalı ayarlanması, gradiyent hataları ve okuma gradiyentlerinin açılıp-kapanması sırasında oluşan manyetik alan uyumsuzlukları nedeniyle meydana gelir. Her zaman görüntü alanının (Field of view, FOV) faz kodlama doğrultusunda yarısı kadar kayması olarak izlenir. ADC hesaplaması yapılırken önemli sapmalara neden olabilir. Düzeltmek için Eddy akımlarının azaltılması, manyetik alanın homojen olarak ayarlanması, yüksek b değeri kullanılması, sıvı-baskılamalı (FLAIR) difüzyon ağırlıklı görüntöleme kullanılması gereklidir.

Kimyasal kayma artefaktı: Eko-düzlemsel DAG'de yağ ve suyun faz kodlama yönündeki farklı rezonans frekansları nedeniyle meydana gelmektedir. Kimyasal kayma artefaktı eko-düzlemsel görüntülemelerde, spin-eko görüntüleme ile karşılaştırıldığında daha belirgin olup, yağ baskılama tekniklerinin kullanılması veya seçici frekans uyarım metodlarının kullanımı ile ortadan kaldırılabilir (CHESS).

Hareket artefaktları: Difüzyon görüntülemelerde görüntüler 100 ila 300 ms arasında elde edildiği için, DAG diğer MR tekniklerine göre daha az duyarlıdır. Ancak abdominal difüzyon MR incelemelerinde, solunum sırasında oluşan hareket artefaktları ve kardiyak atıma bağlı hareket artefaktları ciddi soruna neden olmaktadır. Solunum artefaktlarından karaciğer için tanımlanmış hepatik anizotropi olarak bilinen özel bir durumda mevcuttur. Hepatik anizotropi, solunum tetiklemeli incelemelerde belirginleşen, ekspirasyon sonunda karaciğer dokusunda solunuma bağlı momentumun akselerasyon veya deselerasyonu ile ortaya çıkan, ADC ölçümlerinde belirgin sapmalara neden olan bir olaydır (80). Bir etkilenim söz konusu ise, kuvvetli ve kısa gradiyent atımlarının kullanımı, faz hatasını düzeltmek için tetkik sonrası işlemler (navigator metodu), faz kodlama basamağının kaldırılması (satır tarama), tek-atış hızlı spin-eko (SSFSE) kullanımı veya PROPELLER, SENSE metodlarının kullanımı fayda sağlayabilir. Bunların dışında solunum tetiklemeli incelemeler, kardiyak-gating, NEX sayısının artırılması, paralel görüntüleme yöntemlerinin kullanımı fayda sağlayabilmektedir (78, 79).

2.6. Difüzyon Ağırlıklı Görüntülemenin Kullanım Alanları

DAG nöroradyoloji alanında yoğun olarak kullanılmaktadır. Özellikle serebrovasküler olaylarda iskemiye bağlı dakikalar içerisinde gelişen fizyolojik yanıt DAG ile izlenebilmekte olup, DAG kranial manyetik rezonans incelemelerinin vazgeçilmez bir unsuru haline gelmiştir. Beyin abseleri, tümörlerin evrelemesi, tedavi sonrası değişikliklerin değerlendirilmesi ve multipl skleroz hastalığı diğer kullanım alanları arasında örnek sayılabilir. Kas iskelet sisteminde, özellikle yumuşak dokularda tümör ve enfeksiyonların değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Araknoid kistlerin epidermoid

kistlerden ayırımında önemli role sahiptir(81). Kıkırdak doku hasarını gösterebilir, kemik iliği ödemi saptayabilir(76) Osteoporoza bağlı vertebra kırıklarını, tümör infiltrasyonu sonucu gelişen vertebra kırıklarından ayırma amacıyla ve spinal enfeksiyonlarda da kullanılabilir (82). Parankimal yapıların ve kitle lezyonlarının tedaviye verdiği yanıtla, prognozun değerlendirilmesi ilişkisinde umut vaat etmektedir. Endometrial kanserlerin, benign endometrial lezyonlardan ayrımı (83); plasenta yerleşiminin değerlendirilmesi (84); prostat kanserlerinin tanısı (85); lenfoma evrelemesi; lenf bezlerinde benign ya da malign ayrımı yapılması (86); meme kanserinde tanıya yardımcı olarak kullanılması (87); orbital yerleşimli lezyonların değerlendirilmesi (88); akut- kronik pankreatit için ve pankreas kitle lezyonlarında yeri (89); renal hücreli kanserlerde değerlendirmeye katkısı (90); metastaz taramalarında kullanımı (91); tümör nükslerinin erken tespit edilmesinde kullanımı (92); kemik metastazlarının taranmasında yeri (93); kardiyak iskemide yeri (94) ve fetal serebral gelişimin değerlendirilmesinde (95) yeri günümüzde tartışılan konulardır.

GEREÇ VE YÖNTEM

1. Araştırma Tipi ve Yöntemi

Retrospektif dosya taraması şeklinde yapılan araştırma, Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Veriler 01/2013-02/2017 tarihleri arasındaki dosyalardan taranarak toplanmıştır. Araştırmada daha önceden manyetik rezonans cihazı ile elde edilen görüntüler veri olarak kullanılmıştır.

2. Hasta Seçimi

Çalışmaya Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Pelvik MR ve Diffüzyon MR tetkiki yapılmış 18 yaş üstü PKOS ile uyumlu görüntüleme bulguları ve klinik tanı kriterleri olan 50 kadın hasta seçilmiştir. PKOS ile uyumlu görüntüleme bulguları mevcut hastada ek bir jinekolojik hastalık olması ise dışlama kriteri sayılmıştır. Kontrol grubu ise Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Pelvik MR ve Diffüzyon MR tetkiki yapılmış 18 yaş üstü MR görüntülerinde normal over görüntüleme bulguları olan 50 kadın hasta olmuştur. Normal olmayan over görünümüne sahip hastalar ve ek bir jinekolojik hastalık olması dışlama kriteri sayılmıştır.

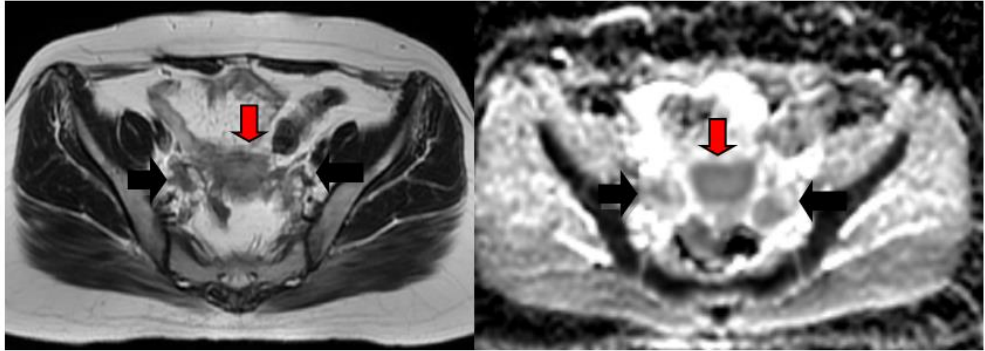
3. MR Protokolü

Tüm hastalara GE Signa HDxt 1.5 Tesla MRG cihazı ile bölümümüzde alt batin MRG tetkikleri yapılmıştır. MRG incelemede;

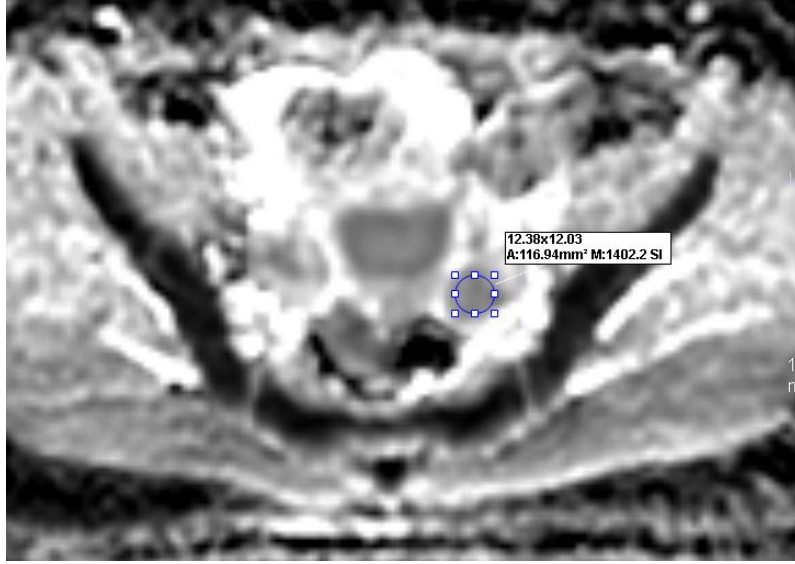
1. Ax T2A fr FSE (TR:3580msn, TE:85msn, FOV:40cm, matriks:320x224, kesit kalınlığı:9 mm ve kesit aralığı: 2 mm, NEX:2,ETL:19)

2. Sag T2A frFSE (TR:3580msn, TE:100 msn, FOV:30cm, matriks:320x256, kesit kalınlığı:7 mm ve kesit aralığı: 1 mm, NEX:2,ETL:17)
3. Ax T1A yağ baskılamalı FSE (TR:400msn, TE:13.3msn,FOV:40cm, matriks:320x256, kesit kalınlığı:9mm ve kesit aralığı: 2 mm, NEX:2, ETL:3)
4. Difüzyon ağırlıklı görüntüleme EPI sekans (TR:4000msn, TE:76,5 msn, FOV:44 cm, matrix: 320x256, kesit kalınlığı:7 mm, kesit aralığı: 1 mm b:800 mm²/sn) sekansları kullanılmıştır.
5. Koronal STIR (TR:4200msn, TE:35 msn, İT:145, FOV:42cm, matriks:320x224, kesit kalınlığı:9 mm ve kesit aralığı: 1,5 mm, ETL:12)

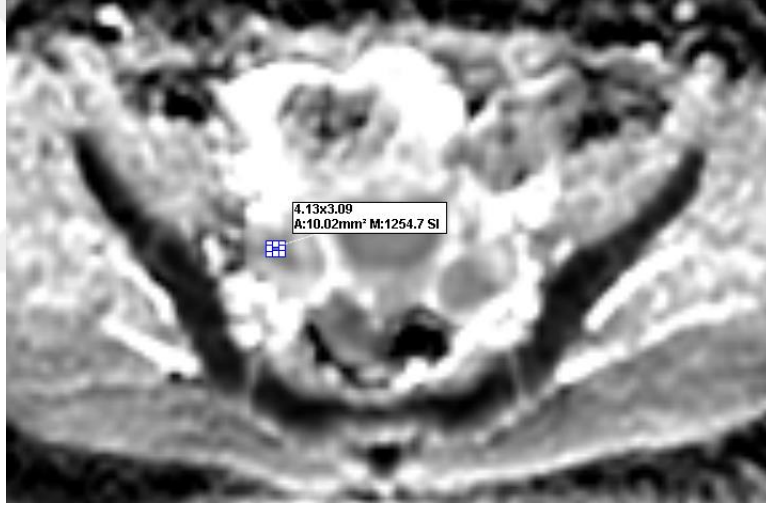
Kantitatif analiz içinse, workstation'daki (Centricity WorkStation, GE Medical Systems) her ölçüm için, b800 görüntülerde ROI 10 mm² çapında sirküler olarak over stromasına yerleştirilerek aynı seviyeden 3 ölçüm yapılarak ortalama ADC değeri mm²/sn cinsinden elde edildi. Ayrıca mümkün olan en büyük over çapını içine alacak şekild değişken alanlarda sirküler ROI yerleştirilerek over dokusunun tamamından ADC değerleri elde edildi.



Şekil 6. Siyah oklar: overler; kırmızı oklar: uterus
(1.Resim: T2 aksiyel, 2.Resim: ADC)



Şekil 7. ADC ölçüm over (kistler hariç tamamı)



Şekil 8. ADC ölçüm stroma

4. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve 25-75 persantil değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelenmiştir. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken bağımsız gruplarda T Testi ile, normal dağılım göstermeyen

(nonparametrik) değişkenler gruplar arasında değerlendirilirken Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Olęümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. Hastaların kestiriminde eşik yaş ve laboratuvar değerlerinin belirlenmesi için Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi çizdirilmiştir. Karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir



BULGULAR

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri ve MRI parametreleri incelemiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $27,1 \pm 6,0$ yıl, ortalama sağ hacim $7,5 \pm 1,6$ cm³, ortalama sol hacim $7,1 \pm 1,3$ cm³tür. Ortalama Sağ ADC stroma değeri $1,5 \pm 0,3$, Sağ Over ADC değeri $1,7 \pm 0,4$, Sol ADC stroma değeri $1,6 \pm 0,3$, Sol Over ADC değeri $1,7 \pm 0,3$ 'dir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılan tüm olguların demografik özellikleri, over hacim ve ADC değerlerinin incelenmesi

	Ortalama	$\pm SS^1$	Ortanca
Yaş	27,1	$\pm 6,0$	26,0
Sağ hacim (cm ³)	7,5	$\pm 1,6$	7,3
Sol hacim (cm ³)	7,1	$\pm 1,3$	7,1
Sağ ADC stroma	1,5	$\pm 0,3$	1,5
Sağ over ADC	1,7	$\pm 0,4$	1,7
Sol ADC stroma	1,6	$\pm 0,3$	1,6
Sol over ADC	1,7	$\pm 0,3$	1,7

¹SS: Standart sapma

Çalışmaya katılan tüm olguların demografik özellikleri ve Over hacim ve over ADC değerleri incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$)(Tablo 3).

Tablo 3. Çalışmaya katılan tüm olguların demografik özelliklerinin, over hacim ve ADC değerlerinin incelenmesi

	Grup								p
	Hasta				Kontrol				
	Ort	±SS	(Min-	Mak)	Ort	±SS	(Min-	Mak)	
Yaş	26,8	±6,7	(16,0-	42,0)	27,5	±5,2	(18,0-	37,0)	0,540 ^a
Sağ hacim (cm ³)	7,7	±1,7	(5,1-	12,5)	7,4	±1,5	(4,3-	10,6)	0,233 ^a
Sol hacim (cm ³)*	7,2		(6,5-	8,1)	6,9		(6,1-	7,6)	0,162 ^b
Sağ ADC stroma	1,5	±0,3	(1,0-	2,5)	1,5	±0,3	(1,0-	2,2)	0,741 ^a
Sağ over ADC	1,7	±0,4	(1,0-	2,7)	1,7	±0,3	(1,1-	2,5)	0,719 ^a
Sol ADC stroma	1,6	±0,3	(1,0-	2,2)	1,6	±0,3	(1,0-	2,2)	0,738 ^a
Sol over ADC	1,7	±0,3	(1,2-	2,6)	1,7	±0,3	(1,2-	2,7)	0,662 ^a

^aBağımsız gruplarda t testi, ^bMann whitney u testi,

SS: Standart sapma Min.: Minimum, Mak.: Maksimum

*Normal dağılım göstermeyen değişkenler sunulurken ortalama±SS yerine ortanca, (Min-Mak) değerleri yerine de persantil (25-75) değerleri sunulmaktadır.

Çalışmaya katılan kişilerin yaş, sağ ve sol Over ADC arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 4).

Tablo 4. Çalışmaya katılan tüm kişilerin (hasta ve kontrol grubu) yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişkinin incelenmesi

	Yaş		Sağ Over ADC	
	r	p	r	p
Yaş	1,000	.	-0,003	0,975
Sağ Over ADC	-0,003	0,975	1,000	.
Sol Over ADC	-0,095	0,345	0,19	0,058

Spearman korelasyon analizi

Hasta grubunun yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişki incelenmiş, aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunun yaş, sağ ve sol over ADC arasında ilişkinin incelenmesi

	Yaş		Sağ Over ADC	
	r	p	r	p
Yaş	1,000	.	-0,009	0,953
Sağ Over ADC	-0,009	0,953	1,000	.
Sol Over ADC	-0,170	0,239	0,235	0,100

Spearman korelasyon analizi

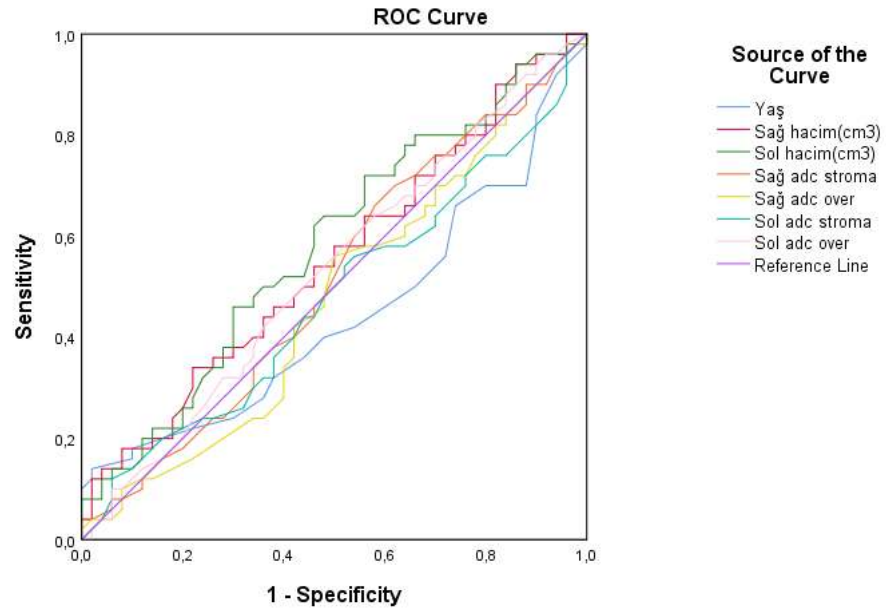
Kontrol grubunun yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişki incelenmiş, aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Kontrol grubunun yaş, sağ ve sol over ADC arasında ilişkinin incelenmesi

	Yaş		Sağ Over ADC	
	r	p	r	p
Yaş	1,000	.	-0,003	0,982
Sağ Over ADC	-0,003	0,982	1,000	.
Sol Over ADC	0,018	0,903	0,148	0,305

Spearman korelasyon analizi

Tüm olgulardan elde edilen yaş, sağ ve sol over hacmi, sağ ve sol over stroma ADC değeri, sağ ve sol Over ADC değeri için yapılan ROC eğrisinde istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanmamıştır (Şekil 9).



Şekil 9. Hastaların kestiriminde yaş ve laboratuar değerlerinin ROC eğrisi

Polikistik over sendromu kestiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değer saptanamamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Polikistik over sendromu kestiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için ROC eğrisi

	Eğri altı alan	%95 Güven aralığı		p
		Alt sınır	Üst sınır	
Sağ hacim(cm ³)	0,552	0,439	0,665	0,370
Sol hacim(cm ³)	0,581	0,469	0,693	0,162
Sağ ADC stroma	0,512	0,398	0,626	0,836
Sağ Over ADC	0,476	0,362	0,590	0,677
Sol ADC stroma	0,477	0,363	0,591	0,692
Sol Over ADC	0,531	0,418	0,645	0,588

TARTIŞMA

Polikistik over sendromu doğurganlık çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin bozukluk olmakla beraber sendromun prevalansı % 5-10 olarak bildirilmektedir (1). Bu sendrom androjenlerin artışı, ovulasyon bozukluğu ve ovaryumlardaki kistik yapıları içeren heterojen bir düzensizliği ifade eder (7). Hastalık bulguları çeşitlilik göstermekle birlikte bulgular ne şekilde ortaya çıkmış olursa olsun başvurudan sonraki en önemli adım ayrıntılı fizik muayene ve öyküdür. Çünkü tanı için objektif tek bir test yoktur. Bu nedenle, PKOS tanısında sık görülen şikayet ve bulguların kombinasyonu kullanılmaktadır. Günümüzde PKOS tanısı koyarken, 2003 yılında Rotterdam'da ESHRE/ASRM konferansında kararlaştırılan tanı kriterleri kullanılmaktadır. Yumurta düzensizliği, klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi parametrelerinden ikisi tanı için yeterlidir (4). Radyolojik olarak ise bir overde 2-9 mm çapında periferik diziliimli 12 veya daha fazla folikül bulunması ve/veya over hacminin 10 ml den büyük olması poliskistik over olarak tanımlanır (6). Bu kriterlere benzer dünyada kullanılmakta olan daha farklı tanı kriterleri de mevcuttur. Sendromun altta yatan nedeni ve tanı için kabul görülebilecek kriterleri günümüzde hala tartışmalıdır. PKOS; anovulasyon ve hirsutizmin en sık nedeni olarak bilinmesine rağmen hastalığın prevalansını araştıran az sayıda çalışma mevcuttur (9). Araştırmamız, Dünya'da ve Türkiye'de süregelen bu sendromun tartışmalı tanı kriterlerine daha duyarlı ve özgül bir biçimde yardımcı olabilmek; tanı kriterlerinde olmayan manyetik rezonans görüntüleme kullanılarak tanı doğruluğu ve kolaylığı arttırılabilmek amacıyla planlanmıştır.

Son birkaç yılda ultra hızlı sekansların kullanıma girmesiyle daha kısa tetkik süreleri ve daha az hareket artefaktıyla sonuçlanan MR görüntülemedeki teknolojik gelişmeler ile MR daha fazla kullanılmaya başlanmıştır. En önemli avantajı MR görüntülemede iyonizan radyasyon oluşturmamasıdır. MR incelemesi özellikle çocuklarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda kontrast madde uygulanmadan elde olunabilmesi, iyonizan radyasyon içermemesi

nedeniyle avantajlıdır. Son zamanlarda radyolojide birçok patolojide kullanılmaya başlanan Difüzyon ağırlıklı görüntüleme mikroskopik düzeyde su moleküllerinin fizyolojik hareketinin görüntülenmesi esasına dayanır. Konvansiyonel MRG'de suyun moleküler hareketi görüntüde küçük bir katkıda bulunmaktadır. DAG'de güçlü manyetik gradientler ile eko planar görüntüleme sekansları kullanılarak görüntü oluşumunda suyun difüzyonundan yararlanılmıştır (75). Kontrast madde kullanımına gerek olmaması, uygulamanın kolay olup görüntülerin saniyeler içinde elde edilebilmesi belli başlı avantajlarıdır. Dokudaki su difüzyonu değerlerinin ADC haritaları üzerinden direkt olarak ölçülüp matematiksel olarak ortaya konabilmesi, diğer fonksiyonel görüntüleme yöntemlerine kıyasla büyük bir avantajdır.

Bu tanımlamalar doğrultusunda insan dokularındaki su moleküllerinin difüzyon hareketi difüzyon fizik kuralları MR görüntülemeye uygulanarak incelenebilir ve ölçülebilir (55).

DAG'ın başlıca kullanım alanı iskeminin görüntülenmesidir. DAG'da sıklıkla santral sinir sisteminin görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Servikal lenfadenopatiler ile baş-boyun kitlelerinin benign-malign ayrımı, temporal kemikte kolestatom tanısı, prostat karsinomu tanısı, femur başı avasküler nekrozunun saptanması, kemik iliği ve karaciğer patolojilerinin tanısında da difüzyon ağırlıklı incelemeler yapılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DAG ile bağırsaklardaki aktif inflamatuvar lezyonları göstermede kullanılabileceği gösterildi. Bu çalışmalarda inflame barsak segmentlerinin ortalama ADC değerleri normal segmentlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklı olduğu gösterildi (96). DAG'nin 1990'larda beyin iskemisindeki başarısından sonra rutin kullanıma geçmiş, akut iskeminin tanısında gold standart yöntem olmuştur ve sonraki yıllarda DAG'nin farklı kistik lezyonların ayırt edilmesinde yararlı olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (97).

Polikistik over kelime anlamı olarak çok sayıda kist içeren yumurtalık dokusu anlamına gelmektedir. Polikistik over ve polikistik over sendromunu birbirleriyle karıştırmamak gerekir. Polikistik over sadece sendroma adını veren ultrasonografik (USG) bir bulgudur. Ultrasonografi görüntüleri ile histolojik

bulgular arasında iyi korelasyon vardır (5). Ultrasonografi ile bir overde 2-9 mm çapında periferik dizilimli 12 veya daha fazla follikül bulunması ve/veya overin hacmi 10 ml den büyük ise bu polikistik over olarak tanımlanır. Bir tek polikistik over görülmesi polikistik over tanımı için yeterlidir (6). Birçok çalışmada, 2-D veya 3-D teknolojisi kullanılarak PKOS'un ultrasonografik özelliklerini incelenmiştir. Over stromal hacmi, ekojenite ve vaskülarite gibi bazı ultrasonografik özellikler yaygın olarak çalışılmıştır. Çalışmalar neticesinde yumurtalık stromal akışı ile ilgili hala tartışma bulunmaktadır. Her ne kadar çalışmaların çoğunda PKOS'da artmış over kan akımı saptanmış olsa da, tanı kriterlerine dahil edilmemiştir (98). Bir çalışmada, transvajinal USG ile karşılaştırıldığında, PKOS'lu kadınların %30'una kadar, transabdominal USG'de polikistik yumurtalıkların ortaya çıkmadığı gösterilmiştir (99).

Polikistik overlerin değerlendirilmesinde MR görüntüleme de araştırılmıştır. Amerikan Radyoloji Uygunluk Kriterleri Koleji'ne göre, USG'nin sonuçsuz veya tanı koyamadığı durumlarda pelvik MR görüntüleme önerilmektedir. MR görüntülemenin kullanımı, artan maliyeti ve transvajinal USG'de yumurtalıkların tipik olarak yeterli görüntülenmesi sağlandığında polikistik yumurtalıkların değerlendirilmesinde genellikle tercih edilmemektedir. Bununla birlikte, MR görüntüleme, transvajinal USG'nin uygulanamadığı durumlarda ve transabdominal USG'nin yeterli görselleştirme sağlamadığı durumlarda yararlı olabilir (100, 101). Polikistik over'in karakteristik T2 ağırlıklı MR görüntüleme görüntüsü, küçük periferik T2-hiperintens kistleri olan bol hipointens santral stromadan oluşmaktadır (100). Her ne kadar polikistik ve normal overler MR görüntülemede ayırt edilebilir gibi görünse de (101, 102), PKOS'daki MR görüntüleme ile ilgili literatür yetersizdir ve bir polikistik over için MR görüntüleme tanımlaması konusunda herhangi bir fikir birliğine ulaşılamamıştır. MR görüntüleme için Rotterdam ABD tanımını uygulayan son çalışma, PKOS'lu kadınlar ile sağlıklı kontrol denekleri arasında yumurtalık hacmi ve folikül sayısında farklılıklar olduğunu göstermiştir (102). Ancak, önceki çalışmalarda olduğu gibi (101), yazarlar bu iki popülasyonda bulguların örtüşüğünü belirtmişlerdir (102). Bu, USG değerlendirmesinde görülenlere benzer ve asemptomatik bireylerde polikistik yumurtalıkların

görölme sıklığı göz önüne alındığında, şaşırtıcı değildir. MR görüntülemenin USG'ye karşı performansı hakkında daha fazla bilgi sahibi oluncaya kadar, polikistik yumurtalıkların değerlendirilmesinde MR görüntüleme yapıldığında folikül sayımları ve yumurtalık hacmini bildirmek pratik olabilir.

Çalışmamıza katılan hastaların gruplara göre demografik özellikleri ve Over hacim ve over ADC değerleri incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca çalışmaya katılan hastalarda ve kontrol grubunda yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişki incelenmiş, aralarında anlamlı korelasyon saptanmamıştır. Deveer ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS olan gruptaki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük ADC değerleri gözlenmiştir. Fakat ADC değerleri ile over hacmi arasında korelasyon saptayamamışlardır. Hasta grubu ADC değerleri Deveer ve ark. yaptıkları çalışmada 1.53 ± 0.2 bizim çalışmamızda 1.6 ± 0.3 , kontrol grup için ADC değeri 1.76 ± 0.17 bizim çalışmamızda 1.6 ± 0.3 . over hacim karşılaştırılmasında ise Deveer ve ark. hasta grubunda 12.43 ± 8.24 , bizim çalışmamızda 7.45 ± 1.7 , kontrol grubunda ise Deveer ve ark. çalışmasında 6.56 ± 2.18 bizim çalışmamızda ise 7.15 ± 1.5 olarak bulunmuştur (103). Ikushima ve ark. yaptıkları çalışmada PKOS olan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla total over hacmi ve stroma hacmi değerlerine rastlanırken; folikül hacimlerinde anlamlı fark görülmemiştir (104). Bu farklı sonuçların nedeni çalışmanın retrospektif olarak dosya tarama yöntemiyle yapılması olabilir. PKOS düşünülen hastalara yönelik spesifik parametreler kullanılarak DAG yapılması ile daha doğru sonuçlar ve daha net değerlendirme yapılabilmesi sağlanabilir.

Çalışmamızda, ayrıca polikistik over sendromu kestiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için ROC eğrisine bakılarak istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanamamıştır. Benzer şekilde Deveer ve ark. yaptıkları çalışmada ADC kullanarak PKOS tanısı için eşik değeri tahmin etmek amacıyla; ROC yöntemi kullanmışlardır. Eğri altındaki alan, % 75 duyarlılık ve % 75 özgüllük ile ADC değeri için 0.810 ve 1.63×10^{-3} s / mm² kesme noktası olarak saptanmıştır (103).

Obez bakire ergenlerde atipik olarak lokalize yumurtalıkların transabdominal ultrasonografi ile görüntülenmesi zordur. DAG bu zorlukların üstesinden gelmektedir. DAG b-0 görüntüleri T2 ağırlıklı görüntülerle elde edilen görüntülere benzemektedir. Periferal lokalize kistler bu yöntemle volumetrik olarak saptanabilir ve ölçülebilmektedir. MR'in kros-kesitsel yapısı, aynı zamanda, hemorajik kist gibi diğer yumurtalık lezyonlarını tespit etmede USG'ye üstünlük sağlamaktadır (103).

Bizim çalışmamızdaki en büyük sınırlılık olgu sayımızın sınırlı olması ve çalışmamızın retrospektif olmasıdır. Ayrıca olgu seçimindeki ve özelliklerindeki farklılıklarda çalışmamızda anlamlı bulguların elde edilememesinin nedeni olabilir. Retrospektif olarak incelenen olguların MR çekiminden önce almış oldukları tedaviler sonuçları etkilemiş olabileceği ayrıca PKOS tanısı koymak için değil farklı sebepler ile çekilmiş ve çalışmaya dahil edilmiş MR'ların da olabileceği düşünüldü. PKOS tanısı konulurken klinik olarak hangi bulguların var olan 3 ana kritere göre seçilip kabul edilip edilmediği, olgu seçiminde bu unsurların var olup olmadığı ve olgularda MR görüntüleme bulguları ile kabul edilip edilmediği bilinmediğinden çalışmamızın klinik hasta seçiminde bulgularımızı etkileyebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle bu ve benzeri yapılacak çalışmaların prospektif yapılması ve hastanın MR tetkikinin polikistik over sendromu tanısı düşünüldükten hemen sonra yapılması ADC değerlerinin daha sağlıklı olacağını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmaya biyokimyasal parametrelerin de eklenmesi destekleyici olacaktır.

SONUÇ

Araştırmanın çıktıları şu şekilde özetlenebilir:

- Yapılan çalışmalarda hasta gruplarında ADC değerleri kontrol grubuna göre daha düşük çıkmış, ancak bizim çalışmamızda anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Yapılan çalışmalarda hasta gruplarında over hacmi kontrol grubuna göre daha büyük çıkmış, ancak bizim çalışmamızda anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Çalışmaya katılan tüm kişilerde (Hasta ve kontrol grubu) yaş, sağ ve sol Over ADC arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Hasta grubunda yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişki incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Kontrol grubunda yaş, sağ ve sol Over ADC arasında ilişki incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
- Polikistik Over Sendromu keşiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanamamıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda DAG, muhtemelen olgu grubumuzun sayısal ve demografik ve MR çekim teknik parametreleri farklılıkları nedeniyle PKOS tanısında destekleyici bir kriter olarak ortaya çıkmamıştır. Ancak literatürde destekleyici bulgular da bildirildiğinden çalışmamızın sonuçlarını destekleyecek, DAG'nin hastalığın tanısı dışında ciddiyetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ki rolünü araştıran daha büyük örneklem ve popülasyon ile yapılmış ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Teknolojideki yeni gelişmelerle Difüzyon Ağırlıklı

görüntülemenin uzaysal çözünürlüğünün olası artışı tetkike ayrılacağı sürenin azalması bu görüntüle tekniğinin etkinliğini artıracakı kesindir.



ÖZET

Amaç ve Kapsam

Bu çalışmada radyolojik olarak normal over bulguları olan hastalar ile PKOS bulgularına sahip hastalarda Diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme ADC değerlerinde farklılıklarının olup olmadığını belirlemeyi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif dosya taraması şeklinde yapılan araştırma 01/2013-02/2017 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Pelvik MR ve Diffüzyon MR tetkiki yapılmış 18 yaş üstü PKOS ile uyumlu görüntüleme bulguları olan 50 kadın hasta seçilmiştir. PKOS ile uyumlu görüntüleme bulguları mevcut hastada ek bir jinekolojik hastalık olması ise dışlama kriteri sayılmıştır. Kontrol grubu ise Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda Pelvik MR ve Diffüzyon MR tetkiki yapılmış 18 yaş üstü MR görüntülerinde normal over görüntüleme bulguları olan 50 kadın hasta olmuştur. Normal olmayan over görünümüne sahip hastalar ve ek bir jinekolojik hastalık olması dışlama kriteri sayılmıştır.

Bulgular

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri ve Over hacim ve over ADC değerleri incelenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların ortalama yaşı $27,1 \pm 6,0$ yıl, ortalama sağ hacim $7,5 \pm 1,6$ cm³, ortalama sol hacim $7,1 \pm 1,3$ cm³tür. Ortalama Sağ ADC stroma değeri $1,5 \pm 0,3$, Sağ Over ADC değeri $1,7 \pm 0,4$, Sol ADC stroma değeri $1,6 \pm 0,3$, Sol Over ADC değeri $1,7 \pm 0,3$ 'dir

Çalışmaya katılan hastaların gruplara göre demografik özellikleri ve Over hacim ve over ADC değerleri incelenmiş, aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Çalışmaya katılan kişilerde, hastalarda ve kontrol grubunda yaş, sağ ve sol Over ADC arasındaki korelasyon incelenmiş, anlamlı

korelasyon saptanamamıştır. Polikistik over sendromu kestiriminde Over hacim ve over ADC değerleri için istatistiksel olarak anlamlı bir eşik değeri saptanamamıştır.

Sonuç

Sonuç olarak DAG, PKOS tanısında umut verici bir yöntem olarak görülebilir. Çalışmamızın sonuçlarını destekleyecek, DAG'nin hastalığın tanısı dışında ciddiyetinin değerlendirilmesinde ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ki rolünü araştıran daha büyük örneklem ve popülasyon ile yapılmış ek çalışmalara ihtiyaç vardır. Teknolojideki yeni gelişmelerle Difüzyon Ağırlıklı görüntülemenin uzaysal çözünürlüğünün olası artışı tetkike ayrılacağı sürenin azalması bu görüntüle tekniğinin etkinliğini artıracaktır.

Anahtar Kelimeler

Polikistik Over Sendromu, Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme, Görünen Difüzyon Katsayısı (ADC)

İNGİLİZCE ÖZET

Purpose and Scope

In this study, it was aimed to determine whether there are differences in diffusion magnetic resonance imaging ADC values in patients with normal ovarian findings and PKOS findings.

Materials and Methods

Retrospective file scanning was performed between 01 / 2013-02 / 2017. The study included 50 female patients with PKOS-compatible imaging findings over the age of 18 years who underwent pelvic MRI and diffusion MRI at the Department of Radiology of Hafsa Sultan Hospital, Celal Bayar University. Imaging findings compatible with PKOS included an additional gynecological disease in the current patient and exclusion criteria. The control group consisted of 50 female patients with normal ovarian imaging findings in the MRI of the 18-year-old who underwent Pelvic MRI and Diffusion MRI in the Department of Radiology of Hafsa Sultan Hospital, Celal Bayar University. Patients with abnormal ovarian vision and an additional gynecological disease were excluded as exclusion criteria.

Results

The demographic characteristics and MRI parameters of the patients were examined. The mean age of the patients was 27.1 ± 6.0 years, the mean right volume was 7.5 ± 1.6 cm³, and the mean left volume was 7.1 ± 1.3 cm³. The mean right ADC stroma value was 1.5 ± 0.3 , right ADC ovary was 1.7 ± 0.4 , left ADC stroma was 1.6 ± 0.3 , left ADC ovary was 1.7 ± 0.3 .

The demographic characteristics and MRI parameters of the patients were investigated according to the groups and no significant difference was found between them. Correlations between age, right and left ADC ovaries were investigated in the study subjects, patients and control group, and no

significant correlation was found. No statistically significant threshold was found for the MRI parameters in polycystic ovary syndrome estimation.

Conclusion

In conclusion, DAG can be seen as a promising method in the diagnosis of PKOS. Further studies with larger sample and population are needed to support the results of our study and to investigate the role of DWI in assessing the severity of the disease and in evaluating the response to treatment. With the new developments in technology, it is certain that the reduction of the time for the probable increase in the spatial resolution of the diffusion-weighted imaging will increase the effectiveness of this imaging technique.

Keywords

Polycystic Ovary Syndrome, Diffusion Magnetic Resonance Imaging, Apparent Diffusion Coefficient (ADC)

KAYNAKLAR

1. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HcF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(7):2434-8.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(13):853-61.
3. Stein IF. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935;29:181-91.
4. Rotterdam E, Group A-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*. 2004;81(1):19.
5. Saxton D, Farquhar C, Rae T, Beard R, Anderson M, Wadsworth J. Accuracy of ultrasound measurements of female pelvic organs. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(8):695-9.
6. Group REASPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction*. 2004;19(1):41-7.
7. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical epidemiology*. 2014;6:1.
8. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981-1030.
9. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2745-9.
10. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(11):4006-11.
11. Goodarzi MO, Quiñones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H. Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance. *Fertility and sterility*. 2005;84(3):766-9.
12. Rodin D, Bano G, Bland J, Taylor K, Nussey S. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. *Clinical endocrinology*. 1998;49(1):91-9.
13. Hashemipour M, Faghihimani S, Zolfaghary B, Hovsepian S, Ahmadi F, Haghighi S. Prevalence of polycystic ovary syndrome in girls aged 14–18 years in Isfahan, Iran. *Hormone Research in Paediatrics*. 2004;62(6):278-82.
14. Slowey MJ. Polycystic ovary syndrome: new perspective on an old problem. *Southern medical journal*. 2001;94(2):190-6.
15. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(25):14956-60.

16. Govind A, Obhrai M, Clayton R. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(1):38-43.
17. Speroff L, Fritz M. A: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Chapter 12 Anovulation and The Polycystic Ovary. 2011; 501-502.
18. Taylor AE. Polycystic ovary syndrome. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1998;27(4):877-902, ix.
19. Barnes R, Rosenfield RL. The polycystic ovary syndrome: pathogenesis and treatment. *Annals of Internal Medicine*. 1989;110(5):386-99.
20. Rajkhowa M, Glass M, Rutherford A, Michelmores K, Balen A. Polycystic ovary syndrome: a risk factor for cardiovascular disease? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;107(1):11-8.
21. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JDF, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(7):2361-5.
22. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertility and sterility*. 2010;93(6):1938-41.
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and sterility*. 2009;91(2):456-88.
24. Balen A, Michelmores K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Human reproduction*. 2002;17(9):2219-27.
25. Harwood K, Vuguin P, DiMartino-Nardi J. Current approaches to the diagnosis and treatment of polycystic ovarian syndrome in youth. *Hormone Research in Paediatrics*. 2007;68(5):209-17.
26. Acien P, Quereda F, Matallin P, Villarroya E, López-Fernández JA, Acien M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertility and sterility*. 1999;72(1):32-40.
27. Blank SK, Helm KD, McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1135(1):76-84.
28. Amato P, Simpson JL. The genetics of polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2004;18(5):707-18.
29. Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, et al. Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. 1997;349(9057):986-90.
30. Haisenleder DJ, Dalkin AC, Marshall JC. Regulation of gonadotropin gene expression in knob E, J Neill: *The physiology of Reduction ed 2 New York , Rawen Pres*. 1994: p 1793.
31. Yen SSC, Laseley BL, Wang CF. A chronobiologic abnormality in luteinizing hormone secretion in teenage girls with the polycystic ovary syndrome. *NEJM* 1983; 309: 1206.

32. Fritz M, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility 8th ed Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
33. Nahum R, Thong K, Hillier S. Metabolic regulation of androgen production by human thecal cells in vitro. Human Reproduction. 1995;10(1):75-81.
34. Speroff L, Fritz M.A. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility – Lippincott Williams and Wilkins Philadelphia 7 th Edition, 2010: 474.
35. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical Gyneacologic Endocrinology and Infertility. Williams &Wilkins, Baltimore. Birinci Basm, 1973: 256-257.
36. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, Ferraro R, Foley JE, Ravussin E, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus: prospective studies of Pima Indians. New England Journal of Medicine. 1993;329(27):1988-92.
37. Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjö T. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. Fertility and sterility. 1993;59(2):323-31.
38. Futterweit W. Polycystic ovary syndrome: clinical perspectives and management. Obstetrical & gynecological survey. 1999;54(6):403-13.
39. Loumaye E. The control of endogenous secretion of LH by gonadotrophin-releasing hormone agonists during ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. Human reproduction. 1990;5(4):357-76.
40. Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):671-83.
41. Najem F, Elmehdawi R, Swalem A. Clinical and Biochemical characteristics of polycystic ovary syndrome in Benghazi-Libya; a retrospective study. Libyan Journal of Medicine. 2008;3(2):71-4.
42. Qiao J, Feng HL. Extra-and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. Human reproduction update. 2010;17(1):17-33.
43. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):813-23.
44. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatraisak K, Manning PJ, West C, et al. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. Human Reproduction. 1995;10(8):2107-11.
45. Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, Moran C, Lazenby J, Stephens K, et al. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(2):453-62.
46. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1961;21(11):1440-7.
47. Archer JS, Chang RJ. Hirsutism and acne in polycystic ovary syndrome. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 2004;18(5):737-54.

48. Hud JA, Cohen JB, Wagner JM, Cruz PD. Prevalence and significance of acanthosis nigricans in an adult obese population. *Archives of dermatology*. 1992;128(7):941-4.
49. Fearnley EJ, Marquart L, Spurdle AB, Weinstein P, Webb PM, Group AOCS, et al. Polycystic ovary syndrome increases the risk of endometrial cancer in women aged less than 50 years: an Australian case–control study. *Cancer causes & control*. 2010;21(12):2303-8.
50. Kilicdag EB, Haydardedeoglu B, Cok T, Parlakgumus AH, Simsek E, Bolat FA. Polycystic ovary syndrome and increased polyp numbers as risk factors for malignant transformation of endometrial polyps in premenopausal women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2011;112(3):200-3.
51. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2004;24(6):998-1005.
52. Schaefer PW, Grant PE, Gonzales RG. Diffusion-weight MRI of the brain. *Radiology* 2000; 217:331-345.
53. Hagmann P, Jonasson L, Maeder P, Thiran J-P, Wedeen VJ, Meuli R. Understanding diffusion MR imaging techniques: from scalar diffusion-weighted imaging to diffusion tensor imaging and beyond. *Radiographics*. 2006;26(suppl_1):S205-S23.
54. Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magnetic resonance in Medicine*. 1996;36(6):893-906.
55. Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR in Biomedicine*. 1995;8(7):333-44.
56. Conturo TE, McKinstry RC, Aronovitz JA, Neil JJ. Diffusion MRI: precision, accuracy and flow effects. *NMR in Biomedicine*. 1995;8(7):307-32.
57. Moseley M, De Crespigny A, Chew W. Diffusion/perfusion magnetic resonance imaging. *Neuroimaging Clin North Am*. 1992;2(4):693.
58. Patel M, Siewert B, Warach S, Edelman R. Diffusion and perfusion imaging techniques. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 1995;3(3):425-38.
59. Roberts T, Cremer J. The application of magnetic resonance imaging to the study of experimental cerebral ischaemia. *Cerebrovascular and brain metabolism reviews*. 1994;6(2):180-210.
60. Oyar O., Gülsoy, U., Tıbbi görüntüleme fiziği. Tıssamat Basım; Ankara, 2003; 39-341.
61. Gray L, MacFall J. Overview of diffusion imaging. *Magnetic resonance imaging clinics of North America*. 1998;6(1):125-38.
62. Erden, G. : Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları, Türk Manyetik Rezonans Derneği, 238-248, 2008.
63. de Figueiredo EH, Borgonovi AF, Doring TM. Basic concepts of MR imaging, diffusion MR imaging, and diffusion tensor imaging. *Magnetic Resonance Imaging Clinics*. 2011;19(1):1-22.
64. Takeda K, Nomura Y, Sakuma H, Tagami T, Okuda Y, Nakagawa T. MR assessment of normal brain development in neonates and infants: comparative study of T1-and diffusion-weighted images. *Journal of computer assisted tomography*. 1997;21(1):1-7.

65. Gonzalez RG, Schaefer PW, Buonanno FS, Schwamm LH, Budzik RF, Rordorf G, et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset. *Radiology*. 1999;210(1):155-62.
66. Balcı P. Pabuşçu Y.(ed) Temel Radyoloji Fiziği. 2. baskı. İzmir; 2008; 165-8.
67. Wenkel E, Geppert C, Schulz-Wendtland R, Uder M, Kiefer B, Bautz W, et al. Diffusion weighted imaging in breast MRI: comparison of two different pulse sequences. *Academic radiology*. 2007;14(9):1077-83.
68. Pereira FPA, Martins G, Figueiredo E, Domingues MNA, Domingues RC, da Fonseca LMB, et al. Assessment of breast lesions with diffusion-weighted MRI: comparing the use of different b values. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(4):1030-5.
69. Peters NH, Vincken KL, van den Bosch MA, Luijten PR, Mali WPTM, Bartels LW. Quantitative diffusion weighted imaging for differentiation of benign and malignant breast lesions: the influence of the choice of b-values. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2010;31(5):1100-5.
70. Hirano M, Satake H, Ishigaki S, Ikeda M, Kawai H, Naganawa S. Diffusion-weighted imaging of breast masses: comparison of diagnostic performance using various apparent diffusion coefficient parameters. *American Journal of Roentgenology*. 2012;198(3):717-22.
71. Bammer R. Basic principles of diffusion-weighted imaging. *European journal of radiology*. 2003;45(3):169-84.
72. Bydder G, Rutherford M, Cowan F. Diffusion-weighted imaging in neonates. *Child's Nervous System*. 2001;17(4-5):190-4.
73. Edelman R., Zlatkin M.B., Hesselink J.R., Clinical magnetic resonance imaging. 2nd edition. Philadelphia: WB Saunders Company, 1996; 3-379.
74. Buxton, R.B., Frank, L.R., Prasad, V. Principles of diffusion and perfusion MRI. Edelman RR, Zlatkin MB, Hesselink JR. (Ed). *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. I, WB Saunders, Philadelphia;1996; 233–270.
75. Bammer R, Liu C, Po J, Moseley M. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Edelman, Hesselink, Zlatkin, Cruess *Clinical magnetic resonance imaging*, 3rd ed, Philadelphia, Saunders Elsevier. 2006:288-319.
76. De Crespigny AJ, Marks MP, Enzmann DR, Moseley ME. Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magnetic resonance in medicine*. 1995;33(5):720-8.
77. Dominik Weishaupt, Victor D. Köchli, Borut Marincek Editors, How does MRI Works? An Introduction to the Physics and Function of Magnetic Resonance Imaging 2nd edition. 2006; 57-60.
78. Scott W. A. Editor, *Magnetic Resonance Imaging of Brain and Spine* 4th Edition, Lippincott Williams&Wilkins, Wolters Kluwer Business. 2009; 501-508.
79. Mortani T., Ekholm S, Westesson P. Editors; *DW imaging of Brain*, Springer Berlin Heidelberg NewYork business. 2005; 11-34.
80. Potter HG, Marks MP, Enzmann DR. Navigated diffusion imaging of normal and ischemic human brain. *Magn reson Med*. 1995; 33-720-728.

81. Tsuruda JS, Chew WM, Moseley ME, Norman D. Diffusion-weighted MR imaging of the brain: value of differentiating between extraaxial cysts and epidermoid tumors. *AJR American journal of roentgenology*. 1990;155(5):1059-65.
82. Oztekin O, Ozan E, Adibelli ZH, Unal G, Abali Y. SSH-EPI diffusion-weighted MR imaging of the spine with low b values: is it useful in differentiating malignant metastatic tumor infiltration from benign fracture edema? *Skeletal radiology*. 2009;38(7):651-8.
83. Takeuchi M, Matsuzaki K, Nishitani H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of endometrial cancer: differentiation from benign endometrial lesions and preoperative assessment of myometrial invasion. *Acta radiologica*. 2009;50(8):947-53.
84. Morita S, Ueno E, Fujimura M, Muraoka M, Takagi K, Fujibayashi M. Feasibility of diffusion-weighted MRI for defining placental invasion. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(3):666-71.
85. Shimizu T, Nishie A, Ro T, Tajima T, Yamaguchi A, Kono S, et al. Prostate cancer detection: the value of performing an MRI before a biopsy. *Acta Radiologica*. 2009;50(9):1080-8.
86. Holzapfel K, Duetsch S, Fauser C, Eiber M, Rummeny EJ, Gaa J. Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *European journal of radiology*. 2009;72(3):381-7.
87. Başara I. Meme lezyonlarında ileri MRG yöntemlerinin tanıya katkısı (Tez). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2010.
88. Sepahdari AR, Aakalu VK, Kapur R, Michals EA, Saran N, French A, et al. MRI of orbital cellulitis and orbital abscess: the role of diffusion-weighted imaging. *American Journal of Roentgenology*. 2009;193(3):W244-W50.
89. Karacan S. Akut pankreatitte difüzyon ağırlıklı MRG; BT ile korelasyon(Tez). Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2011.
90. Paudyal B, Paudyal P, Tsushima Y, Oriuchi N, Amanuma M, Miyazaki M, et al. The role of the ADC value in the characterisation of renal carcinoma by diffusion-weighted MRI. *The British journal of radiology*. 2010;83(988):336-43.
91. Li C, Liu Z-s, Du X-m, He L, Chen J, Wang W, et al. Clinical value of whole-body magnetic resonance diffusion weighted imaging on detection of malignant metastases. *Chinese Medical Sciences Journal*. 2009;24(2):112-6.
92. Yu JS, Kim JH, Chung JJ, Kim KW. Added value of diffusion-weighted imaging in the MRI assessment of perilesional tumor recurrence after chemoembolization of hepatocellular carcinomas. *Journal of Magnetic Resonance Imaging: An Official Journal of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. 2009;30(1):153-60.
93. Li S, Xue H-D, Sun F, Jin Z-Y. Feasibility and clinical value of whole body diffusion weighted magnetic resonance imaging in detection of bone metastases. *Zhongguo yi xue ke xue yuan xue bao Acta Academiae Medicinae Sinicae*. 2009;31(2):192-9.

94. Laissy J, Serfaty J, Messika-Zeitoun D, Ribet A, Chillon S, Steg P, et al. Cardiac diffusion MRI of recent and chronic myocardial infarction: preliminary results. *Journal de radiologie*. 2009;90(4):481-4.
95. Göçmen E.B. parotis kitlelerinde ileri görüntüleme (Tez). Manisa : Celal bayar Üniversitesi, 2010.
96. Oto A, Zhu F, Kulkarni K, Karczmar GS, Turner JR, Rubin D. Evaluation of diffusion-weighted MR imaging for detection of bowel inflammation in patients with Crohn's disease. *Academic radiology*. 2009;16(5):597-603.
97. Hakyemez B, Yildiz H, Ergin N, Uysal S, Parlak M. FLAIR and DWI MR in differentiating epidermoid cyst from arachnoid cysts. *Tani Girisim Radyol* 2003; 9: 418-426.
98. Ozdemir O, Sari ME, Kalkan D, Koc EM, Ozdemir S, Atalay CR. Comprasion of ovarian stromal blood flow measured by color Doppler ultrasonography in polycystic ovary syndrome patients and healthy women with ultrasonographic evidence of polycystic. *Gynecological Endocrinology*. 2015;31(4):322-6.
99. Fox R, Corrigan E, Thomas PA, Hull MG. The diagnosis of polycystic ovaries in women with oligo-amenorrhoea: predictive power of endocrine tests. *Clinical endocrinology*. 1991;34(2):127-31.
100. Mitchell DG, Geftter WB, Spritzer CE, Blasco L, Nulson J, Livolsi V, et al. Polycystic ovaries: MR imaging. *Radiology*. 1986;160(2):425-9.
101. Kimura I, Togashi K, Kawakami S, Nakano Y, Takakura K, Mori T, et al. Polycystic ovaries: implications of diagnosis with MR imaging. *Radiology*. 1996;201(2):549-52.
102. Barber TM, Alvey C, Greenslade T, Gooding M, Barber D, Smith R, et al. Patterns of ovarian morphology in polycystic ovary syndrome: a study utilising magnetic resonance imaging. *European radiology*. 2010;20(5):1207-13.
103. M. Deveer, R. Deveer, N. Çullu, O. Yeniceri, A. K. Sivrio. The added value of diffusion-weighted MRI in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a preliminary study. *European Society of Radiology. ECR 2016. B-1326*.
104. I. Ikushima, K. Yonenaga, Y. Iryo; Miyakonojo/JP. Total and stromal ovarian volume in diagnosis of polycystic ovary syndrome: a study utilizing isotropic MR imaging with 3D-FSE-cube. *European Society of Radiology. ECR 2012. c-0078ç*.
105. Inci E, Kilickesmez O, Hocaoglu E, Aydin S, Bayramoglu S, Cimilli T. Utility of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of acute appendicitis. *European radiology*. 2011;21(4):768-75.
106. Avcu S, Çetin FA, Arslan H, Kemik Ö, Dülger AC. The value of diffusion-weighted imaging and apparent diffusion coefficient quantification in the diagnosis of perforated and nonperforated appendicitis. *Diagnostic and Interventional Radiology*. 2013;19(2):106.
107. Bayraktutan Ü, Oral A, Kantarci M, Demir M, Ogul H, Yalcin A, et al. Diagnostic performance of diffusion-weighted MR imaging in detecting acute appendicitis in children: Comparison with conventional MRI and surgical findings. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2014;39(6):1518-24.

108. Yoo RY, Sirlin CB, Gottschalk M, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome: a pilot study. *Fertility and sterility*. 2005;84(4):985-95.
109. Brown M, Park AS, Shayya RF, Wolfson T, Su HI, Chang RJ. Ovarian imaging by magnetic resonance in adolescent girls with polycystic ovary syndrome and age-matched controls. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2013;38(3):689-93.
110. Chen Y, Yang D, Li L, Chen X. The role of ovarian volume as a diagnostic criterion for Chinese adolescents with polycystic ovary syndrome. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*. 2008;21(6):347-50.

